prof. dr hab. med. i n. o zdr.
Anna Fijałkowska
Zakład Kardiologii,
Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

Warszawa, 02 kwietnia 2021.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek.med. Justyny Błaut-Jurkowskiej

Czynniki predysponujące oraz częstość zajęcia serca w sarkoidozie – współczesne metody diagnostyczne

Sarkoidoza czyli wieloukładowa choroba zapalna charakteryzująca się powstawaniem ziarniniaków, które nie podlegają martwicy występuje w zależności od położenia geograficznego od 0.85 do 330 przypadków na 100000 osób. Zapadalność na sarkoidozę w Polce szacuje się na 3,8-4,5/100000/rok. Wyniki badań autopsyjnych szacują częstość występowania zmian sarkoidalnych w sercu wśród pacjentów z sarkoidozą na 16-27% w Europie i w Stanach Zjednoczonych. W badaniu przeprowadzonym w populacji polskiej przez Martusewicz-Boros i wsp. częstość sarkoidozy serca wyniosła 24.4%. Jednak nawet mikroskopowe zmiany sarkoidalne w obrębie miokardium lewej komory mogą być przyczyną arytmii i zaburzeń przewodzenia w sercu.

Doktorantka podjęła trudny problem wykorzystania współczesnych metod diagnostycznych do oceny zajęcia serca w sarkoidozie. Pracę przedstawioną mi do recenzji czyta się z zainteresowaniem, ma typowy układ, liczy 136 stron, w tym 40 tabel i 16 rycin. Bibliografia zawiera 224 pozycje dobrze dobranego nowoczesnego piśmiennictwa, również polskiego.

We wstępie obejmującym 27 stron Doktorantka omawia bardzo szczegółowo epidemiologię, potencjalną etiologię oraz obraz kliniczny sarkoidozy, opisując również klasyfikację radiologiczną sarkoidozy płuc, a także zasady terapii. Bardzo interesujące są rozdziały dotyczące sarkoidozy serca z uwzględnieniem różnych postaci klinicznych choroby, w tym zaburzeń przewodzenia, zaburzeń rytmu oraz niewydolności serca. Skrupulatnie opisane zostały również metody i kryteria diagnostyczne sarkoidozy serca. Autorka wykazuje bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa dotyczącego tematyki Jej rozprawy doktorskiej. W moim odczuciu ta część pracy jest nieco zbyt obszerna i część informacji mogłaby znaleźć się jako materiał do dyskusji, na przykład kwestie kryteriów diagnostycznych.

Lek. med. Justyna Błaut- Jurkowska jasno określiła cele swojej pracy, choć zabrakło hipotezy badawczej, którą cele te miałyby zweryfikować.

1. Ocena częstości zajęcia serca w przebiegu sarkoidozy w badanej grupie
2. Analiza częstości występowania objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z sarkoidozą.
3. Ocena czynników predysponujących do wystąpienia sarkoidozy serca.
4. Porównanie wydajności metod diagnostycznych stosowanych w rozpoznawaniu sarkoidozy serca.
5. Ocena przydatności oznaczania poziomu 8-hydroksy-2' deoksyguanozyny w moczu w diagnostyce sarkoidozy serca.

Analizowany materiał stanowiło 99 kolejnych chorych (36 kobiet, 63 mężczyzn) z potwierdzoną histopatologicznie sarkoidozą płuc hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im.Jana Pawła II w latach 2014-2019 oraz 33 zdrowych ochotników, .

W grupie badanej przeprowadzono diagnostykę w kierunku sarkoidozy serca obejmującą spoczynkowego badanie EKG, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, przezklatkowe ECHO serca oraz badania serca metodą MR (CMR) z użyciem środka kontrastowego zawierającego gadolin. Autorka przyjęła kryteria rozpoznania sarkoidozy serca opracowane przez Japońskie Towarzystwo Chorób Układu Krążenia z 2017 roku. Następnie podzieliła grupę badaną na liczącą 13 pacjentów z sarkoidozą serca (CS) grupę A i 86-osobową grupę B bez CS.

