

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ
ÎN
CIROZA HEPATICĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand: Crina Roman

Conducător științific: Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea

**Cluj-Napoca
2011**

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. Introducere	19
2. Definiție	20
3. Epidemiologie și prevalență	22
4. Morfopatologie	24
5. Fiziopatologie	26
6. Tablou clinic	32
7. Diagnostic	34
8. Prognostic	40
9. Tratament	41
10. Transplantul hepatic	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	47
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	50
3. Studiul 1 – Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică, determinată prin screening ecocardiografic	52
3.1. Introducere	52
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	54
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate	64
3.5. Discuții	94
3.6. Concluzii	104
4. Studiul 2 – Rolul endotelinei ET 1-21 ca factor prognostic și patogenetic în hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică	105
4.1. Introducere	105
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	106
4.3. Material și metodă	106
4.4. Rezultate	116
4.5. Discuții	136
4.6. Concluzii	142
7. Concluzii generale (sinteză)	143
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	145
REFERINȚE	147

Cuvinte cheie: ciroza hepatică, hipertensiune arterială pulmonară, prevalență, endotelina 1-21, ecocardiografie transtoracică Doppler.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cirozei hepatice este o entitate încă incomplet cunoscută, dificil de tratat și adesea asociată cu un prognostic rezervat.

Hipertensiunea portopulmonară este definită ca hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) asociată hipertensiunii portale, cu sau fără boală hepatică. Afecțiunile hepatice și ale sistemului port pot afecta plămâni, deoarece ficatul fiind situat în serie între sistemul port și plămâni permite metaboliților să ajungă în sistemul vascular pulmonar înainte de a perfuza alte organe, astfel că endoteliul pulmonar poate fi lezat direct de către aceste substanțe. Aceasta poate explica frecvența anomaliilor vasculare pulmonare întâlnite la bolnavii cu ciroză hepatică dintre care sindromul hepatopulmonar, care se caracterizează prin dilatații vasculare intrapulmonare, și hipertensiunea portopulmonară, în care rezistența vasculară pulmonară este crescută. Aceste două sindroame se caracterizează prin remodelare microvasculară pulmonară distinctă cu localizare anatomică diferită la nivelul microcirculației pulmonare, reflectând astfel aspecte anormale ale angiogenezei modulate de axa porto-hepatopulmonară.

Este surprinzător faptul că hipertensiunea portală reprezintă un factor de risc pentru hipertensiunea arterială pulmonară, deoarece la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică se întâlnește o rezistență vasculară pulmonară scăzută explicată prin prezența sindromului hiperkinetic. Nu se cunoaște exact mecanismul fiziopatologic care stă la originea hipertensiunii portopulmonare, dar se presupune că există mai multe mecanisme care se asociază în diferite grade cum ar fi: angiogeneza anormală, existența unui teren genetic, inflamația și acțiunea unor neurohormoni. În ultimul timp s-a acordat o atenție deosebită disfuncției endoteliale, evaluată prin creșterea nivelului seric al endotelinei 1-21, care este implicată în patogeneza și severitatea hipertensiunii pulmonare apărute la bolnavii cu ciroză hepatică, dar importanța sa în contextul altor modificări fiziopatologice nefiind încă clar definită.

Cauza cea mai frecventă de hipertensiune portală este ciroza hepatică, doar o mică parte din pacienți având o altă etiologie a acestei afecțiuni.

În funcție de criteriile utilizate pentru evaluare, prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică este raportată în literatură ca fiind de aprox. 2 – 5%, în timp ce în centrele de transplant hepatic prevalența este de 8,5%, iar la pacienții cu ascită refractară de 16,1%.

Diagnosticul hipertensiunii portopulmonare se bazează pe criterii hemodinamice obținute prin cateterism al cordului drept, iar ecocardiografia Doppler transtoracică, fiind o metodă simplă și sensibilă de determinare a presiunii sistolice în artera pulmonară, reprezintă testul screening recomandat de ghidurile recente ca și modalitate de diagnostic inițial în cazul de suspiciune a hipertensiunii portopulmonare. Aceasta este de obicei utilizată pentru excluderea hipertensiunii portopulmonare deoarece are o valoare predictivă negativă de 100%.

Date recente au demonstrat faptul că prognosticul hipertensiunii portopulmonare este determinat în primul rând de prezența și severitatea cirozei hepatice. Riscul de mortalitate este mai mare la acești pacienți decât la cei cu hipertensiune pulmonară idiopatică, chiar dacă aceștia au un debit cardiac crescut și rezistența vasculară pulmonară mai scăzută.

În România există puține studii la ora actuală pe tema hipertensiunii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică. Unul dintre studii a fost realizat în 1985, la Cluj-Napoca, în care s-a analizat prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hepatopatie cronică determinată prin cateterism cardiac, iar un alt studiu, recent, publicat în 2010, realizat la Iași, a analizat disfuncția cardiovasculară la pacienții cu ciroză hepatică.

În partea teoretică se prezintă datele actuale în ceea ce privește hipertensiunea pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică: definiție, epidemiologie și prevalență, fiziopatologie, morfopatologie, tablou clinic, diagnostic, pronostic și tratament.

În partea practică, lucrarea de față și-a propus să analizeze pe de o parte prevalența și parametrii epidemiologici ai hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică, determinată prin ecocardiografie transtoracică Doppler, iar pe de altă parte implicarea endotelinei ET 1-21 în patogeneza hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cirozei hepatice și de asemenea aprecierea rolului prognostic la acești pacienți.

1. Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică, determinată prin screening ecocardiografic

Ipoteza de lucru: Lucrarea de față și-a propus să realizeze următoarele obiective:

1. Determinarea prevalenței hipertensiunii arteriale pulmonare prin screening ecocardiografic la pacienții cu ciroză hepatică.
2. Evaluarea relațiilor între severitatea cirozei hepatice și hipertensiunea arterială pulmonară.
3. Determinarea caracteristicilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune arterială pulmonară.

Studiul folosit în lucrarea de față a fost unul de tip descriptiv, observațional; domeniul cercetării științifice a fost descrierea unui fenomen de sănătate.

Material și metodă: S-au luat în studiu 116 pacienți (70 bărbați) cu vârsta medie de $57,70 \pm 10,78$ ani, diagnosticați cu ciroză hepatică la Clinica Medicală III, în perioada ianuarie 2007 – decembrie 2008. 44% din pacienți (51 pacienți) au avut ciroză hepatică etanolică și 34% ciroză hepatică virală C (39 pacienți). 73,29% din pacienți (85 pacienți) s-au încadrat în clasa Child-Pugh A. Tuturor pacienților cu ciroză hepatică li s-a evaluat prezența hipertensiunii arteriale pulmonare prin: examen clinic complet, electrocardiografie (ECG), radiografie toracică și ecocardiografie Doppler la Spitalul Clinic de Recuperare – secția cardiologie. Ecocardiografic s-a utilizat doar un parametru - presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) - pentru depistarea hipertensiunii pulmonare, iar o valoare a PAPs ≥ 30 mmHg a fost considerată sugestivă pentru diagnosticul de hipertensiune pulmonară. Gradul HAP s-a clasificat în funcție de PAPs astfel: HAP ușoară = **30 – 44 mmHg**; HAP medie = **45 – 70 mmHg**; HAP severă > **70 mmHg**. Au fost excluse alte cauze de hipertensiune pulmonară.

Din lotul inițial un număr de 4 pacienți au fost excluși deoarece prezentau: cardiomiopatie dilatativă (2 pacienți), proteză mecanică în poziție mitrală (1 pacient), stenoză aortică strânsă (1 pacient). Pe parcursul studiului un pacient cu hipertensiune pulmonară severă a decedat.

Rezultate: Au fost analizați 112 pacienți care au avut date clinice, ECG și ecocardiografice complete. Șaizeci și trei de pacienți au avut PAPs>30 mmHg (56,25%) din care 73% (46 pacienți) au avut hipertensiune pulmonară ușoară (30-44 mmHg) cu o valoare medie a PAPs de 35,73±3,97 mmHg, 25,4% (16 pacienți) au avut hipertensiune pulmonară medie (45-70 mmHg) cu o valoare medie a PAPs de 50,45±6,10 mmHg, și doar 1,6% (1 pacient) a avut hipertensiune pulmonară severă (>70 mmHg), cu o valoare a PAPs de 75 mmHg. 49 pacienți au avut PAPs<30 mmHg (43,75%).

