

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Katedra i Klinika Dermatologii Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej

Kierownik Katedry i Kliniki *prof. dr hab. med. Waldemar Placek*

Olsztyn 2018-02-05

OCENA

**pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Edyty Lelonek**

**p.t. "Aspekty kliniczne oraz psychospołeczne świądu
w czerwienicy prawdziwej"**

Czerwienica prawdziwa, choroba Vaqueza, polycythemia vera jest to pierwotna choroba mieloproliferacyjna, przebiegająca ze zwiększeniem liczby erytrocytów, granulocytów i płytek krwi, z przewagą erytropoezy. Występuje z częstością 2:100 000, częściej u mężczyzn po 50 roku życia. Etiopatogeneza nie jest do końca poznana. Czasem może przechodzić w przewlekłą białaczkę szpikową.

Najczęstszymi objawami są drętwienie rąk i nóg, krwioplucie, żylaki odbytu, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, zmęczenie, duszność wysiłkowa,

krwawienie z nosa, zaburzenia widzenia, erytromelalgia, nadciśnienie tętnicze, sinoczerwone zabarwienie nosa, uszu, warg i spojówek (plethora polycythaemica), powiększenie śledziony i/lub wątroby, zastoinowe naczynia żylne w badaniu dna oka, objawy dny moczanowej. Charakterystycznym objawem, często sugerującym rozpoznanie czerwienicy prawdziwej jest świąd skóry nasilający się po gorącej kąpieli. Ma to najprawdopodobniej związek z degranulacją mastocytów.

Powikłania, jakie mogą wystąpić w przebiegu czerwienicy prawdziwej to najczęściej zakrzepy żyłne lub tętnicze manifestujące się udarem mózgu, zawałem mięśnia sercowego, zakrzepicą żył powierzchownych, zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną lub odwrotnie skazą krwotoczną, zwłóknieniem szpiku i w konsekwencji jego niewydolność, rozwój ostrej białaczki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

Kryteria rozpoznania czerwienicy prawdziwej według WHO to kryteria główne takie jak: A1 – wzrost masy krążących erytrocytów $>25\%$ normy dla płci i wieku lub $Hb > 18,5$ g/dl u mężczyzn, $16,5$ g/dl u kobiet, lub zwiększenie $Ht > 60\%$ u mężczyzn i $> 56\%$ u kobiet,

A2 – wykluczenie czerwienicy wtórnej i czerwienicy rzekomej,

A3 – splenomegalia,

A4 – brak transkryptu genu fuzyjnego BCR/ABL,

A5 – samoistny wzrost kolonii erytroidalnych przez komórki prekursorowe linii erytropoetycznej,

oraz kryteria mniejsze takie jak: B1 – $PLT > 400\ 000/\mu l$,

B2 – $WBC > 10\ 000/\mu l$ ($12\ 500$ u palaczy),

B3 – bogatokomórkowy szpik z przewagą rozrostu linii erytropoetycznej i megakariopoetycznej,

B4 – zmniejszone lub prawidłowe stężenie EPO w surowicy.

Do rozpoznania czerwienicy prawdziwej niezbędne jest stwierdzenie pierwszych dwóch głównych kryteriów i innego dowolnego głównego lub

pierwszych dwóch głównych kryteriów i dwóch dowolnych kryteriów mniejszych.

Średni czas przeżycia chorego nieleczzonego wynosi 2 lata. U chorego leczonego wydłuża się do średnio 15 lat. Bardzo charakterystycznym objawem często pierwszym jest świąd wodny.

Stąd też przygotowanie przez lek. Edytę Lelonek pod kierunkiem promotora prof. dr hab. med. Jacka Szepietowskiego cyklu publikacji dotyczących świądu wodnego u pacjentów chorujących na czerwienicę, uważam za bardzo cenny pomysł. Wyniki tych badań mogą okazać się bardzo wartościowe w wyjaśnieniu pewnych mechanizmów etiopatogenetycznych, tym bardziej, że w tak kompleksowym ujęciu temat ten nie był do tej pory przeanalizowany.

Do recenzji zostały przedstawione 3 prace o łącznej punktacji IF 10,655, oraz MNiSW/KBN 90. Prace te przed dopuszczeniem do druku były oczywiście recenzowane, są napisane w języku angielskim i oprócz dorobku poprzedzającego cykl publikacji na stopień doktora stanowią doskonałe studium wymienionych problemów pod wspólnym tytułem „Aspekty kliniczne oraz psychospołeczne świądu w czerwienicy prawdziwej”. Na ten cykl składają się 3 prace, w których Edyta Lelonek jest pierwszym autorem, a Jej promotor prof. Jacek Szepietowski ostatnim.

