

Łódź, 12. 04. 2017

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw.
Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja Pracy doktorskiej lek. med. Justyny Szczęch pt.: „Obraz kliniczny i współczesne trendy w terapii autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej“ – na podstawie cyklu publikacji powiązanych tematycznie:

1. **Justyna Szczęch**, Maja Rutka, Dominik Samotij, Zalewska Agnieszka, Adam Reich. „**Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus**”? *Advances in Dermatology and Allergology* 2016; XXXIII: 13-17. Punktacja ministerstwa (IF 1,342; MNiSW : 15)
2. **Justyna Szczęch**, Dominik Samotij, Viktoria P. Werth, Adam Reich. **Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature**. *Lupus* 2017; Jan 1:961203317691369 (IF: 2,197; MNiSW: 25).
3. Adam Reich , Victoria P. Werth, Fukumi Furukawa, Annegret Kuhn, **Justyna Szczęch**, Dominik Samotij, Jacek C. Szepietowski. **Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current practice variations**. *Lupus* 2016; 25:964-972. (IF: 2,197; MNiSW: 25).
4. Dominik Samotij, **Justyna Szczęch**, Adam Reich. **Diagnostic and therapeutic advances in dermatomyositis**. *Przegl Dermatol* 2015; 102, 183-197. (MNiSW:12)

Lek. Med. Justyna Szczęch jest lekarzem w trakcie specjalizacji z dermatologii i wenerologii. Staż specjalizacyjny odbywa w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, a swoje badania przedstawione w pracy doktorskiej przeprowadziła w Klinice Dermatologii oraz we współpracy z ośrodkami klinicznymi w Europie, Japonii i USA. Wyniki uzyskane w trakcie realizowania badań były prezentowane na tegorocznym kongresie AAD w czasie sesji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

Ponadto Doktorantka jest autorem lub współautorem, z wyłączeniem prac włączonych w przewód doktorski, 6 prac pełnotekstowych, mających IF 6,78 i 84 punktów MNiSW/KBN oraz 17 doniesień zjazdowych.

Poddany do recenzji cykl publikacji ma łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) prezentowanych prac 5,736, liczba punktów MNiSW wynosi 77.

W pracy pt.: „Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus” opublikowanej w *Advances in Dermatology and Allergology* (IF2016: 1.342, Pkt. MNiSW/KBN: 15.0) podjęto próbę scharakteryzowania obrazu klinicznego poszczególnych podtypów toczenia rumieniowatego skórno (ang. *cutaneous lupus erythematosus - CLE*). Do badania włączono 64 pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu toczenia rumieniowatego. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu w latach 2007-2012.. Wśród osób włączonych do badania 15 (23,4%) miało zmiany o charakterze ostrego toczenia rumieniowatego skórno (ang. *acute cutaneous lupus erythematosus - ACLE*), u 26 (40,6%) rozpoznano postać podostrą toczenia rumieniowatego skórno (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus - SCLE*), a 21 (32,8%) osób miało postać przewlekłą toczenia rumieniowatego skórno (ang. *chronic cutaneous lupus erythematosus - CCLE*).

Powyższe badanie przeprowadzono wykorzystując kwestionariusz „Core Set Questionnaire” opracowany przez *European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE)*, który opiera się na dokładnym wywiadzie chorobowym, badaniu fizykalnym oraz na wynikach badań laboratoryjnych. Do postawienia rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus, SLE*) wykorzystano kryteria diagnostyczne stworzone przez *American College of Rheumatology (ACR)* w 1982 roku, uaktualnione w 1997 roku. Diagnozę CLE stawiano na podstawie obrazu klinicznego, wyników badania histologicznego i immunofluorescencji bezpośredniej oraz, w razie potrzeby, wykorzystywano wyniki badań dodatkowych. Oceny nasilenia zmian skórných dokonano przy pomocy skali *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)*.

Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że u pacjentów z ACLE pierwsze objawy choroby pojawiają się w znacznie wcześniej niż w innych postaciach CLE. Ponadto pacjenci z CCLE istotnie częściej niż osoby z SCLE i ACLE byli palaczami papierosów.

