Wpłynęło dnia 31.08.2023

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I KARDIOLOGII
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo -Zatorowej

Warszawa, 21.08.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. Krzysztofa Jaworskiego

„Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną"

powstałej w Klinice Choroby Wieńcowe i Rehabilitacji Kardiologicznej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie. Promotor pracy prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski. Promotor pomocniczy dr n. techn. Ilona Kowalik.

Porfirie stanowią grupę chorób metabolicznych wynikających z zaburzeń syntezy hemu.

Ostra porfiria przerywana (AIP – ang. *acute intermittent porphyria*) jest najczęstszą porfirią wątrobową w Polsce. W Europie szacuje się, że występuje u 1-2 na 10 000 osób, ale 80-90% nosicieli patogennych mutacji nie prezentuje objawów choroby. Taki stan nosi nazwę porfirii utajonej. Stosunkowo dużą populację osób z AIP oraz wysoki stopień penetracji mutacji genu (30-50%) opisano w krajach skandynawskich. Dane z rejestru prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie wskazują, że w Polsce AIP występuje u ok. 4,8 osoby na 100 000 mieszkańców. Choroba dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn w stosunku ok. 4:1. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj w trzeciej lub czwartej dekadzie życia.

Czynnikiem etiologicznym AIP są mutacje genu kodującego syntazę hydroksymetylobilanu. Czynnikami wyzwalającymi zaostrzenie mogą być: stres, zmęczenie, infekcje, operacje, urazy, zmiany hormonalne, ograniczenie spożywania posiłków, nikotyna, alkohol, marihuana, ecstasy, amfetamina, kokaina, niektóre leki i/lub inne substancje chemiczne, np. farby olejne, rozpuszczalniki. Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój objawów i uszkodzenie różnych narządów nie zostały do chwili obecnej w pełni poznane i pozostają w sferze hipotez. Jedną z nich jest skurcz mięśni gładkich, który może odpowiadać za zaparcia, nadciśnienie tętnicze,

zaburzenia widzenia i ostre uszkodzenie nerek. Wśród objawów AIP dominują bóle brzucha o charakterze kolki lub skurczu w okolicy pępka, podbrzusza, ale również w części lędźwiowej pleców, klatce piersiowej i/lub w obrębie kończyn. Dodatkowo mogą im towarzyszyć zaparcia, nudności, wymioty, rzadziej biegunka. U niektórych pacjentów pojawiają się objawy neurologiczne. Współistnienie ostrego bólu brzucha z zaburzeniami psychicznymi i/lub z objawami ze strony układu nerwowego powinno skłonić do rozważenia porfirii w diagnostyce różnicowej.

Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na określenie w sposób jednoznaczny zmian w układzie sercowo-naczyniowym u osób z ostrymi porfiriami wątrobowymi.

Wobec powyższego temat wybrany przez lek. Krzysztofa Jaworskiego uważam za ciekawy i aktualny oraz poznawczo i praktycznie istotny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Jaworskiego jest obszerną monografią. Układ pracy doktorskiej jest typowy i przejrzysty. Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony na początku pracy ułatwia lekturę, wprowadzając Czytelnika w terminologię stosowaną przez Doktoranta.

We wstępie liczącym 15 stron Doktorant szczegółowo omawia zagadnienia dotyczące porfirii. Przedstawia definicję, patofizjologię, epidemiologię ostrej porfirii przerywanej. W interesującym podrozdziale wstępu prezentuje objawy oraz diagnostykę choroby. Omawia także metody profilaktyki i leczenia zaostrzeń.

Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia następującego głównego celu badawczego:

- Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną (AIP).

Następnie Doktorant prawidłowo sformułował szczegółowe cele badawcze oraz 7 hipotez badawczych.

W kolejnym rozdziale Doktorant opisuje metodykę badania. Projekt był realizowany w Narodowym Instytucie Kardiologii (NIK) w Warszawie we współpracy z zespołem badaczy z Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie w okresie od kwietnia 2019 roku do marca 2023 roku. Większość pacjentów była rekrutowana, poddawana diagnostyce oraz leczeniu w IHiT.

Doktorant opisuje kryteria włączenia i wyłączenia z badania. W dalszej części rozdziału przedstawia szeroki zakres wykonywanych badań laboratoryjnych, metodykę badania EKG,

monitorowania EKG metodą Holtera oraz automatycznego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego. W dalszej części rozdziału przedstawia rozbudowaną metodykę echokardiograficzną.

Badanie zostało zaprojektowane prawidłowo. Metody statystyczne są właściwie dobrane i zastosowane w dysertacji.

Najważniejszą część pracy stanowi prezentacja wyników.

