

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

***APECTAREA CARDIACĂ DREAPTĂ ÎN  
TUMORI NEUROENDOCRINE, O PROVOCARE  
MAJORĂ- DE LA CONCEPT LA ABORDARE  
MULTIDISCIPLINARĂ***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. CĂTĂLINA POIANĂ**

**Student-doctorand:**

**ILEANA NIȚU**

**ANUL 2024**

## Cuprins

<b>1.</b>	<b>Stadiul actual al cunoașterii .....</b>	<b>pagina 3</b>
<b>2.</b>	<b>Contribuția personală.....</b>	<b>pagina 6</b>
<b>2.1.</b>	<b>Ipoteza de lucru și obiective generale.....</b>	<b>pagina 6</b>
<b>2.2</b>	<b>Scopul.....</b>	<b>pagina 6</b>
<b>2.3</b>	<b>Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>pagina 6</b>
<b>2.4</b>	<b>Rezultate.....</b>	<b>pagina 7</b>
<b>2.5.</b>	<b>Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>pagina 12</b>
<b>2.5.1.</b>	<b>Concluzii.....</b>	<b>pagina 12</b>
<b>2.5.2.</b>	<b>Contribuții personale.....</b>	<b>pagina 13</b>
	<b>Bibliografie.....</b>	<b>pagina 15</b>
	<b>Lista de lucrări.....</b>	<b>pagina 18</b>

## 1. Stadiul actual al cunoașterii

Fibroza miocardică este o complicație notabilă a bolii carcinoide, cel mai adesea asociată cu tumori de intestin subțire, apendiculare și la nivelul colonului proximal. Fibroza endocardică reprezintă o preocupare majoră, conducând la creșterea morbidității și mortalității acestor pacienți. Complicația apare la circa 20-70% dintre pacienții cu tumori carcinoide metastatice și se caracterizează prin proliferarea de leziuni tip plăci fibrotice subendoteliale, ca rezultat al activării miofibroblastelor și depozitării de matrice extracelulară în special la nivelul cavităților drepte [1].

Astăzi, în condițiile dezvoltării Cardio-Oncologiei și creșterii morbimortalității cardiovasculare în rândul pacienților cu patologie tumorală, managementul acestora implică o echipă multidisciplinară, într-un centru specializat pentru tumori neuroendocrine. Echipa trebuie să se compună din cardiolog, chirurg, anestezist, gastroenterolog și oncolog, specialități esențiale pentru abordarea pacienților cu boală cardiacă carcinoidă [1,2].

Recent, există studii care atestă că îndrumarea precoce către serviciul de chirurgie cardiacă (așa cum s-a întâmplat în ultimele două decade), precum și criteriile mai riguroase de selecție a pacienților bazate pe imagistică prin rezonanță magnetică, tehnici ecocardiografice tip speckle tracking, CT cardiac, ar prelungi supraviețuirea pacienților cu carcinoid cardiac [3].

În ciuda tendinței de scădere a mortalității precoce postoperator în ultima decadă, totuși există factori cu valoare prognostică negativă, care inhibă reversremodelarea cordului drept postprocedural, cum ar fi o valoare scăzută a strain-ului longitudinal al ventriculului drept, vitezițe sistolice reduse la nivelul peretelui liber ventricular drept, NT-proBNP seric și acid 5- hidroxiindolacetic cu nivel seric crescut, lărgirea complexelor QRS peste 150 milisecunde, volumul telediastolic peste 150 ml/m<sup>2</sup> decelat prin rezonanță magnetică [4,5].

Principalul mijloc de diagnostic imagistic al bolii cardiace carcinoide și de excludere al altor cauze de insuficiență cardiacă dreaptă este reprezentat de ecocardiografie din examinare transtoracică sau transesofagiană. Ecocardiografia transtoracică ar trebui efectuată la toți pacienții cu sindrom carcinoid, în special cei cu valori crescute de NT-proBNP sau acid 5- hidroxiindolacetic. Pentru pacienții cu boală

cardiacă deja cunoscută examinarea trebuie repetată ori de câte ori apare o modificare a statusului clinic. La cei stabili cu afectare cardiacă o data la trei sau șase luni în funcție de severitate [2,3].

Tipic, pacienții prezintă dilatare atrială și ventriculară dreaptă în până la 90% din cazuri, tulburare de cinetică la nivelul septului interventricular (50%). Creșterea presiunii ventriculare drepte și dilatarea atriului drept conduc la deschiderea foramen ovale patent în cazuri severe de boală carcinoidă. Modificările cel mai frecvent întâlnite la nivelul aparatului subvalvular sunt îngroșarea și scurtarea cordajelor tendinoase, restricție de mișcare a cuspelor, determinând coaptare incompletă și regurgitare valvulară moderat-severă. Secțiunile cel mai des utilizate pentru vizualizarea valvei tricuspide sunt parasternal ax lung modificat pentru cavitățile drepte, parasternal ax scurt la baza marilor vase, apical patru camera, subcostal ax lung, iar valve pulmonară este evaluată cel mai bine în parasternal ax lung, parasternal ax scurt și subcostal ax scurt. Anvelopa Doppler continuu de regurgitare tricuspidană prezintă caracteristic formă ascuțită cu atingerea precoce a vitezei maxime și declin rapid. Valva pulmonară poate fi, de asemenea, îngroșată și retractată, cu regurgitare și rareori stenoză pulmonară (de obicei severitatea afectării pulmonare este subestimată la evaluarea inițială). Interesant, calcificările valvulare sunt rare și pot fi considerate un contraargument al bolii carcinoide, pledând mai degrabă pentru afectare valvulară organic degenerativă sau reumatismală. Funcția și dimensiunea ventriculului drept pot fi apreciate mai bine prin ecocardiografie transesofagiană tridimensională [5,6,7].

