

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Leckiej- Ambroziak
pt. „**Zespół Pradera-Williego: Obraz kliniczny, efekty leczenia wielospecjalistycznego,
w tym terapii hormonem wzrostu, u polskich pacjentów leczonych w ośrodkach
endokrynologii dziecięcej w latach 2002-2016**”

Zespół Pradera-Williego (PWS) należy do rzadkich zespołów genetycznych związanych z nieprawidłowościami chromosomowymi, którym oprócz charakterystycznych dla każdego z tych zespołów cech dysmorficznych może towarzyszyć niskorosłość. Jednakże uważa się, że zespół ten jest najbardziej powszechnym zaburzeniem genetycznym przebiegającym z otyłością. PWS nieleczony skutecznie od wczesnego dzieciństwa cechuje się skłonnością do otyłości olbrzymiej. Rozpowszechnienie ocenia się w przybliżeniu na 1/25 000 urodzeń. Wiele osób z PWS nie jest zdiagnozowanych we wczesnym wieku dziecięcym z uwagi na relatywnie niespecyficzne objawy kliniczne i często subtelne cechy dysmorfii twarzy, co może zaniżać ocenę częstości występowania tego zespołu w populacji ogólnej.

Typowy fenotyp zespołu Pradera-Williego przedstawili po raz pierwszy autorzy: Prader, Labahrt i Willi w 1956 roku, a w 1981 roku Holm zaproponował kryteria diagnostyczne PWS, opracowując je w formie konsensusu w 1993 roku. W 2001 roku inni autorzy (Gunay-Augun M.i wsp.) poddali analizie czułość poszczególnych cech fenotypowych PWS u chorych z potwierdzonym genetycznie zespołem. Zaproponowali kryteria wskazujące, u których osób, w zależności od wieku, istnieje konieczność wykonania badania DNA w kierunku zespołu PWS. Typowe objawy zespołu mogą pojawiać się w różnym okresie życia, wobec czego postulowali, aby przesiewowo wykonywać badanie genetyczne także w przypadkach dyskretnie zaznaczonych cech zespołu.

Wraz z postępowaniem rozwoju badań genetycznych, w tym molekularnych istnieje, także w naszym kraju możliwość rozpoznawania PWS nie tylko na podstawie typowego obrazu klinicznego (hipotonia w wieku niemowlęcym, wymagająca rehabilitacji; niepełnosprawność intelektualna; hipogonadyzm) oraz typowych cech dysmorficznych w wyglądzie twarzy i budowie ciała, ale również możliwość potwierdzenia PWS badaniem genetycznym. Potwierdzenie genetyczne PWS jest ważne i konieczne, celem kwalifikacji dziecka do programu leczenia hormonem wzrostu, prowadzonego w Polsce od 2006 roku w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego pt. „Leczenie dzieci z zespołem Prader-Willi”,

finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia, nadzorowanego przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu.

W ostatnich latach pojawiło się duże zainteresowanie zespołem Pradera-Williego ze strony wielu klinicyстів, co znalazło oddźwięk w licznych publikacjach.

Jednak nadal niewiele wiadomo nie tylko na temat patogenezы hiperfagii u tych chorych, podłoża zaburzeń metabolicznych, czy ciężkich powikłań, np. zespołu zaburzeń oddychania. Brakuje także długoletnich obserwacji i wyników leczenia hormonem wzrostu u dzieci z PWS. Badania takie mogą się przyczynić do postępu w opiece nad chorymi z zespołem Pradera-Williego i do zwiększenia ich szans na dłuższe i bardziej komfortowe życie.

Dlatego też z uznaniem należy przyjąć wybór tematu rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Leckiej- Ambroziak.

Tego typu badania, przeprowadzone w bardzo dużej, bo liczącej aż 147 pacjentów z PWS w wieku dziecięcym są bardzo cennym oryginalnym opracowaniem, którego celem była ocena przebiegu klinicznego choroby w zależności od wieku rozpoznania i wieku rozpoczęcia opieki wielodyscyplinarnej.

Przedstawiona mi do recenzji praca licząca łącznie 125 stron, na którą składa się cykl pięciu publikacji, w tym cztery publikacje oryginalne o łącznym wskaźniku MNiSW: 350 pkt, IF: 16,709 oraz jedna publikacja pogładowa, ankieta własna sporządzona do celów badawczych i załączniki (uchwała i opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów) składa się z rozdziałów typowych dla tego rodzaju prac.