Do badania włączono łącznie 144 osoby. Ostatecznej analizie poddano 70 pacjentów w fazie remisji AIP i 70 uczestników w grupie kontrolnej. Dwukrotnej oceny (w zaostrzeniu i remisji) dokonano u 36 chorych. Doktorat właściwie przedstawił charakterystykę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Średni wiek badanych w populacji wynosił 39,5 roku (zakres od 18 do 63 lat), kobiety stanowiły 80% obydwu grup. Mediana liczby zaostrzeń AIP w ciągu życia wynosiła 5, a największa ich liczba 276. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z AIP częściej zgłaszali duszność (p=0,002), nadciśnienie tętnicze (p=0,039) oraz przyjmowanie leków beta-adrenolitycznych (p=0,004).

W okresie zaostrzeń choroby obserwowano istotny wzrost stężeń we krwi NT-proBNP (p<0,001), hsCRP (p=0,030), metanefryny (p=0,009) i normetanefryny (p<0,001). Natomiast stężenia sodu i potasu ulegały zmniejszeniu (p<0,001). Nie stwierdzono różnic w wartościach stężeń troponiny, CK-MB mass, kortyzolu, kreatyniny ani wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Podwyższone stężenia NT-proBNP (>125 pg/ml) były obecne u 69,4% pacjentów w czasie zaostrzeń i 35,7% chorych w okresie remisji AIP. W ostrej fazie AIP stężenia NT-proBNP korelowały ujemnie ze stężeniami sodu, a dodatnio ze stężeniami kortyzolu we krwi. W porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z AIP stwierdzono wyższe stężenia NT-proBNP (p<0,001), troponiny T (p<0,001), normetanefryny (p<0,001), potasu (p=0,001), kreatyniny (p<0,001), cholesterolu całkowitego (p<0,001) oraz frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (p<0,001). Stężenia PGB i ALA w moczu korelowały dodatnio ze stężeniami cholesterolu HDL i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w surowicy krwi.

W czasie zaostrzeń AIP częściej obserwowano obniżenie odcinka ST i/lub patologiczne ujemne załamki T oraz wydłużenie odstępów QT/QTc. Większość zmian ustąpiła w trakcie leczenia choroby podstawowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań EKG pomiędzy pacjentami w okresie remisji a grupą kontrolną.

W monitorowaniu EKG metodą Holtera nie zarejestrowano wpływu AIP na zaburzenia rytmu serca ani zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaostrzeniom choroby towarzyszył istotny wzrost średnich wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego (SBP) o 11,7 mmHg (p<0,001) i rozkurczowego (DBP) o 7 mmHg (p<0,001). U

75% osób spełniały one kryteria diagnostyczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono korelacje pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego i stężeń normetanefryny w osoczu. Wraz z ustąpieniem objawów obserwowano redukcję ciśnienia tętniczego, ale było ono istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (p=0,009 dla SBP, p=0,009 dla DBP). Przewlekłe nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 42 (60%) pacjentów z AIP i u 23 (32,9%) osób z grupy kontrolnej. Niezależnymi czynnikami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego były wzrost BMI i dodatni wywiad w kierunku niedowładów mięśni. Grupy różniły się także dobowym profilem ciśnienia tętniczego, z mniejszym odsetkiem osób o prawidłowym spadku ciśnienia w godzinach snu wśród chorych z AIP (p<0,001).

Badania echokardiograficzne wykazały u części pacjentów hospitalizowanych z powodu AIP wzrost masy mięśnia lewej komory (p=0,003) oraz względnej grubości ścian (p=0,046). Wartości stężeń sodu w surowicy krwi korelowały ujemnie z tymi zmianami. Funkcja skurczowa lewej komory wyrażona frakcją wyrzutową i prędkością ruchu pierścienia mitralnego w obrazowaniu metodą doplera tkankowego była nieznacznie większa w trakcie zaostrzeń AIP. Nie stwierdzono różnic w pozostałych parametrach funkcji skurczowej ani rozkurczowej lewej komory. W porównaniu do grupy kontrolnej chorzy z AIP mieli większy wskaźnik masy lewej komory oraz względną grubość ścian (p<0,001). Frakcja wyrzutowa lewej komory, globalne odkształcenie podłużne oraz amplituda ruchu pierścienia mitralnego były mniejsze u pacjentów z AIP (p<0,001). Różnice dotyczyły również wybranych parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory (E', E/e' śr., prędkości propagacji fali wczesnego napływu przez zastawkę mitralną, czasu rozkurczu izowolumetrycznego, wskaźnika objętości lewego przedsionka). Na podstawie objawów klinicznych i obrazu echokardiograficznego u 6 z 70 (8,6%) chorych rozpoznano niewydolność serca z zachowaną LVEF. U 2 pacjentów zdiagnozowano niewydolność serca z łagodnie obniżoną LVEF.

Wyniki zostały zaprezentowane prawidłowo. Tabele i ryciny są przygotowane starannie i przejrzyście.

