

dr hab. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw.  
Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej  
I Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 11.04.2017

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Joanny Gruber-Kopczyńskiej

pt.: „Erytrodermia – analiza przyczyn  
z uwzględnieniem wybranych aspektów klinicznych i parametrów biochemicznych”

Erytrodermia to uogólnione zapalenie skóry, które wpływa istotnie na jakość życia pacjenta i zwiększa ryzyko śmiertelności w przebiegu zaburzeń ogólnoustrojowych. Stąd też ważne jest wczesne postawienie prawidłowej diagnozy i ustalenie przyczyny zmian skórnych zmian skórnych, co bywa bardzo trudne w przypadku braku wcześniejszej dermatologicznej historii choroby. Do tej pory nie udało się ustalić jednoznacznych wytycznych i panelu badań, mogących istotnie przyspieszyć diagnostykę różnicową w erytrodermii, a najbardziej pomocne badanie histologiczne skóry często nie daje jednoznacznej odpowiedzi ze względu na mało charakterystyczny obraz przewlekłego stanu zapalnego.

Erytrodermię ze względu na etiologię można podzielić na spowodowaną pierwotnie występującą chorobą skóry lub wynikającą z działania czynnika zewnątrzpochoźnego, między innymi leku, czy też infekcji. Erytrodermia może stanowić również zespół objawów chorobowych schorzenia ogólnoustrojowego w tym procesów rozrostowych, niemających pierwotnego ogniska w skórze. Wyróżnia się również erytrodermie idiopatyczne, w których pomimo przeprowadzonych działań diagnostycznych nie udaje się ustalić przyczyny. Zależnie od przebiegu choroby wyróżnia się erytrodermię ostrą i przewlekłą.

Waga tego problemu oraz stosunkowo mała liczba prac analizujących kompleksowo i na dużej grupie chorych przyczyny erytrodermii stanowią o dobrze dobranym temacie przedstawionej mi do recenzji pracy. Temat jest ciekawy i bez wątpienia wpisuje się w nowoczesny trendów szukających związek zmian na poziomie biochemicznym z obrazem klinicznym choroby.

Celem pracy była analiza przyczyn erythrodermii oraz ocena zależności pomiędzy poszczególnymi przyczynami erythrodermii a obrazem klinicznym i parametrami biochemicznymi wśród pacjentów z erythrodermią (grupa retrospektywna). W drugiej części pracy analizowano grupę pacjentów u których erythrodermia rozwinęła się w przebiegu wybranych jednostek chorobowych: atopowego zapalenia skóry (AZS), łuszczycy i ziarniniaka grzybiastego (łac. *mycosis fungoides*, MF)/zespołu Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome*, SS). W tej grupie Doktorantka dodatkowo oceniała jakość życia i nasilenie świądu oraz zależności pomiędzy poszczególnymi przyczynami erythrodermii a wybranymi cytokinami prozapalnymi (grupa badana). Przeprowadzona analiza miała na celu próbę znalezienia korelacji między danymi klinicznymi i laboratoryjnymi a różnymi typami erythrodermii, ułatwiając i przyspieszając postawienie prawidłowego rozpoznania.

Z punktu widzenia Recenzenta niezwykle cenne jest, że Autorka podjęła się przeprowadzenia pracy retrospektywno - badawczej w celu korelacji obrazu klinicznego z parametrami biochemicznymi oraz próby znalezienia markerów laboratoryjnych które mogą być zastosowane w celu diagnostyki różnicowej.

### **Wstęp**

Ta część pracy liczy 28 stron i stanowi kompendium wiedzy na temat przyczyn erythrodermii, jej manifestacji klinicznych oraz przebiegu. Autorka ze szczególnym naciskiem analizuje erythrodermię w przebiegu łuszczycy, atopowego zapalenia skóry oraz *mycosis fungoides*. W kolejnej części tego sekcji lek. Joanna Gruber-Kopczyńska opisuje udział cytokin prozapalnych (IL-4, IL-6, IL-31, TNF-alfa) w rozwoju erythrodermii.

Reasumując, w trakcie czytania tej części pracy nasuwa się spostrzeżenie, że Doktorantka swobodnie i jasno podsumowuje aktualne dane piśmiennictwa, co zapewne wynika z posiadanej rzetelnej wiedzy, ale również doświadczenia. Wstęp znakomicie wprowadza czytelnika w założenia i cele pracy, które zostały sformułowane jasno i wyczerpująco.

