

Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Facultatea de Medicina

TEZĂ DE ABILITARE

**Abordarea modernă a afecțiunilor tiroidiene și
paratiroidiene, o punte între endocrinologie și
interacțiunea multidisciplinară**

Rezumat

Conferentiar universitar dr. STANCIU MIHAELA

Sibiu, 2024

Rezumat

Actuala teză de abilitare intitulată „Abordarea modernă a afecțiunilor tiroidiene și paratiroidiene, o punte între endocrinologie și interacțiunea multidisciplinară” include cele mai importante realizări ale mele din perspectiva elementelor științifice, academice, profesionale, didactice și de cercetare, de când mi-am susținut teza de doctorat în 2004. Lucrarea mea de doctorat „Contribuții la studiul factorilor genetici și hidro-telurici în dezvoltarea gușii endemice în populația unei zone de la poalele Munților Cindrel” s-a realizat sub coordonarea științifică a profesorului dr. I.Gh. Totoianu la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș (care a fost redenumită din 2018 Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie „George Palade” din Târgu Mureș).

Aspectele post-doctorale asociate care stau la baza acestei teze reprezintă o continuare a experienței mele anterioare acumulată în cei 4 ani de doctorat în domeniul afecțiunilor tiroidiene, și anume gușa endemică, cu o considerație specială în ceea ce privește corelația acestei patologii tiroidiene cu diferiți factori biochimici, hormonal, genetici, epigenetici și de mediu; acești multipli factori au fost analizați în corelație cu elemente clinice, cu complicațiile și impactul clinic pe termen lung, la populații distincte din unele zone geografice din România. Această perspectivă endocrină am continuat-o și în alte domenii decât în sfera tiroidiană, de exemplu, în patologia paratiroidiană, sănătatea sistemului osos, neoplazii hipofizare și suprarenale, precum și colaborări multidisciplinare complexe precum cele legate de reabilitarea în tulburările endocrine (în special, osteoporoza complicată), afecțiuni infecțioase și boli digestive.

Motivația mea este legată de importanța acestor patologii endocrine datorită unor multiple cauze. De exemplu, un impact epidemiologic ridicat la nivel mondial este asociat cu diagnosticul de noduli tiroidieni care afectează 5% din populația generală, respectiv 20% din subgrupurile selectate; deasemenea profilul asociat cancerelor diferențiate tiroidiene cu interacțiunea lor față de raportul papilar/folicular în funcție de suplimentarea cu iod în zonele endemice. Mai mult, fracturile asociate osteoporozei cresc povara acestei boli, remarcând că, în ciuda progreselor recente ale erei medicale moderne, mai mult de o treime dintre persoanele afectate de osteoporoza rămân nediagnosticate și, prin urmare, netratate, de unde și utilitatea abordării acestei probleme.

Teza, de peste 100 de pagini, cuprinde trei secțiuni principale: prima componentă este dedicată realizărilor mele științifice, profesionale și academice pe care le-am făcut până acum, a doua parte include o propunere de dezvoltare a carierei sub umbrela tuturor acestor aspecte menționate, în timp ce al treilea segment introduce referințe asociate, citând peste 100 de titluri din activitatea mea post-doctorală.

Menționez un important studiu original referitor la prezența celulelor Hürthle (HC) în biopsia tiroidiană cu ac fin ca o preocupare reală pentru un citolog și, de asemenea, pentru un endocrinolog. Obiectivul studiului nostru, înrolând 89 de pacienți din județul Sibiu cu gușă nodulară sau multinodulară, a fost evaluarea incidenței HC în rezultatul aspirației cu ac fin efectuată conform metodei Clinicii Mayo, folosind un ghidaj ecografic pentru biopsia tiroidiană. Am demonstrat că prezența HC în rezultatele biopsiei prin aspirație cu ac fin este relativ frecventă și prezența acestui tip de celule este asociată cu coloid în cantități mici, dar nu este asociată cu noduli cu diametrul mai mare de 2 cm și este corelată cu pleomorfismul celular, iar pleomorfismul nuclear și fibroza pot fi o caracteristică de protecție împotriva malignității.

