UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 15.03.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Jagiełło-Korzeniowskiej

„Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego orbitopatii tarczycowej w zależności od wcześniejszego leczenia choroby Gravesa - poszukiwanie czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby. Wykorzystanie badań elektrofizjologicznych i OCT do oceny orbitopatii tarczycowej"

Recenzja w przewodzie doktorskim zlecona przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. dr hab. Rafała Olszaneckiego. Promotorką jest dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska z Krakowskiej Akademii Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

Orbitopatia tarczycowa stanowi w ostatnich latach istotny interdyscyplinarny problem medyczny. Pacjenci wymagają przede wszystkim opieki endokrynologicznej i okulistycznej, często stosuje się radioterapię, a także chirurgiczne leczenie odbarczające. Pomimo możliwości zastosowania współczesnych metod terapeutycznych wciąż obserwuje się niepowodzenia terapeutyczne. U niektórych pacjentów szybki postęp choroby może doprowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego poprzez bezpośredni ucisk lub też w mechanizmie niedokrwiennym. Pomocne w monitorowaniu pacjentów z orbitopatią tarczycową może być wykorzystanie badań elektrofizjologicznych oraz ocena morfologii tarczy nerwu wzrokowego i komórek zwojowych przy użyciu optycznej koherentnej tomografii. Z tego powodu wybór tematu badań Doktorantki uważam za trafny i ciekawy oraz ważny z medycznego i naukowego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa składa się z kopii trzech prac współautorstwa Doktorantki poprzedzonych spisem treści, wykazem publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, streszczeniem w języku polskim i angielskim i następującymi rozdziałami: wprowadzenie, cele pracy, materiał i metodyka, podsumowanie wyników i wnioski, piśmiennictwo. Do odbitek publikacji dołączono stosowne oświadczenia współautorów.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzą wymienione poniżej publikacje:

1. Jagiełło-Korzeniowska A, Sokołowski A, Krzentowska-Korek A, Miklaszewska G, Bałdys-Waligórska A. The efficacy of immunosuppressive treatment of Graves' orbitopathy is not affected by previous anti-thyroid drugs or by radioiodine therapy of Graves' disease. Endokrynol Pol. 2016;67(6):554-561. doi: 10.5603/EP.2016.0073.
2. Jagiełło-Korzeniowska A, Sokołowski A, Hubalewska-Dydejczyk A, Romanowska-Dixon B, Bałdys-Waligórska A. Factors affecting the course of Graves' orbitopathy and poor response to glucocorticoid treatment followed by orbital radiotherapy. OphthaTherapy. 2022;9(2):98-105. doi.org/10.24292/01.OT.190522.
3. Jagiełło-Korzeniowska A, Bałdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A, Romanowska-Dixon B. Functional and morphological changes in the visual pathway in patients with Graves' orbitopathy. J Clin Med. 2022;11(14):4095. doi: 10.3390/jcm11144095.

Zostały one opublikowane w języku angielskim w renomowanym czasopismie zagranicznym i dwóch krajowych o zasięgu międzynarodowym. We wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej autorem do korespondencji.

We wprowadzeniu Autorka omawia etiopatogenezę, aspekty kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne orbitopatii tarczycowej. Bardziej szczegółowo opisuje skale służące ocenie zaawansowania klinicznego i możliwe poważne następstwa choroby. Zwraca uwagę na trudności z rozpoznaniem neuropatii nerwu wzrokowego na wczesnym etapie, przedstawiając możliwość wykorzystania badań elektrofizjologicznych takich jak wzrokowe potencjały wywołane stymulowane wzorcem lub błyskiem oraz elektroretinogram stymulowany wzorcem, które umożliwiają ocenę funkcji nerwu wzrokowego i komórek zwojowych pomocne w monitorowaniu przebiegu orbitopatii. Zwraca uwagę na przydatność wykorzystania oceny morfologii tarczy nerwu wzrokowego i komórek zwojowych przy pomocy przy użyciu optycznej koherentnej tomografii. To wprowadzenie przybliża czytelnikowi problematykę pracy, przemawia za bardzo dobrą orientacją Doktorantki w temacie własnych badań.

