

Warszawa, 17.11.2021

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

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**”

Lekarz Agnieszki Leckiej-Ambroziak

Zespół Pradera-Willego (*ang. Prader-Willi syndrome, PWS*) należy do rzadkich zespołów genetycznych, a jednocześnie jest najczęstszą przyczyną otyłości uwarunkowanej genetycznie. Jest on także, poza zespołem Turnera, jedynym zespołem genetycznym upoważniającym pacjenta do leczenia hormonem wzrostu. Z tego powodu endokrynolog jest najczęściej lekarzem, który sprawuje i organizuje opiekę medyczną nad pacjentem z PWS. Leczenie tych pacjentów hormonem wzrostu w programie lekowym otworzyło możliwość zbierania doświadczeń dotyczących przebiegu zespołu, a także efektów leczenia i czynników które je modyfikują na podstawie obserwacji większej grupy pacjentów. Należy poczytywać za osiągnięcie, że lek. A. Lecka-Ambroziak w tym celu nawiązała współpracę z tak wieloma ośrodkami endokrynologii dziecięcej w Polsce i zgromadziła dane aż 147 pacjentów z tym rzadkim zespołem. Owocem tej pracy jest cykl publikacji: 4 oryginalne i 1 poglądowa, która przedstawia zasady opieki medycznej nad pacjentami z PWS.

**Informacje o recenzowanej Rozprawie Doktorskiej**

Lek. Agnieszka Lecka-Ambroziak omówiła cykl publikacji składających się na pracę doktorską w monografii, która zawiera zwięzły opis założeń pracy, wyników i dyskusję. Na początku monografii autorka umieściła wykaz stosowanych skrótów i streszczenie w języku polskim i angielskim. Kolejną częścią jest wstęp, którego uzupełnieniem jest załączona publikacja poglądowa pt. „Zespół Pradera i Willego”, opublikowana w Standardach Medycznych Pediatrii.

Następnie lek. Agnieszka Lecka-Ambroziak przedstawiła swoje hipotezy badawcze i cele rozprawy doktorskiej. W kolejnej części monografii scharakteryzowała badaną grupę

pacjentów z PWS i metody badawcze, a następnie omówiła wyniki przedstawione w publikacjach oryginalnych. Omówienie kończy podsumowaniem i przedstawieniem wniosków.

Do monografii są dołączone w całości następujące publikacje oryginalne:

1. *Correlation of Genotype and Perinatal Period, Time of Diagnosis and Anthropometric Data before Commencement of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Polish Patients with Prader-Willi Syndrome. Diagnostics 2021, 11, 798.*
2. *Effects of Recombinant Human Growth Hormone Treatment, Depending on the Therapy Start in Different Nutritional Phases in Paediatric Patients with Prader-Willi Syndrome: A Polish Multicentre Study. J. Clin. Med. 2021, 10, 3176.*
3. *Premature Adrenarche in Children with Prader-Willi Syndrome Treated with Recombinant Human Growth Hormone Seems to Not Influence the Course of Central Puberty and the Efficacy and Safety of the Therapy. Life 2020, 10, 237.*
4. *Comparison of Frequency and Severity of Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Simple Obesity and Paediatric Patients with Prader-Willi Syndrome. J. Pers. Med. 2021, 11, 141.*

Monografię kończy zbiorcze piśmiennictwo cytowane w powyższych pracach i suplementy, w których autorka zamieściła wzór ankiety, według której opracowała dane pacjentów, kopię zgody Komisji Bioetycznej na badanie oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Piśmiennictwo liczy 110 pozycji starannie dobranych, cytowanych w publikacjach składających się na pracę doktorską.

Lekarz Agnieszka Lecka-Ambroziak przyjęła jako główną hipotezę badawczą, że wczesne rozpoznanie ma korzystny wpływ na przebieg kliniczny zespołu PWS.

Autorka przyjęła następujący cel pracy:

- Ocena przebiegu klinicznego choroby w zależności od wieku rozpoznania oraz wieku rozpoczęcia opieki wielodyscyplinarnej. Ocena efektów leczenia preparatem rhGH oraz jego bezpieczeństwa, w zależności od wieku rozpoczęcia leczenia i stosowanych dawek leku.

Autorka podała także cele szczegółowe rozprawy doktorskiej, a były to:

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 adrenarche 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 smu: 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.*

Uwagi do części „Pacjenci i metody”

Istotną wartością pracy jest bardzo liczna grupa badana: 147 pacjentów, w wieku od 1 do 18 lat, z 12 różnych ośrodków endokrynologii dziecięcej w Polsce. Lekarka Agnieszka Lecka-Ambroziak przygotowała autorską ankietę, która umożliwiła jej utworzenie jednolitej bazy danych, które poddała analizie statystycznej. Metody zastosowane do analizy były właściwie dobrane.

Uwagi do opisu wyników pracy

Główne osiągnięcia pracy.

Według analizy autorki u większości dzieci z PWS poród odbył się drogą cięcia cesarskiego, a masa urodzeniowa u połowy dzieci spełniała kryteria SGA. Ponadto u 25% dzieci poród był przedwczesny i występowały poważne powikłania okresu noworodkowego.

Ryzyko SGA zaznaczało się szczególnie u pacjentów z UPD15. Z kolei pacjenci z DEL15 mieli najbardziej typowe cechy zespołu i wcześniejsze rozpoznanie.

Przy analizie efektów leczenia hormonem wzrostu wykazano największą skuteczność leczenia w zakresie poprawy wzrostu, utrzymania szybkości wzrastania i stabilnego BMI [SDS] u najmłodszych dzieci, u których leczenie rozpoczęto przed wystąpieniem fazy odżywiania charakteryzującej się zwiększonym apetytem. Jednak nawet we wczesnym okresie zwiększonego apetytu obserwowano stabilne BMI i poprawę wzrostu w pierwszych latach leczenia rhGH. W świetle badań autorki jest zatem uzasadnione wczesne rozpoczynanie terapii, z możliwie najkorzystniejszym efektem dotyczącym fenotypu odżywiania u dzieci z PWS. Autorka powinna jednakże określić, co oznacza „wczesne rozpoczynanie terapii”, czy odnosi się ono do wieku niemowlęcego, czy do fazy zaburzeń

odżywiania?

Obserwacje autorki dotyczące bezpieczeństwa leczenia hormonem wzrostu wskazują, że nie występowało istotne pogorszenie wskaźników metabolicznych w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej u starszych dzieci, ale stwierdza się podwyższone stężenia IGF1.

Bardzo ciekawe obserwacje dotyczą zaburzeń dojrzewania w badanej grupie, zwłaszcza w kontekście genu *MKRN3* położonego w rejonie 15q11-q13, który odpowiada za przedwczesne dojrzewanie. Według analizy autorki hipogonadyzm hipogonadotropowy kojarzony z PWS nie jest jedyną formą zaburzeń dojrzewania u tych pacjentów. Przedwczesne *adrenarche* (PA) dotyczyło niemal 1/4 pacjentów z PWS leczonych rhGH. Nie wykazano korelacji PA z otyłością, wysokimi stężeniami androgenów, czy wiekiem kostnym, ani zależności od dawki rhGH, czasu leczenia czy wartości IGF1. Autorka sugeruje, że przedwczesne / wczesne wystąpienie fazy *adrenarche* może być częścią obrazu klinicznego PWS.

Kolejnym aspektem analizowanym przez lek. Agnieszkę Lecką- Ambroziak były zaburzenia oddychania w czasie snu (SRBD) u pacjentów z PWS. W tej części badania pacjentów z PWS porównywano z dziećmi z otyłością prostą. Autorka stwierdziła wysoką częstość występowania SRBD u otyłych dzieci z PWS i z otyłością prostą. Jednak w grupie dzieci z PWS bez otyłości, leczonych rhGH, także stwierdzono SRBD. Ciężkie SRBD, oceniane na podstawie wskaźnika bezdechów AHI, były udokumentowane u połowy pacjentów z PWS, niezależnie od leczenia rhGH oraz u 60% (2/3) dzieci z otyłością prostą. Główne wskaźniki PSG ulegały pogorszeniu wraz z narastaniem insulinooporności, jednak dodatnia korelacja BMI SDS ze wskaźnikami SRBD była istotna statystycznie u dzieci z otyłością prostą.

**Dyskusja** w poszczególnych artykułach jest bardzo dobrze przeprowadzona, z właściwym doбором piśmiennictwa, które liczy sumarycznie 110 pozycji i zawiera szeroki wachlarz prac z uwzględnieniem najnowszych publikacji i rekomendacji.

Praca ma charakter nowatorski, z uwagi na szeroki zakres tematu. Obejmuje ona wiele aspektów opieki medycznej nad pacjentami z PWS, a liczebność grupy badanej pozwala na uzyskanie obiektywnych wyników.

Uwagi edytorskie i nieliczne błędy językowe.

Wykaz skrótów powinien być uporządkowany alfabetycznie, a nie w kolejności pojawiania się w tekście. Znacznie ułatwiłoby to korzystanie z niego.

Na str 11 autorka wymienia cechy kliniczne PWS „w okresie niemowlęcym: hipotonia, trudności w karmieniu, hipogonadyzm (wnętrostwo)”(...). Umieszczenie w nawiasie może sugerować, że autorka utożsamia hipogonadyzm z wnętrstwem.

Na stronie 12 pojawia się zdanie: (...), „u części dzieci obserwujemy fazę przedwczesnego/ wczesnego rozpoczęcia czynności nadnerczy, o typie *adrenarche praecox* (...). Bardziej zrozumiałe byłoby określenie: „rozpoczęcie dojrzewania kory nadnerczy”.

Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

### **Wnioski**

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.

#### **Uwagi do wniosków:**

**Wnioski są zbyt rozbudowane i częściowo są powtórzeniem opisu wyników. Powinny być sformułowane bardziej zwięźle.**

- **Wniosek 1** powinien jasno definiować, które grupy pacjentów według obserwacji autorki wykazują wyraźne odrębności, tj. tendencję do SGA czy wyraźny fenotyp.
- **wniosek 2** – powinien brzmieć: **W przypadku stwierdzenia nieprawidłowej metylacji SNRPN wskazana jest dalsza diagnostyka molekularna u pacjentów z PWS.**
- **wniosek 3-** powinien krótko precyzować jaki okres jest najkorzystniejszy do rozpoczęcia leczenia rhGH
- **wniosek 4-** pierwsze zdanie jest powtórzeniem treści wniosku nr 3. Proponuję to usunąć i pozostawić tylko drugie zdanie, tj. „rozpoczęcie terapii rhGH we wczesnej fazie zwiększonego apetytu także pozwala na stabilizację wartości BMI SDS w pierwszych latach leczenia”

**Podobnie skrócone powinny być kolejne wnioski. Znacząco podniesie to ich czytelność i ułatwi przekaz.**

#### **Wniosek końcowy**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Leckiej-Ambroziak pt. „Zespół Pradera-Willego: obraz kliniczny, efekty leczenia wielospecjalistycznego, w tym terapii hormonem wzrostu, u polskich pacjentów leczonych w ośrodkach endokrynologii dziecięcej w latach 2002-2016” spełnia wszystkie kryteria określone art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Wobec powyższego, zwracam się do Wysokiej

Rady IP CZD w Warszawie o dopuszczenie lek. Agnieszki Leckiej-Ambroziak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na szerokie ujęcie tematu, wysoką wartość merytoryczną pracy i możliwość bezpośredniego zastosowania osiągnięć pracy w praktyce klinicznej, a także fakt, że cykl prac składa się z 1 publikacji poglądowej i aż 4 publikacji oryginalnych w czasopismach międzynarodowych, o łącznym IF 16,709; MNiSW 350 wnioskuję o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. Anna M. Kucharska

Klinika Pediatrii i Endokrynologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny



dr hab. n. med. Anna M. Kucharska  
specjalista pediatra  
endokrynolog  
2 72429