În panelul de boli tiroidiene autoimune, prezint un studiu retrospectiv, observațional, caz-control, care a inclus 60 de pacienți, cu scopul de a aborda corelația dintre bolile autoimune tiroidiene și deficitul de vitamina D, a arătat o prevalență ridicată a deficienței de vitamina D la ambele grupuri de pacienți (cu sau fără boală tiroidiană autoimună) fără o diferență semnificativă statistic între grupuri. Împreună cu un mare grup de cercetători români am publicat unul dintre cele mai interesante studii multicentrice privind concentrația de iod urinar la femeile gravide din țara noastră, înrolând 247 de gravide (prezentat la Reuniunea Anuală a Asociației Europene a Tiroidiei din 2016). Printre conexiunile mele profesionale cele mai puternice menționez o bună colaborare cu chirurgii endocrine, asigurând astfel cele mai bune rezultate în tratamentul tumorilor tiroidiene și paratiroidiene, precum și pentru colaborări cu bursieri de la alte universități. Menționez în mod specific un articol care a fost publicat în 2023 într-un jurnal prestigios (factor de impact de 3,9) legat de sindromul Horner (HS), reprezentând o entitate neobișnuită care stă deseori la baza nodulilor tiroidieni/gușii/cancerului sub doua forme-HS (T-HS) și HS post-tiroidectomie (Tx-HS).

În ceea ce privește perspectivele moderne ale bolii paratiroidiene, prezint o cercetare valoroasă cu un management multidisciplinar în evaluarea percepției calității vieții cu îmbunătățirea multor parametri foarte devreme după paratiroidectomie, într-o trecere în revistă a literaturii de specialitate ce a inclus 76 de lucrări cu 1327 de subiecți. De-a lungul carierei, am abordat subgrupuri populationale speciale, cum ar fi copiii, femeile însărcinate și seniorii, în special menționez importanța abordării hiperparatiroidismului primar în populația pediatrică, un subiect care este foarte apropiat de experiența mea zilnică ca medic primar în endocrinologie, cercetări detaliate în subcapitolul 2.2. În capitolul cu capcanele imagistice am prezentat dificultățile în localizarea tumorilor paratiroidiene chiar dacă în ultimele decenii posibilitățile imagistice sunt extrem de dezvoltate în întreaga lume. În domeniul patologiei osoase pe fondul practicii endocrine am abordat domeniul osteoporozei din mai multe unghiuri, deoarece această

afecțiune reprezintă o preocupare majoră în activitatea mea zilnică de endocrinolog. Aceasta vine cu analiza diferitelor tipuri de osteoporoză la femei și bărbați, de diverse cauze, în principal din cauza bolilor endocrine, interacțiuni interdisciplinare precum cel cu sindrom metabolic, metode distincte de evaluare a unui potențial risc crescut de fractură și evidențierea opțiunilor terapeutice. Capitolul 4 prezintă conexiunile în tumorile endocrine. Am abordat și celelalte glande endocrine (non-tiroide, non-paratiroide) precum hipofiza și suprarenalele în asociere cu diverse patologii precum pan-hipopituitarismul, hiperplazia suprarenală congenitală, insuficiența suprarenală, sindromul ovarului polichistic, hirsutism, tumori funcționale care cauzează diverse boli precum sindromul Cushing sau acromegalia. În capitolul 5 am descris câteva dintre colaborările mele profesionale în cadrul rețelei mele de colegi cu specialități non-endocrine, în special în zona bolilor infecțioase și afecțiunilor digestive, cu implicații în practica endocrină zilnică.

Poziția mea actuală este de Conferențiar universitar la Disciplina de Endocrinologie a Departamentului Clinic Medical al Facultății de Medicină „Victor Papilian” din cadrul Universității „Lucian Blaga” din Sibiu (România) din octombrie 2017, după ce am susținut pas cu pas fiecare examen universitar începând cu anul 1999. În plus, sunt șeful Compartimentului Clinic de Endocrinologie la Spitalul Clinic Județean de Urgență din Sibiu din anul 2012. De asemenea, sunt medic specialist diabet zaharat, nutriție, boli metabolice din 2014; am o calificare în ecografie generală și speciala (atestată de Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu în 2008), și un master de 2 ani în Managementul Sănătății (între 2010 și 2011, la aceeași universitate).

Sunt autor și coautor a peste 300 de lucrări științifice, inclusiv lucrări de lungă durată în reviste indexate, cărți și capitole de carte, postere și prezentări orale la conferințe naționale și internaționale, congrese, seminarii, ateliere, cursuri și simpozioane.