În lotul de pacienți cu HAP, 38 pacienți au fost bărbați (60,32%) și 25 au fost femei (39,68%), din care 28 bărbați (73,68%) și 18 femei (72%) au avut HAP ușoară, 10 bărbați (26,32%) și 6 femei (24%) HAP medie, și 1 femeie (4%) HAP severă. Raportul bărbați: femei a fost de 2,36: 1,02.

Vârsta medie a pacienților cu hipertensiune pulmonară a fost de 59,32±11,34 ani, față de cei fără hipertensiune pulmonară care au avut vârsta medie 55,80±9,05 ani, cu o diferență semnificativă statistic ($p=0,035$).

În ceea ce privește etiologia bolii hepatice, atât în lotul de pacienți cu HAP ușoară cât și în lotul de pacienți cu HAP medie au predominat ciroza hepatică etanolică și ciroza hepatică virală C. În lotul de pacienți fără HAP, 47% din cazuri au avut ciroză hepatică etanolică (23 pacienți), iar 33% ciroza hepatică virală C (16 pacienți). Analiza statistică dintre prezența HAP și etiologia cirozei hepatice a arătat valori semnificative statistic în cazul etiologiei etanolice în relație cu aproape toate celelalte etiologii și apropiate de pragul de semnificație statistică în comparare cu ciroza biliară primitivă ($p=0.043$) și etiologia idiopatică ($p=0.044$). Etiologia etanolică a predominat la nivelul întregului lot de pacienți, dar și în lotul de pacienți cu ciroză hepatică și HAP cele mai multe cazuri au fost etanolice.

Majoritatea pacienților cu ciroză hepatică s-au încadrat în clasa Child-Pugh A atât cei cu HAP cât și cei fără HAP, iar analiza statistică între severitatea bolii hepatice evaluată prin clasa Child-Pugh și severitatea HAP evaluată prin screening ecocardiografic, cât și între severitatea bolii hepatice și prezența sau absența HAP nu a relevat diferențe semnificative statistic ($p>0,05$).

De asemenea s-a analizat relația între semnele de hipertensiune portală (ecografice și endoscopice) și hipertensiunea arterială pulmonară. Dintre semnele ecografice, s-a analizat doar prezența ascitei, iar dintre semnele endoscopice prezența varicelor esofagiene. Din lotul de pacienți cu ciroză hepatică și HAP, 39 pacienți au prezentat varice esofagiene la endoscopia digestivă superioară (61,90%), și doar 20 pacienți au avut ascită decelată prin ecografie abdominală (31,74%). Analiza statistică efectuată a arătat că prezența ascitei nu influențează apariția HAP dar o poate agrava.

În lotul de pacienți cu ciroză hepatică și HAP, 36,5% din pacienți au avut hipertensiune arterială sistemică (23 pacienți). La analizarea pe subploturi de HAP, hipertensiunea arterială sistemică a fost prezentă în proporții relativ egale (36,95% din pacienții cu ciroză hepatică și HAP ușoară vs 37,5% din pacienții cu ciroză hepatică și HAP medie). La analiza statistică la

loturile HAP în funcție de prezența HTA s-au obținut diferențe semnificative statistic între formele de HAP ușoară ($p=0,035$) și totalul cazurilor de HAP ($p=0,04$) prin comparare cu cazurile fără HAP.

În lotul de pacienți cu ciroză hepatică și HAP, 12,7% din pacienți au avut diabet zaharat (8 pacienți). Analizând pe subloturi de HAP, am observat că diabetul zaharat a fost prezent în 17,89% din cazuri în lotul de ciroză hepatică și HAP ușoară (8 pacienți), pe când în celelalte subloturi de HAP nu a existat niciun caz de diabet zaharat. Analiza statistică la loturile HAP în funcție de prezența diabetului zaharat a relevat o diferență la pragul semnificației statistice prin compararea cazurilor cu HAP medie și a celor fără HAP, dar având în vedere faptul că nu a existat niciun caz de diabet zaharat în lotul pacienților cu HAP medie, interpretarea statistică a rezultatelor a fost deficitară. Se poate presupune doar, pe baza rezultatelor statistice, că ar putea exista, cel puțin teoretic, o relație invers proporțională între diabetul zaharat și HAP.

Pe întreg lotul studiat 7 pacienți au avut splenectomie, din care 2 pacienți în lotul fără HAP (4,08%) și 5 pacienți în lotul cu HAP (7,93%), iar analiza statistică între splenectomie și prezența sau absența HAP nu a relevat diferențe semnificative statistic ($p=0,4$).

Procentul de pacienți care au prezentat tromboză de venă portă (TVP) a fost aproximativ egal în ambele loturi (10,20% în lotul fără HAP vs 6,35% în lotul cu HAP), iar analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative statistic ($p=0,47$). De asemenea nu s-au obținut rezultate semnificative statistic nici la analiza relației dintre prezența șunturilor spontane sau inserția TIPS la pacienții cu ciroză hepatică și HAP ($p=0,59$). În lotul de pacienți cu HAP, doar 4 pacienți au avut șunturi spontane și TIPS (6,35%), pe când în lotul fără HAP 2 pacienți (4,08%).

La cazurile cu HAP din lotul studiat, au predominat edemele periferice și fatigabilitatea. În stadiile inițiale ale bolii pacienții sunt asimptomatici (35%). Șaisprezece la suta din pacienți au prezentat dispnee de efort clasa NYHA II.

Concluzii

1. Hipertensiunea arterială pulmonară a apărut la 56,25% din pacienții lotului nostru din care peste 25% au avut PAPs > 45 mmHg.
2. Hipertensiunea arterială pulmonară predomină la bărbați.
3. Hipertensiunea arterială pulmonară apare în decada a V-a.
4. Etiologia etanolică favorizează apariția hipertensiunii arteriale pulmonare.
5. Nu există o relație între severitatea bolii hepatice și prezența hipertensiunii arteriale pulmonare atunci când severitatea cirozei hepatice e apreciată prin prisma clasificării Child-Pugh.
6. Ascita poate agrava hipertensiunea pulmonară.
7. Nu există o relație între splenectomie, sau tromboza de venă portă, sau șunturile spontane și TIPS, și prezența sau absența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.
8. Hipertensiunea arterială sistemică poate favoriza apariția unor forme ușoare de hipertensiune pulmonară.
9. Diabetul zaharat nu influențează apariția hipertensiunii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.
10. În stadiile inițiale ale hipertensiunii pulmonare pacienții sunt asimptomatici.

11. Simptomele cele mai frecvente sunt dispneea de efort, fatigabilitatea și edemele periferice.

2. Rolul endotelinei ET 1-21 ca factor prognostic și patogenetic în hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică

În ultima decadă s-a acordat tot mai mare atenție rolului endotelinei-1 (ET-1) în patogeneza cirozei hepatice și a hipertensiunii portale. Punctul de plecare a fost reprezentat de posibilitatea utilizării inhibitorilor de receptori de endotelină în tratamentul hipertensiunii portale și în unele complicații ale cirozei hepatice. La pacienții cu ciroză hepatică s-au raportat de asemenea nivele circulante crescute, mai ales la cei cu boală hepatică avansată, și aparent crește cu severitatea alterării funcției hepatice evaluată prin scorul Child-Pugh.

La pacienții cu ciroză hepatică care prezintă asociat și hipertensiune pulmonară, studiile au arătat că sistemul endotelinelor este supraexprimat, iar ET-1 este implicată substanțial atât în dereglarea tonusului vasomotor pulmonar cât și în remodelarea vasculară pulmonară. Dar secvența precisă a evenimentelor este mai puțin înțeleasă. Inițial, nivelele crescute ale ET-1 în circulația pulmonară, rezultate din circulația hepatosplahnică și prin eliberare locală determinată de stresul de forfecare, induc vasoconstricție pulmonară și proliferarea celulelor musculare netede. Ulterior, întinderea vasculară ce rezultă din creșterea presiunii arteriale pulmonare, atrage răspunsuri adaptative structurale suplimentare determinând astfel obliterare vasculară. În acest sens sunt puține date în ceea ce privește hipertensiunea portopulmonară.