Spełnienie przez pacjenta co najmniej 4 z 11 kryteriów diagnostycznych ACR pozwala na rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus - SLE*). Na tej podstawie SLE zostało rozpoznane u 12 (80%) pacjentów z ACLE .

Wśród osób z ACLE zapalenie stawów, objawy neurologiczne i obecność nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej obserwowano statystycznie częściej niż w przypadku

pacjentów z CCLE i SCLE. Nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne najczęściej raportowali chorzy z ACLE, następnie z SCLE i CCLE.

Obecność przeciwciał ANA została potwierdzona u 86,7% osób z ACLE, u 78,6% z SCLE oraz u 42,9% chorych z CCLE. Odnosząc się do kryteriów ACR, stwierdzono, że przeciwciała anty-Sm i anty-RNP były związane z występowaniem objawów hematologicznych. Podobnie przeciwciała anty-Ro obecne były statystycznie częściej u pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, a także obecnością nadżerek w jamie ustnej. Obniżenie składowych dopełniacza notowano u osób z ACLE i SCLE, podczas gdy u wszystkich pacjentów z CCLE poziom dopełniacza był prawidłowy.

Podsumowując otrzymane wyniki badań doktorantka podkreśliła odrębność obrazu klinicznego poszczególnych podtypów CLE oraz wykazała, że „*Core Set Questionnaire*” jest przydatnym narzędziem służącym do oceny pacjentów z CLE. Autorka podkreśliła także, że brak ujęcia w kryteriach ACR innych podtypów CLE, poza ACLE, może prowadzić do nierozpoznania SLE. Wykazano, że objawy narządowe występują u pacjentów CLE, jednak z różną częstością i są zależnie od podtypu choroby skóry. Należy podkreślić, że badanie prowadzone było jeszcze przed opracowaniem nowych kryteriów diagnostycznych SLICC, w których uwzględniono wszystkie odmiany CLE. Jednym z ograniczeń powyższego badania jest przeprowadzenie go jedynie na grupie pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, co podkreśliła sama doktorantka.

Kolejna praca wchodząca w cykl publikacji pt. „*Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature*” opublikowana została w czasopiśmie *Lupus* (IF2016: 2.118, Pkt. MNiSW/KBN: 25.0). Pracę oparto na przeprowadzonej systemowej analizie literatury dostępnej w bazach CINAHL i MEDLINE dotyczącej tocznia rumieniowatego skórno-indukowanego czynnikami egzogennymi. Na podstawie zastosowanych kryteriów wyszukiwania prac oraz metodologii ich oceny ostatecznie w analizie wykorzystano 167 prac oryginalnych i doniesień kazuistycznych. Na podstawie przeprowadzonej analizy scharakteryzowano czynniki egzogenne mogące indukować CLE. Szczególną uwagę zwrócono na leki związane z wystąpieniem CLE, dokonując szczegółowej charakterystyki CLE indukowanego lekami. W dalszej części pracy podkreślono rolę innych czynników egzogennych mogących wpływać na wystąpienie CLE: promieniowanie UV, radioterapię, palenie papierosów i nowotwory. Autorzy pracy podkreślili, że w przypadku CLE indukowanego lekami (*drug-induced cutaneous lupus erythematosus*, DI-CLE)

stosunkowo długi czas inkubacji zmian skórnych może przysparzać problemów i opóźniać wskazanie leku odpowiedzialnego za pojawienie się wykwitów chorobowych. Wczesna diagnoza DI-CLE pozwala uniknąć zbędnej farmakoterapii, jako że odstawienie leku indukującego zmiany zazwyczaj prowadzi do samoistnego ustąpienia zmian skórnych. Należy jednak pamiętać, że wycofanie się objawów może trwać długo – okres ten może wynosić nawet do 3 miesięcy. Doktorantka podkreśliła możliwość występowania CLE jako zespołu paraneoplastycznego. Wymieniono najczęstsze nowotwory, z którymi schorzenie to może współistnieć, podkreślając, że w grupie pacjentów z CLE związanym z obleśnością procesu nowotworowego praktycznie zawsze są to zmiany o charakterze SCLE. W powyższej publikacji w wyczerpujący sposób przedstawiono wpływ czynników egzogennych na indukowanie zmian skórnych w przebiegu CLE. Wiedza o lekach, które mogą mieć związek z CLE, może w znacznym stopniu ułatwić opiekę nad pacjentem z tą jednostką chorobową, bez niepotrzebnego wdrażania terapii immunosupresyjnej w przypadku DI-CLE.