Subiectele principale pe care le-am abordat au variat, cum ar fi, de exemplu, particularitățile utilizării ultrasunetelor la nivelul regiunii cervicale anterioare pentru nodulii tiroidieni și paratiroidieni și concordanța cu alte tehnici imagistice (de exemplu, SPECT/CT sau scintigrafia ^{99m}Tc-sestamibi) în evaluarea preoperatorie mai ales a tumorilor paratiroidiene; corelații clinice și citologice la biopsia tiroidiană prin aspirație cu ac fin; markeri avansați în carcinomul tiroidian diferențiat; actualizări epidemiologice asociate malignității tiroidiene - și statusului iodului în România și județul Sibiu; managementul tradițional și modern în cazurile atipice și neobișnuite de tumori tiroidiene și paratiroidiene; anomalii sindromice ale aceluiași glande; diferite perspective clinic-biologice și imagistice de la tiroidita cronică Hashimoto la boala Basedow-Graves (și boala oculară tiroidiană asociată), cum ar fi spectrul de

comorbidități autoimune, inclusiv potențialul de fertilitate, asocierea adenoamelor foliculare cu celule de tip Hürthle în proporție variabilă și consecințele neașteptate ale infecției COVID-19 în patologia endocrină.

De asemenea, am făcut parte din studii unicentrice și multicentrice naționale și internaționale cu profiluri de cercetare endocrină și/sau multidisciplinare care vizează obiective după cum urmează: o prevalență ridicată a deficienței de vitamina D în rândul subiecților cu boli autoimune cronice; afectarea aportului de iod și a iodului urinar în mai multe zone din Transilvania la populațiile pediatrice precum și la gravide precum și evaluarea densității minerale osoase și a riscului de fractură la adulții de sex masculin cu sindrom metabolic și hipogonadism, efectul terapiilor cu hormoni de creștere la copii pe termen lung (10 ani) dar și la adulții cu insuficiența anterohipofizară etc.

În plus, am desfășurat activitate de recenzie pentru mai multe reviste de endocrinologie precum *Frontiers in Endocrinology* și *Acta Endocrinologica* (unde de asemenea, am fost membru al Colegiului Editorial). Sunt beneficiarul a opt premii naționale. Am participat la peste douăzeci de comisii de examen sub organizarea Ministerului Sănătății și al Universităților Naționale de Medicină. Din 2018, sunt aleasă vicepreședinte al AECR (Asociația de Endocrinologie Clinică din România) și astfel am participat la comitetele științifice și de organizare a conferințelor sale anuale unde am susținut prelegeri plenare la cursurile precongres. Am fost membră în Comitetul de Conducere al Societății Române de Endocrinologie din 2014-2018. În aceeași perioadă am fost aleasă și membru în colectivul de redacție al revistei *Acta Endocrinologica Bucharest*.

Am condus 21 de lucrări de licență la ambele specializări Medicină și Asistență Medicală Generală. Am fost director pentru trei proiecte de cercetare și membru al echipelor de cercetare în alte patru; de asemenea, am participat ca investigator sau sub-investigator la mai multe studii internaționale.

Obiectivele mele viitoare de cercetare sunt bazate pe îmbunătățirea colaborărilor multicentrice pentru a înrola cohorte mai mari pe fondul studiilor longitudinale, o creștere a explorării de noi markeri în ceea ce privește sănătatea tiroidei, paratiroidei și a scheletului, în timp ce, ca puncte de predare, o extindere a instrumentelor de e-learning, recrutarea a studenților MD foarte motivați ca doctoranzi și implicarea lor în aplicații de proiecte, studii endocrine și experimentale.

Prin urmare, prin îndeplinirea criteriilor naționale de abilitare și prin prezenta teză, consider o chestiune obligatorie să împărtășesc experiența mea cu viitoarea mea echipă de doctoranzi pe care voi fi onorată să o coordonez și să o îndrum.

**”Lucian Blaga” University of Sibiu
Faculty of Medicine**

HABILITATION THESIS

**Modern approach of the thyroid and parathyroid
conditions, a bridge between endocrinology and
multidisciplinary interplay**

Abstract

Assoc. Prof. Dr. Mihaela Stanciu

Sibiu, 2024

Abstract

The current habilitation thesis entitled “Modern approach of the thyroid and parathyroid conditions a bridge between endocrinology and multidisciplinary interplay” includes my most important achievements from the perspective of scientific, academic, professional, didactic, and research elements since I defended my PhD thesis in 2004. My PhD research “Contributions to the study of genetic and hydro-telluric factors in the development of endemic goitre in the population of an area at the foot of Cindrel Mountains” was done under the scientific coordination of Professor Dr. I.Gh. Totoianu at the University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş (which has been renamed since 2018 “George Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureş).