Ipoteza de lucru: Studiul de față și-a propus să analizeze următoarele obiective:

1. evaluarea relației între nivelele serice ale ET1-21 și hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică.
2. aprecierea cantitativă a nivelului seric al ET1-21 la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiunea arterială pulmonară.
3. compararea nivelului seric al ET1-21 la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară și ciroză hepatică și pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară de cauză cardio-vasculară.

Tipul studiului folosit în lucrare a fost unul de tip analitic, observațional; domeniul cercetării științifice a fost analizarea unui factor prognostic și patogenetic – factor de risc.

Material și metodă: În perioada ianuarie 2007 – decembrie 2008, au fost luați în studiu 64 pacienți, care au fost împărțiți în trei loturi: în primul lot au fost incluși 37 pacienți (25 bărbați) cu vârsta medie de $58,54 \pm 9,01$ ani, diagnosticați cu ciroză hepatică la Clinica Medicală III, cazuri consecutive; în al doilea lot au fost incluși 14 pacienți (7 bărbați) cu vârsta medie de $54,85 \pm 9,39$ ani, diagnosticați la Clinica Medicală III cu hepatită cronică. Al treilea lot a fost reprezentat de 13 pacienți (8 bărbați) cu vârsta medie de $67 \pm 13,44$ ani diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară secundară unor afecțiuni ale cordului stâng la Spitalul Clinic de Recuperare – Secția cardiologie. În cel de-al patrulea lot au fost incluși 14 subiecți sănătoși (4 bărbați și 10 femei) cu vârsta medie de $59 \pm 9,85$ ani.

La lotul de pacienți cu ciroză hepatică a predominat ca și etiologie a bolii hepatice etiologia etanolică în 45,94% din cazuri și virală C în 29,73%. Un procent de 67,56% din pacienți au fost în clasa Child-Pugh A (25 pacienți).

La lotul de pacienți cu hepatită cronică a predominat etiologia virală C în 78,58% din cazuri (11 pacienți).

Tuturor pacienților li s-a evaluat prezența hipertensiunii arteriale pulmonare prin: examen clinic complet, electrocardiografie (ECG), radiografie toracică și ecocardiografie Doppler la Spitalul Clinic de Recuperare – secția cardiologie. Ecocardiografic s-a utilizat doar un parametru - presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) - pentru depistarea hipertensiunii pulmonare, iar o valoare a PAPs ≥ 30 mmHg a fost considerată sugestivă pentru diagnosticul de hipertensiune pulmonară. Gradul HAP s-a clasificat în funcție de PAPs astfel: HAP ușoară = **30 – 44 mmHg**; HAP medie = **45 – 70 mmHg**; HAP severă > **70 mmHg**. Au fost excluse alte cauze de hipertensiune pulmonară.

În lotul cu ciroză hepatică 26 pacienți au avut HAP, din care 14 pacienți HAP ușoară, 12 pacienți HAP medie. Nu am avut nici un pacient cu HAP severă. Unsprezece pacienți nu au avut HAP.

În lotul cu HAP secundară unor afecțiuni ale cordului stâng 4 pacienți au avut HAP ușoară, iar 9 pacienți HAP medie.

Tuturor pacienților și subiecților sănătoși li s-a determinat endotelina ET1-21 serică (ET1-21), utilizând metoda ELISA (VN: 0,02 fmol/ml).

Rezultate: Nivelul seric al ET1-21 a fost semnificativ mai mare la lotul de pacienți cu ciroză hepatică atât față de cel al lotului de subiecți sănătoși ($1,90 \pm 0,96$ fmol/ml vs $0,9 \pm 0,07$ fmol/ml, $p < 0,0001$), cât și față de cel al lotului de pacienți cu hepatită cronică ($1,90 \pm 0,96$ fmol/ml vs $1,09 \pm 0,45$ fmol/ml, $p < 0,0001$). În hepatita cronică valorile medii au fost apropiate de cele ale lotului martor fără a avea semnificație statistică ($p = 0,07$). La pacienții cu HAP secundară unor afecțiuni ale cordului stâng valorile serice medii ale ET1-21 au fost semnificativ crescute față de cele ale lotului martor ($1,21 \pm 0,25$ fmol/ml vs $0,9 \pm 0,07$ fmol/ml, $p < 0,00001$).

La lotul de pacienți cu ciroză hepatică s-au obținut valori serice ale ET1-21 semnificativ mai mari în cazul femeilor ($2,5 \pm 1,47$ fmol/ml vs $1,6 \pm 0,36$ fmol/ml, $p = 0,03$). În schimb la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune pulmonară, deși femeile au avut un nivel seric al ET1-21 mai mare comparativ cu bărbații, acesta nu a fost semnificativ statistic ($2,41 \pm 1,23$ fmol/ml vs $1,60 \pm 0,38$ fmol/ml, $p = 0,05$). La celelalte loturi de pacienți luate în studiu nu s-au obținut diferențe semnificative statistic între nivelul seric al ET1-21 la femei vs bărbați ($p > 0,05$).

Valorile serice ale ET1-21 au fost distribuite neuniform în toate formele etiologice de ciroză hepatică, ceea ce a generat valori crescute ale deviațiilor standard și, în consecință, analiza statistică ale valorilor serice ale ET1-21 pe tipurile de etiologie a cirozei hepatice nu a relevat diferențe semnificative. Aceleași rezultate s-au obținut și la analiza comparativă a nivelului seric al endotelinei ET1-21 în funcție de etiologia bolii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune pulmonară.

Pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au avut o valoare serică medie a ET1-21 de $1,87 \pm 0,87$ fmol/ml, cei din clasa Child-Pugh B $1,74 \pm 0,26$ fmol/ml, iar cei din clasa

Child-Pugh C $2,35 \pm 1,89$ fmol/ml. Deși pacienții cu ciroză hepatică clasa Child C au avut cele mai mari valori ale endotelinei ET1-21 comparativ cu celelalte clase, analiza statistică între nivelele serice ale ET1-21 și severitatea cirozei hepatice evaluată prin clasa Child-Pugh nu a relevat diferențe semnificative statistic.

În cadrul lotului de pacienți cu ciroză hepatică, 26 pacienți au avut HAP cu o medie de $42,8 \pm 9,90$ mmHg, din care 14 pacienți au avut HAP ușoară cu o medie a PAPs de $35 \pm 3,39$ mmHg, iar 12 pacienți HAP moderată cu o medie a PAPs de $51,66 \pm 8,13$ mmHg. Pacienții cu ciroză hepatică și HAP ușoară au avut o valoare medie a ET1-21 de $1,68 \pm 0,81$ fmol/ml, cei cu HAP medie $2,02 \pm 0,85$ fmol/ml, iar cei fără HAP $1,92 \pm 1,32$ fmol/ml. La analiza statistică nu s-au obținut diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$). Comparativ cu pacienții cu HAP secundară, pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune pulmonară au prezentat valori serice ale endotelinei ET1-21 mai crescute cu semnificație statistică ($1,20 \pm 0,25$ fmol/ml vs $1,85 \pm 0,83$ fmol/ml, $p = 0,0006$).

Din cei 37 pacienți cu ciroză hepatică luați în studiu 32,43% au avut ascită diagnosticată ecografic. Aceștia au avut o valoare medie a ET1-21 de $1,98 \pm 1,21$ fmol/ml comparativ cu cei fără ascită la care valoarea serică a ET1-21 a fost de $1,86 \pm 0,84$ fmol/ml. Deși pacienții cu ascită au avut valori serice mai mari ale ET1-21 comparativ cu cei fără ascită, analiza statistică nu a relevat diferențe semnificative ($p = 0,38$).

Pacienții cu ciroză hepatică au avut o durată medie a bolii hepatice (din momentul diagnosticării acesteia) de 6,35 ani, analiza statistică neevidențiind diferențe semnificative statistic.

Din cei 37 pacienți cu ciroză hepatică luați în studiu 81,08% au avut varice esofagiene, 91,9% splenomegalie și doar 32,43% au avut ascită. Cele mai mari serice ale ET1-21 le-au avut pacienții cu ascită ($1,98 \pm 1,21$ fmol/ml) față de cei cu varice esofagiene ($1,83 \pm 0,97$ fmol/ml) sau cei cu splenomegalie ($1,9 \pm 1$ fmol/ml), iar la analiza statistică nu s-au obținut diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$).

