



CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

Klinika Pediatrii

01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103

Kliniczny Oddział Pediatriczny; Szpital Bielański im ks. J. Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

tel/fax: 22 864 11 67

Warszawa, 30.03.2017

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Barbary Kraszewskiej-Głomby

"Gorączki nawrotowe o podłożu autozapalnym u dzieci"

Promotor: **dr hab. n. med. Leszek Szenborn, prof. nadzw.**

Gorączka u dziecka to częsta przyczyna wizyt rodziców u pediatry. Najczęstszą przyczyną gorączek u dzieci są infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych, nieżyty żołądkowo-jelitowe, zakażenia układu moczowego. Duży niepokój wśród rodziców ale także lekarzy budzą gorączki z temperaturą ciała powyżej 38°C o niejasnej etiologii, powtarzające się co 2-4 tygodnie. Takie stany, w których występują minimum 3 epizody gorączek, w odstępie co najmniej 2 tygodni, definiujemy jako zespół gorączek nawrotowych (ZGN). Zaliczane są one do schorzeń autozapalnych, objawiających się nawracającymi epizodami układowego zapalenia, którym w odróżnieniu od chorób autoimmunizacyjnych, nie towarzyszy obecność autoprzeciwciał czy autoreaktywnych limfocytów T. Opóźnienie rozpoznania ZGN wiąże się z wielokrotnymi hospitalizacjami i niepotrzebną antybiotykoterapią.

Pod względem etiologii, ZGN można podzielić na wrodzone zespoły dziedziczne monogenowo oraz tzw. choroby wielogenowe i wieloczynnikowe. Do grupy chorób wielogenowych i wieloczynnikowych należy zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej (PFAPA), będący najczęstszą postacią ZGN w naszej strefie geograficznej. Etiologia tego zespołu jest nieznana. W patogenezie choroby odgrywają czynniki środowiskowe (niezidentyfikowane wirusy lub inne patogeny) w połączeniu z wrodzonymi nieprawidłowościami w mechanizmach regulujących nieswoistą (IL-1 β zależną) i swoistą (Th1-zależną) odpowiedź immunologiczną. W zespole PFAPA stwierdza się wiele zaburzeń dotyczących parametrów immunologicznych, jednak dotychczas nie znaleziono podłoża genetycznego, ani żadnego specyficznego markera

laboratoryjnego, co zapewne utrudnia wczesne rozpoznanie tej choroby. Diagnoza opiera się na obrazie klinicznym oraz wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn nawrotowej gorączki, w tym zagrażających życiu chorób infekcyjnych.

Pomimo, że zespół PFAPA jest częsty w naszej strefie geograficznej to brak jest charakterystyki polskiej populacji pacjentów. Dlatego też bardzo cieszy zainteresowanie doktorantki tym tak trudnym tematem, który przyczyni się do poprawy charakterystyki schorzenia.

Niezwykle ważny jest fakt, że na doktorat składają się już opublikowane prace, co przyspieszy popularyzację zespołu PFAPA. Rozprawę doktorską stanowi pięć prac, opublikowanych w latach 2015-2016, powiązanych tematycznie. Prace zostały opublikowane w czasopiśmie anglojęzycznym i polskim o sumarycznym wskaźniku oddziaływania (*Impact Factor*) - 7.703, z liczbą punktów MNiSW- 105. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Do pracy doktorskiej zostały dołączone oświadczenia współautorów.

Celem przeprowadzonych badań przez Doktorantkę była charakterystyka pacjentów, hospitalizowanych w jednym ośrodku (Katedrze i Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu) z ZGN, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu PFAPA. W pracy Doktorantka podjęła próbę zidentyfikowania markera diagnostycznego pomocnego w odróżnieniu kolejnego epizodu gorączki nawrotowej od wymagającej leczenia przyczynowego choroby infekcyjnej. Do tego celu użyła dwóch wskaźników stanu zapalnego: prokalcytoniny (PCT) oraz białka C-reaktywnego (CRP). Ze względu na immunologiczne podłoże choroby Doktorantka oceniła także specyficzną odporność poszczepienną przeciwko odrze, śwince i różyczce u pacjentów z zespołem PFAPA. Powyższe zagadnienie nie było dotychczas przedmiotem badań.

Pierwsza praca, opublikowana w 2015 roku, w czasopiśmie *Mediators of Inflammation*, (*The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: a review of current research*) stanowi przegląd piśmiennictwa z kilku baz danych dotyczący tematu pracy doktorskiej. Autorka opisuje etiologię, patogenezę, podłoże genetyczne i obraz kliniczny zespołu PFAPA. Prace podsumowuje stwierdzeniem, że pomimo postępów w rozwikłaniu aspektów molekularnych i patogenezы zespołu PFAPA to nadal jest więcej pytań niż odpowiedzi. Konieczne są dalsze badania celem identyfikacji genów, czynników mikrobiologicznych i immunologicznych związanych z etiologią zespołu PFAPA oraz badania, które mogłyby przyspieszyć diagnostykę i poprawić leczenie pacjentów.

W drugiej pracy opublikowanej w 2016 roku, w *Pediatric Polish Journal (Zespoły gorączek okresowych u dzieci w praktyce oddziału pediatryczno-zakaźnego - doświadczenia ośrodka wrocławskiego)*, Doktorantka przedstawia obraz kliniczny, proces diagnostyczno-leczniczy u 55 pacjentów, u których w latach 2006–2015 rozpoznano ZGO w jednym ośrodku (Katedrze i Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu). Z pracy Doktorantka wysuwa wnioski, że zespół PFAPA charakteryzuje się stosunkowo łagodnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, a żadna z cech klinicznych przy rozpoznaniu nie stanowi czynnika prognostycznego choroby. Ibuprofen jest skuteczniejszy niż paracetamol w zwalczaniu gorączki, a przerywanie rzutów PFAPA steroidami jest bezpieczne i skuteczne. Edukacja pacjentów i ich rodzin, wsparcie psychologiczne oraz gotowość rozpoznawania zespołu przez lekarzy stanowią ważny element opieki nad dziećmi z ZGO.

W trzeciej pracy opublikowanej w 2016 roku, w czasopiśmie *Archives of Rheumatology (Early onset of periodic fever syndrome in a patient carrying both tumor necrosis factor receptor superfamily 1A and mediterranean fever mutations)* Doktorantka opisuje przypadek 9-miesięcznego chłopca, u którego rozpoznano gorączkę okresową związaną z deficytem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS). Jest to wrodzony zespół gorączek nawrotowych, dziedziczony monogenowo. Badaniem genetycznym potwierdzono heterozygotyczne mutacje w dwóch genach: C30Y w genie TNFRSF1A i K695R w genie MEFV. Opisany przypadek pokazuje, że rozpoznanie zespołu gorączek nawrotowych należy rozważyć nawet u najmłodszych niemowląt.

Czwarta praca została opublikowana w 2016 roku, w czasopiśmie *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences (Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections)*. W pracy oceniono przydatność prokalcytoniny i CRP w różnicowaniu nawrotowych incydentów gorączkowych w przebiegu zespołu PFAPA od ostrych zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Stężenie prokalcytoniny i CRP oznaczono u 38 pacjentów z zespołem PFAPA. Grupę kontrolną stanowiło 81 dzieci hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia bakteryjnego (n = 42) lub ostrej infekcji wirusowej (n = 39). Stwierdzono znacznie podwyższone stężenie CRP u dzieci z zespołem PFAPA w porównaniu z pacjentami z infekcjami wirusowymi. Stężenie prokalcytoniny u dzieci z zespołem PFAPA było istotnie niższe w porównaniu z pacjentami z zakażeniami bakteryjnymi. Doktorantka przy pomocy klasyfikatora statystycznego stworzyła drzewo decyzyjne pozwalające prognozować za pomocą CRP i prokalcytoniny infekcję wirusową lub

bakteryjną i zespół PFAPA, przy dokładności reguły u dzieci z zespołem PFAPA lub z ostrymi zakażeniami odpowiednio 76,4% i 90%. Badanie potwierdziło przydatność jednoczesnego oznaczenia prokalcytoniny i CRP w różnicowaniu rzutów PFAPA i ostrych chorób infekcyjnych.