W dyskusji lek. Krzysztof Jaworski szczegółowo omawia uzyskane wyniki. Sposób prowadzenia dyskusji wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta i umiejętność precyzyjnego formułowania swoich poglądów. Piśmiennictwo obejmujące 289 pozycji Doktorant prawidłowo cytuje w swojej pracy.

Cenną częścią pracy jest rozdział „Ograniczenia badania", w którym Doktorant wskazuje na najważniejsze niedoskonałości badania oraz trudności w jego przeprowadzeniu. Rozdział ten wskazuje na dojrzałość naukową Autora.

W krótkim rozdziałach „Podsumowanie" oraz „Implikacje kliniczne" Doktorant wskazuje na nowatorskie elementy swojej dysertacji. Prezentowane badanie jest jednym z większych pod

względem liczby uczestników oraz zastosowanych metod diagnostycznych oceniających chorych z AIP. Według wiedzy autora nie przeprowadzono do tej pory badań porównujących stężenia troponiny, NT-proBNP oraz parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory serca w populacji pacjentów z AIP i w grupach kontrolnych. Nowością była także ocena funkcji skurczowej lewej komory z wykorzystaniem zaawansowanych technik echokardiografii.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że opis przypadku pacjenta z AIP Doktorant, jako pierwszy autor, opublikował w prestiżowym czasopiśmie Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Nov 17;23(12):e544. doi: 10.1093/ehjci/jeac186.

Pracę podsumowują następujące, prawidłowo sformułowane, wnioski:

1. W trakcie zaostrzeń ostrej porfirii przerywanej (AIP) dochodzi do wzrostu we krwi stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz katecholamin. Obniżeniu ulegają natomiast stężenia sodu i potasu. U większości pacjentów poziomy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak troponina T i CK-MB mass, nie różnią się istotnie pomiędzy okresami zaostrzeń i remisji choroby.

2. Pomimo fazy remisji pacjenci z AIP mają wyższe stężenia troponiny T i NT-proBNP niż populacja bez tej choroby o zbliżonych wartościach BMI i cechach demograficznych.

3. W okresie zaostrzeń AIP u niektórych pacjentów wzrasta grubość ścian oraz masa lewej komory. W większości przypadków funkcja komór serca nie zmienia się istotnie. Ewentualne zaburzenia mogą mieć charakter dynamiczny i ustąpić po leczeniu. Markery niewydolności serca (NT-proBNP) stanowią obiecujące narzędzie do monitorowania stanu chorych.

4. Pacjenci z AIP w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI cechują się częstszym przerostem mięśnia lewej komory oraz gorszą jej funkcją skurczową i rozkurczową.

5. Zaburzenia rytmu serca są rzadko spotykane w AIP. W trakcie zaostrzeń choroby mogą pojawić się nieprawidłowości w zakresie repolaryzacji mięśnia sercowego, w tym wydłużenie odstępów QT/QTc.

6. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) pacjenci z AIP mają wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, a jego dobowy profil jest częściej zaburzony. W okresie zaostrzeń choroby dochodzi do znacznych wzrostów ciśnienia, prawdopodobnie na skutek wyrzutu katecholamin.

7. U chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji nerek, natomiast różnice w poziomach cholesterolu całkowitego wynikają głównie z wyższych stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

8. Przebieg kliniczny AIP oraz stężenia biochemicznych markerów aktywności choroby wykazują zależności z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy. W pracy zawarty jest też spis tabel i spis rycin.

Z obowiązku recenzenta mam następujące spostrzeżenia, uwagi i zapytania:

1. W rozdziale wyniki Doktorant pisze: „Mediana liczby zaostrzeń AIP w ciągu życia wynosiła 5, a największa ich liczba 276." Czy to znaczy, że jeden z pacjentów przebył 276 zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji?

2. W rozdziale „Metodyka" brakuje dokładniejszego opisu kryteriów rekrutacji do grupy kontrolnej. Z jakiej populacji pochodzili badani z grupy kontrolnej?

3. Z uwagi na unikalną grupę badaną, rozbudowaną metodykę oraz znaczące naukowo i praktycznie wnioski zachęcam do publikacji wyników dysertacji jako pełnotekstowej pracy oryginalnej.

Jednakże uwagi te nie zmniejszają mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Krzysztofa Jaworskiego. W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Krzysztofa Jaworskiego pt. " Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną" spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosku o dopuszczenie lek. Krzysztofa Jaworskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n med. Michał Ciurzyński

6565404
prof. dr hab. n. med.
Michał Ciurzyński
specjalista chorób wewnętrznych
Kardiolog

ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa,
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk, FESC
tel.: (+4822) 502 1144, fax:(+4822) 5022142
mail: kchwk@wum.edu.pl
www.kchwk.wum.edu.pl