Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Kluczyńskiego "Ocena stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki o różnej etiologi i początku choroby - obserwacja długoterminowa".

Niedoczynność przysadki może dotyczyć zaburzeń wydzielania hormonów przedniego i/lub tylnego płata gruczołu. Niedoczynność przysadki może przebiegać z zaburzeniami syntezy jednego hormonu przysadki, kilku - wielohormonalna niedoczynność przysadki lub może występować całkowita niedoczynność przysadki. Niedobór jednego lub wielu hormonów przysadki może występować w stopniu częściowym, z zachowaniem pewnej syntezy i wydzielania hormonów, lub w stopniu całkowitym z brakiem syntezy i wydzielania hormonu/hormonów przysadki. Etiopatogeneza niedoczynności przysadki jest złożona. W każdym przypadku niedoczynności przysadki należy wykluczyć nowotwór tego gruczołu: najczęściej jest to gruczolak, rzadziej czaszkogardlak, oponiak, glejak, możliwe są także zmiany przerzutowe najczęściej raka piersi i stercza. W przypadku makrogruczolaków czynnych hormonalnie, na przykład makroprolaktinoma może dojść do takiej sytuacji klinicznej, że wysokim stężeniom prolaktyny będą towarzyszyły objawy niedoczynności w zakresie innych hormonów z powodu ucisku guza na otaczającą tkankę gruczołową przysadki. Kolejna grupa przyczyn niedoczynności przysadki to urazy czaszki (w tym komunikacyjne) oraz przyczyny jatrogenne (zabiegi neurochirurgiczne i radioterapia przysadki). Niedoczynność przysadki wystąpić może także w przebiegu zaburzeń naczyniopochodnych takich jak: poporodowa martwica przysadki, udar przysadki czy krwawienie podpajęczynówkowe. Do niedoczynności przysadki prowadzą także zmiany zapalne i naciekowe w przebiegu gruźlicy, hemochromatozy i histiocytozy, a także w przebiegu zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapalenia limfocytowego przysadki. Wśród innych przyczyn niedoczynności przysadki należy wymienić zaburzenia wrodzone i rozwojowe oraz postać idiopatyczną niedoczynności przysadki, która stanowi około 10% wszystkich przypadków niedoczynności przysadki. Obraz kliniczny niedoczynności przysadki zależał będzie od stopnia niedoboru poszczególnych hormonów przysadki oraz od obecności objawów miejscowych w przypadku guzów przysadki o typie makrogruczolaka (bóle głowy, zaburzenia widzenia , a nawet objawy ciasnoty śródczaszkowej). W następstwie niedoboru hormonów tropowych przysadki dochodzi do wtórnej niedoczynności w zakresie gruczołów

obwodowych, może dojść do stanów zagrożenia życia, szczególnie w następstwie przełomu nadnerczowego. Leczenie substytucyjne niedoczynności przedniego i/lub tylnego płata przysadki wymaga dużego doświadczenia, chorzy ci wymagają opieki endokrynologa przez całe życie. Pomimo wyrównania hormonalnego na leczeniu substytucyjnym, nie zawsze udaje się poprawić jakość życia na w pełni zadawalającym poziomie. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane kliniczne należy uznać, że temat podjęty przez doktoranta odnosi się do bardzo istotnych zagadnień związanych z chorobami przysadki.

Praca liczy 72 strony, zawiera wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz skrótów, wstęp, cel rozprawy doktorskiej, omówienie publikacji tworzących cykl do pracy doktorskiej, podsumowanie oraz wnioski, piśmiennictwo, publikacje w oryginale, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia autorów.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt."Ocena stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki o różnej etiologii i początku choroby – obserwacja długoterminowa":

1. Gilis Januszewska A., Kluczyński Ł., Hubalewska-Dydejczyk A. Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms. Endocrine Connections. 2020; 9 (5): R112-R123. doi: 10. 1530/EC-20-0117. (IF 3,221; MNiSW 100 pkt.)

2. Kluczyński Ł., Gilis-Januszewska A., Godlewska M., Wójcik M., Zygmunt-Górska A., Starzyk J., Hubalewska-Dydejczyk A. Diversity of pathological conditions affecting pituitary stalk. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10 (8), 1962. https://doi.org/10.3390/jcm10081692. (IF 4,964; MNiSW 140 pkt.)