The associated post-PhD aspects underlying this thesis represents a follow-up of prior my 4-year PhD experience in the field of thyroid conditions, namely endemic goitre with a particular consideration in relationship with various biochemistry, hormonal, genetic, epigenetic, and environmental factors toward clinical presentation, complications and long term outcomes, specifically addressing distinct geographic areas from Romania. This endocrine perspective I continued in other than thyroid areas, for example, parathyroid disorders, skeletal health, neoplasia involving pituitary and adrenal glands, as well as complex multidisciplinary collaborations like those related to the rehabilitation in endocrine disorders (particularly, complicated osteoporosis), infectious diseases, and digestive anomalies.

My motivation comes from the importance of these endocrine pathologies for multiple raisons. For instance, a high epidemiological impact is associated with the diagnosis of thyroid nodules affecting 5% of the general population, respectively, 20% of selected subgroups or with the differentiated thyroid cancers-associated profile and their interplay toward papillary/follicular ratio amid iodine supplementation in endemic areas. Moreover, osteoporosis-associated fractures increase the burden of this disease, noting that, despite recent advances of the modern medical era, more than one third of the affected individuals remain undiagnosed and thus untreated, hence the usefulness of addressing this matter.

The thesis, counting more than 100 pages, includes three main sections: the first component is dedicated to my scientific, professional and academic achievements I have done so far, the second part includes a career development proposal under the umbrella of all these mentioned aspects, while the third segment introduces associated references, citing beyond 100 titles from my post-PhD activity.

I mention one important original study regarding the presence of Hürthle cells (HC) in fine needle thyroid biopsy as a real concern for a cytologist and also for an endocrinologist. The endpoint of our study, enrolled 89 patients with nodular or multinodular goiter, was to evaluate the incidence of HC in the result of fine needle aspiration performed according to the Mayo Clinic method, using a performed ultrasound guide for thyroid biopsy in Sibiu County. We demonstrated that the presence of HC in fine needle aspiration biopsy results is relatively frequent and the presence of this type of cell is associated with colloid in small amounts, but not associated with nodules with diameter greater than 2 cm, and is correlated with cellular pleomorphism and nuclear pleomorphism and fibrosis can be a protective feature against malignancy.

In panel of autoimmune thyroid disease I present a retrospective, observational, case-control study which included 60 patients aiming to address the correlation between thyroid autoimmune diseases and vitamin D deficiency, showed a high prevalence of vitamin D deficiency in both groups of patients (with or without autoimmune thyroid disease) without a statistically significant difference between the groups. Together with a large network of Romanian researchers we provided one of the most interesting multicentre studies regarding to the urinary iodine concentration in pregnant females from our country, enrolling 247 pregnant women (exposed at the Annual Meeting of the European Thyroid Association from 2016). Among my strong network, I mention a good collaboration with endocrine surgeons in order to provide the best outcome in thyroid and parathyroid tumours, as well as joint work with fellows from other Universities. I specifically mention an article that has been published in 2023 in a highly indexed journal (impact factor of 3.9) related to Horner's syndrome (HS), thyroid-related HS (T-HS) representing an unusual entity underlying thyroid nodules/goitre/cancer-HS (T-HS), and post-thyroidectomy HS (Tx-HS).

Regarding the modern perspectives of the parathyroid disease I present a valuable research with a multidisciplinary management in evaluation of the perception of quality of life with improvement of a lot of parameters very early after parathyroidectomy, in a review of literature included 76 papers with 1327 subjects. Across my career, I approached special studied subgroups such as children, pregnant females and seniors particularly I mention the importance of addressing primary hyperparathyroidism in paediatric population, a topic that is very close with my daily experience as a senior consultant physician in endocrinology. This research are detailed in subchapter 2.2. In the chapter with imaging pitfalls I presented the difficulties in localisation of parathyroid tumors even if in last decades the imaging possibilities are developed in the whole