We wstępie doktorantka omawia szczegółowo zespół Pradera-Williego. Opisuje podłożo genetyczne tego zespołu, jego rozpowszechnienie i cechy kliniczne tego zespołu. Zwraca uwagę na główny patomechanizm nieprawidłowości występujących w PWS, którym uznaje się zaburzenia czynności podwzgórza. Podkreśla, że interesujące doniesienia ostatnich lat pozwoliły na wyodrębnienie specyficznych faz odżywiania w okresie rozwojowym u chorych z PWS w zależności od wieku: poniżej 9 miesiąca życia, z trudnościami w karmieniu i obniżonym apetytem, do 25 miesiąca życia, z poprawą w zakresie odżywiania i apetytu, do 4,5 roku życia z przyrostem masy ciała, bez zwiększonego apetytu, do 8 roku życia z początkiem zwiększonego apetytu oraz powyżej 8 roku życia z niepohamowanym apetytem.

Następnie pisze, że nie jest jednoznacznie udowodnione które geny odpowiadają za objawy kliniczne występujące u chorych z PWS i opisuje w skrócie jakie badania eksperymentalne były prowadzone na ten temat na modelach zwierzęcych.

Wymienia powikłania, które są związane z otyłością u tych chorych, a w szczególności opisuje zaburzenia oddychania podczas snu o typie centralnym i obturacyjnym.

Pisze także o przebiegu dojrzewania płciowego u pacjentów młodocianych z PWS, o hipogonadyzmie hipogonadotropowym, zaznaczając równocześnie, że u części tych dzieci obserwuje się przedwczesną fazę dojrzewania płciowego pod postacią adrenarchoe praecox.

Następnie opisuje w skrócie celowość leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z PWS oraz w zarysie przedstawia zasady leczenia hormonem wzrostu u tych chorych w Polsce.

Dalej, podaje hipotezy badawcze, które postawiła sobie przed rozpoczęciem badań.

Za główne cele rozprawy doktorantka postawiła sobie:

- ocenę przebiegu klinicznego choroby w zależności od wieku, w którym rozpoznano PWS i wieku, w którym rozpoczęto opiekę wielodyscyplinarną na dzieckiem chorym na PWS,
- ocenę efektów leczenia preparatem rhGH, bezpieczeństwo stosowania tego leku w zależności od wieku rozpoczęcia leczenia i od stosowanych dawek.

Szczegółowymi celami rozprawy doktorskiej była:

1. Ocena przebiegu klinicznego choroby u pacjentów z PWS, w zależności od rodzaju rozpoznania genetycznego oraz wieku rozpoznania.
2. Ocena efektów leczenia preparatem rhGH oraz jego bezpieczeństwa w zakresie parametrów metabolicznych oraz stężeń IGF1, w zależności od rozpoczęcia leczenia w różnych fazach odżywiania dzieci z PWS.
3. Analiza okresu adrenarchoe w PWS oraz wpływu wystąpienia fazy PA na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rhGH oraz na dalszy przebieg dojrzewania płciowego.
4. Analiza zespołu zaburzeń oddychania w czasie snu: porównanie częstości, rodzaju oraz nasilenia SRBDs w grupach dzieci z PWS leczonych rhGH, pozostających bez leczenia rhGH ze względu na otyłość i dzieci z otyłością prostą.

Założenia (hipotezy badawcze), jak i cel pracy uważam za zasadne.

Zastosowana metoda badawcza- analiza retrospektywna danych polskich pacjentów z PWS leczonych w 12 ośrodkach endokrynologii dziecięcej w naszym kraju, obejmująca 147 pacjentów chorujących na PWS stanowiła wystarczającą bazę do oceny zakładanych przez doktorantkę celów pracy. Dane zebrane na podstawie ankiet własnych skonstruowanych dla potrzeb badania przez lekarzy endokrynologów, prowadzących terapię dzieci z PWS w tych

ośrodkach stanowiły bowiem rzetelne źródło informacji potrzebnych doktorantce do przeprowadzenia analizy.

Doktorantka zastosowała prawidłowo dobrane metody statystyczne.

Wyniki badań zostały opublikowane jako cykl oryginalnych artykułów monotematycznych dotyczących obrazu klinicznego i efektów leczenia hormonem wzrostu polskich pacjentów z PWS, leczonych w latach 2002-2016 w ramach programu terapeutycznego NFZ. We wszystkich tych publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Podkreślenia wymaga fakt, że prace te ukazały się w czasopiśmie o wysokim wskaźniku oddziaływania.

Doktorantka wykazała m.in., że typ zaburzenia molekularnego wydaje się mieć niewielki wpływ na parametry okołoporodowe pacjentów z PWS. Interesujące jest to, że pacjenci w grupie DEL15 mieli najwcześniej postawione rozpoznanie genetyczne i najwcześniej rozpoczęli leczenie hormonem wzrostu. Doktorantka zwróciła uwagę, że rozpoznanie choroby we wczesnej fazie odżywiania, poniżej 9 miesięcy życia, wtedy gdy u tych chorych nie ma jeszcze zwiększonego apetytu, pozwala na szybkie wdrożenie terapii hormonem wzrostu i w konsekwencji utrzymanie korzystnie niższych wartości BMI SDS i wyższych wartości IGF1. Zasadność zaleceń wczesnego rozpoczynania terapii hormonem wzrostu wynika także z analizy przedstawionej w drugiej publikacji, która wskazuje na to, że największa skuteczność leczenia w zakresie poprawy wartości SDS wzrostu i utrzymania BMI SDS dotyczy najmłodszych dzieci przed wystąpieniem u nich zwiększonego apetytu.