Ventriculul drept, cunoscut prin forma sa complexă, neatribuită vreunei figure geometrice, poate fi vizualizat cel mai bine din secțiuni apicale sau parasternale. Modificarea secțiunii apical patru camere cu centrare la nivelul ventriculului drept permite vizualizarea mișcării paradoxale a septului interventricular în condiții de suprasarcină de volum a cavităților drepte. Calcularea fracției de ejeție ventriculare drepte bazată pe ecocardiografie bidimensională nu este recomandată. Se apreciază vizual dimensiunea ventriculului drept, ca fiind egal cu două treimi din diametrul ventricular stâng în secțiune apical patru camera; ventriculul stâng formează apexul și este rotund în secțiuni ax scurt pe toată durata ciclului cardiac. Orice abatere de la această regulă poate sugera dilatare de ventricul drept, dar acest lucru necesită examinare atentă pe secțiuni multiple deoarece dimensiunea ventriculului drept variază cu unghiul de înclinare a planului [8,9].

Analiza tridimensională presupune o tehnică elaborată și este dificilă în contextul existenței trabeculelor preoeminente, în special în cazul ventriculului drept hipertrofiat. Recomandarea este de a trasa conturul endocardic prin evitarea trabeculațiilor pentru a crește reproductibilitatea. O altă problemă care se ridică este definirea telesistolei. Datorită contracțiilor asincrone dintre infundibul și sinus, intervalul de timp pentru atingerea ariei minime este diferit în funcție de regiune. Se aplică intervalul sistolic și analiza frame-by-frame pentru a măsura cu acuratețe diametrul telesistolic, pornind de la presupunerea unei forme eliptice. Conturul endocardului ventricular drept este trasat din secțiuni paralele de ax scurt, aria fiecărui contur fiind înmulțită cu distanța interplanară pentru a obține volumul fiecărei regiuni, suma lor fiind volumul ventricular drept. Atât în ecocardiografie cât și în rezonanță magnetică este necesară trasarea unor secțiuni ortogonale la ax scurt pentru a delimita apexul și baza [10,11,12].

O alternativă la achiziția volumetrică tridimensională este utilizarea secțiunilor multiple bidimensionale prin procesare offline. Trasarea automată a marginilor endocardice poate fi perturbată de artefacte, trabeculații excesive, astfel încât se folosește o metodă semiautomată reproductibilă variantei tridimensionale [13].

Ghidul Societății Americane de Ecocardiografie stipulează utilizarea parametrilor surogat bazați pe secțiuni bidimensionale pentru estimarea funcției globale ventriculare drepte. Analiza presupune secțiune apical patru camere cu pattern contractil longitudinal preponderent la nivelul ventriculului drept, excluzând practic stratul mijlociu circumferențial al ventriculului stâng. Parametrii cel mai des folosiți sunt rata de schimbare a ariei și mișcarea planului inelului tricuspidian în sistolă [14,15].

## **2. Contribuția personală**

### **2.1 Ipoteza de lucru și obiective generale**

Pornind de la aceste premise și de la incidența relativ crescută a bolii cardiace carcinoide de 20-50% în rândul pacienților cu sindrom carcinoid, precum și de la faptul că există date limitate la această oră în literatura de specialitate, aș argumenta alegerea temei ca necesitatea constituirii unor modele predictive de afectare cardiacă subclinică în strânsă legătură cu evoluția bolii de bază reflectată prin nivelul biomarkerilor specifici la pacienți cu sindrom carcinoid fără localizarea tumorii primitive, respectiv cu tumoră localizată și extirpată, precum și la cei cu multiple determinări secundare asociate, având ca scop reconsiderarea atitudinii terapeutice, monitorizarea prudentă în cazuri selectate și referirea către centru specializat atunci când criteriile se încadrează la risc crescut, precum și accesul către serviciul de chirurgie cardiacă în timp util.

### **2.2 Scopul**

Scopul studiului este acela de a identifica parametrii biochimici și ecocardiografici care să prezică instalarea disfuncției cardiace subclinice și progresia către boală cardiacă carcinoasă la pacienții cu sindrom carcinoid, justificând astfel o monitorizare mai atentă în cazuri selectate și un management terapeutic multidisciplinar riguros.

### **2.3 Metodologia generală a cercetării**

Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Institutului Național de Endocrinologie "C. I. Parhon" București.

Au fost analizați în total 64 de pacienți (40 de sex feminin și 24 de sex masculin), cu vârsta cuprinsă în intervalul 35-90 de ani, internați în cadrul Secției Endocrinologie I (Patologie Hipofizară și Neuroendocrină) a Institutului Național de Endocrinologie "C. I. Parhon", cu sindrom carcinoid confirmat prin dozare de biomarkeri specifici (cromogranina A, serotonina, acid 5-hidroxiindolacetic urinar, enolaza neuron-specifică), pe baza metodelor imagistice (CT toraco-abdomino-

pelvin), PET-scan, Octreoscan, ecoendoscopie, aflați sub tratament cu analogi de somatostatina.