### **Materiały i metody**

Autorka podzieliła prace na dwie części retrospektywną, w której analizowała dokumentację medyczną pacjentów hospitalizowanych z powodu erythrodermii w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii WUM w latach 2012-2014 oraz część badawczą, w której analizowała aspekty kliniczne i laboratoryjne u pacjentów z erythrodermią w przebiegu łuszczycy, atopowego zapalenia skóry oraz ziarniniaka grzybiastego. Grupa

retrospektywna objęła 240 pacjentów (163 mężczyzn i 77 kobiet) z erythrodermią w wieku od 18 do 91 lat (średnia wieku  $54,3 \pm 18,03$  lat, a grupa badana 60 chorych z objawem erythrodermii w przebiegu AZS, łuszczycy i MF/SS. W obu grupach przeanalizowano wiek, płeć, indeks masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), nikotynizm i spożywanie alkoholu, miejsce zamieszkania, obecność chorób towarzyszących, zmiany dotyczące owłosienia i płytek paznokci, obecność powiększenia węzłów chłonnych i rogowca dłoni i stóp, alergię oraz wybrane parametry laboratoryjne: białko ostrej fazy (CRP), odczyn Biernackiego (OB), morfologię, enzymy wątrobowe, dehydrogenazę mleczanową (LDH), beta-2-mikroglobulinę (B2M) i immunoglobulinę E (IgE). Dodatkowo w grupie badanej oznaczono metodą immunoenzymatyczną w surowicy stężenie wybranych cytokin prozapalnych: interleukiny 4 (IL-4), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 31 (IL-31) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Oceniono również jakość życia przy pomocy kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz zmierzono nasilenie świądu przy pomocy wizualnej skali analogowej oceny świądu (ang. *Visual Analogue Scale, VAS*), jeśli był obecny. Metodyka stosowanych badań opisana jest prawidłowo w szczegółowy sposób.

W tej części pracy pewien niedosyt Recenzenta budzi brak graficznego przedstawienia grup pacjentów włączonych do badania, co niewątpliwie ułatwiłoby szybszą analizę uzyskanych wyników. Opis metod statystycznych używanych w pracy jest prawidłowy.

## **Wyniki**

Ta część pracy kolejno przedstawia uzyskane wyniki, które przedstawione są czytelnie, są spójne, bogato ilustrowane rycinami i tabelami. Najczęściej ustalaną przyczyną erythrodermii była łuszczycyca (25,83%), drugą co do częstości przyczyną było atopowe zapalenie skóry 18,75%, trzecią MF/SS (12,08%).

W grupie badanej obserwowano iż średnie całkowite stężenie IgE było najwyższe u osób z AZS (10733,52 IU/l), podwyższone w MF/SS (5278,08 IU/l), a nieznacznie podwyższone w łuszczycy (269,89 IU/l). Stężenie B2M było wyższe u osób z MF/SS niż u chorych z AZS, a stężenie LDH było wyższe u osób z AZS i MF/SS w porównaniu do chorych z łuszczycą. Zmiany płytek paznokciowych najczęściej obserwowano w łuszczycy erythrodermicznej. Świąd skóry występował częściej i był bardziej nasilony w skali VAS u chorych z AZS i MF/SS niż u osób z łuszczycą. Kobiety otrzymały wyższą punktację

kwestionariusza DLQI w porównaniu do mężczyzn cierpiących z powodu erytrodermii. Stężenie IL-4, IL-6 i TNF- $\alpha$  było najwyższe u osób z MF/SS. Stężenie IL-31 było najwyższe u osób z AZS. Z punktu widzenia recenzenta najciekawsze wydają się różnice w stężeniach markerów laboratoryjnych, które mogą różnicować erytrodermię w przebiegu chorób zapalnych od rozrostów limfoproliferacyjnych.

Wyniki, jak już wspomniałam powyżej, zostały opisane w sposób zwarty i czytelny. Ryciny i Tabele umieszczone w tekście umożliwiają przeprowadzenie szybkiej analizy wyników.

Zapoznanie się z wynikami pracy doktorskiej było niezwykle interesujące, gdyż w dostępnej literaturze niewiele jest tak szczegółowych retrospektywno – eksperymentalnych pracy analizujących przyczyny erytrodermii w populacji polskiej. Analizując wyniki uzyskane w dysertacji mogę stwierdzić, że są one podstawą do szybkiej publikacji oraz motywacją do prowadzenia dalszych badań.

#### **Omówienie wyników badań i dyskusja**

Ten rozdział Autorka- rozpoczął od podkreślenia, że erytrodermia jest jednym z poważniejszych stanów w dermatologii. Ryzyko związane z ogólnoustrojowymi zaburzeniami wynikającymi z uogólnionego stanu zapalnego skóry wymaga szybkiego i właściwego leczenia. Ustalenie przyczyny erytrodermii jest konieczne w celu prowadzenia właściwej terapii. Mimo, iż erytrodermie stanowią niewielki odsetek wszystkich hospitalizacji w oddziałach dermatologicznych, problem pozostaje niezwykle ważny ponieważ stan teni zwiększa ryzyko śmiertelności szczególnie u osób starszych lub przewlekle chorujących z powodów internistycznych. Lek. Joanna Gruber-Kopczyńska podkreśla, że dotychczas nie udało się ustalić algorytmu postępowania u chorych z erytrodermią, który pozwoliłby skrócić czas oczekiwania na ostateczne rozpoznanie.