Concluzii :

1. ET1-21 reprezintă un biomarker al cirozei hepatice.
2. În hepatita cronică valorile serice ale ET1-21 nu cresc semnificativ.
3. Femeile cu ciroză hepatică sunt mai predispuse la valori serice mai mari ale ET1-21.
4. Între vârstă și valoarea serică a ET1-21 există o relație de directă proporționalitate.
5. Etiologia cirozei hepatice nu influențează valoarea serică a ET1-21.
6. Severitatea cirozei hepatice evaluată prin clasa Child-Pugh nu influențează nivelele serice ale ET1-21.
7. Valoarea serică a ET1-21 nu este influențată de durata cirozei hepatice.
8. Prezența ascitei la pacienții cu ciroză hepatică nu crește semnificativ nivelul seric al ET1-21.
9. Splenomegalia și prezența varicelor esofagiene ca și gradul acestora nu influențează semnificativ nivelul seric al ET1-21.
10. La pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune pulmonară ușoară și moderată determinată ecocardiografic, ET1-21 nu reprezintă un factor prognostic al severității HAP.
11. ET1-21 reprezintă un marker de severitate pentru HAP secundară bolilor cardiace.

Concluzii generale:

1. Prevalența hipertensiunii pulmonare, determinată prin ecocardiografie, la pacienții cu ciroză hepatică din acest studiu a fost de 56,25% cu predominanța formelor ușoare.
2. Hipertensiunea pulmonară a predominat la bărbați în decada a V-a.
3. Apariția hipertensiunii pulmonare poate fi favorizată de etiologia etanolică.
4. Severitatea cirozei hepatice evaluată prin scorul Child-Pugh nu influențează apariția hipertensiunii pulmonare.
5. Hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile inițiale este asimptomatică.
6. Hipertensiunea arterială pulmonară poate fi influențată de agravarea hipertensiunii portale (prezența ascitei).
7. La pacienții cu ciroză hepatică din studiul nostru splenectomia, tromboza de venă portă, șunturile spontane și TIPS nu a influențat prezența sau absența hipertensiunii pulmonare.
8. Apariția hipertensiunii pulmonare poate fi influențată de hipertensiunea arterială sistemică, dar nu de prezența diabetului zaharat.
9. ET1-21 reprezintă un biomarker al cirozei hepatice, dar nu și pentru pacienții cu ciroză hepatică și forme de hipertensiune pulmonară ușoară și medie determinată prin ecocardiografie.
10. ET1-21 nu a crescut semnificativ la pacienții cu hepatită cronică.
11. Femeile cu ciroză hepatică prezintă valori serice mai mari ale ET1-21.
12. Valoarea serică a ET1-21 este influențată direct proporțional de vârstă.
13. Etiologia cirozei hepatice nu influențează valoarea serică a ET1-21 ca de altfel și severitatea cirozei hepatice evaluată prin clasa Child-Pugh.
14. Valoarea serică a ET1-21 nu este influențată de durata cirozei hepatice.
15. Severitatea hipertensiunii portale (prezența ascitei, splenomegaliei, a varicelor esofagiene) nu crește semnificativ nivelul seric al ET1-21.
16. Nivelul seric al ET1-21 reprezintă un marker de severitate pentru HAP secundară bolilor cardiace.

Teza conține 161 pagini, 76 de grafice și 35 de tabele, iar bibliografia include 281 de titluri bibliografice semnificative pentru tema dată și preluată din publicații recente. Teza cuprinde 2 lucrări științifice anexate având subiecte din tematica tezei.

CURRICULUM VITAE

I. DATE PERSONALE

Nume : **ROMAN**
Prenume : **CRINA**
Data nasterii : 20 Aprilie 1975
Locul nasterii : Baia Mare, Romania
Nationalitate : Romana
Stare civila : necasatorita
E-mail : roman_crina@yahoo.ca

II. STUDII

Nov2005→Nov2009 Doctorat in Cardiologie : “ Hipertensiunea arteriala pulmonara in ciroza hepatica” , Coordonator: Prof. Dr. D. Zdrenghea – Spitalul Clinic de Recuperare, sectia cardiologie, Cluj-Napoca

Martie 2006 Examen de medic specialist in specialitatea Medicina Interna, promovat cu media generala de 9,20.

2001 → 2006 Medic rezident in specialitatea Medicina Interna, Clinica Medicala III, Cluj-Napoca.
(Stagii efectuate :

- medicina interna 33 luni - Clinica Medicale III
- anestezie si terapie intensiva - 3 luni
- diabetologie si boli de nutritie - 3 luni
- endocrinologie - 1 ½ luni
- gastroenterologie - 6 luni
- cardiologie - 6 luni
- pneumologie - 6 luni
- boli infectioase - 3 luni)

1999 →2000 Medic stagiar la Clinica Medicala IV, Cluj-Napoca

1993 → 1999 Studenta la Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” din Cluj-Napoca, Facultatea de Medicina Generala, absolvita cu media 9,39.

III. ACTIVITATE PROFESIONALA

Oct 2011 → prezent Cadru didactic asociat – Clinica Medicala II, catedra de semiologie franceza UMF Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca

Ian 2010 → Iun 2011 Medic specialist medicina interna la Spitalul « St.Charles de Toul », Toul, Franta

- Activitate medicala : sector de 13 paturi

- Garzi : la domiciliu - 180
 - Activitate didactica :studenti medicina generala anul IV si VI
 - Participare la reuniuni medicale CHU Nancy
- Nov 2005 → Nov 2009** Doctorand UMF la Spitalul Clinic de Recuperare, sectia Cardiologie, sub indrumarea Prof. Dr. D Zdrenghea
- Activitate didactica : studenti medicina generala anul IV
 - Participare la studii clinice
- Mar 2001 → Martie 2006** Medic rezident Medicina Interna
1999 →2000 Medic stagiar la Clinica Medicala IV, Cluj-Napoca

IV. COMPETENTE PROFESIONALE

1. Atestat de studii complementare in ultrasonografie generala – mai 2007
2. Atestat de studii complementare in ecocardiografie generala – mai 2008

V. COMPETENTE LINGVISTICE

1. FRANCEZA

Intelegere	
Ascultare	B2
Citire	C2
Vorbire	
Conversatie	C2
Exprimare	C2
Scriere	C1
Total	Nivel C1 (avansat) din Cadrul European Comun de Referinta pentru Limbi (Punctaj 27,6 puncte din 30)

2. ENGLEZA: intelegere, vorbire, scriere – nivel mediu

VI. ACTIVITATE STIINTIFICA

A. Cursuri de Perfectionare Profesionala

Data si locul : iunie 2011, Epinal, Franta
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Hipertensiunea arteriala pulmonara*
Numele organizatiei : Departamentul de Pneumologie, CHU Brabois

Data si locul : aprilie 2011, Nancy, Franta
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Mana in Medicina Interna*
Numele organizatiei : Departamentul de Medicina Interna, CHU Brabois

Data si locul : martie 2011, Nancy, Franta
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Vasculita ANCA*
Numele organizatiei : Departamentul de Medicina Interna, CHU Brabois

Data si locul : iunie 2010, Haroue, Franta
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Journée de Rythmologie de Nancy*
Numele organizatiei : Société Française de Rythmologie

Data si locul : 15.02.2008, Cluj-Napoca, Romania
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Cursul de Insuficienta cardiaca acuta*
Numele organizatiei : Grupul de lucru de Insuficienta cardiaca

Data si locul : mai 2007, Cluj-Napoca, Romania
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Infarctul miocardic cu ST supradenivelat*
Numele organizatiei : Societatea Romana de Cardiologie

Data si locul : martie 2007, Cluj-Napoca, Romania
Tipul diplomei obtinute: Certificat de participare
Subiectul principal : *Afectarea cardiovasculara din bolile metabolice*
Numele organizatiei : Societatea Romana de Cardiologie

B. Prezentari orale

Data si locul: septembrie 2009, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie 2009
Numele lucrarii : *“Rolul endotelinei 1-21 in evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare din ciroza hepatica”*
Autori : Crina Roman, Dumitru Zdrenghea

Data si locul : septembrie 2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie 2011
Numele lucrarii : *“Exista tratament definitiv pentru tahicardia ventriculara post infarct miocardic”*
Autori : Radu Roşu, Marius Andronache, Lucian Mureşan, Mihai Puiu, Gabriel Cismaru, Gabriel Guşetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