Jako cele pracy Doktorantka przedstawiła:

1. Ustalenie czy sposób leczenia choroby Gravesa-Basedowa wpływa na przebieg i leczenie orbitopatii tarczycowej.
2. Jak na leczenie immunosupresyjne i radioterapię oczodołów odpowiadają pacjenci leczeni doustnymi lekami tyreostatycznymi w porównaniu do pacjentów leczonych radiojodem?
3. Czy istnieje zależność pomiędzy skutecznością leczenia, a stężeniem przeciwciał przeciwko receptorowi?
4. Poszukiwanie czynników, które mają wpływ na aktywność oraz stopień zaawansowania orbitopatii tarczycowej oraz czynników ryzyka niezadowalającej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidami i radioterapią oczodołów.
5. Równoczesna ocena funkcji i morfologii przedniego odcinka drogi wzrokowej u pacjentów z orbitopatią tarczycową przy użyciu badań elektrofizjologicznych (pVEP, fVEP, pERG) oraz badania OCT tarcz.

Cele badań odzwierciedlają cele poszczególnych publikacji.

W rozdziale materiał i metodyka przedstawiono charakterystyki pacjentów w poszczególnych badaniach, podziały na podgrupy, schematy postępowania i zasady oceny skuteczności postępowania. W części pierwszej wzięło udział 214 pacjentów z zaostrzeniem orbitopatii tarczycowej. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: grupę leczonych lekami tyreostatycznymi, składającą się ze 168 pacjentów oraz grupę po przebytej terapii radiojodem, składającą się z 46 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli leczeni dożylnymi pulsami metyloprednizolonu z następową radioterapią oczodołów. Indeksy CAS (Clinical Activity Score) i IO (Index of Orbitopathy) oraz stężenia TSH, fT4 oraz TRAb były oceniane przed leczeniem, a także 1, 6 i 12 miesięcy po leczeniu. W części drugiej wzięło udział 47 pacjentów z orbitopatią tarczycową. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby: Grupa 1 z łagodną orbitopatią, Grupa 2 z umiarkowaną i ciężką orbitopatią oraz Grupa 3 z orbitopatią zagrażającą widzeniu. Porównano wzrokowe potencjały wywołane stymulowane wzorcem (pVEP), wzrokowe potencjały wywołane stymulowane błyskiem (fVEP), elektroretinogram stymulowany wzorcem (pERG) oraz wyniki badania OCT pomiędzy grupami.

Podsumowanie wyników

W pierwszej publikacji porównanie grup wykazało, że czas leczenia nadczynności tarczycy był znacznie dłuższy w grupie 131-I a poziom TSH przed leczeniem GO był znamiennie statystycznie wyższy niż u pacjentów leczonych lekami tyreostatycznymi. Miesiąc po leczeniu CAS-1 zmniejszyło się istotnie statystycznie w obu grupach w porównaniu do CAS-0, ale było istotnie wyższe w grupie 131-I. Stężenia TRAb w grupie 131-I pozostawały zawsze powyżej normy i były znamiennie statystycznie wyższe niż w grupie ATD zarówno przed leczeniem jak i przez cały okres 12 miesięcy obserwacji. Mimo to, stopień zaawansowania choroby (IO) w obu grupach nie różnił się istotnie przez cały okres obserwacji. Mediana IO-0 przed leczeniem wynosiła 5 w obu grupach i uległa istotnej redukcji po 12 miesiącach (IO-12) do 2 w obu grupach, co oznacza, że wcześniejszy schemat leczenia choroby Gravesa-Basedowa nie miał wpływu na skuteczność leczenia orbitopatii tarczycowej, pomimo utrzymującego się wyższego stężenia TRAb w grupie 131-I.