world. In bone field amid endocrine practice I approached the domain of osteoporosis from multiple angles since this condition represents a major concern during my daily activity as endocrinologist. This comes with analysing different types of osteoporosis in females and males, various causes, mostly due to endocrine diseases, inter-disciplinary interplay such as the one with metabolic syndrome, distinct methods of assessment regarding a potential increased fracture risk and highlights of the therapeutic options. The chapter 4 present the connected pathways in endocrine tumors I also approached the other (non-thyroid, non-parathyroid) endocrine glands such as pituitary and adrenals in association with various pathologies such as pan-hypopituitarism, congenital adrenal hyperplasia, adrenal insufficiency, polycystic ovary syndrome, hirsutism, functioning tumours causing various maladies like Cushing's syndrome or acromegaly. In chapter 5 I described a few of my collaborations of this type amid my networking of colleagues with non-endocrine background, particularly in the area of infectious diseases and digestive conditions, with implications in daily endocrine practice.

My current position is an Associate Professor of Endocrinology at Clinical Medical Department, Endocrinology Discipline at "Victor Papilian" Faculty of Medicine from "Lucian Blaga" University (Sibiu, Romania) since October 2017, after taking step by step each university exam starting with 1999. In addition, I am the Head of Clinical Endocrinology Compartment at the Clinical County Emergency Hospital from Sibiu since 2012. Moreover, I am a specialist physician in diabetes mellitus, nutrition, and metabolic diseases; I have a qualification in general and specialised ultrasound (certified by "Lucian Blaga" University in 2008), and a 2-year Master degree in the Management of Health (between 2010 and 2011, on behalf of the same university).

I authored and co-authored more than 300 scientific works including full-length papers in indexed journals, books and book chapters, poster and oral presentations at national and international conferences, congresses, seminars, workshops, courses, and symposiums.

The paramount topics I approached varied, as for instance, the pitfalls of using anterior neck ultrasound for thyroid nodules, and concordance with other imaging techniques (for example, SPECT/CT or 99m-Tc sestamibi scintigraphy) in pre-operative assessment of the parathyroid tumours; clinical and cytological correlations upon thyroid fine needle aspiration biopsy; advanced markers in differentiated thyroid carcinoma; thyroid malignancy - and iodine status -associated epidemiologic updates in Romania and Sibiu county; traditional and modern management in atypical and unusual cases of thyroid and parathyroid origins; syndromic anomalies of the same glands; different insights from Hashimoto's chronic thyroiditis to

Basedow-Graves' disease (and associated thyroid eye disease) such as the spectrum of autoimmune co-morbidities, including fertility potential, the co-presence of follicular adenomas of Hürthle type, and unexpected consequences of COVID-19 infection.

Also, I have been a part of single and multicentre national and international studies with endocrine and/or multidisciplinary profiles aiming endpoints as follows: a high prevalence of vitamin D deficiency among subjects with chronic autoimmune diseases; impairment of iodine intake and urinary iodine in several areas from Transylvania in paediatric and pregnant populations; and bone mineral density and fracture risk assessment in male adults with metabolic syndrome and hypogonadism, etc.

Furthermore, I carried out reviewer activity for multiple journals in endocrinology such as *Frontiers in Endocrinology* and *Acta Endocrinologica Bucharest* (also, I served as member of the Editorial Board). I am the recipient of eight national awards. I took part in more than twenty exam committees on behalf of the Ministry of Health and National Universities of Medicine. Since 2018, I am an elected vice-president of AEER (Association of Clinical Endocrinology from Romania) and thus I took part at scientific and organizing committees of its annual conferences and delivered plenary lectures at pre-congress courses. I was a member of the Romanian Society of Endocrinology Board from 2014-2018. In the same period, I was also elected a member of the editorial board of the ISI journal *Acta Endocrinologica Bucharest*.

I supervised 21 graduation theses in both specialisations Medicine and General Medical Assistance. I have been a director for three research projects and member of research teams in four more others; also, I participated as investigator or sub-investigator in several international trials.

My future research objectives are enhancing the multicentre collaborations in order to enrol larger cohorts amid longitudinal studies, an augmentation of novel markers exploration with regard to thyroid, parathyroid and skeleton health, while, as teaching points, an expansion of e-learning tools, recruiting of highly motivated MD students as PhD students and their implication in projects applications, endocrine studies, and experimentation.

Therefore, by fulfilling the national criteria of habilitation and by the present thesis, I consider a mandatory matter to share my experience with my future team of PhD students that I will be honoured to supervise and guide.