C. Postere

Data si locul: septembrie 2009, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie 2009
Numele lucrarii : *“Prevalenta hipertensiunii arteriale pulmonare in ciroza hepatica”*
Autori : Crina Roman, Dumitru Zdrenghea

Data si locul: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie
Numele lucrarii : *“Ablatia cu Radiofrecventa a Fibrilatiei Atriale Paroxistice”*

Autori : Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghia Dumitru

Data si locul: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie
Numele lucrarii : *“Ablatia cu Radiofrecventa a Fibrilatiei Atriale Persistente - prezentare de caz”*

Autori : Lucian Mureșan, Marius Andronache, Radu Roșu, Mihai Puiu, Gabriel Cismaru, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghia Dumitru

Data si locul: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie
Numele lucrarii : *“Ablatia cu radiofrecventa a flutterul atrial post inchidere de defect de sept atrial - prezentare de caz”*

Autori : Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghia Dumitru

Data si locul: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie
Numele lucrarii : *“Tahicardia ventriculara si cardiomiopatia dilatativa - origine endocardica sau epicardica?”*

Autori : Mihai Puiu, Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghia Dumitru

Data si locul: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: Congresul National de Cardiologie
Numele lucrarii : *“Ablatia cu radiofrecventa a flutterului atrial tipic in sistem tridimensional (CARTO)”*

Autori : Gabriel Cismaru, Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghia Dumitru

D. Publicatii

Data : Vol.83, nr.1/2010
Numele revistei : Clujul Medical
Numele articolului : *“The prevalence of PAH in patients with liver cirrhosis, determined by echocardiographic screening”*

Autori : Crina Roman, Brandusa Diaconu, Teodora Pop, Mirela Cebanu, Dana Pop, Dumitru Zdrenghia

Data : vol II, nr. 3, 2010, pag. 90-94
Numele revistei : Acta Medica Transilvanica
Numele articolului : *“Nivelul Seric Al Endotelinei 1-21 La Bolnavii Cu Ciroză Hepatică”*

Autori : Crina Roman, Brandusa Diaconu, Teodora Pop, Mirela Cebanu, Dana Pop, Dumitru Zdrenghia

E. Participare la studii clinice

- a. **Studiul DILIPO**, finalizat in septembrie 2008 (Satavaptan-ul in Insuficienta Cardiaca)
- b. **Studiul SHIFT**, finalizat in 2010 (Ivabradina in Insuficienta Cardiaca)

c. **Studiul CV – 185**, finalizat în august 2011 (Apixaban-ul și Fibrilatia Atrială)

F. Participare la Grant-uri:

MENOCARD - a studiat optimizarea tratamentului bolilor cardiovasculare degenerative la femei în postmenopauză, director de proiect fiind Prof. Dr. D. Zdrenghea.

**„IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY, CLUJ-NAPOCA**

**PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN
CIRRHOSIS**

THESIS ABSTRACT

PhD Student: Crina Roman

Scientific Coordinator: Prof. Dr. Dumitru Zdrengea

**Cluj-Napoca
2011**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE	17
1. Introduction	19
2. Definition	20
3. Epidemiology and prevalence	22
4. Pathology	24
5. Pathophysiology	26
6. Clinical aspects	32
7. Diagnostic	34
8. Prognosis	40
9. Treatment	41
10. Liver transplant	45
PERSONAL CONTRIBUTION	47
1. Hypothesis / objectives	49
2. Methods	50
3. Study no. 1 – The prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis, determined by echocardiographic screening	52
3.1. Introduction	52
3.2. Hypothesis / objectives	54
3.3. Material and methods	54
3.4. Results	64
3.5. Discussion	94
3.6. Conclusion	104
4. Study no. 2 – The role of endothelin ET 1-21 as a prognostic and pathogenetic factor in pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis	105
4.1. Introduction	105
4.2. Hypothesis / objectives	106
4.3. Material and methods	106
4.4. Results	116
4.5. Discussion	136
4.6. Conclusion	142
7. General conclusion (sinthesis)	143
8. The originality and innovative contributions of the thesis	145
REFERENCES	147

Key words: cirrhosis, pulmonary arterial hypertension, prevalence, endothelin 1-21, Doppler transthoracic echocardiography.

Pulmonary arterial hypertension associated with cirrhosis is an incompletely known entity, difficult to treat and usually associated with a poor prognosis.

Portopulmonary hypertension is defined as the pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with portal hypertension, with or without liver disease. Certain liver disease and of the portal system can affect the lungs, because the liver, being situated between the portal venous system and the lungs, allows metabolites to reach the pulmonary vascular system before other organs, and thus the pulmonary endothelium can be directly affected by these substances.

This mechanism can explain the incidence of pulmonary vascular anomalies frequently observed in patients with cirrhosis, such as the hepatopulmonary syndrome, characterized by important intrapulmonary vascular dilations, and portopulmonary hypertension, in which the pulmonary vascular resistance is increased. These two syndromes are characterized by distinct pulmonary microvasculature remodeling with a different anatomical localization at the level of the pulmonary microcirculation, thus reflecting abnormal aspects of angiogenesis, modulated by the porto-hepato-pulmonary axis.

Surprisingly, portal hypertension represents a risk factor for pulmonary arterial hypertension, because most patients with cirrhosis have a low pulmonary vascular resistance, which can be explained by the presence of hyperkinetic syndrome. The pathophysiology of portopulmonary hypertension is not fully understood, but it is supposed that there are several mechanisms such as abnormal angiogenesis, a genetic predisposition, inflammation and certain neurohormons that work together. Lately, a great contribution was attributed to endothelial dysfunction, evaluated by a rise in the serum level of endothelin 1-21, which is involved in the pathogenesis and severity of pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis, but its role in the context of other pathophysiological modifications are still not clearly defined.

The most common cause of portal hypertension is cirrhosis, with only a small percentage of patients having a different etiology.

Depending on the evaluation criteria, the prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis is reported in the literature as being between 2 and 5%, while in the hepatic transplant centers its prevalence is about 8.5% and in patients with refractory ascites it is as high as 16.1%.

The diagnosis of portopulmonary hypertension is based on hemodynamical criteria obtained by data from right heart catheterization, and Doppler transthoracic echocardiography, being a simple and accurate method for the assessment of the systolic pressure in the pulmonary artery, represents, according to current guidelines, the recommended screening test as the initial diagnostic tool for patients suspected of having portopulmonary hypertension. Doppler transthoracic echocardiography is generally used for ruling out portopulmonary hypertension, due to its high negative predicted value of 100%.

Recent data have shown that the prognosis of portopulmonary hypertension is determined mostly by the presence and the severity of cirrhosis. Mortality is increased for

patients with cirrhosis compared to patients with idiopathic pulmonary hypertension, even though these patients have an increased cardiac output and a lower pulmonary vascular resistance.

Currently, in Romania there are only a few studies on pulmonary hypertension in patients with cirrhosis. One of these was conducted in 1985, in Cluj-Napoca, which analyzed the prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic liver disease, determined by right heart catheterization. Another recent study, published in 2010, conducted in Iasi, analyzed the cardiovascular dysfunction in patients with cirrhosis.

The theoretical part of this thesis presents the existing data in the literature on pulmonary hypertension in patients with cirrhosis: definition, epidemiology, prevalence, pathology, pathophysiology, clinical aspects, diagnosis, prognosis and treatment.

The purpose of the practical part of the thesis was to analyze the prevalence and epidemiological parameters of pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis, determined by Doppler transthoracic echocardiography, and the role of endothelin ET 1-21 as a pathogenetic factor in pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis, as well as the role of endothelin ET 1-21 as a prognostic factor in these patients.

1. The prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis, determined by echocardiographic screening

Hypothesis: The current thesis had the following objectives:

1. The assessment of the prevalence of pulmonary arterial hypertension by echocardiographic screening in patients with cirrhosis.
2. The assessment of the relationship between the severity of cirrhosis and pulmonary arterial hypertension.
3. The assessment of the clinical characteristics of patients with cirrhosis and pulmonary arterial hypertension.

The type of study used was descriptive, observational; the scientific research domain was the description of a health phenomenon.