Perioada de monitorizare a acestor pacienți în cadrul studiului s-a desfășurat în intervalul Octombrie 2017- Iunie 2021. Acești pacienți cu sindrom carcinoid documentat au fost ulterior comparați cu un lot de 60 de subiecți sănătoși (fara antecedente personale patologice), similar ca repartiție pe sexe și grupe de vârstă. Criteriile de excludere în studiu au fost aceleași atât pentru lotul de pacienți, cât și pentru lotul-control.

Pentru a certifica faptul că pacienții nu au criterii de excludere am efectuat următoarele: evaluarea clinică bazată pe anamneză, istoric familial de boală cardiovasculară prematură, examen fizic, calcularea riscului SCORE 2, determinarea presiunii arteriale la ambele brațe, calcularea indicelui gleznă-braț, electrocardiograma standard în 12 derivații, determinarea creatininei, ureei, ionogramei serice, ecocardiografie transtoracică.

Pentru toți acești pacienți incluși în studiu au fost efectuate dozarea de biomarkeri specifici în cadrul Laboratorului central al Institutului Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”: cromogranina A, serotonină, acid 5- hidroxiindolacetic urinar, enolaza neuron-specifică, NT-proBNP seric, nivelul acestor markeri fiind monitorizat în dinamică pe întreaga perioadă de 36 luni (cu două valori considerate reper la distanță de minimum 12 luni).

Pentru toți pacienții incluși în studiu s-a efectuat, de asemenea, screening ecocardiografic în mod bidimensional (determinări efectuate pe ecograf Vivid T8 General Electric- transductor cu frecvența de 2,5 MHz), utilizând tehnica Doppler tisular, speckle –tracking, Echopac, înregistrări efectuate de un singur operator- medic Specialist Cardiologie, cu instruire în tehnici de Ecocardiografie Specială, în cadrul Cabinetului de Cardiologie din Institutul Național de Endocrinologie "C. I. Parhon ".

Toți pacienții au fost examinați în dinamică, la interval de minimum 6 luni, fiind realizate în total 256 de evaluări ecocardiografice în perioada Octombrie 2017- Iunie 2021.

Datele au fost prelucrate prin analiză statistică IBM SPSS versiunea 29, fiind utilizate analiza de regresie simplă, multinomială și corelație pentru a evalua relația dintre caracteristicile pacienților și parametrii biochimici și ecocardiografici.

## **2.4. Rezultate**

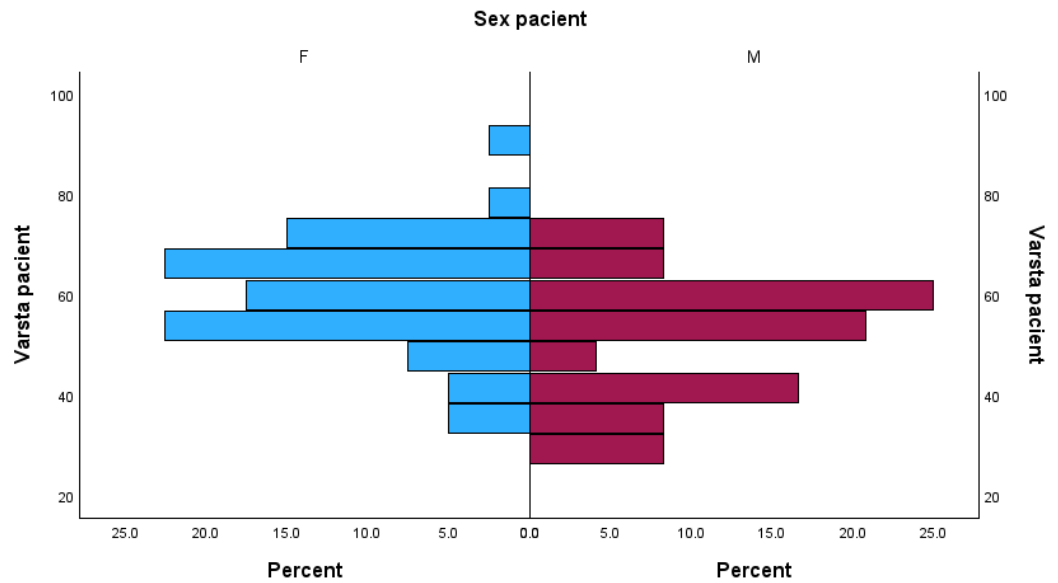


Figura 2.1- Reprezentarea tip piramidă populațională pe grupe de vârstă și sexe

Am înrolat în studiu un total de 64 de pacienți diagnosticați cu tumoră neuroendocrină și sindrom carcinoid- 24 de bărbați (37.5%) și 40 de femei (62.5%). Vârsta medie a pacienților a fost de 56.98 ani (*SD* 12.939). În cazul bărbaților vârsta medie a fost de 51.5 ani (*SD* 12.445), iar pentru femei 60.28 (*SD* 12.226). Reprezentarea grafică sub formă de piramidă populațională a pacienților din lotul de studiu este redată în figura 2.1.