W drugiej publikacji w poszukiwaniu czynników mogących mieć wpływ na aktywność i stopień zaawansowania orbitopatii przeanalizowano: wiek, płeć, przebytą terapię radiojodem, stężenie w surowicy TSH, fT4 i TRAb przed leczeniem. Przyjęto, że CAS ≥ 3 i IO ≥ 3 przemawia za aktywną postacią orbitopatii tarczycowej. Stwierdzono, że jedynymi czynnikami mającymi wpływ na aktywność choroby jest poziom TRAb przed leczeniem oraz wiek. Wzrost stężenia TRAB-0 o jedną jednostkę (U/L) w obu grupach analizowanych jednocześnie zwiększa ryzyko względne aktywnej orbitopatii tarczycowej o 4,7%. Z kolei każdy rok dodany do wieku pacjenta zwiększa ryzyko względne aktywnej orbitopatii tarczycowej o 2,8%. Przyjęto, że IO > 5 reprezentuje umiarkowaną i ciężką orbitopatię. W grupie 131-I stężenie TRAb miesiąc po leczeniu orbitopatii tarczycowej czyli TRAb-1 jest skorelowany z jednoczasowym IO-1 i jest dobrym predyktorem IO po 6 miesiącach. Stężenie TRAb-1 większe o jedną jednostkę U/L w pierwszym miesiącu po leczeniu orbitopatii tarczycowej oznacza o 5,6% większe ryzyko umiarkowanej lub ciężkiej orbitopatii tarczycowej w pierwszym miesiącu (IO-1 > 5) oraz o 8,7% większe ryzyko IO > 5 po sześciu miesiącach (IO-6). Stwierdzono również, że stopień zaawansowania choroby wyrażony jako indeks orbitopatii zależy od stopnia aktywności choroby

ocenianej w CAS. Wszyscy pacjenci z bardzo zaawansowaną orbitopatią tarczycową (IO 9-15) przed leczeniem mieli CAS-0 >3, natomiast pacjenci z łagodną orbitopatią (IO 1-2) mieli CAS-0≤ 3. Słaba odpowiedź na leczenie dotyczyła 28% pacjentów w grupie 131-I oraz 41% pacjentów z grupy ATD. Z analizowanych czynników w grupie pacjentów leczonych radiojodem tylko TSH-0 i IO-0 okazały się mieć wartość predykcyjną złej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. W grupie pacjentów leczonych lekami tyreostatycznymi (ATD) tylko IO-0 okazał się mieć wartość predykcyjną. Każdy dodatkowy punkt w skali NOSPECS przed leczeniem zwiększał ryzyko bycia non-respoder o 30%. Teoretyczny rozkład logarytmiczno-normalny IO-0 w podgrupach pacjentów wymagających i niewymagających dodatkowego leczenia doustnymi glikokortykosteroidami po leczeniu dożylnymi pulsami metyloprednizolonu wykazał, że punktem odcięcia dla pacjentów non-responder jest IO-0 >5. Oznacza to, że pacjenci z IO-0>5 mają większe ryzyko niezadawalającej odpowiedzi na leczenie.