Material and methods: One hundred and sixteen patients (70 males), with an average age of 57.70 ± 10.78 years, diagnosed with cirrhosis at the 3rd Medical Clinic from Cluj-Napoca during January 2007 and December 2008 were included in the study. In 44% of patients (n=51) alcohol was the etiology of cirrhosis, whereas in 34% (n=39) hepatitis C virus was responsible for cirrhosis. Seventy three percent of patients (n=85) were in Child-Pugh class A. All patients with cirrhosis were evaluated for pulmonary arterial hypertension by means of: complete physical exam, electrocardiography (ECG), chest X-ray and Doppler transthoracic echocardiography, at the Rehabilitation Hospital, cardiology Department from Cluj-Napoca. A single parameter was used for the assessment of pulmonary hypertension: the

systolic pulmonary arterial pressure (sPAP), with a value of sPAP ≥ 30 mmHg being considered suggestive for the presence of pulmonary arterial hypertension. The pulmonary arterial hypertension was classified as follows: mild PAH = **30 – 44 mmHg**; moderate PAH = **45 – 70 mmHg**; severe PAH **> 70 mmHg**. Other causes of pulmonary hypertension were excluded from the study. Four patients were further excluded from the study due to: dilated cardiomyopathy (2 patients), the presence of mitral prosthetic valve (1 patient) and severe aortic stenosis (1 patient). One patient died during follow-up.

Results: One hundred and twelve patients had complete clinical, ECG and echocardiographic data. Sixty three patients had sPAP > 30 mmHg (56.25%) of which 73% (46 patients) had mild pulmonary hypertension (30-44 mmHg), with an average value of sPAP of 35.73 ± 3.97 mmHg, 25.4% (16 patients) had moderate pulmonary hypertension (45-70 mmHg) with an average value of sPAP of 50.45 ± 6.10 mmHg, and only 1.6% (1 patient) had severe pulmonary arterial hypertension (>70 mmHg), with a sPAP value of 75 mmHg. Forty nine patients had a value of sPAP of <30 mmHg (43.75%).

Among patients with PAH, 38 patients were males (60.32%) and 25 were females (39.68%), of which 28 males (73.68%) and 18 females (72%) had mild PAH, 10 males (26.32%) and 6 females (24%) moderate PAH, and 1 female (4%) severe PAH. The male: female ratio was 2.36: 1.02.

The average of of patients with pulmonary hypertension was 59.32 ± 11.34 years, compared to those without pulmonary hypertension, who had an average of 55.80 ± 9.05 years, the age difference being statistically significant ($p=0,035$).

The most frequent etiology of cirrhosis for both groups of patients with mild and moderate PAH was alcohol and hepatitis C virus. As for patients without PAH, 47% of them (23 patients) had alcohol as the etiology of cirrhosis and 33% (16 patients) hepatitis C virus. There was a statistically significant correlation between PAH and alcohol as the etiology of cirrhosis compared to almost all the other etiologies. Alcohol was the predominant etiology for the whole group of patients, but in the case of patients with cirrhosis and PAH, the most frequently encountered etiology was alcohol.

The majority of patients with cirrhosis, both with PAH and without PAH, were part of the Child-Pugh class A, and there was no statistically significant difference between the severity of the liver disease evaluated by the Child-Pugh class and the severity of PAH evaluated by echocardiographic screening, and between the severity of the liver disease and the presence or absence of PAH ($p>0.05$).

The relationship between the signs of portal hypertension (echographic and endoscopic) and PAH were also analyzed. Among the echographic signs, only the presence of ascitis and among the endoscopic signs, only the presence of esophageal varices were evaluated. Of the patients with cirrhosis and PAH, 39 patients had esophageal varices diagnosed by upper gastrointestinal endoscopy (61.90%), and only 20 patients had ascitis diagnosed by abdominal ultrasound (31.74%). The statistical analysis showed that the presence of ascitis does not influence the apparition of PAH, but it can aggravate it.

Among the patients with cirrhosis and PAH, 36.5% of patients had systemic arterial hypertension (23 patients). The analysis of subgroup of patients with PAH showed a

relatively equal prevalence of systemic hypertension (36.95% of patients with cirrhosis and mild PAH vs 37.5% of patients with cirrhosis and moderate PAH). The statistical analysis of patients with PAH according to the presence of systemic hypertension, there were statistically significant differences between patients with mild PAH ($p=0.035$) and the total cases of PAH ($p=0.04$) compared to patients without PAH.

Of the patients with cirrhosis and PAH, 12.7% had diabetes mellitus (8 patients). The analysis of subgroups of PAH showed the presence of 17.89% cases of diabetes mellitus among patients with cirrhosis and mild PAH (8 patients), while in the other subgroups of patients with PAH, there was no case of diabetes mellitus. The statistical analysis of patients with PAH according to the presence of diabetes mellitus showed a statistically significant difference between patients with moderate PAH and patients without PAH, but because there was no case of diabetes mellitus among the patients with moderate PAH, the statistical meaning of the results was inconclusive. It can only be assumed, based on statistical data, that there might be, at least from a theoretical perspective, an inverse ratio between diabetes mellitus and PAH.

Among all patients, 7 of them had splenectomy, of which 2 patients without PAH (4.08%) and 5 patients with PAH (7.93%), but the correlation between splenectomy and the presence or absence of PAH was not statistically significant ($p=0.4$).

The percentage of patients with portal vein thrombosis (PVT) was approximately equal in both groups of patients (10.2% in patients without PAH vs 6.35% of patients with PAH), with no statistically significant differences ($p=0.47$). There was no statistically significant correlation between the presence of spontaneous shunts or TIPS in patients with cirrhosis and PAH ($p=0.59$). Among patients with PAH, only 4 of them had spontaneous shunts and TIPS (6.35%), while among the patients without PAH, only 2 patients (4.08%) had spontaneous shunts and TIPS.

For patients with PAH, peripheral edema and fatigue were the predominant symptoms. During the early stages of the disease, the patients were asymptomatic (35%). Sixteen percent of patients had class NYHA II dyspnea on exertion.

Conclusion:

1. PAH was present in 56.25% of patients, of which more than 25% had sPAP > 45 mmHg.
2. PAH is more frequent in males.
3. PAH is encountered in the 5th decade.
4. Alcohol is a risk factor for PAH.
5. There is no relationship between the severity of the liver disease and the presence of PAH, when the severity of liver disease is assessed by the Child-Pugh classification.
6. Ascites can aggravate PAH.
7. There is no relationship between splenectomy, portal vein thrombosis, spontaneous shunts and TIPS and the presence or absence of PAH in patients with cirrhosis.
8. Systemic arterial hypertension can promote the genesis of mild forms of PAH.
9. The presence of diabetes mellitus does not influence the genesis of PAH in patients with cirrhosis.
10. During the early stages of PAH, patients are asymptomatic.

11. The most frequent symptoms are dyspnea on exertion, fatigue and peripheral edema.

3. The role of endothelin ET 1-21 as a prognostic and pathogenetic factor in pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis

During the last decade, much attention was attributed to the role of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of cirrhosis and portal hypertension. The starting point was represented by the possible utilisation of endothelin receptors inhibitors in the treatment of portal hypertension and in some complications of cirrhosis. In patients with cirrhosis, an increased serum level of ET-1 has been reported, especially in those patients with advanced liver disease, an apparently parallel increase with the severity of the liver function evaluated by the Child-Pugh class.

In patients with cirrhosis who also presented pulmonary hypertension, the studies showed that the endothelin system is overexpressed, and ET-1 is greatly involved in the alteration of the pulmonary vasomotor tone and in the pulmonary vasculature remodeling. The sequence of events, however, is poorly understood. Initially, the high serum levels of ET-1 in the pulmonary vasculature, resulted from the hepatosplanchnic circulation and from the local production determined by the parietal stress, produce pulmonary vasoconstriction and smooth muscle cell growth. Later, the vascular stretch resulted from the increased pulmonary arterial pressure generates additional adaptive structural responses, determining vascular obliteration. There are only a few data in the literature discussing these aspects of the portopulmonary hypertension.

Hypothesis: The current thesis had the following objectives:

4. The assessment of the relationship between the serum level of ET-1-21 and pulmonary arterial hypertension in patients with cirrhosis.
5. The quantitative assessment of the serum level of ET-1-21 in patients with cirrhosis and pulmonary arterial hypertension.
6. A comparison between the serum level of ET-1-21 in patients with pulmonary arterial hypertension and cirrhosis and the serum level of ET-1-21 in patients with cardiovascular pulmonary arterial hypertension.