Brak ogólnie uznanych wytycznych postępowania terapeutycznego u pacjentów z CLE skłoniło autorkę do przeprowadzenia badań, których wyniki zostały zaprezentowane kolejnej w pracy „*Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current practice variations*” opublikowanej w czasopiśmie *Lupus* (IF2016: 2.118, Pkt. MNiSW/KBN: 25.0). Na podstawie ankiety rozesłanej do 82 lekarzy, w tym 41 z Japonii, 22 z Europy, 15 z USA, 2 z Kanady i 2 z Republiki Południowej Afryki, podjęto próbę oceny przydatności (uwzględniając m.in. objawy niepożądane, dostępność i tolerancję leku) i skuteczności dostępnych metod leczenia CLE. Jedną z ciekawych obserwacji dokonanych w powyższym badaniu, było statystycznie częstsze stosowanie doogniskowych glikokortykosteroidów (GKS) przez lekarzy z USA w porównaniu z respondentami z Japonii czy Europy. Starano się także określić czynniki wpływające na decyzję o rozpoczęciu leczenia ogólnego u chorych z CLE. Najistotniejszymi okazały się być: nasilenie zmian skórnych, zajęcie narządów wewnętrznych, podtyp CLE i brak odpowiedzi na zastosowane leczenie miejscowe. Co ciekawe, zanotowano istotne różnice pomiędzy krajami w zakresie decyzji o włączeniu terapii systemowej. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi stwierdzono, że lekarze z Japonii najrzadziej podejmują decyzję o leczeniu ogólnym oraz terapię taką wdrażają dużo później w porównaniu z pozostałymi ankietowanymi osobami. Z kolei lekarze z Europy stosunkowo często sięgali po leczenie systemowe, szczególnie u pacjentów z ACLE i SCLE. Podobnie jak w przypadku terapii miejscowych stwierdzono istotne różnice w zakresie doboru preparatu wykorzystanego do leczenia ogólnego. Lekarze z Japonii uznali GKS systemowe za bardziej skuteczne w leczeniu

CLE niż osoby z USA czy Europy. Ponadto wszystkie osoby z Japonii uznały cyklosporynę A (CsA) za bardziej skuteczną w leczeniu ACLE, w porównaniu z lekarami z USA i z Europy. Co więcej, ankietowani z Japonii częściej wskazywali na dapson jako skuteczny lek w terapii CCLE.

Na podstawie powyższego badania Doktorantka stwierdziła znaczne różnice w zaleceniach terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi krajami. Wytłumaczenie tego zjawiska można doszukiwać się w odmiennym obrazie klinicznym CLE i odpowiedzi na leczenie u osób różnych ras. Ciekawą obserwacją wynikającą z powyższego badania jest fakt doboru odmiennych terapii zależnie od podtypu CLE. Wskazywać to może na różną odpowiedź terapeutyczną zależną od rozpoznanej postaci CLE. Jest to o tyle istotna obserwacja, że w dotychczas prowadzonych badaniach nad skutecznością poszczególnych metod leczenia w CLE nie dokonywano podziału pacjentów na poszczególne postaci kliniczne. Autorka zaznaczyła, że obecnie leczenie CLE oparte jest w dużej mierze na doświadczeniu własnym lekarzy, co wynika z niewielkiej liczby badań kontrolowanych przeprowadzonych na tej grupie pacjentów. Podkreślono potrzebę usystematyzowania strategii leczenia CLE dla usprawnienia opieki nad pacjentami z tą jednostką chorobową.