Doktorantka szczegółowo zanalizowała wyniki badań diagnostycznych w obydwu grupach, a poza tym objawy podmiotowe oceniane za pomocą własnego kwestionariusza, utworzonego na potrzeby badania, wyniki oznaczenia poziomu 8-hydroksy-2' deoksyguanozyny w moczu, a także tolerancję wysiłku fizycznego ocenianą za pomocą 6-minutowego testu marszu i sercowo-płucnego testu wysiłkowego. Opis wyników zawarto na 39 stronach. Należy zauważyć, że lek. Justyna Błaut- Jurkowska stworzyła własną definicję dodatniego wyniku spoczynkowego EKG, który obejmował wystąpienie przynajmniej jednej nieprawidłowości spośród następujących: zaburzenia przewodzenia, pełna lub niepełna fragmentacja zespołu QRS, remodeling EKG lub nieprawidłowa oś elektryczna serca.

Objawy podmiotowe nie różnicowały grup Ai B. Nie wykazano również znamiennych różnic w poziomie U8-OHdG pomiędzy grupami A, B i grupa kontrolną.

Zaobserwowano natomiast trend w kierunku częstszego występowania nieprawidłowości w spoczynkowym badaniu EKG oraz w EKG metodą Holtera w grupie A w porównaniu do grupy B. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami A i B dotyczyła odsetka pacjentów, u których współwystępowały zaburzenia rytmu i przewodzenia (23,08% vs 5,81%; p=0,035).

Najwyższą dokładnością, równą 77,78% w diagnostyce sarkoidozy serca spośród analizowanych nieprawidłowości w spoczynkowym badaniu EKG osiągnęły: nieprawidłowy wynik wg. kryteriów JCS oraz obecność zaburzeń przewodzenia. Natomiast spośród analizowanych nieprawidłowości w Holterze EKG nieprawidłowy wynik badania wg. kryteriów JCS cechował się najwyższą dokładnością (82,83%) w rozpoznaniu sarkoidozy serca.

Parametry wydolności fizycznej ocenianej testem ergospirometrycznym nie różniły się znamiennie pomiędzy grupami A i B. Zaobserwowano natomiast istotne statystycznie różnice między grupami A i B a grupą kontrolną. Najwyższą czułość w diagnostyce CS spośród analizowanych parametrów badania CPET uzyskała ocena VE/VCO_2, którą oszacowano na 88,89%, przy swoistości 45,21%.

W ocenie morfologii i funkcji serca w CMR (*cardiac MR*) odsetek pacjentów z nieprawidłową czyli < 50% LVEF był istotnie statystycznie wyższy w grupie A w porównaniu do grupy B (25% vs 1,19%, p<0,001). Czułość obniżonej LVEF ocenianej metodą TTE (*transthoracic echocardiography*) w diagnostyce sarkoidozy serca wyniosła 15,38% przy swoistości 95,35%.

Największą różnicę między grupami Ai B Doktorantka wykazała dla częstości występowania późnego wzmocnienia gadolinowego (LGE) w CMR: odpowiednio dla grup A i B, 92,3% vs 8,14%, p<0,001.

Najczęstszymi lokalizacjami obszarów LGE wśród pacjentów grupy A były przegroda międzykomorowa i ściana dolna lewej komory (69,23%).

Obecność LGE korelowała w grupie A z różnymi parametrami w badaniu EKG i badaniu Holtera EKG.

Ocena obecności LGE w CMR cechowała się najwyższą spośród wszystkich przeprowadzonych procedur dokładnością, swoistością oraz czułością w diagnostyce CS, które wyniosły odpowiednio 91,92%, 92,31%, 91,86%. Analiza kształtu krzywej ROC oraz wartość AUC równa 0,921 według Doktorantki wskazują, że CMR należy traktować jako metodę referencyjną w diagnostyce CS.

Łączna analiza nieprawidłowości w 4 powszechnie dostępnych procedurach medycznych takich jak TTE, spoczynkowe EKG, EKG metodą Holtera oraz ocena występowania objawów podmiotowych ma według Autorki wyższą wartość diagnostyczną niż stosowanie każdej z wymienionych procedur osobno. Łączne występowanie zmian w 3 spośród wymienionych powyżej badań osiągnęło swoistość równą 97,67%. Natomiast czułość występowania nieprawidłowości w którymkolwiek spośród analizowanych badań oszacowano na 92,31%, a wartość predykcyjną ujemną na 95,96%.

Omówienie pracy, dyskusja liczy 16 stron. Autorka komentuje uzyskane wyniki badania własnego. Krytycznie odnosi się również do ograniczeń pracy, przede wszystkim małej liczebności grupy pacjentów z sarkoidozą serca.

Lek. med. Justyna Błaut- Jurkowska podsumowuje pracę wyciągając następujące wnioski:

1. Ocenia częstość rozpoznania sarkoidozy serca w badanej populacji na 13%. Jednocześnie u 19 % pacjentów z rozpoznaniem sarkoidozy płuc widoczne były charakterystyczne dla nieischemicznego

uszkodzenia miokardium obszary opóźnionego wzmocnienia pokontrastowego w badaniu serca metodą rezonansu magnetycznego.

2. Występowanie objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z sarkoidozą płuc stwierdzono u 69%. Jednocześnie bóle w klatce piersiowej oraz duszność występowały częściej u pacjentów z rozpoznaniem sarkoidozy serca niż u pacjentów bez rozpoznania sarkoidozy serca.
3. W pracy nie wykazano istnienia zależności między wystąpieniem sarkoidozy serca a analizowanymi czynnikami demograficznymi, obecnością chorób współistniejących ani przebiegiem sarkoidozy. Nie wykazano także aby palenie tytoniu czy ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe zwiększała ryzyko wystąpienia sarkoidozy serca.
4. Autorka wnioskuje, aby ocenę LGE w CMR traktować jako metodę referencyjną w diagnostyce sarkoidozy serca. Stwierdza także, co jest chyba najciekawszym wnioskiem z pracy, że łączna analiza nieprawidłowości w 4 powszechnie dostępnych procedurach medycznych takich jak TTE, EKG, EKG metodą Holtera oraz ocena występowania objawów podmiotowych mają wyższą wartość w diagnostyce CS niż stosowanie każdej z wymienionych procedur osobno. Wraz ze wzrostem liczby nieprawidłowych badań diagnostycznych wzrasta prawdopodobieństwo rozpoznania CS. Co najważniejsze, Doktorantka wykazała też, że brak zmian w którymkolwiek spośród 4 wymienionych procedur medycznych pozwala z blisko 96% pewnością wykluczyć rozpoznanie CS u pacjenta z sarkoidozą płuc.
5. Ostatni wniosek to stwierdzenie braku przydatności oznaczenia U 8-OHdG w diagnostyce sarkoidozy serca w badanej grupie pacjentów.

Z obowiązku recenzenta, muszę zwrócić uwagę na kilka niejasności w pracy, poza uwagami wymienionymi powyżej. Przede wszystkim zgadzam się z Doktorantką, że dużym ograniczeniem pracy jest mała liczebność grupy A czyli pacjentów z sarkoidozą serca. Nie umniejsza to jednak bardzo ciekawym wynikom uzyskanym w dokładnej analizie statystycznej. Niedosyt pozostawia lektura dyskusji, która jest chyba najsłabszą częścią pracy. Stanowi szczególny kontrast z bardzo obszernym wstępem i niezwykle szczegółową prezentacją wyników. W przygotowywaniu pracy do publikacji sugerowałabym również przeformułowanie wniosków 1 i 2, ponieważ te zawarte w recenzowanej pracy są raczej powtórzeniem wyników.

Narzucają się też 2 uwagi z zakresu nomenklatury statystycznej. Wydaje się, ze nieuprawnione jest opisywanie istnienia różnic w wynikach między grupami, jeśli nie uzyskują one istotności statystycznej. Jednocześnie trzymając się puryzmu w sformułowaniach statystycznych pracy naukowej, nie powinno się pisać o prawdopodobieństwie 95%, ponieważ wartość prawdopodobieństwa w statystyce wyrażają wartości pomiędzy 0 a 1.

Uwagi wymienione w recenzji nie umniejszają wartości pracy, podsumowującej doświadczenia Ośrodka Krakowskiego w diagnostyce pacjentów z sarkoidozą serca. Po opublikowaniu będzie to na pewno ważny głos

w dyskusji nad zasadami pracy z tą grupą chorych. Uważam, że konstrukcja pracy oraz sposób analiz dowodzą dobrego przygotowania metodologicznego Doktorantki oraz gruntownej znajomości omawianej problematyki.

Po analizie rozprawy doktorskiej lek.med. Justyny Błaut- Jurkowskiej z pełnym przekonaniem przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab.med. i n. o zdr.
Anna Fijałkowska

Kierownik Zakładu Kardiologii
Instytut Matki i Dziecka