The type of study used was analytical, observational; the scientific research domain was the assessment of a prognostic and pathogenetic factor – risk factor.

Material and methods: During January 2007 and December 2008, 64 patients, divided into 3 subgroups, were included in the study: group 1 consisted of 37 consecutive patients (25 males) with an average age of 58.54 ± 9.01 years, diagnosed with cirrhosis at the 3rd Medical Clinic from Cluj-Napoca; group 2 consisted of 14 patients (7 males) with an average age of 54.85 ± 9.39 years, diagnosed with chronic hepatitis at the 3rd Medical Clinic from Cluj-Napoca; group 3 consisted of 13 patients (8 males) with an average age of 67 ± 13.44 years, diagnosed with pulmonary arterial hypertension associated with left heart diseases at the

Rehabilitation Hospital from Cluj-Napoca, Cardiology Department. The control group consisted of 14 healthy subjects (4 males) with an average age of 59 ± 9.85 years.

Among patients with cirrhosis, alcohol was the predominant etiology in 45.95% of cases and hepatitis C virus in 29.73% of cases. The majority of patients (67.56%) were in Child-Pugh Class A (25 patients).

Among patients with chronic hepatitis, the hepatitis C virus was the dominant etiology (78.58%, 11 patients).

The presence of pulmonary arterial hypertension was assessed in all patients by means of: complete clinical exam, electrocardiography (ECG), chest X-Ray and Doppler transthoracic echocardiography performed at the Rehabilitation Hospital, Department of Cardiology. A single parameter was used for the assessment of pulmonary hypertension: the systolic pulmonary arterial pressure (sPAP), with a value of $sPAP \geq 30$ mmHg being considered suggestive for the presence of pulmonary arterial hypertension. The pulmonary arterial hypertension was classified as follows: mild PAH = **30 – 44 mmHg**; moderate PAH = **45 – 70 mmHg**; severe PAH > **70 mmHg**. Other causes of pulmonary hypertension were excluded from the study.

Among patients with cirrhosis, 26 patients had pulmonary arterial hypertension, of which 14 had mild PAH and 12 had moderate PAH. There was no patient with severe PAH, and eleven patients did not have PAH.

Among patients with pulmonary arterial hypertension due to left heart diseases, 4 patients had mild PAH and 9 patients had severe PAH.

For all healthy subjects (the control group), the serum level of ET1-21 was determined using the ELISA method ($NV < 0.02$ fmol/ml).

Results: The serum level of ET1-21 was significantly increased for patients with cirrhosis compared both to healthy subjects (1.90 ± 0.96 fmol/ml vs 0.9 ± 0.07 fmol/ml, $p < 0.0001$) and to patients with chronic hepatitis (1.90 ± 0.96 fmol/ml vs 1.09 ± 0.45 fmol/ml, $p < 0.0001$). The serum level of ET1-21 for patients with chronic hepatitis did not differ greatly from the serum level of ET1-21 of healthy subject, with no statistical significance ($p = 0.07$). For patients with PAH secondary to left heart diseases, the serum level of ET1-21 was significantly increased compared to the control group (1.21 ± 0.25 fmol/ml vs 0.9 ± 0.07 fmol/ml, $p < 0.00001$).

Among patients with cirrhosis, women had a significantly increased serum level of ET1-21 compared to men (2.5 ± 1.47 fmol/ml vs 1.6 ± 0.36 fmol/ml, $p = 0.03$), while among patients with cirrhosis and PAH, even though the serum level of ET1-21 was increased in women compared to men (2.41 ± 1.23 fmol/ml vs 1.60 ± 0.38 fmol/ml), the difference was not statistically significant ($p = 0.05$).

For the other groups studied, there were no statistically significant differences between the ET1-21 serum levels in women compared to men ($p > 0.05$).

There was an irregular distribution of the ET1-21 serum levels for all etiologies of cirrhosis, which determined high values for the standard deviation, and, as a consequence, the statistical analysis of the serum levels of ET1-21 according to the different etiologies of

cirrhosis did not show statistically significant differences. The same results were obtained when the serum level of ET1-21 according to the etiology of the liver disease for patients with cirrhosis and PAH were compared.

The patients with cirrhosis in Child-Pugh class A had an average serum level of ET1-21 of 1.87 ± 0.87 fmol/ml, the ones in Child-Pugh class B of 1.74 ± 0.26 fmol/ml, and the ones from Child-Pugh class C of 2.35 ± 1.89 fmol/ml. Even though patients with cirrhosis from Child Pugh class C had the highest levels of serum ET1-21 compared to the other classes, the statistical analysis between the serum levels of ET1-21 and the severity of cirrhosis evaluated by the Child-Pugh class did not reveal significant differences.

Among patients with cirrhosis, 26 patients had PAH with average values of sPAP of $42,8 \pm 9,90$ mmHg, of which 14 patients had mild PAH with an average value of sPAP of $35 \pm 3,39$ mmHg, and 12 patients had moderate PAH, with an average value of sPAP of $51,66 \pm 8,13$ mmHg. Patients with cirrhosis and mild PAH had an average value of ET1-21 of 1.68 ± 0.81 fmol/ml, patients with moderate PAH of 2.02 ± 0.85 fmol/ml, and patients without PAH of 1.92 ± 1.32 fmol/ml. The statistical analysis did not show relevant differences ($p > 0.05$). Compared to patients with secondary PAH, patients with cirrhosis and PAH had statistically significant higher levels of ET1-21 ($1,20 \pm 0,25$ fmol/ml vs $1,85 \pm 0,83$ fmol/ml, $p = 0,0006$).

Of the 37 patients with cirrhosis included in the study, 32.43% had ascites diagnosed by abdominal ultrasound. These patients had an average serum level of ET1-21 of 1.98 ± 1.21 fmol/ml, compared to patients without ascites, who had an average serum level of ET1-21 of 1.86 ± 0.84 fmol/ml. Although patients with ascites had higher serum levels of ET1-21 compared to patients without ascites, these differences were not statistically significant ($p = 0.38$).

Patients with cirrhosis had an average duration of liver disease (from the moment of the diagnosis) of 6.35 years, the statistical analysis showing no significant differences.

Of the 37 patients with cirrhosis included in the study, 81.08% had esophageal varices, 91.9% had splenomegaly and only 32.43% had ascites. The highest serum levels of ET1-21 were present in patients with ascites (1.98 ± 1.21 fmol/ml), patients with esophageal varices having levels of ($1,83 \pm 0,97$ fmol/ml) and patients with splenomegaly of ($1,9 \pm 1$ fmol/ml), but these differences were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion:

12. ET1-21 represents a biomarker of cirrhosis.
13. In chronic hepatitis, the serum levels of ET1-21 are not significantly increased.
14. Women with cirrhosis have higher levels of ET1-21.
15. There is a direct proportion relationship between age and the serum level of ET1-21.
16. The etiology of cirrhosis does not influence the serum level of ET1-21.
17. The severity of cirrhosis evaluated by the Child-Pugh classification does not influence the serum level of ET1-21.
18. The serum level of ET1-21 is not influenced by the duration of cirrhosis.
19. The presence of ascites in patients with cirrhosis does not significantly increase the

- serum level of ET1-21.
20. Splenomegaly, the presence of esophageal varices as well as their degree do not significantly influence the serum level of ET1-21.
 21. For patients with cirrhosis and mild and moderate pulmonary hypertension, determined by echocardiography, ET1-21 does not represent a prognostic factor for the severity of PAH.
 22. ET1-21 represents a marker of severity for PAH secondary to heart diseases.