Badając częstość występowania przedwczesnej fazy dojrzewania pod postacią adrenarchoe praecox u dzieci z PWS w trakcie leczenia hormonem wzrostu wraz z oceną parametrów metabolicznych gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej, doktorantka wykazała, że u ok. 25% pacjentów obserwuje się cechy tej postaci dojrzewania, ale bez związku z otyłością, wysokim stężeniem androgenów czy awansowaniem wieku kostnego. Podsumowuje to wnioskiem, że przedwczesne lub wczesne adrenarchoe może należeć do obrazu klinicznego PWS.

W czwartej publikacji, dotyczącej oceny częstości, rodzaju i nasilenia zespołu zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z PWS w porównaniu do dzieci z otyłością prostą, stwierdziła, że istnieje wysoka częstość występowania tego zespołu u dzieci otyłych z PWS nieleczonych hormonem wzrostu, jak i u dzieci z otyłością prostą. Natomiast dzieci z PWS pozostające w terapii hormonem wzrostu, nie będące dziećmi otyłymi także prezentowały

znaczącą częstość i nasilenie zespołu zaburzeń oddychania, co wskazuje na konieczność monitorowania tego zaburzenia w trakcie leczenia hormonem wzrostu.

Krótką pracą poglądową na temat zespołu Prader-Williego, dołączoną do tych w/w cennych i bardzo interesujących prac oryginalnych doktorantki, jest skierowana do pediatrów po to, aby zaakcentować potrzebę wczesnej diagnostyki tych chorych i przedstawić możliwości nowoczesnego leczenia PWS w naszym kraju.

W dyskusjach zawartych w publikacjach doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z wynikami innych autorów. Rzetelnie oraz krytycznie prowadzone dyskusje świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym doktorantki. Piśmiennictwo jest prawidłowo dobrane i aktualne.

W oparciu o uzyskane wyniki doktorantka sformułowała dziewięć wniosek, będących odpowiedzią na stawiane cele rozprawy:

1. Wydaje się, że typ zaburzenia molekularnego, leżącego u podstaw PWS, ma mały wpływ na charakterystykę okołoporodową, poza tendencją w kierunku niższej urodzeniowej masy ciała w grupie dzieci z rozpoznaniem UPD 15. Jednak pacjenci z PWS z rozpoznaniem molekularnym DEL 15, którzy zazwyczaj mają silniej wyrażone cechy dysmorfii charakterystyczne dla PWS, mają znacząco wcześniej postawione rozpoznanie genetyczne, co pozwala na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia rhGH, z korzystnie wyższym poziomem IGF1 SDS i tendencją do niższego BMI SDS przed leczeniem. Wskazane jest zwracanie uwagi na słabiej wyrażone cechy kliniczne PWS, w celu wcześniejszego postawienia rozpoznania genetycznego.
2. Niemal 1/4 pacjentów miało potwierdzone rozpoznanie PWS na podstawie stwierdzenia nieprawidłowej metylacji *SNRPN*, jednak dokładny typ zaburzenia molekularnego nie został jeszcze ustalony. Wskazuje to na konieczność poszerzenia diagnostyki genetycznej i postawienia szczegółowego rozpoznania molekularnego u wszystkich pacjentów z PWS. Jest to istotne nie tylko dla potrzeb poradnictwa genetycznego pacjentów i ich rodzin, ale także dla lepszego zrozumienia możliwego obrazu klinicznego choroby w przyszłości.
3. Rozpoznanie PWS postawione w fazie odżywiania 1a, przed 9 miesiącem życia, prowadzi do wcześniejszego objęcia dzieci opieką wielospecjalistyczną, w tym leczeniem rhGH, z początkiem terapii wcześniej w fazie 2a, kiedy zwiększony apetyt nie jest jeszcze obserwowany. Jest to także związane z korzystnie niższym BMI SDS i

tendencją do wyższego poziomu IGF1 SDS w czasie rozpoczęcia stosowania rhGH. Powyższe czynniki dają perspektywę korzystnej modyfikacji fenotypu, dotyczącego faz odżywiania dzieci z PWS.

4. Leczenie rhGH, powiązane z opieką wielodyscyplinarną, w tym stałą opieką dietetyczną i rehabilitacyjną, było najbardziej skuteczne w zakresie poprawy wzrastania oraz utrzymania korzystnych wartości BMI SDS w grupie pacjentów, u których rozpoczęto je przed fazą zwiększonego apetytu. Jednak rozpoczęcie terapii rhGH we wczesnej fazie zwiększonego apetytu także pozwala na stabilizację wartości BMI SDS w pierwszych latach leczenia. Potwierdza to zalecenia dotyczące możliwie wczesnego rozpoczynania leczenia rhGH u dzieci z PWS.
5. W trakcie stosowania rhGH nie obserwowano różnic w zakresie parametrów gospodarki lipidowej, niezależnie od wieku rozpoczęcia leczenia. Nie stwierdzono również różnic w zakresie wskaźników insulinooporności w grupach pacjentów w wieku > 4.5 lat, kiedy obserwowany jest początek zwiększonego apetytu, po zbliżonym czasie leczenia rhGH i z podobnymi wartościami BMI SDS. Udokumentowano wysoką częstość występowania zaburzeń lipidowych oraz insulinooporności w całej badanej grupie, co należy brać pod uwagę, monitorując bezpieczeństwo terapii rhGH.
6. Ze względu na podwyższone wartości IGF1 SDS, występujące u znaczącej części pacjentów leczonych rhGH, konieczne jest ściśle monitorowanie bezpieczeństwa terapii. Wskazane jest oznaczanie zarówno stężenia IGF1, jak i IGFBP3, w celu oszacowania bioaktywnej formy IGF1.
7. Analiza przebiegu fazy adrenarche wykazała występowanie PA u około 1/4 grupy dzieci z PWS leczonych rhGH. Przebieg tego specyficznego etapu dojrzewania płciowego nie był zależny od stopnia otyłości, nie wiązał się z wysokim stężeniem androgenów, zaawansowanym wiekiem kostnym oraz nie występowała zależność od dawki rhGH, czy poziomu IGF1 SDS. PA nie wpływało również na dalszy przebieg dojrzewania płciowego. Bezpieczeństwo i skuteczność terapii rhGH oraz profil metaboliczny były podobne u pacjentów z PWS zarówno z przedwczesnym, jak i z prawidłowym adrenarche. Wydaje się, że PA może być uznane za część obrazu klinicznego PWS, obok hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Jednak, ze względu na konieczność wykluczenia innych poważnych przyczyn PA, zalecane jest wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w przypadku wystąpienia PA u dzieci z PWS.
8. Udokumentowano wysoką częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania w czasie snu u dzieci otyłych, zarówno w grupie pacjentów z PWS bez leczenia rhGH, jak

i w grupie dzieci z otyłością prostą. Pacjenci z PWS w trakcie stosowania rhGH, bez otyłości, również prezentowali znaczącą częstość i nasilenie SRBDs. Leczenie rhGH w badanej grupie nie wpływało jednoznacznie na poprawę w zakresie ryzyka występowania SRBDs. Potwierdza to zalecenia dotyczące konieczności monitorowania występowania SRBDs w trakcie terapii rhGH.

9. Główne wskaźniki PSG ulegały pogorszeniu wraz z narastaniem insulinooporności w grupie pacjentów z PWS leczonych rhGH i w grupie dzieci z otyłością prostą. Liczebność grupy dzieci z PWS nieleczonych rhGH była zbyt mała dla przeprowadzenia analizy korelacji danych. Wydaje się, że terapia rhGH nie chroni przed związkiem insulinooporności z SRBDs. Konieczne jest poszerzenie badań dotyczące SRBDs w większych grupach pacjentów.

Wnioski te, wyciągnięte na podstawie przeprowadzonych przez doktorantkę analiz są według mnie rzeczowe, w pełni merytoryczne i mają znaczenie praktyczne. Mogą przyczynić się bowiem do poprawy opieki nie tylko u chorych z PWS, ale także w innych grupach chorych, u których obserwuje się zaburzoną homeostazę hormonalną, wynikającą z nieprawidłowego funkcjonowania ośrodków podwzgórza.

Rozprawa doktorska, zaprezentowana przez lek. Agnieszkę Lecką- Ambroziak stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Podsumowując recenzję stwierdzam, że w moim przekonaniu praca lekarz Agnieszki Leckiej-Ambroziak spełnia w pełni wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Uważam też, że ta praca doktorska w pełni zasługuje na wyróżnienie. Świadczy o tym przede wszystkim fakt, że cztery oryginalne publikacje, które składają się na ten doktorat zostały przyjęte do druku w dobrych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Zwracam się zatem Rady Naukowej Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lekarz Agnieszki Leckiej-Ambroziak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Serdecznie dziękuję za przywilej recenzowania tej pracy.

Prof. dr hab.n.med. Katarzyna Ziara

68673
Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Ziara
Specjalista endokrynolog
Specjalista chorób dzieci
Częstochowa, ul. Siedlecka 9B