Ostatnią publikacją w recenzowanym cyklu jest praca pt. „Nowe trendy w diagnostyce i leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego”, którą opublikowano w *Przeglądzie Dermatologicznym* (Pkt. MNiSW/KBN: 12.0). W publikacji tej na podstawie dostępnego piśmiennictwa lek. med. Justyna Szczęch scharakteryzowała najnowsze trendy w diagnostyce i leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego (ang. *dermatomyositis*, DM). W pierwszej części pracy krótko przedstawiła podział miopatii zapalnych oraz zmiany skórne występujące w DM. Następnie opisała autoprzeciwciała, które mogą towarzyszyć DM, z uwzględnieniem implikacji klinicznych wynikających z ich obecności, podkreślając, że pomimo, że żadne z opisanych przeciwciał nie zostało ujęte w kryteriach diagnostycznych DM, to są one bardzo często pomocne zarówno w procesie diagnostycznym pacjentów z podejrzeniem miopatii zapalnych, jak i w określeniu fenotypu klinicznego i odpowiedzi na stosowane leczenie. W drugiej części pracy scharakteryzowała dostępne metody terapeutyczne. Ciekawą jest propozycja schematycznego algorytmu postępowania terapeutycznego u pacjentów z tą jednostką chorobową, zależnie od klinicznie rozpoznawanej postaci DM. Autorka krytycznie podkreśla, że przedstawione zalecenia opierają się jedynie na opisach przypadków i doświadczeniu klinicznych. Podobnie jak w przypadku CLE, brak jest randomizowanych badań oceniających skuteczność stosowanych terapii. W związku z brakiem jednoznacznych

wytycznych dotyczących postępowania w DM należy opierać się najlepszymi dostępnymi technikami badań laboratoryjnych i obrazowych, gdyż ciężkie powikłania DM nie należą do rzadkości.

W publikacji tej podkreśliła niezmiernie ważny aspekt współistnienia DM z nowotworami. Na podstawie dostępnych publikacji, oceniono, że częstość paraneoplastycznego DM wynosi 15-25% wszystkich przypadków DM u osób dorosłych. Ryzyko to wzrasta u pacjentów, u których występują zmiany martwicze skóry, przyspieszenie OB>35 po 1 godzinie i są obecne przeciwciała anti-p155. Zwróciła uwagę na konieczność wykonywania regularnych badań kontrolnych w celu wykluczenia zajęcia płuc, podłoża nowotworowego choroby, jak również nakładającego się innego schorzenia autoimmunologicznego.

Uważam, że lek. med. Justyna Szczęch podjęła się w swoich pracach składających się na rozprawę doktorską ciekawego i trudnego tematu. Przeprowadziła bardzo ciekawą analizę obrazów klinicznych, czynników spustowych i schematów terapeutycznych w chorobach tkanki łącznej charakteryzujących się również zajęciem skóry. W mojej ocenie uzyskane przez Doktorantkę wyniki w sposób klarowny pozwalają na ustalenie schematów diagnostyczno- terapeutycznych w różnych postaciach toczenia rumieniowatego oraz *dermatomyositis*. Pewien niedosyt Recenzenta budzi brak „Słowa Wstępnego” zawierającego założenia i cele cyklu prowadzonych badań a na końcu „Wniosków” wpływających z prowadzonych przez Nią badań.

Podsumowując, oceniam cykl prac składający się na rozprawę doktorską lek. med. Justyny Szczęch bardzo pozytywnie. Opublikowane prace w renomowanych, recenzowanych czasopismach posiadających wskaźnik wpływu świadczą, że podjęta przez Doktorantkę tematyka badań jest ciekawa i wpisuje się w nowoczesne trendy naukowe. Przedstawiony do recenzji cykl publikacji pokazuje również, że Doktoranta jest osobą umiejącą prowadzić badania oraz wyciągać odpowiednie wnioski. Rozprawa odpowiada warunkom ustanowionym w Ustawie o nadawaniu stopni i tytułów naukowych. W związku z powyższym przedkładaam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Justyny Szczęch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na praktyczny i nowoczesny aspekt prowadzonych badań oraz publikacje uzyskanych wyników w impaktowanych czasopismach wnioskuje również o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak
specjalista dermatolog-wenerolog
5956046

Z poważaniem