General Conclusion:

17. The prevalence of pulmonary hypertension, determined by echocardiography, in patients with cirrhosis included in our study was 56.25%, with the predominance of mild PAH.
18. Pulmonary hypertension is predominantly found in males during the 5th decade of life.
19. The genesis of pulmonary hypertension can be influenced by the alcoholic etiology of cirrhosis.
20. The severity of cirrhosis evaluated by the Child-Pugh classification does not influence the genesis of pulmonary hypertension.
21. Pulmonary arterial hypertension of patients in initial stages of cirrhosis is asymptomatic.
22. Pulmonary arterial hypertension can be influenced by the aggravation of portal hypertension (the presence of ascites).
23. For the patients with cirrhosis from our study, splenectomy, portal vein thrombosis, spontaneous shunts and TIPS did not influence the presence or absence of pulmonary hypertension.
24. The genesis of pulmonary hypertension can be influenced by systemic arterial hypertension, but not by diabetes mellitus.
25. ET1-21 represents a biomarker of cirrhosis, but not for patients with cirrhosis and mild or moderate forms of pulmonary hypertension, determined by echocardiography.
26. The serum level of ET1-21 is not significantly increased in patients with chronic hepatitis.
27. Women with cirrhosis have higher serum levels of ET1-21.
28. The serum level of ET1-21 is directly proportional to age.
29. The etiology of cirrhosis does not influence the serum level of ET1-21 nor the severity of cirrhosis evaluated by the Child-Pugh classification.
30. The serum level of ET1-21 is not influenced by the duration of cirrhosis.
31. The severity of portal hypertension (the presence of ascites, splenomegaly, esophageal varices), does not significantly increase the serum level of ET1-21.
32. The serum level of ET1-21 is a marker of severity for PAH associated with heart disease.

The thesis contains 161 pages, 76 charts and 35 tables, and the references include 281 recent articles relevant to the main subject. The thesis also contains 2 original articles treating subjects relevant to the main theme of the thesis.

CURRICULUM VITAE

I. PERSONAL INFORMATION

Surname : ROMAN
First name : CRINA
Date of birth : April 20th, 1975
Place of Birth : Baia Mare, Romania
Nationality : Romanian
Marital Status : single
E-mail : roman_crina@yahoo.ca

II. EDUCATION

Nov2005→Nov2009 PhD in Cardiology: “Pulmonary hypertension in cirrhosis”, Coordinator: Prof. Dr. D. Zdrenghea – Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, and Cluj-Napoca

March 2006 Declared Specialist in Internal Medicine, following an exam, mark 9,20 (out of 10).

2001 → 2006 Resident Physician in Internal Medicine, Third Medical Clinic, Cluj-Napoca.
(Modules :

- Internal medicine 33 months – Third Medical Clinic
- Anesthesiology and intensive care - 3 months
- Diabetes and nutritional disorders - 3 months
- Endocrinology- 1 ½ months
- gastroenterology - 6 months
- cardiology - 6 months
- pneumology - 6 months
- infectious diseases - 3 months)

1999 →2000 Intern at the Fourth Medical Clinic, Cluj-Napoca

1993 → 1999 Student at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy from Cluj-Napoca, Faculty of General Medicine, graduated with 9,39 (out of 10).

III. PROFESIONAL EXPERIENCE:

Oct 2011 → present Associated teacher – Second Medical Clinic, Discipline of Semiology, French Section, at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

Jan 2010 → June 2011 Internal medicine Practitioner at « St.Charles de Toul » Hospital, Toul, France

- Daily responsibilities : 13 beds

- On call : 180 times
 - Teaching responsibilities : 4th and 5th year medical students
 - Participation at Medical staff reunions at CHU Nancy Hospital
- Nov 2005 → Nov 2009** PhD Student at the Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, Coordinated by Prof. Dr. D Zdrengea
- Teaching responsibilities : 4th year general medicine students
 - Participation at Clinical Trials
- March 2001 → March 2006** Residency in Internal Medicine
- 1999 →2000** Intern at the 4th Medical Clinic, Cluj-Napoca

IV. PROFESIONAL ABILITIES:

1. Certificate of complementary studies in general ultrasound – may 2007
2. Certificate of complementary studies in general ultrasound – may 2008

V. LANGUAGE ABILITIES:

1. FRENCH

Understanding	
Listening	B2
Reading	C2
Speaking	
Spoken Interaction	C2
Spoken production	C2
Writing	C1
Total	Level C1 (advanced) of the Common European Framework for Languages (Score 27,6 points out of 30)

2. ENGLISH: comprehension, speaking, writing – average level

VI. SCIENTIFIC ACTIVITY:

G. Professional Training Courses:

Date and place : June 2011, Epinal, France
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *Puylmonary Arterial Hypertension*
Name of Scientific Organisation : Department of Pneumology, CHU Brabois

Date and place : April 2011, Nancy, France
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *The Hand in Internal Medicine*
Name of Scientific Organisation : Department of Internal Medicine, CHU Brabois

Date and place : March 2011, Nancy, France
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *ANCA Vasculitis*
Name of Scientific Organisation : Department of Internal Medicine, CHU Brabois

Date and place : June 2010, Haroué, France
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *Journée de Rythmologie de Nancy*
Name of Scientific Organisation : French Society of Arrhythmias

Date and place : 15.02.2008, Cluj-Napoca, Romania
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *Acute Heart Failure*
Name of Scientific Organisation : Workgroup of Heart Failure

Date and place : May 2007, Cluj-Napoca, Romania
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject : *ST Elevation Myocardial Infarction*
Name of Scientific Organisation : Romanian Society of Cardiology

Date and place: March 2007, Cluj-Napoca, Romania
Type of Diploma: Attendance Certificate
Main Subject: *Cardiovascular Impairment in Nutritional Diseases*
Name of Scientific Organisation: Romanian Society of Cardiology

H. Oral Presentations

Date and place: September 2009, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology, 2009
Numele lucrării: *“The role of endothelin 1-21 in the assessment of pulmonary arterial hypertension in cirrhosis”*
Authors: Crina Roman, Dumitru Zdrenghea

Date and place: September 2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology 2011
Numele lucrării: *“Is there a definitive treatment for Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction?”*
Authors: Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Mihai Puiu, Gabriel Cismaru, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

I. Posters

Date and place: September 2009, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology 2009
Numele lucrării : *“The prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in cirrhosis”*
Authors : Crina Roman, Dumitru Zdrenghea

Date and place: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology
Numele lucrării : *“Radiofrequency Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation”*
Authors : Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

Date and place: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology
Numele lucrării : *“Radiofrequency Ablation of Persistent Atrial Fibrillation – a case report”*
Authors : Lucian Mureșan, Marius Andronache, Radu Roșu, Mihai Puiu, Gabriel Cismaru, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

Date and place: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology
Numele lucrării : *“Radiofrequency Ablation of atrial flutter after atrial septal defect closure – a case report”*
Authors : Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

Date and place: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology
Numele lucrării : *“Ventricular Tachycardia and Dilative Cardiomyopathy – endocardial or epicardial origin?”*
Authors : Mihai Puiu, Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Gabriel Cismaru, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

Date and place: 29.09-02.10.2011, Sinaia, Romania
Eveniment: The National Congress of Cardiology
Numele lucrării : *“Radiofrequency Ablation of Typical Atrial flutter using a 3D mapping system (CARTO)”*
Authors : Gabriel Cismaru, Radu Roșu, Marius Andronache, Lucian Mureșan, Mihai Puiu, Gabriel Gușetu, Dana Pop, Adina Mălai, Crina Roman, Zdrenghea Dumitru

J. Publications

Date : Vol.83, no.1/2010
Name of Medical Review : Clujul Medical
Name of the article : *“The prevalence of PAH in patients with liver cirrhosis, determined by echocardiographic screening”*
Authors : Crina Roman, Brandusa Diaconu, Teodora Pop, Mirela Cebanu, Dana Pop, Dumitru Zdrenghea

Date : vol II, no. 3, 2010, pag. 90-94
Name of Medical Review : Acta Medica Transilvanica
Name of the article : *“The serum level of Endothelini 1-21 in patients with cirrhosis”*
Authors : Crina Roman, Brandusa Diaconu, Teodora Pop, Mirela Cebanu, Dana Pop, Dumitru Zdrenghea

K. Participation in clinical trials

- a. **The DILIPO trial**, completed in September 2008 (The role of Sataavaptan in Congestive Heart Failure)
- b. **The SHIFT Trial**, completed in 2010 (the role of Ivabradine in Congestive Heart Failure with Systolic Dysfunction)
- c. **The CV – 185 Trial**, completed in August 2011 (The role of Apixaban in Atrial Fibrillation)

- L. Participation in Grants:** **MENOCARD** – studied the optimization of treatment in degenerative cardiovascular diseases in postmenopausal women, project coordinator Prof. Dr. D. Zdrengea.