3. Kluczyński Ł., Morawiec-Sławek K., Pantofliński J., Opalińska M., Sowa-Staszczak A., Grochowska A., Gilis-Januszewska A., Hubalewska-Dydejczyk A. Pituitary stalk metastasis of neuroendocrine tumor of unknown origin. Endokrynologia Polska. 2022; 73(6): 992-993. doi:10.5603/EP.a2022.0082. (IF 1.569; MNiSW 40 pkt.)

4. Gilis-Januszewska A., Kluczyński Ł., Rogoziński D., Hubalewska-Dydejczyk A. Radiological and hormon al improvements in a 22-year-old patients with

lymphocytic hypophysitis – the watchful waiting approach. Endokrynologia Polska 2020; 71(1):104-105. doi: 10.5603/EP.a2019.0046. (IF 1,569; MNiSW 40 pkt.)

Sumaryczny IF publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 11,323. Suma punktów ministerialnych wynosi 320.

Wstęp bardzo krótki nawiązuje do dalszych części pracy doktorskiej. Wskazując na chorobowość niedoczynności przysadki wynoszącą 45 przypadków na 100000 oraz zapadalność 4 przypadki na 100000 mieszkańców, choć autor wskazuje, że jego zdaniem te wartości są w sposób istotny niedoszacowane. Doktorant wskazuje, że najczęstszym niedoborem w niedoczynności przysadki jest niedobór hormonu wzrostu. Następnie doktorant wymienia najczęstsze przyczyny prowadzące do niedoczynności przysadki. Wskazuje dalej na ważność poszczególnych elementów badania w rozpoznawaniu niedoczynności przysadki, podkreśla znaczenie badań hormonalnych i testów dynamicznych w ustaleniu rozpoznania. Przedstawia także konsekwencje niedoboru wielu hormonów na ogólny stan zdrowia pacjentów i trudności w uzyskaniu dobrostanu fizycznego i psychicznego pomimo stosowanego leczenia substytucyjnego.

Cele szczegółowe pracy zostały jasno przedstawione w 3 punktach:

1. Opracowanie charakterystyki klinicznej i biochemicznej pacjentów z zaburzeniami funkcji przysadki na tle pourazowym, zapalnym oraz ze zmianami ogniskowymi lejka przysadki.

2. Przygotowanie algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych grupach pacjentów z niedoczynnością przysadki.

3. Analiza nietypowych przebiegów klinicznych niedoczynności przysadki (w tym rzadkiego przerzutu guza neuroendokrynnego o nieznanym punkcie wyjścia do szypuły przysadki oraz samoistnej regresji zmian radiologicznych i hormonalnych w zapaleniu przysadki) w kontekście proponowanych algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Wyniki badań przedstawione są w 4 opublikowanych pracach, są dobrze scharakteryzowane i zilustrowane.

W publikacji pierwszej dotyczącej pourazowych zaburzeń funkcji przysadki dokonano przeglądu piśmiennictwa na ten temat oraz autorzy zaproponowali własny algorytm postępowania w przypadkach pourazowej niedoczynności przysadki w oparciu o przebadany materiał kliniczny. Algorytm ten uwzględnia stopień ciężkości urazu mózgowego, stopień nasilenia objawów niedoczynności przysadki, czas przewidywanego przeżycia po urazie oraz wskazuje na konieczność okresowej, długofalowej oceny funkcji przysadki pod kątem odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Algorytm ten może być praktyczną wskazówką postępowania u chorych z pourazową niedoczynnością przysadki.

W publikacji drugiej dotyczącej dużej różnorodności zmian ogniskowych lejka przysadki autorzy podkreślają dużą zmienność przebiegu klinicznego, od zupełnie asymptomatycznego do obrazu pełnoobjawowej niedoczynności przysadki z efektem masy i wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. Własny materiał kliniczny obejmował retrospektywną analizę kliniczno-biochemiczną 60 pacjentów ze zmianami w obrębie lejka przysadki. Na podstawie tak dużej grupy chorych z tą patologią przysadki stwierdzono, że postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być oparte na wynikach obrazowania przysadki, przebytego wywiadu urazu oraz chorób współistniejących. Takie podejście stanowi istotną pomoc w codziennej praktyce klinicznej, a jednocześnie wskazuje na konieczność dalszych badań celem wypracowania coraz lepszych standardów opieki medycznej.

Szczecin 07.09.2023

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz