

Wrocław, 26.08. 2017 r.

prof. dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska
emerytowany pracownik naukowo-dydaktyczny
Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii
i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. med. Katarzyny Potoczek-Wallner

z Katedry i Zakładu Ortopedii Szczękowej i Ortodontyki

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Pt.: „Zmiany w układzie stomatognatycznym w akromegalii”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Beata Kawala

Akromegalia jest chorobą ogólnoustrojową, która występuje rzadko, spowodowana jest nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), najczęściej przez łagodny gruczolak przedniego płata przysadki. Choroba występuje u osób dorosłych, po zakończeniu okresu wzrostu. Następstwem nadmiaru GH i jego mediatora - insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) są postępujące zmiany w budowie szkieletu, w tym w obrębie czaszki, dłoni i stóp, rozrost tkanek miękkich powodujące pogrubienie rysów twarzy i dystalnych części kończyn oraz zaburzenia metaboliczne. Akromegalia prowadzi do licznych powikłań ogólnoustrojowych i może zwiększać chorobowość i śmiertelność.

Szacuje się, że co roku rozpoznaje się 4 nowe przypadki akromegalii na milion mieszkańców. Częstość występowania choroby to 70 przypadków na 1 milion. Rozpoznawana jest zwykle między 40 a 60 r.ż., nieco częściej u kobiet. Zwykle mija długi czas od pojawienia się pierwszych objawów choroby do jej rozpoznania – 5-15 lat. Wcześniej rozpoznawana jest u płci żeńskiej co jest związane z tym, że kobiety zwykle bardziej dbają o swoje zdrowie a także wynika to z faktu, że jednym z pierwszych objawów mogą być zaburzenia miesiączkowania, które skłaniają chora do wizyty u lekarza. Choroba prowadzi do stopniowej zmiany wyglądu, szczególnie twarzy, znacznych zniekształceń ciała, zmian i dolegliwości ze strony układu ruchu, niekiedy do zaburzeń widzenia a nawet utraty wzroku. U większości chorych występują zaburzenia w zakresie układu oddechowego, u 60-80% zespół bezdechu śródseennego. Prawie połowa chorych ma upośledzoną tolerancję glukozy lub jawną cukrzycę. Akromegalia może także powodować nadciśnienie tętnicze, przerost struktur serca co w sumie sprzyja przyspieszonej miażdżycy i wystąpieniu powikłań sercowo-naczyniowych prowadząc w efekcie do skrócenia życia chorych. Drugim czynnikiem zwiększającym śmiertelność mogą być nowotwory, szczególnie raki jelita grubego.

W piśmiennictwie jest wiele prac dotyczących endokrynologicznych aspektów choroby i możliwych jej powikłań, natomiast stosunkowo mało jest badań podejmowanych przez stomatologów czy chirurgów szczękowo-twarzowych dotyczących analizy stanu uzębienia, wad zębowo-zgryzowych, a także szczegółowych danych z wykorzystaniem odpowiednich wskaźników morfologicznych do oceny proporcji twarzy i czaszki. Dlatego podjęcie przez lek. dent. Katarzynę Potoczek-Wallner tematu oceny zmian w układzie stomatognatycznym w akromegalii jest trafne i może być przydatne nie tylko z punktu widzenia naukowego ale także praktycznego.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. dent. Katarzyny Potoczek-Wallner została przedstawiona mi do recenzji jako oprawiony 148 stronicowy maszynopis zawierający 66

tabel, 128 rycin i 148 pozycji piśmiennictwa. Praca ma następujący układ rozdziałów są to: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, przegląd piśmiennictwa opisującego dotychczasowy stan wiedzy na temat akromegalii, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa, spis rycin i tabel.

Część wstępna pracy

W części wstępnej Autorka przedstawiła rys historyczny dotyczący akromegalii, począwszy od starożytnych postaci, które najpewniej cierpiały z powodu akromegalii lub gigantyzmu, poprzez pionierski opis choroby i wprowadzenie jej nazwy. Pojęcie akromegalii zostało wprowadzone przez lekarza Pierre Marie w 1885 r. Autorka opisała także syntetycznie postęp badań nad rozpoznawaniem i leczeniem akromegalii.

W kolejnym rozdziale przedstawiła szczegółowo definicję choroby, epidemiologię, etiopatogenezę, obraz kliniczny w tym zdjęcia twarzy i uzębienia chorych. Przedstawiła też kilka reprezentatywnych zdjęć wewnątrzustnych u akromegalików. Opisała także objawy ogólnoustrojowe choroby jak wzmożona potliwość w czynnej fazie choroby, zmiany skórne, zmiany barwy głosu, objawy ze strony narządu wzroku, neurologiczne, w układzie kostno-stawowym, które często powodują dokuczliwe bóle i są przyczyną pogłębiającej się niesprawności. Opisała także zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, częste występowanie nadciśnienia tętniczego, kardiomegalii, zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, udarów mózgu. Doktorantka przedstawiła też dane z piśmiennictwa na temat zmian w tkankach miękkich jamy ustnej, a szczególnie powiększenie języka, podniebienia, migdałków i języczka oraz chrząstek dróg oddechowych, w układzie kostnym i mięśniowym klatki piersiowej prowadzące do chrapania, upośledzenia jakości snu, zaburzeń oddychania i skłonności do bezdechu śródsewnego (u 60-80 chorych). Zespół bezdechu sennego jest uważany za jeden z wielu czynników wpływających na zwiększoną śmiertelność akromegalii. Doktorantka przedstawiła też przegląd danych na temat zaburzeń w zakresie przewodu pokarmowego ze szczególnym podkreśleniem zwiększonej częstości występowania polipów jelita grubego, które mogą być punktem wyjścia do powstawania raków jelita.

W kolejnym rozdziale Doktorantka krótko przedstawiła współczesne metody leczenia akromegalii, w których optymalną jest chirurgiczne całkowite usunięcie gruczolaka drogą transsfenoidalną, najlepiej po wcześniejszym przygotowaniu farmakologicznym analogami somatostatyny. Ponieważ często w chwili rozpoznania choroba bywa bardzo zaawansowana, guz

przysadki jest duży, nacieka sąsiednie struktury w tym skrzyżowanie wzrokowe, zatoki jamiste to zabieg nie może być doszczętny i niezbędna staje się przewlekła farmakoterapia analogami somatostatyny, a w razie ich nieskuteczności antagonistami receptora GH lub rzadziej agonistami dopaminy. Radioterapia jest obecnie rzadko stosowana, szczególnie w przypadku nieskuteczności poprzednich metod gdyż pozytywny jej efekt występuje dopiero po wielu latach, a także możliwe są poważne powikłania radioterapii mózgowia.

Przedstawione dane potwierdzają, że akromegalia jest chorobą ogólnoustrojową mogącą prowadzić do uszkodzenia wszystkich narządów i układów i znacznego pogorszenia jakości życia, zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Oprócz leczenia neurochirurgicznego, endokrynologicznego i zależnie od sytuacji przez innych specjalistów konieczna jest u tych chorych także diagnostyka stanu uzębienia, ewentualnych wad zgryzu i odpowiednie postępowanie specjalistyczne. W tym kontekście badania nas stanem uzębienia i występowaniem wad zgryzu u akromegalików mogą mieć wielkie znaczenie praktyczne dla poprawy jakości życia tych chorych.

Cele pracy

Lekarz dentysta Katarzyna Potoczek-Wallner podjęła badania w zakresie oceny parametrów zewnętrznych i wewnętrznych w grupie chorych z rozpoznaną i leczoną akromegalią. Autorka ustaliła następujące szczegółowe cele pracy:

1. „ *Analiza proporcji twarzy z wykorzystaniem wybranych wskaźników morfologicznych w badanych grupach pacjentów.*
2. *Ocena profilu twarzowego i szczękowego w badanych grupach.*
3. *Analiza stanu uzębienia z uwzględnieniem wybranych wskaźników (PUW, API, PBI) w badanych grupach pacjentów.*
4. *Analiza wad zębowo - zgryzowych ze szczególnym uwzględnieniem rentgenodiagnostyki w badanych grupach.*
5. *Analiza modeli z uwzględnieniem wybranych parametrów określających szerokość luków zębowych.*
6. *Analiza porównawcza dotycząca cech siodła tureckiego i zatoki czołowej”.*

Cele rozprawy zostały sformułowane jasno, a dobór tematu oceniam jako istotny z punktu widzenia naukowego z możliwością praktycznego zastosowania w postępowaniu z osobami z akromegalią.

Grupę badaną stanowiło 32 chorych na akromegalię zdiagnozowanych i pozostających w leczeniu Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Grupa obejmowała 33 osoby w wieku 26 - 86 lat, w tym 21 kobiet i 11 mężczyzn. Jako kontrolę wybrano 27 pacjentów w wieku 21 - 73 lat, w tym 17 kobiet i 10 mężczyzn, bez cech akromegalii, którzy zgłosili się do badania stomatologicznego oraz diagnostyki ortodontycznej w Praktyce Prywatnej we Wrocławiu.

Grupę badaną podzielono na podgrupy:

- ze względu na płeć: kobiety i mężczyźni
- ze względu na czas trwania choroby: chorujących na akromegalię <10 lat i chorujących ≥ 10 lat

Grupę kontrolną podzielono ze względu na płeć.

Kryterium wyłączenia z badań u akromegalików było bezzębie.

W grupie kontrolnej kryterium wyłączenia stanowiły choroby ogólnoustrojowe mogące wpływać na zmiany kostne w części twarzowej czaszki.

Uważam, że grupy zostały dobrane właściwie, z odpowiednią starannością.

Zakres i metody wykonywanych badań był szeroki i obejmował: wywiad osobisty i rodzinny, pomiary antropometryczne - wzrost, masa ciała z wyliczeniem wskaźnika BMI. W wywiadzie szczególnie uwzględniono czas trwania choroby, czas jaki upłynął do rozpoznania, okresy remisji, efekty leczenia neurochirurgicznego. Pacjentów pytano ocenę zmian w wyglądzie, dolegliwości stomatologiczne. Chorzy wypełnili ankietę oceny jakości życia.

W dalszych częściach pracy zbadano korelację między wzrostem, a wybranymi odcinkami na twarzy (odcinek czołowy, nosowy, szczękowy, Zy-Zy, Go-Go, Al.-Al, wskaźnik Garsona).

Wykonano badanie stomatologiczne zewnętrzne i wewnętrzne. Badanie zewnętrzne oceniało kształt twarzy, pomiar odcinków czołowego, nosowego i szczękowego i odcinków N-Gn i Zy-Zy, N-Sn, N-Pr oraz opis profilu pacjenta wg Schwarza, a także analizę dywergencji profilu. Badanie wewnętrzne obejmowało badanie stomatologiczne z oceną statusu zębowego, liczby wypełnień, zębów z próchnicą, zębów usuniętych oraz badanie obecności płytki nazębnej. Wykonano 2 fotografie zewnętrzne twarzy en-face i 3 projekcje wewnętrzne, a także modele diagnostyczne.

U każdego badanego wykonano badanie radiowizjograficzne, pantomogram i telerengenogram przy pomocy aparatu Vatech Paxi 3D. U chorych wykorzystano opis przysadki na podstawie badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Do przeprowadzonych analiz zewnątrzustnych i rentgenogramów wykorzystano typowe antropometryczne punkty pomiarowe: skórne i kostne, które przedstawiono w odpowiednich tabelach. Do zbadania relacji szczęk wykorzystano linie referencyjne oraz płaszczyzny: NA, NB, SN, NPg, ML, NL i styczna tylnego brzegu gałęzi żuchwy oraz płaszczyzny, których symbole i definicje, które przedstawiono w odpowiedniej tabeli. Poziome relacje szczęk (SNA, SNB, ANB, SNPg) i pionowe relacje szczęk (kąt ML-NL, ML-SNL, kąt Beta, kąt żuchwy) zostały opisywane na bocznym telerentgenogramie. Prawidłowe wartości średnie oraz kąty i ich definicje także zostały szczegółowo opisane. Oceniono też parametry odległościowe wg analizy Schwarza (NSe, UK, MT2).

Metody badań oraz analiza statystyczna zostały opisane szczegółowo i nie budzą wątpliwości. Zastosowane metody badawcze świadczą o umiejętności prowadzenia badań.

Na prowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr.233/201).

Wyniki badań zostały przedstawione w formie przejrzystych tabel.

Omówienie wyników badań własnych i dyskusja Autorki z wynikami prac innych badaczy została przeprowadzona wnikliwie i świadczy o znajomości tematu oraz umiejętności łączenia faktów i wyciągania wniosków. Uzyskane wyniki pozwoliły Autorce na wysunięcie 4 wniosków, które ujęła następująco:

Wnioski

1. *„Zwiększenie wymiarów twarzy oraz zaburzone jej proporcje u pacjentów z akromegalią w porównaniu z grupą kontrolną to wynik spodziewany. Niemniej jednak istotne statystycznie wysokie wartości wskaźnika Garsona, świadczące o zarówno wydłużeniu jak i poszerzeniu twarzy u pacjentów z nadczynnością przysadki, należy uznać za pomocne w diagnostyce, szczególnie u pacjentów z gabinetu stomatologicznego.*
2. *Stan uzębienia pacjentów z akromegalią oceniono jako zły. Wszystkie mierzone parametry wskazywały wartości wyższe, co należy traktować jako wskazanie do wzmocnienia kontroli stomatologicznych w przypadku stwierdzenia nadczynności przysadki.*
3. *Ze względu na stwierdzone w analizie telerentgenogramu cechy nasilonego zaburzenia szkieletowego tj. zwiększenie wymiarów przednio-tylnych, tendencję do zgryzu otwartego*

oraz do wzrostu wartości długości gałęzi żuchwy, u chorych na akromegalię warto pomyśleć o intensyfikacji działań profilaktycznych – osłabieniu ortodontycznym czy ortognatycznym efektów oddziaływania nadmiernej sekrecji GH i IGF-1 na zmiany w wyglądzie. Mogłoby to ograniczyć zakres zabiegu ortognatycznego, który planuje się po operacji usunięcia guza i zbalansowaniu gospodarki hormonalnej pacjenta.

4. *Cefalogram jest miarodajnym narzędziem potwierdzającym akromegalię ze względu na istotnie większe rozmiary siodła tureckiego stwierdzone w każdym przypadku guza przysadki powodującego chorobę”*

W podsumowaniu oceny wartości tej pracy stwierdzam, że uzyskane wyniki mogą być przydatne dla lekarzy dentyków, ortodontów, chirurgów szczękowych w zakresie postępowania diagnostycznego i leczenia zmian jamy ustnej oraz wad zębowo-zgryzowych u chorych z akromegalią. Wyniki te powinny być także przydatne dla lekarzy endokrynologów, którzy zajmując się chorymi z akromegalią powinni zwracać uwagę na możliwą konieczność leczenia stomatologicznego, a także ortodontycznego. To endokrynolog jest tym lekarzem, który kieruje leczeniem chorych, a szczególnie w odniesieniu do tych, którzy wymagają przewlekłej farmakoterapii i to on ma dużą rolę w zachęceniu chorego do podjęcia leczenia u stomatologa i ortodonta.

Piśmiennictwo którym posłużyła się Doktorantka jest szerokie, dobrze dobrane, zawiera także najnowsze pozycje w badanym temacie. Najwięcej cytowanych wyników pochodzi z prac zagranicznych badaczy, stosunkowo niewiele zacytowano prac polskich autorów – doliczyłam się raptem 5 na 148 pozycji. Należy podkreślić, że także polscy badacze, a szczególnie grupa warszawska i wrocławska mają pod opieką duże grupy chorych z akromegalią i znaczące osiągnięcia badawcze, opublikowane w renomowanych pismach anglojęzycznych.

Poza dużą i niepodważalną wartością merytoryczną praca została przygotowana starannie pod względem językowym i graficznym. Sądzę, że uzyskane wyniki badań będą inspiracją do optymalizacji postępowania stomatologicznego i ortodontycznego u chorych z akromegalią. Praca ta spełnia całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Z obowiązku Recenzenta muszę zwrócić uwagę na pewne drobne uchybienia, które winny być poprawione podczas przygotowania wyników do publikacji.

1. W pracy są drobne błędy literowe, niefortunne określenia jak np. „waga ciała” zamiast masa ciała i inne.
2. Błędnie podano pozycję piśmiennictwa w opisie tabeli nr 1. na stronie 18.
3. Rozdział „cel pracy” proponowała bym rozszerzyć - „założenia i cel pracy”.
Sformułowane cele powinny być poprzedzone opisem założeń pracy, z których wynikają postawione cele.

Te drobne uchybienia nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

W podsumowaniu recenzji – pracę oceniam wysoko i stawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki - lek. dent. Katarzyny Potoczek-Wallner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska

Prof. dr hab. n. med.
Grażyna Bednarek-Tupikowska
specjalista chorób wewnętrznych
ENDOKRYNOLOG
6047763