

Iek. Magdalena Rajner

**Ocena zaburzeń hormonalnych i kostnych u pacjentów
po przeszczepieniu allogenicznych komórek
krwiotwórczych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak

Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

Streszczenie

Dzięki stałemu udoskonalaniu opieki okołotransplantacyjnej, u coraz większego odsetka pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT) osiągane jest długie przeżycie wolne od choroby. Ważne jest, by oprócz osiągnięcia głównego celu transplantacji, jakim jest terapia choroby podstawowej, umożliwić pacjentom powrót do życia w rodzinie, środowisku czy pracy w jak najlepszej kondycji. Długofalowa obserwacja w tej grupie pokazuje, że poza powikłaniami bezpośrednio związanymi z zabiegiem, terapia ta może powodować wystąpienie różnorodnych zaburzeń, w tym hormonalnych i związanych z układem kostnym. Na wystąpienie powikłań układu wewnątrzwydzielniczego u pacjentów po alloHSCT może mieć wpływ rodzaj choroby podstawowej, liczba cykli i rodzaj chemioterapii przed przeszczepieniem, wiek i stan odżywienia, rodzaj i intensywność chemioterapii kondycjonującej, napromienianie całego ciała (TBI), a także przewlekła kortykoterapia i napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zarówno zaburzenia hormonalne jak też inne zaburzenia indukowane tymi procedurami mogą prowadzić do nieprawidłowego metabolizmu kostnego, a zwłaszcza osteoporozy, osteopenii i złamań. Dlatego ważne jest wczesne rozpoznanie dysfunkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz powikłań kostnych i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Głównym celem pracy była identyfikacja i określenie częstości występowania zaburzeń hormonalnych (dysfunkcji tarczycy, kory nadnerczy i gonad) oraz zaburzeń kostnych u pacjentów po alloHSCT. Za cele poboczne przyjęto: 1) przedstawienie epidemiologii zaburzeń hormonalnych i kostnych przed alloHSCT, 2) wykazanie korelacji między charakterystyką pacjentów i procedury oraz m.in. obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych, a występowaniem zaburzeń hormonalnych i kostnych.

Badaniem objęto pacjentów w wieku 18 - 65 lat (mediana 49 lata), zakwalifikowanych do alloHSCT w Klinice Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii SPCSK, WUM w okresie 01.03.2012- 01.01.2016 r. Do badania włączono 197 chorych, u których przeprowadzono alloHSCT, 87 kobiet i 110 mężczyzn, chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, N=95, 48,22%), zespół mielodysplastyczny (MDS, N=29, 14,8%), ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, N=17, 8,62%) i inne choroby. U 114 osób (57,87%) zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne (MAC), u 83 osób (42,13%) kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC), 20 osób (10,15%)

poddano napromienianiu całego ciała (TBI). Badanie miało charakter prospektywny obserwacyjny, nieinterwencyjny. Zakres badań nie wykraczał poza standardowe postępowanie okołotransplantacyjne. Pacjenci byli włączani do badania w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg alloHSCT. Informacje składające się na charakterystykę pacjenta były pozyskiwane w sposób retrospektywny z dokumentacji pacjenta (dane odnoszące się do okresu przed alloHSCT) oraz prospektywny (od momentu włączenia do badania). Ocena aktywności hormonalnej była wykonywana w trzech punktach czasowych: 1) przed zabiegiem alloHSCT, 2) we wczesnym okresie po alloHSCT- w około 100 dobie oraz 3) w okresie 12 miesięcy po alloHSCT. Ocena gęstości kości za pomocą densytometrii - przed zabiegiem i rok po alloHSCT.

Wykazano wysoką częstość występowania zaburzeń hormonalnych i kostnych zarówno przed, jak i po alloHSCT. Przed transplantacją zaburzenia czynności tarczycy były obecne u 33,53% (N=59) pacjentów, zaburzenia ze strony nadnerczy u 16,7% (N=24) osób, objawy menopauzy u 66% (N=41) kobiet, hipogonadyzmu u 8,9% (N=7) mężczyzn. Obniżoną gęstość kości stwierdzono u 45,8% (N=55) pacjentów. Po alloHSCT wzrósł odsetek osób z zaburzeniami ze strony nadnerczy: 27,4% (N=33) 3 miesiące po i 39,6% (N=21) rok po zabiegu. Odnotowano zwiększony odsetek (18,5%, N=5) mężczyzn z hipogonadyzmem 3 miesiące od zabiegu. Menopauza była obecna u niemal wszystkich (91,6%) kobiet po roku od alloHSCT, również po roku wzrósł odsetek osób z obniżoną gęstością kości (71,4%, N=30). Zaburzenia funkcji tarczycy były obecne u 32,48% (N=51) po 3 miesiącach oraz u 12,64% (N=11) po roku od zabiegu. Nie wykazano wpływu intensywności kondycjonowania (RIC vs MAC) na wystąpienie powikłań hormonalnych, jednak ze względu na krótki okres obserwacji wymaga to potwierdzenia. Zwrócono uwagę na rolę przeciwciał przeciwtarczycowych u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i na potrzebę zaplanowania badań oceniających wpływ leczenia LT4 w tej grupie osób. Ponadto, wysunięto podejrzenie niedoszacowania wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN) oraz hipogonadyzmu (u mężczyzn) i zaproponowano oznaczanie DHEA-S jako dodatkowego markera niedoczynności kory nadnerczy (NKN) oraz poszerzenie diagnostyki o SHBG i wskaźnika andropauzy w przypadku objawów hipogonadyzmu z prawidłowym stężeniem testosteronu. Zwrócono uwagę, że osoby z wysokim stężeniem kortyzolu są w grupie ryzyka depresji oraz na potrzebę wykonywania, u wszystkich osób zakwalifikowanych do alloHSCT,

poszerzonej diagnostyki w kierunku zaburzeń hormonalnych oraz kostnych (w tym densytometrii) przed i po transplantacji. Zaproponowano stosowne badania.