

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Naorniakowskiej pt. „Choroba Wilsona w polskiej populacji dzieci - obraz kliniczny, histopatologiczny, diagnostyka różnicowa i podłoże genetyczne”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Naorniakowskiej ma postać monografii zatytułowanej „Choroba Wilsona w polskiej populacji dzieci - obraz kliniczny, histopatologiczny, diagnostyka różnicowa i podłoże genetyczne”. Zgodnie z tytułem praca ma charakter opisowy badający relacje między parametrami oceniającymi różne aspekty diagnostyczne choroby Wilsona. Rozprawa rozpoczyna się streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz objaśnieniami używanych skrótów. We wstępie Autorka przedstawia dane epidemiologiczne oraz charakteryzuje obrazy kliniczne i kryteria diagnostyczne choroby Wilsona. W końcowej części wstępu Doktorantka przypomina kryteria diagnostyczne autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby jako schorzenia wymagającego szczególnie wnikliwego różnicowania z chorobą Wilsona.

Na 26 stronie znajdują się cele i założenia pracy. Część dotycząca wyników zawiera 22 tabele i 5 rycin. Zastosowane metody statystyczne są typowe dla statystyki opisowej oraz oceny wydolności diagnostycznej wybranych testów.

Należy dobitnie stwierdzić, że materiał którym dysponowała Doktorantka ma charakter unikalny w skali światowej, bowiem dotyczy populacji 187 pediatrycznych pacjentów z chorobą Wilsona, która występuje ze średnią częstością 1/30 tys. Ponadto poza oceną stężenia ceruloplazminy i wydalania nerkowego miedzi u większości chorych dostępne były badania genetyczne, pomiary stężenia miedzi w wątrobie oraz ocena histopatologiczna biopsji wątrobowego. Można zatem stwierdzić, że opracowanie diagnostyczne dzieci podejrzewanych o chorobę Wilsona wyczerpywało całe spektrum możliwości diagnostycznych w tej chorobie.

Zgodnie z oczekiwaniem u zdecydowanej większości pacjentów choroba posiadała fenotyp wątrobowy i ujawniała się po 5 roku życia (w 13 przypadkach wcześniej). W rozpoznaniu choroby Wilsona wspomąno się skalę Ferenciego, która jest tożsama ze skalą Lepizg stosowaną u osób dorosłych. W obu skalach wartość punktowa 4 i więcej potwierdza rozpoznanie choroby Wilsona. Sądzę, że u dzieci z uwagi na rzadką obecność objawów neurologicznych i pierścienia Keysera-Fleischera trudniej jest osiągnąć pewność diagnostyczną na podstawie tych skal, zwłaszcza bez znajomości wyniku badania

genetycznego, które może nie być dostępne w krótkiej perspektywie czasowej. Dzięki bogatemu zestawowi badań diagnostycznych u wielu dzieci chorobę Wilsona rozpoznawano we wczesnym jej stadium, co potwierdzają wyniki laboratoryjne wykonane przed włączeniem leczenia (tabela 6). Należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie choroby Wilsona znacznie zwiększa szanse na sukces terapeutyczny.

Najczęściej stwierdzaną mutacją w genie *ATP7B* była mutacja H1069Q, a tylko u ośmiorga dzieci wykryto układ homozygotyczny bez tej mutacji. Podobnie jak w innych badaniach nie stwierdzono korelacji między genotypem i fenotypem klinicznym choroby Wilsona. Zaawansowanie choroby korelowało natomiast z wiekiem pacjenta w momencie jej rozpoznania. Autorka przedstawia kilka przypadków, w których różnicowanie z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby było skrajnie trudne.

W obrazie histopatologicznym wątroby częstym zjawiskiem było stłuszczenie o charakterze mieszanym wielko – drobnokropowym. Dość intrygującym zjawiskiem była duża częstość występowania zapalenia wrotnego, podczas gdy miedź gromadzi się w obrębie hepatocytów. Doktorantka stwierdziła negatywną korelację między stężeniem miedzi w wątrobie i jej wydalaniem nerkowym a stopniem stłuszczenia wątrobowego. Poczyniła przy tym uwagę, iż u dzieci z dużym stłuszczeniem wątroby diagnostyka choroby Wilsona może być trudniejsza, jednak nie znalazłem próby patofizjologicznego wyjaśnienia tego zjawiska.

Oryginalnym elementem pracy była ocena przydatności klinicznej nieinwazyjnych testów oceniających włóknienie wątrobowe, do których należą indeksy FIB-4 i APRI. Optymalnym punktem odcięcia dla FIB-4 było 0,401, czyli wartość znacznie niższa niż ta, którą przyjmuje się u dorosłych. Doktorantka słusznie zauważyła, że przyczyną jest wiek dzieci, stanowiący składową FIB-4. Doktorantka nie pokusiła się jednak o stworzenie dwóch progów wartości testu – tego wykluczającego zaawansowane włóknienie i wskazującego z dużą dokładnością na jego obecność z uwzględnieniem strefy wyników diagnostycznie niepewnych, wymagających zastosowania innych metod diagnostycznych np. elastografii wątroby. Takie wykorzystanie testu FIB-4 proponuje się aktualnie u dorosłych pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Dyskusja jest przeprowadzona w sposób rzeczowy i stanowi dowód głębokiej znajomości tematu przez Doktorantkę. Rozprawę zamyka lista piśmiennictwa złożona z 84 dobrze dobranych pozycji.

Podsumowując, rozprawa oparta jest na analizie dużej grupy pediatrycznych pacjentów z chorobą Wilsona z wykorzystaniem szerokiego asortymentu badań diagnostycznych. Oryginalnymi elementami pracy jest charakterystyka genetyczna polskiej populacji chorych, dogłębna analiza histopatologiczna materiału wątrobowego oraz opracowanie dla populacji pediatrycznej z chorobą Wilsona norm paneli laboratoryjnych FIB-4 i APRI. Praca ta wnosi zatem istotny wkład do ogólnej wiedzy o chorobie Wilsona, a jej wyniki były częściowo prezentowane na licznych zjazdach i konferencjach polskich i zagranicznych.

Zwracam się zatem z wnioskiem do Rady Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lek. Magdaleny Naorniakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, występując jednocześnie o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Marek Hartleb

Katowice 03/11/2022

Prof. dr hab. Marek HARTLEB
Specjalista Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii
41-250 Czeladź, ul. Słowiańska 17
8197620