Potrzeba stworzenia panelu badań i wskazówek klinicznych, które ułatwią postawienie właściwej diagnozy w przypadku chorego z erytrodermią jest niezwykle dużą zwłaszcza gdy złoty standard – badanie histologiczne wycinka skóry zmienionej chorobowo, daje odpowiedź jedynie w połowie przypadków.

Doktorantka analizuje uzyskane wyniki badań własnych z danymi piśmiennictwa, które w wielu aspektach są spójne.

W grupie retrospektywnej, która objęła w sumie 240 pacjentów obserwowano wyraźną przewagę mężczyzn, co może częściowo wynikać z faktu, że mężczyźni statystycznie częściej stosują używki i nadużywają alkoholu, które są czynnikami pogarszającymi przebieg niektórych dermatoz, jak na przykład łuszczycy. Potwierdzeniem prowadzenia mniej higienicznego trybu życia przez mężczyzn w porównaniu do kobiet są także wyniki powyższej pracy, gdzie niemal 100% osób nadużywających alkoholu to mężczyźni, a stosunek liczby mężczyzn do kobiet pod względem palenia papierosów wyniósł 5:1. Obserwacja przewagi mężczyzn pod względem częstości występowania erytrodermii jest zbliżona do danych dostępnych w piśmiennictwie, gdzie, mimo że stosunek liczby mężczyzn do liczby kobiet jest bardzo różny i waha się od 2:1 do 14:1, we wszystkich badaniach uwidacznia się przewagę płci męskiej.

Podsumowując swoją pracę Autorka stwierdza, że celem pracy była próba ustalenia markera lub panelu markerów kliniczno-laboratoryjnych, które ułatwiłyby diagnostykę różnicową erytrodermii w przebiegu AZS, łuszczycy i ziarniniaka grzybiastego. Podkreśla, że cel został osiągnięty aczkolwiek mała grupa pacjentów oraz odmienności wyników w stosunku do danych piśmiennictwa skłaniają ją do krytycznego spojrzenia na uzyskane wyniki i stanowią przyczynę do prowadzenia dalszych analiz na większej grupie pacjentów. W przekonaniu Recenzenta stanowi to o wysokiej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Z punktu widzenia Recenzenta niezmiernie ciekawe byłoby przeprowadzenie wielośrodkowych analogicznych badań w populacji polskiej, co stałoby się podstawą do stworzenia algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z erytrodermią sygnowanych przez np. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne. Z tego powodu, praca wymaga szczegółowej analizy a zebrane wyniki publikacji w formie pracy oryginalnej.

W mojej ocenie, zarówno wybór tematu, jak i jego uzasadnienie są prawidłowe a sposób przedstawienia wyników i prowadzenie dyskusji nie budzi wątpliwości. Warto podkreślić, że lek. Joanna Gruber-Kopczyńska odnosi swoje wyniki do danych literaturowych w sposób rzetelny, wyważony i uporządkowany, co sprawia, że Jej szczegółowe interpretacje i argumentacje są przekonujące.

Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę są ostrożne i wyważone, znajdują uzasadnienie w otrzymanych wynikach i odpowiadają postawionym celom, jednakże wniosek 1 jest wynikiem a nie konkluzją wyływająca z uzyskanych wyników. Ponadto wniosek 5 i 6 mogą być scalone.

Literatura, obejmująca 198 pozycji została krytycznie wyselekcjonowana, dobrze dobrana i właściwie zacytowana.

W ocenie strony formalnej rozprawy stwierdzam, że praca ma prawidłową i przyjętą w pracach doktorskich strukturę. Poszczególne części zostały skomponowane z wyczuciem właściwych proporcji. Zwraca uwagę elegancka i czytelna szata graficzna, o spokojnej kolorystyce i dobrej jakości ryciny. Opracowanie tekstu potwierdza, że Autorka posługuje się poprawną polszczyzną a swoje myśli wyraża swobodnie i precyzyjnie.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. Joanny Gruber-Kopczyńskiej przeczytałam z dużym zainteresowaniem, podjęła w niej aktualny, ważny i bardzo interesujący problem badawczy. Prawidłowo zaplanowała swoje badania, rzetelnie je wykonała, a wyniki badań skrupulatnie i wszechstronnie przedyskutowała. Praca ma istotne walory poznawcze, bowiem jest próba stworzenia algorytmów diagnostycznych w przypadkach erytrodermii w przebiegu schorzeń dermatologicznych. Doktorantka jest autorem 10 prac pełnotekstowych oraz 10 doniesień zjazdowych a punktacja MNiSW wynosi 45.

Z pełnym przekonaniem przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek końcowy o dopuszczenie lek. Joanny Gruber-Kopczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wysoka ocena rozprawy, rzetelność analizy, duże walory poznawcze oraz nowatorstwo uzyskanych wyników upoważniają mnie do wystąpienia z wnioskiem o **wyróżnienie** rozprawy doktorskiej lek. Joanny Gruber-Kopczyńskiej.

Z poważaniem

*Aleksandra Lesiak*  
11 04 2017

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