W trzeciej publikacji porównanie wyników badań pacjentów bez klinicznych cech neuropatii nerwu wzrokowego (Grupa 1 i Grupa 2) z pacjentami z klinicznie potwierdzoną neuropatią (Grupa 3) wykazało, że pacjenci z DON mają wydłużone latencje załamków N75 oraz P100, a także obniżone amplitudy załamka P100 w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych stymulowanych wzorcem (pVEP). W badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych stymulowanych błyskiem (fVEP) pacjenci z neuropatią nerwu wzrokowego prezentowali istotne statystycznie wydłużenie latencji załamka P2 bez istotnej różnicy w zakresie amplitudy. Grupa 3 charakteryzowała się również znamiennym statystycznie obniżeniem amplitud załamków N95 i P50, a także wydłużeniem latencji załamka P50 w elektroretinogramie stymulowanym wzorcem (pERG). W badaniu OCT tarcz u pacjentów z DON stwierdzono istotne statystycznie ścieńczenie kompleksu komórek zwojowych (GCC) w rejonie plamkowym, wzrost parametrów GLV i FLV, a także ścieńczenie warstwy włókien nerwowych (RNFL) w porównaniu do pacjentów bez klinicznych cech neuropatii. W porównaniu do pacjentów z łagodną orbitopatią tarczycową (Grupa 1), pacjenci z umiarkowaną i ciężką orbitopatią tarczycową (Grupa 2) mieli obniżone amplitudy załamka P100, wydłużoną latencję załamka P100 obserwowaną jedynie dla wielkości znaczka 0,9º oraz zmniejszoną średnią grubość kompleksu GCC i grubość GCC w górnym kwadrancie.

Doktorantka przedstawiła następujące wnioski ze swoich badań:

1. Skuteczność leczenia orbitopatii tarczycowej jest taka sama bez względu na rodzaj wcześniejszego leczenia choroby Gravesa-Basedowa (leki tyreostatyczne lub leczenie radiojodem).

2. Wieksze stężenie TRAb oraz starszy wiek zwiększają ryzyko aktywnej orbitopatii tarczycowej. Wyższe stężenie TRAb oraz bardziej aktywna choroba zwiększają ryzyko bardziej zaawansowanej orbitopatii tarczycowej. Z kolei pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą mają większe ryzyko niezadowalającej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne.

3. Pacjenci z neuropatią nerwu wzrokowego (Grupa 3) różnią się od pozostałych pacjentów (Grupa 1 i 2) w zakresie większości odpowiedzi elektrofizjologicznych i parametrów OCT. Z kolei pacjenci z umiarkowaną i ciężką orbitopatią tarczycową (Grupa 2) mają zmiany w zakresie załamka p100 wzrokowych potencjałów wywołanych i w zakresie kompleksu komórek zwojowych w badaniu OCT w porównaniu do pacjentów z łagodną orbitopatią (Grupa 1). Badania elektrofizjologiczne jak i

badanie OCT mogą być pomocne w postawieniu diagnozy neuropatii nerwu wzrokowego, ale i w monitorowaniu pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą do wykrywania subklinicznych zmian w zakresie funkcjonowania i morfologii nerwu wzrokowego.

Odpowiadają one wnioskom w załączonych publikacjach, za szczególnie istotne uważam wnioski wypływające z publikacji nr 3. Zachęcam gorąco Doktorantkę do kontynuowania tych badań.

W tekście rozprawy znalazłem kilka niezręczności językowych: wyższe/niższe w odniesieniu do np. stężeń powinno być zastąpione przez większe/mniejsze, poziom przeciwciał to miano, „*non-responders*" można sformułować w j. polskim, indeks można zastąpić wskaźnikiem, które w obu przypadkach są rodzaju męskiego… Doskonale rozumiem trudności prawidłowego językowego przedstawienia omówienia rozprawy w sytuacji gdy oryginalne publikacje były w j. angielskim. W wykazie piśmiennictwa błędnie podani są autorzy pozycji 21. Niniejsze uwagi dotyczą wyłącznie strony redakcyjnej, nie mają żadnego znaczenia merytorycznego.

Stwierdzam, że przekazana mi do oceny rozprawa doktorska przedstawia samodzielne rozwiązanie przez Autorkę problemu naukowego, ma istotne znaczenie praktyczne oraz stanowi ważny wkład w leczenie chorych na orbitopatię tarczycową.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

Wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Agnieszki Jagiełło-Korzeniowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę o wyróżnienie rozprawy z uwagi na wysoką wartość szczególnie trzeciej publikacji (140 pkt ministerialnych).

M. Bolanowski

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski