

Akceptuję  


Białystok, 08.12.2022

Prof. dr hab. med. Urszula Łebkowska  
Zakład Radiologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Ocena pracy doktorskiej lek. med. Moniki Gradzik  
„Zastosowanie badania rezonansu magnetycznego w diagnostyce chorych z  
autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek”**

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (autosomal dominant polycystic kidney disease ADPKD) jest jedną z najczęstszych chorób o podłożu genetycznym spowodowanych mutacją pojedynczego genu, ujawniająca się zwykle około 30-40 r.ż. ADPKD rozpoznaje się u mniej więcej 1 na 1000 osób w populacji ogólnej. Objawy choroby zazwyczaj ujawniają się w 30-40 r.ż. Choroba prowadzi do pojawiania się licznych torbieli w nerkach i powiększania się nerek, prowadząc do upośledzenia funkcji, z ich niewydolnością w schyłkowym stadium choroby. ADPKD rozpoznaje się na podstawie wywiadu rodzinnego i badań obrazowych. Drogie i pracochłonne testy genetyczne nie są stosowane rutynowo. W diagnostyce obrazowej jako pierwsze należy wykonać badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (USG). Badania takie jak urografia, angiografia tętnicy nerkowej i scyntygrafia obecnie mają znaczenie historyczne.

Zasadniczo rozpoznanie choroby polega na uwidocznieniu mnogich torbieli nerek badaniem USG. Poza ultrasonografią w diagnostyce obrazowej ADPKD zastosowanie mają tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR). Uważa się, że TK i MR znajdują szczególne zastosowanie u osób z negatywnym wywiadem rodzinnym.

Z innych pozanerkowych zmian towarzyszących chorobie największe znaczenie kliniczne ma torbielowatość wątroby i większa niż w populacji ogólnej częstość występowania tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych. Opisywane jest także zwiększone ryzyko występowania tętniaków aorty i rozwarstwienia aorty u chorych z ADPKD.

W większości dostępnych publikacji poświęconych ADPKD najczęściej wykorzystywaną metodą obrazowania choroby i służącą postawieniu rozpoznania jest ultrasonografia. Do niedawna znacznie rzadziej posługiwano się rezonansem magnetycznym, stąd też niejednoznaczna ocena przydatności MR zarówno w strategii badań przekrojowych,

poprzecznych (cross-sectional design) jak i dynamicznych długofalowych (podłużnych, longitudinalnych). Dlatego wybór tematu jest interesujący.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. med. Moniki Gradzik ma układ typowy dla pracy doktorskiej. Praca zawarta jest na 186 stronach druku, posiada 46 tabel, 85 rycin i 3 załączniki

We „Wstępie” doktorantka omawia definicję, typy, epidemiologię, zmiany nerkowe i pozanerkowe towarzyszące chorobie. Wyczerpująco omawia badania obrazowe (USG, TK i MR). Na uwagę zasługuje różnicowanie torbielowatych choroby nerek z ADPKD.

Ze wstępu jasno wynika cel pracy. Za cel pracy lek. Monika Gradzik postawiła sobie:

1. Określenie symptomatologii MR nerki wielotorbielowatej.
2. Odniesienie uzyskanych wyników do obrazu ultrasonograficznego i klinicznego.
3. Ocenę znaczenia diagnostycznego i prognostycznego wolumetrii MR.

Ponadto podjęto próbę oceny MR występowania i dynamiki narastania innych współtowarzyszących ADPKD patologii w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowo oceniono występowanie tętniaków wewnątrzczaszkowych w tej populacji pacjentów.

Badania przeprowadzono po uzyskaniu pozytywnej oceny Komisji Bioetycznej w II Zakładzie Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie i I Zakładzie Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie.

Badaną grupę stanowiło 65 pacjentów (36 kobiet i 29 mężczyzn) w wieku 19 – 74 lat (średnia 44,9 lat). u których wykonano dwa badania MR jamy brzusznej (badanie wyjściowe i badanie po 1 roku) oraz angio-MR tętnic wewnątrzczaszkowych. U części pacjentów w dniu badania MR wykonano badanie USG jamy brzusznej z oceną nerek (łącznie 77 badań), z czego 26 osób miało wykonane badanie dwukrotnie: badanie wyjściowe i badanie po roku. W badaniu MR diagnostycznej ocenie jakościowej poddano zarówno nerki jak i pozostałe narządy jamy brzusznej, dodatkowo zmierzono objętość nerek. W badaniu USG poza oceną morfologiczną nerek dokonano pomiaru ich objętości, przepływów w tętnicach i żyłach nerkowych oraz przepływów wewnątrznerkowych.

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych testów a tabele i ryciny ułatwiają ich prześledzenie.

Stwierdzono obecność licznych torbieli w nerkach (w MR w większości przypadków powyżej 50 w nerce). Liczniejsze i większe torbiele stwierdzono w nerkach większych bez znamienego statystycznie przyrostu średnicy torbieli w rocznej obserwacji. Torbiele powikłane, z zawartością o wysokiej intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych, stwierdzono u większości (90,8%) pacjentów, u ponad 50% w liczbie powyżej 10 torbieli

w jednej nerce. Zaobserwowano lateralizację wielkości nerek: większą objętość wykazywały lewe nerki. W czasie rocznej obserwacji zanotowano istotne statystycznie powiększenie się nerek, średnio o 38,3 ml po lewej stronie i 41,5 ml po prawej stronie. Badanie USG zaniżało wielkość nerek od 19,3% do 29,3%, w porównaniu z badaniem MR. Gorsze wyniki wskaźników PI i RI zanotowano u pacjentów z gorszą czynnością nerek, ale różnice nie były istotne statystycznie. Większe nerki obserwowano u pacjentów z ich gorszą czynnością, oceniając eGFR, stopień PChN-przewlekła choroba nerek. Istotnie statystycznie większe nerki obserwowano u pacjentów z większą masą ciała i BMI. W rocznej obserwacji zaobserwowano pogarszanie się czynności nerek, które nastąpiło u pacjentów z nerkami dużymi (powyżej 600 ml/m htTKV- łączna objętość nerek odniesiona do wzrostu) i małymi (do 600ml/m htTKV), większe różnice zaobserwowano u pacjentów z nerkami większymi. Porównując dwie grupy pacjentów podzielonych wg PChN (grupa 1+2 i 3+4+5 PChN) wykazano, że większe nerki występowały u pacjentów z ich gorszą czynnością. W rocznej obserwacji wzrost objętości nerek był istotny statystycznie, wyrażony w mililitrach był wyraźnie większy u pacjentów z nerkami z gorszą czynnością.

Tętniaki wewnątrzczaszkowe stwierdzono u 15,4% przebadanych osób, z czego 1 osoba miała tętniaki mnogie. Tętniaki były małe, nieprzekraczające 9 mm. Wszystkie stwierdzone były w przedniej części koła Willisa. Na ich wystąpienie miał wpływ wiek (większa liczba tętniaków u pacjentów powyżej 45 r.ż.), nie miała czynność nerek ani ich objętość.

Torbiele pęczniejące stwierdzono u 6,2% przebadanej grupy. Torbiele w wątrobie, stwierdzone u 86,2% przebadanych przyjmują różny obraz: od pojedynczych kilkumilimetrowych torbieli do torbielowatej przebudowy; częstość występowania torbieli w wątrobie zwiększa się z wiekiem.

Zanotowano kilka przypadków poszerzenia PŻW (7,7%, bez uchwytnej radiologicznie przyczyny) i torbieli w trzustce (10,8%).

Na uwagę zasługuje „Dyskusja”. Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów na tle dobrze dobranych i cytowanych 152 pozycji piśmiennictwa.

Z przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła istotne wnioski:

1. Praca potwierdza, że charakterystyczną cechą nerek wielotorbielowatych w badaniu MR jest obecność licznych torbieli, w zdecydowanej większości przypadków (98,5%) o równomiernym rozkładzie w obu nerkach, bez lateralizacji. Liczniejsze i większe torbiele stwierdzane są w nerkach większych (>600 ml/m htTKV), bez lateralizacji

między stronami, bez znamiennej statystycznie przyrostu średnicy torbieli w rocznej obserwacji.

2. Torbiele powikłane, najpewniej krwawieniem, z zawartością o wysokiej intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych, są powszechne u pacjentów z ADPKD, występując u prawie wszystkich (90,8%) chorych,
3. Liczba torbieli jest niedoszacowana w badaniu USG w porównaniu z badaniem MR.
4. Pomimo silnej korelacji pomiędzy objętością nerek mierzoną w MR a objętością mierzoną w USG, badanie USG zaniżało wielkość nerek w porównaniu z badaniem MR, nie stanowiąc dobrej metody monitorowania objętości nerek.
5. Pomimo że nieco gorsze wyniki wskaźników PI i RI zanotowano u pacjentów z gorszą czynnością nerek, to różnice nie były istotne statystycznie, co powoduje, że badanie przepływów wewnątrznerkowych nie jest dobrą metodą kontroli pacjentów z ADPKD, jednocześnie będąc metodą trudną technicznie.
6. Zaobserwowany w pracy wzrost objętości nerek korelował z gorszą funkcją, będąc przy tym wskaźnikiem prognostycznym dalszego uszkodzenia.
7. W rocznej obserwacji nerki powiększyły się. Stopień powiększenia nerek korelował z gorszą funkcją, będąc przy tym wskaźnikiem prognostycznym dalszego uszkodzenia.
8. U 15,4 % pacjentów rozpoznano tętniaki wewnątrzczaszkowe a ich wymiar nie przekraczał 9 mm. Na ich wystąpienie miał wpływ wiek (większa liczba tętniaków u pacjentów powyżej 45 r.ż.), nie miała zaś czynność ani objętość nerek.
9. Torbiele wątroby stwierdzono u 86,2 % przebadanych.

**Oceniając** pracę stwierdzam, że poświęcona jest istotnemu problemowi. Wstęp świadczy o odczycaniu Doktorantki i dużej znajomości zagadnienia przedstawionego w pracy, a metody pracy i wyniki świadczą o dobrze opanowanym warsztacie pracy. Konfrontacja uzyskanych przez doktorantkę wyników z wynikami badań innych autorów potwierdza dobrą znajomość podjętego tematu pracy.

Do pracy mam jedną uwagę: W podsumowaniu doktorantka podkreśliła kluczową rolę metod diagnostyki obrazowej w rozpoznawaniu i monitorowaniu ADPKD. Dotyczy to zwłaszcza MR, szczególnie jeśli jest wykonywane w protokołach technik zaawansowanych. Ze względu na brak negatywnych skutków biologicznych badanie to może być wielokrotnie powtarzane, co ma istotne znaczenie u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia RCC-rak nerkowokomórkowy, czy z nerką przeszczepioną, u których badania obrazowe wykonywane są często. W ocenie postępu choroby i monitorowaniu skuteczności leczenia udowodnioną przydatność mają techniki wolumetryczne MR.

Uważam, że powyższe podsumowanie powinno być głównym wnioskiem pracy

Uwaga powyższa nie wpływa na wartość pracy. Praca doktorska lek. med. Moniki Gradzik jest wartościowa i wnosi nowe dane do praktyki lekarskiej.

**Podsumowując** uważam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr.65, poz.595,z późn.zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)” oraz wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. med. Moniki Gradzik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Urszula Łebkowska



Prof. dr hab. med. Urszula M. Łebkowska  
choroby wewnętrzne  
specjalista radiolog  
3561098