De asemenea, a fost evaluat un lot-control compus din 64 de subiecți sănătoși, cu caracteristici demografice similare cu cohorta de pacienți.

Se remarcă valori medii ale parametrilor ecocardiografici (S mediu, S tricuspidian, GLS VS, GLS VD) mai mici pentru pacienții din lotul de studiu, comparativ cu subiecți sănătoși de aceeași vârstă și sex, aspect ce reflectă contribuția majoră a sindromului carcinoid în generarea disfuncției sistolice subclinice biventriculare- tabelul 2.1.

Tabelul 2.1- Comparatie între media parametrilor ecocardiografici a pacienților cu sindrom carcinoid și subiecților sănătoși

S		S		G		G	
S mediu	S mediu	S tricuspidian	S tricuspidian	G LS VS	G LS VS	G LS VS	G LS VS
pacient	subiect control	pacient	subiect control	pacient	subiect control	pacient	subiect control



ean	M	9	1	14.	2	1	2	1	2
		.9688	3.3672	06	0.77	8.6219	2.2759	8.4844	2.3767
	N	6	6	64	6	6	6	6	6
		4	4		4	4	4	4	4
td.	S	2	1	4.5	1	1	1	1	1.
Deviation		.36689	.02447	25	.688	.17750	.28785	.35602	23431
edian	M	9	1	13.	2	1	2	1	2
		.2500	3.0000	00	0.00	8.9500	2.3500	8.8000	2.4250

De asemenea, în raport cu gradul de diferențiere tumorală, se notează o corelație direct proporțională cu valoarea serică a NT-proBNP, expresie a injuriei miocardice asociate- figura 2.2.

Totodată, prin metode statistice de tip regresie lineară s-au stabilit corelații înalt semnificative statistic între deformarea globală longitudinală biventriculară și gradul de diferențiere tumorală, practic tumorile slab diferențiate induc o reducere semnificativă a parametrilor ecocardiografici de deformare longitudinală (GLS VS, GLS VD) ( $p < 0.001$ )- tabelul 2.2.

Prezența determinărilor secundare hepatice la pacienții cu sindrom carcinoid imprimă valori mai reduse ale deformării globale longitudinale biventriculare, fiind stabilită o corelație foarte strânsă, înalt semnificativă statistic ( $p < 0.001$ )- tabelul 2.3.

Utilizând regresie multiplă, s-a demonstrat că există corelații pozitive complexe între valoarea NT-proBNP seric, nivelul urinar de 5-HIAA și valoarea serotoninei serice, cu înaltă semnificație statistică ( $p < 0.001$ )-tabelul 2.4.

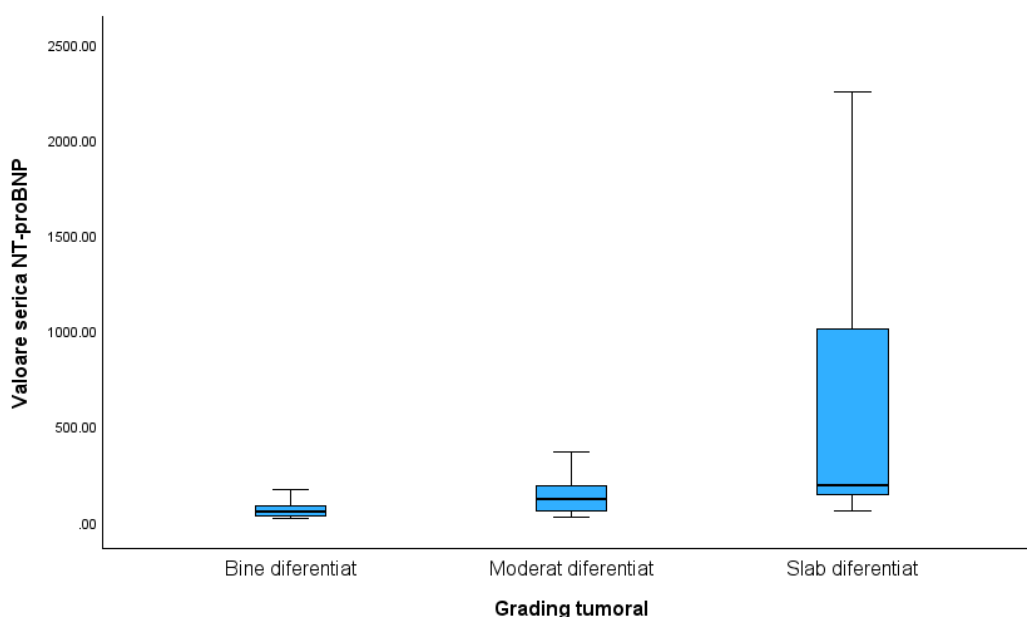


Figura 2.2- Corelația NT -proBNP seric- Grading tumoral

Tabelul 2.2- Corelația GLS VS- GLS VD- Grading tumoral

		<b>Correlations</b>		
		Grading tumoral	GL S VS	GL S VD
Grading tumoral	Pearson Correlation	1	-.725**	-.671**
	Sig. (2-tailed)		<.001	<.001
	N	64	64	64
GLS VS	Pearson Correlation	-.725**	1	.990**
	Sig. (2-tailed)	<.001		<.001
	N	64	64	64
GLS VD	Pearson Correlation	-.671**	.990**	1
	Sig. (2-tailed)	<.001	<.001	
	N	64	64	64

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabelul 2.3- Corelația GLS VS- GLS VD- Determinări secundare hepatice

		<b>Correlations</b>	
		GL S VD	Determinări secundare hepatice
Pearson Correlation	GLS VD	1.000	-.476
	Determinări secundare hepatice	-.476	1.000
Sig. (1-tailed)	GLS VD	.	<.001
	Determinări secundare hepatice	.000	.
N	GLS VD	64	64
	Determinări secundare hepatice	64	64

Tabelul 2.4- Corelații multiple

		Valoare serica	Valoare serica NT-proBNP	Nivel 5-HIAA	Nivel seric serotoninina
Pearson Correlation	Valoare serica NT-proBNP		1.000	.225	.897
	Nivel 5-HIAA		.225	1.000	.200
	Nivel seric serotoninina		.897	.200	1.000
Sig. (1-tailed)	Valoare serica NT-proBNP		.	.037	<.001
	Nivel 5-HIAA		.037	.	.057
	Nivel seric serotoninina		.000	.057	.
N	Valoare serica NT-proBNP		64	64	64
	Nivel 5-HIAA		64	64	64
	Nivel seric serotoninina		64	64	64

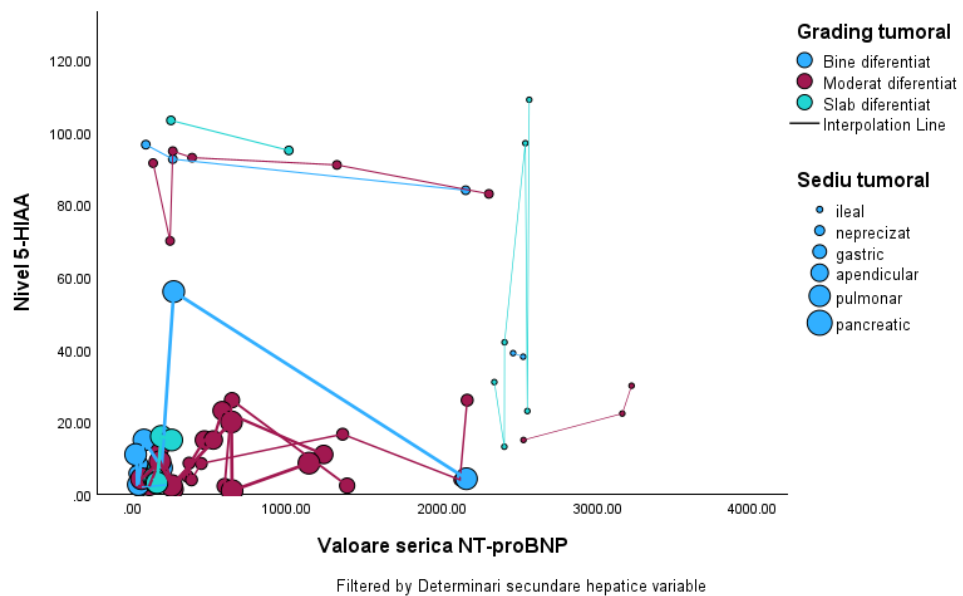


Figura 2.3- Corelație multiplă NT-proBNP seric- 5-HIAA urinar- Grading tumoral- Sediul tumoral

O corelație strânsă pozitivă se poate, de asemenea, remarca între nivelul urinar de 5-HIAA, valoarea NT-proBNP seric, gradul de diferențiere tumorală

scăzut și prezența unei tumori cu sediu ileal, având ca filtru existența determinărilor secundare hepatice, așa cum reiese din figura 2.3.

Sumarizând, în lucrarea de față, valoarea medie a NT-proBNP seric, deformarea globală longitudinală biventriculară, velocitățile sistolice (medie pentru ventriculul stâng, respectiv liberă de la nivelul inelului tricuspidian în cazul ventriculului drept), reprezintă parametrii care s-au corelat cu gradul de diferențiere tumorală redus, prezența determinărilor secundare hepatice, sediul ileal al tumorii primitive, precum și cu biomarkerii neuroendocrini specifici, în speță 5-HIAA urinar și serotonina serică ( $p < 0.001$ ).

Prezența simptomatologiei specifice pentru insuficiență cardiacă (edeme gambiere, dispnee, fatigabilitate), gradul de severitate al regurgitării tricuspidiene asociate sau tratamentul chimioterapic adjuvant, nu au dovedit diferențe semnificative statistic între parametrii ecocardiografici de disfuncție subclinică pentru pacienții din studiu.

## **2.5 Concluzii și contribuții personale**

### **2.5.1 Concluzii**

Lucrarea de față confirmă valori mai reduse ale deformării globale longitudinale biventriculare, precum și ale velocităților sistolice medii pentru ventriculul stâng și libere de la nivelul inelului tricuspidian pentru ventriculul drept măsurate prin tehnica Doppler tisular în cazul pacienților cu sindrom carcinoid comparativ cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă și sex ( $p < 0.001$ ), constituind un argument în favoarea disfuncției sistolice subclinice generată de acțiunea produșilor de degradare tumorală.

Biomarkerul cardiac NT-proBNP este cel mai util în screening-ul pacienților cu diagnostic dovedit de sindrom carcinoid pentru eventuale dovezi clinice de boală cardiacă carcinoidă. Biomarkerii specifici: serotonina, acidul 5-hidroxiindolacetic urinar, cromogranina A, sunt mandatori în ceea ce privește diagnosticul și monitorizarea sindromului carcinoid.

În cadrul acestui studiu am demonstrat că parametrii ecocardiografici care se corelează cel mai bine cu prognosticul rezervat al pacienților pe termen lung sunt : reducerea velocității sistolice la nivelul peretelui liber ventricular drept, creșterea raportului  $E/e'$ , creșterea indicelui de performanță miocardică la nivelul

ventriculului drept; aceste caracteristici au fost asociate cu tumoră primitivă neprecizată și cu prezența determinărilor secundare multiple, în special cu sediu hepatic; de asemenea am demonstrat că valoarea redusă a deformării globale longitudinale a ventriculului drept măsurată prin ecocardiografie bidimensională este un parametru de prognostic negativ la acești pacienți ( $p < .001$ ).

Prezența metastazelor hepatice este un alt element de prognostic nefavorabil, fiind corelată cu afectarea mai frecventă a parametrilor ecocardiografici de ventricul drept și cu valori mai crescute de serotonină și cromogranina A comparativ cu cei fără determinări secundare hepatice ( $p < .001$ ).

Se poate remarca de asemenea, că localizarea ileală a tumorii primitive însoțită de determinări secundare hepatice se asociază mai frecvent cu scăderea mediei velocităților sistolice septală și laterală de la nivelul inelului mitral, scăderea velocității sistolice de la nivelul peretelui liber al ventriculului drept, creșterea raportului E/e' la nivel transtricuspidian și scăderea deformării globale longitudinale biventriculare, sugerând o evoluție mai rezervată a acestor cazuri ( $p < .001$ ).

Referitor la limitele studiului, nu am reușit înrolarea unui număr mare de subiecți care să permită extrapolarea rezultatelor pe loturi largi de pacienți, iar aceștia nu au fost egal repartizați din punct de vedere al clasificării tumoră cu sediu precizat versus tumoră primară neidentificată, dar acest studiu poate fi un punct de plecare pentru eventuale trialuri clinice în viitor. Mergând pe aceleași considerente, nu s-a obținut un număr echitabil de pacienți cu și fără determinări secundare pentru a stabili cu precizie rezultatele.

### **2.5.2 Contribuții personale**

Până la ora actuală, acesta este primul studiu din România care a avut ca scop constituirea unui model predictiv de afectare cardiacă subclinică pornind de la parametri biochimici și ecocardiografici determinați la pacienții cu diagnostic confirmat de sindrom carcinoid în vederea selectării cazurilor cu evoluție rapid-progresivă care necesită monitorizare atentă și îndrumarea în timp util către servicii specializate inclusiv chirurgie cardiacă.

Am publicat în reviste de specialitate un caz clinic de boală cardiacă carcinoidă cu dublă afectare valvulară concomitentă triicuspidiană și pulmonară ce a necesitat

dublă protezare biologică pornind de la o tumoră neuroendocrină de ileon, complicată cu sindrom carcinoid și cu determinări secundare multiple [17], precum și două substudii al actualei lucrări cu privire la screening-ul ecocardiografic și importanța dozării NT-proBNP seric ca marker cu valoare predictivă pozitivă pentru progresia către afectare cardiacă de tip carcinoid [16], [18].

Lucrarea de față a validat criteriile pentru diagnosticul imagistic multimodal incluzând tehnici de ecocardiografie specială propuse de Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară și Societatea Americană de Cardiologie, aliniindu-ne astfel la marile centre de referință de la nivel mondial.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele publicate în literatură, demonstrând astfel acuratețea tehnicii utilizate și claritatea datelor.

În contextul actual, studiul de față rămâne un reper cu impact viitor major, având ca țintă realizarea unui model predictiv de evoluție negativă pe termen mediu și lung a pacienților cu tumori neuroendocrine, pornind de la parametrii biochimici și ecocardiografici, constituind o bază valoroasă pentru noi direcții de cercetare și validare pe loturi mai mari de pacienți.

## Bibliografie

- [1] Knight D.S., Grasso A.E., et al (2015) Accuracy and reproducibility of right ventricular quantification in patients with pressure and volume overload using single-beat three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 363-374
- [2] Adaway J.E., Dobson R., et al (2016) Serum and plasma 5-hydroxyindolacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindolacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 53: 554-560
- [3] Palaniswamy C., Frishman W.H., (2012) Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 20: 167-176
- [4] Moller J.E., Connolly H.M., et al (2003) Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348: 1005-1015
- [5] Dobson R., Burgess M.I., Banks M., et al (2013) The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PloS One* 8: e 73679
- [6] Raja S.G., Bhattacharyya S., et al (2010) Surgery for carcinoid heart disease: current outcomes, concerns and controversies. *Future Cardiol* 6: 647-655
- [7] Rizvi A., Bachman D.P., et al (2015) Analysis of ventricular function by CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 9: 1-12
- [8] Ryan R., Abbara S., et al (2008) Cardiac valve disease: spectrum of findings on cardiac 64- MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 190: W294- W303
- [9] Farese J., Caudron J., et al (2011) Cardiac computed tomography in right-sided carcinoid heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 104: 57-58
- [10] Bernheim A.M., Connolly H.M., et al (2007) Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 49: 439-451
- [11] Pellikka P.A., Tajik A.J., et al (1993) Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 87: 1188-1196
- [12] Elangbam C.S., Job L.E., et al (2008) 5-Hydroxytryptamine (5-HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT2B receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol* 60: 253-262
- [13] Grozinsky-Glasberg S., Grossman A.B., et al (2015) Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment- 'something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 101: 263- 273

[14] Rajamannan N.M., Caplice N., et al (2001) Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis* 10: 827-831

[15] Patel C., Mathur M., et al (2014) Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J* 167: 789-795

[16] **Ileana Nițu**, Ionela Baciuc, Simona Găloiu, Cristina Căpățână, Iulia Florentina Burcea, Daniela Greere, Cătălina Poiană: Clinical Value of NT-proBNP and Performance Myocardial Index as an Echocardiographic Predictor of Early Cardiac Involvement in Patients with Carcinoid Syndrome- *Archives of Clinical and Biomedical Research* 6 (2022): 756-763, ISSN: 2572-9292, DOI :10.26502/acbr.50170286 (Factor de impact 3.1)

[17] **Ileana Nițu**, Iulia Florentina Burcea, Daniela Greere, Adina Croitoru, Cătălina Poiană: Patient with Carcinoid Syndrome and Severe Cardiac Disease with Both Tricuspid and Pulmonary Lesions- *Archives of Clinical and Medical Case Reports* 6 (2022): 562-567, ISSN: 2575-9655, DOI 10.26502/acmcr.96550518 (Factor de impact 3.1)

[18] **Ileana Nițu**, Ionela Baciuc, Simona Găloiu, Iulia Burcea, Cătălina Poiană: Subclinical Echocardiographic Parameters and Biomarker Approach to Characterize the Pathophysiology of Carcinoid Syndrome- *International Internal Medicine Journal* Volume 2, Issue 3 (2024): 1-8, ISSN: 2837-4835, DOI.org/10.33140/IIMJ.02.03.04 (Factor de impact 1.02)

[19] **Ileana Nițu**, Roxana Cristina Rimbaș, Livia Florentina Trașcă, Anca Andronic, Dragoș Vinereanu: New Prognostic Model of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure- Al 55-lea Congres Național de Cardiologie Septembrie 2016, Sinaia,

[20] **Ileana Nițu**: Valoarea examenului ecocardiografic în patologia endocrină- *Curs de Ecografie endocrină Modul 2, Mai 2023, UMF "Carol Davila" București*

[21] **Ileana Nițu**: Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, Septembrie 2022, Sinaia

[22] **Ileana Nițu**: Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- From Concept to Multimodality Imaging Approach- Mai 2022, Workshop, online



[23] **Ileana Nițu:** Povara disfuncției cardiace- vârful iceberg-ului în tumori neuroendocrine- Curs de Endocrino-Cardiologie, Martie 2022, UMF "Carol Davila" București

[24] **Ileana Nițu:** Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- Al 60-lea Congres Național de Cardiologie, Septembrie 2021, online

## LISTA DE LUCRĂRI

### I Articole publicate

1. **Ileana Nițu**, Ionela Baci, Simona Găloiu, Cristina Căpățână, Iulia Florentina Burcea, Daniela Greere, Cătălina Poiană: Clinical Value of NT-proBNP and Performance Myocardial Index as an Echocardiographic Predictor of Early Cardiac Involvement in Patients with Carcinoid Syndrome- Archives of Clinical and Biomedical Research 6 (2022): 756-763, ISSN: 2572-9292, DOI :10.26502/acbr.50170286 (Factor de impact 3.1)

2. **Ileana Nițu**, Iulia Florentina Burcea, Daniela Greere, Adina Croitoru, Cătălina Poiană: Patient with Carcinoid Syndrome and Severe Cardiac Disease with Both Tricuspid and Pulmonary Lesions- Archives of Clinical and Medical Case Reports 6 (2022): 562-567, ISSN: 2575-9655, DOI 10.26502/acmcr.96550518 (Factor de impact 3.1)

3. **Ileana Nițu**, Ionela Baci, Simona Găloiu, Iulia Burcea, Cătălina Poiană: Subclinical Echocardiographic Parameters and Biomarker Approach to Characterize the Pathophysiology of Carcinoid Syndrome- International Internal Medicine Journal Volume 2, Issue 3 (2024): 1-8, ISSN: 2837-4835, DOI.org/10.33140/IIMJ.02.03.04 (Factor de impact 1.02)

### II Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale

1. **Ileana Nițu**, Roxana Cristina Rimbaș, Livia Florentina Trașcă, Anca Andronic, Dragoș Vinereanu: New Prognostic Model of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure- Al 55-lea Congres Național de Cardiologie Septembrie 2016, Sinaia,

2. **Ileana Nițu**: Valoarea examenului ecocardiografic în patologia endocrină- Curs de Ecografie endocrină Modul 2, Mai 2023, UMF "Carol Davila" București

3. **Ileana Nițu**: Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, Septembrie 2022, Sinaia