Ostatnia (piąta) praca została opublikowana w 2016 roku w czasopiśmie *Vaccine (Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome)*. W pracy tej Doktorantka oceniała wpływ nawracającej aktywacji układu zapalnego u dzieci z zespołem PFAPA na odporność poszczepienną. U 31 dzieci z zespołem PFAPA oraz u 22 zdrowych dzieci (grupa kontrolna) Doktorantka oznaczała testem ELISA poziom przeciwciał poszczepiennych przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR). Odsetek pacjentów z ochronnym poziomem przeciwciał przeciwko śwince był istotnie niższy ($p=0,02$) u pacjentów z zespołem PFAPA (74,19%) w porównaniu z grupą kontrolną (95,45%). W przypadku przeciwciał przeciwko odrze i różyczce nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną, a grupą kontrolną. U żadnego z pacjentów nie obserwowano poważnych odczynów poszczepiennych po szczepieniu MMR.

Podsumowując dorobek Doktorantki na podstawie 5 publikacji można powiedzieć, że zespoły gorączek okresowych należą do rzadkich, ale realnie występujących w Polsce chorób. W publikacjach najwięcej uwagi poświęcono najczęstszemu spośród ZGN – zespołowi PFAPA, charakteryzującemu się niejasną patogenezą i brakiem specyficznego markera diagnostycznego choroby. Analiza materiału Kliniki potwierdziła łagodny przebieg i dobre rokowanie w zespole PFAPA oraz przewlekły charakter objawów i trudności terapeutyczne w przypadku wrodzonego zespołu gorączek nawrotowych (TRAPS). Zebrany materiał nie pozwolił ustalić cech klinicznych zespołu PFAPA o znaczeniu prognostycznym. Stwierdzono przewagę ibuprofenu nad paracetamolem w zwalczaniu gorączki w przebiegu ZGN. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo doraźnego leczenia zespołu PFAPA doustnymi preparatami deksametazonu. Tonsillektomia była skuteczna u wszystkich operowanych pacjentów z zespołem PFAPA. Wykazano, że jednoczesne oznaczenie prokalcytoniny i CRP może być pomocne w różnicowaniu między rzutami PFAPA, a ostrymi zakażeniami bakteryjnymi i wirusowymi. U pacjentów z zespołem PFAPA stwierdzono prawidłową odpowiedź na składnik odrowy i różyczkowy szczepionki MMR. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ochronny poziom przeciwciał przeciwko śwince był niższy niż w grupie kontrolnej,

sugerując niedostateczną odporność poszczepienna przeciwko śwince, która może wynikać z zaburzeń immunologicznych leżących u podłoża choroby.

Uwagi recenzenta

1. Rozprawa doktorska, na którą składa się pięć publikacji, **nie jest opatrzona**

- a. wstępem,
- b. podsumowaniem,
- c. wnioskami,
- d. streszczeniem w j. polskim.
- e. streszczeniem w j. angielskim.

Umieszczenie w/w składowych umożliwiłoby lepsze zrozumienie celów pracy, prowadzonych badań, które są przedmiotem rozprawy doktorskiej. Podsumowanie i wnioski informowałyby o nowatorstwie tematu oraz co poszczególne publikacje wniosły do nauki.

2. Jest informacja o uzyskanej zgodzie Komisji Bioetycznej w poszczególnych artykułach oryginalnych. Brak jest załączonych pisemnych zgód Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań naukowych.

Powyższe uwagi wynikają z innych ustaleń uczelni medycznych, które akceptują tą formę rozprawy doktorskiej.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Barbary Kraszewskiej-Głomby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, a sumaryczny IF wynosi 7.703 dlatego wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Kierownik Kliniki Pediatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego


dr hab. n. med. Teresa Jackowska
prof. nadzw. w CMKP