4. **Ileana Nițu:** Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- From Concept to Multimodality Imaging Approach- Mai 2022, Workshop, online
5. **Ileana Nițu:** Povara disfuncției cardiace- vârful iceberg-ului în tumori neuroendocrine- Curs de Endocrino-Cardiologie, Martie 2022, UMF "Carol Davila" București
6. **Ileana Nițu:** Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- Al 60-lea Congres Național de Cardiologie, Septembrie 2021, online
7. **Ileana Nițu:** Riscul cardiovascular la menopauză- Forumul pentru sănătatea femeii, Octombrie 2021, online
8. **Ileana Nițu:** Povara disfuncției cardiace- vârful iceberg-ului în tumori neuroendocrine- Workshop Tumori Neuroendocrine, Aprilie 2021, online
9. **Ileana Nițu:** Abordarea terapeutică multidisciplinară a unui caz complex de insuficiență cardiacă dreaptă și sindrom carcinoid- Webinar, Aprilie 2021
10. **Ileana Nițu:** Boala cardiacă carcinoidă- o entitate subdiagnosticată- A IX- a Conferință a Colegiului Medicilor din Municipiul București, Aprilie 2021, online
11. **Ileana Nițu:** Carcinoid Heart Disease- a Rare Cause of Acquired Right-Sided Valvular Dysfunction- Curs de Endocrino-Cardiologie, Martie 2021, UMF "Carol Davila" București
12. Vlad George Rădulescu, Anda Dumitrașcu, **Ileana Nițu**, Daniela Alexandrescu, Corin Badiu: A case of relapse of Graves ophthalmopathy due to an ophthalmic herpes zoster infection in a thyroidectomized patient with multiple comorbidities- JCEM Case Reports, 2024, Jan; 2 (Suppl 1): luad146.062, DOI: 10.1210/jcemcr/luad146.062, PMID: PMC10784899
13. Raluca Trifănescu, Iustin-Daniel Toma, Maria-Alexandra Mohora, Ileana Popescu, **Ileana Nițu**, Cătălina Poiană: Unexpected cause of hypertension associated with hypokalemia- ECE 2023, Adrenal and Cardiovascular Endocrinology, Endocrine Abstracts 90 P554, DOI: 10.1530/endoabs.90.P554
14. Diandra Carmen Giuca, Cristina Constantin Vere, **Ileana Nițu**, Cristina Căpățână, Ionela Baci, Iulia Florentina Burcea, Nicoleta Baculescu, Șerban Radian, Simona Andreea Găloiu, Raluca Trifănescu, Cătălina Poiană: Echocardiographic features in patients with prolactinoma long-term treated with

dopamine agonists- ECE (2023), Pituitary and Neuroendocrinology, Endocrine Abstracts (2023) 90EP851, DOI:10.1530/endoabs.90.EP851

**15.** Iustin-Daniel Toma, Raluca Trifănescu, Maria-Alexandra Mohora, Ionela Baci, Nicoleta Baculescu, Iulia Florentina Burcea, Cristina Căpățână, Roxana Dusceac, Simona Andreea Găloiu, Dan Alexandru Niculescu, **Ileana Nițu**, Șerban Radian, Cătălina Poiană: Vitamin D status and cardiovascular risk in a cohort of acromegalic patients- ECE2023, Pituitary and Neuroendocrinology, Endocrine Abstracts (2023) 90EP741, DOI: 10.1530/endoabs.90.EP741

**16.** Raluca Trifănescu, Iustin-Daniel Toma, Maria-Alexandra Mohora, Marioara Cristina Corneci, **Ileana Nițu**, Nicoleta Baloșeanu, Suzana Vlădoiu, Sorina Schipor, Anda Dumitrașcu, Cătălina Poiană: Concomitant Graves' disease with COVID-19 infection- ECE (2022), Thyroid, Endocrine Abstracts (2022) 81P743, DOI: 10.1530/endoabs.81.P743

**17.** Alexandru Morea, Diana Lambrinoc, **Ileana Nițu**, Ionela Florina Baci, Cătălina Poiană: Assessing quality of life and cardio-vascular risk in patients with acromegaly: A single tertiary center case series- ECE2021, Pituitary and Neuroendocrinology, Endocrine Abstracts (2021) 73 AEP539, DOI:10.1530/endoabs.73.AEP539

**18.** Mara Băetu, Cristina Olariu, **Ileana Nițu**, Gabriel Moldoveanu, Cristina Corneci, Corin Badiu: Side-effects of calcitonin stimulation tests with calcium gluconate- ECE (2021), Thyroid, Endocrine Abstracts (2021) 73AEP672, DOI:10.1530/endoabs.73.AEP672

**19.** Cătălina Poiană, **Ileana Nițu**, Ionela Baci: Severe Carcinoid Cardiac Disease In A Young Patient With Neuroendocrine Tumor Of Unknown Origin- Al 18-lea Congres European de Endocrinologie, Mai 2016, Germania, ECE 2016, Neuroendocrinology, Endocrine Abstracts (2016) 41 EP748, DOI: 10.1530/endoabs.41.EP748

**20.** Livia Florentina Trașcă, Roxana Cristina Rimbaș, **Ileana Nițu**, Simona Ionela Călin, Andreea Velcea, Anca Andreea Andronic, Dragoș Vinereanu: The Impact of Glycemic Variability on Mortality in Patients with Diabetes Hospitalised with Acute Heart Failure- Circulation, 2016; 134: A13086