W pierwszym artykule p.t „Aquagenic Pruritus : First Manifestation of Polycythemia vera” opublikowanym w Dermatology Open Journal 2016, 1, 3-5 autorzy opisali przypadek 55-letniego mężczyzny i na jego podstawie krótki przeglądowy artykuł, z którego wynika, że świąd wodny może być pierwszym objawem choroby układowej. Opisuje się szczególnie silną korelację z chorobami mieloproliferacyjnymi. W czerwienicy prawdziwej pacjenci cierpią na świąd wodny w odsetku od 31% do 69%, co może wyzwać unikanie kąpiei lub nawet aquafobię. W prawie połowie przypadków świądu wodnego

rozpoznaje się czerwienicę prawdziwą, co ma znamieny wpływ na jakość życia. Ponieważ patogeneza świądu wodnego do tej pory nie jest wyjaśniona leczenie jest głównie eksperymentalne. Inhibitory JAK1/2 dają obiecujące wyniki w postępowaniu u pacjentów chorych na czerwienicę prawdziwą z objawami świądu wodnego.

Dруга praca „Aquagenic pruritus in polycythemia vera: a cross-sectional study” jest przyjęta do druku po pozytywnej recenzji do JAAD, doi 10.1016/j.jaad.2017.10.021, dlatego też mogę jedynie potwierdzić i podtrzymać pozytywną opinię recenzentów dopuszczających artykuł do druku. Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów z potwierdzoną molekularnie czerwienicą prawdziwą. U wszystkich chorych brano pod uwagę dane demograficzne, wywiad dotyczący choroby, stan choroby, i rodzaj leczenia. Świąd wodny Doktorantka obserwowała u 41,2% badanych pacjentów. Autorzy udowodnili znamienne negatywną korelację pomiędzy stężeniem hemoglobiny i hematokrytem w stosunku do nasilenia świądu. Jedną z głównych zalecanych metod zmniejszenia objawów ogólnoustrojowych związanych z polycytemią, w tym świądu jest poprawa parametrów hematologicznych. Z drugiej strony Autorzy obserwowali często, że obniżenie hematokrytu i poziomu hemoglobiny może nasilać świąd u tych pacjentów. Uważam te wyniki za bardzo ważną obserwację wnoszącą do zrozumienia choroby, ale nadal nie wyjaśniają patofizjologii świądu wodnego ani możliwości postępowania.

W trzecim artykule wydrukowanym w Acta Dermato-Venerologica 2016,96,1-6 p.t. „Burden of Aquagenic Pruritus in Polycythaemia Vera” Doktorantka wraz ze współautorami badała wpływ świądu wodnego na jakość życia w czerwienicy prawdziwej. Ponieważ praca ukazała się w IF czasopiśmie przeszła przez pozytywną recenzję, to moja recenzja może tylko potwierdzić wysoką jakość badań i wartość naukową pracy. Badaniem objęto 102 pacjentów (65 kobiet i 37 mężczyzn). Kontrolę stanowili pacjenci bez świądu wodnego. Metodyka jest dobrana prawidłowo.

We wszystkich analizach przyjęty został jednakowy 95% przedział ufności dla różnic istotnych statystycznie (współczynnik $p < 0,05$). Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu programu STATISTICA 12.

Wyniki badań przedstawiono w tekście, opracowano i udokumentowano w 3 tabelach i 3 rycinach, które dobrze ilustrują prezentowane problemy.

Na podstawie przeprowadzonych badań okazało się, że świąd utrzymywał się średnio od $6,6 \pm 8,6$ lat, a intensywność w wizualnej skali analogowej $4,8 \pm 1,9$ punktów. Częstość występowania depresji i lęku wśród pacjentów ze świądem wodnym wynosiła odpowiednio 23,8% i 9,5%. Depresja częściej była obserwowana u pacjentów cierpiących na świąd wodny niż nie mających tego objawu. Pacjenci ze świądem wodnym mieli wyższą szpitalną skalę lęku i depresji (HADS) aniżeli pozbawieni świądu. Autorzy stwierdzili negatywną korelację pomiędzy czasem trwania świądu i EQ-5D-VAS. Wynik Świądowego QoL $37,3 \pm 12,3$ punkty zależał od rozległości i czasu trwania epizodów świądu.

Dyskusja poprowadzona jest prawidłowo, merytorycznie na bardzo dobrym poziomie i świadczy o doskonałej orientacji w temacie oraz dobrej znajomości i wyczuciu zagadnienia. Doktorantka umiejętnie omawia i interpretuje wyniki własne porównując z wynikami innych autorów, Dyskusja prowadzona jest bardzo dojrzałe i w sposób niezwykle wyważony. Zaletą tej dyskusji jest umiejętność wyjaśnienia swoich wyników badań danymi z literatury.

Pracę kończy wniosek logicznie wynikający z wyników przeprowadzonych badań, że „świąd wodny stanowi dodatkowe obciążenie pacjentów chorujących na czerwienicę prawdziwą, negatywnie wpływając na ich jakość życia” i sugeruje możliwość wykorzystania tych badań do celów klinicznych.

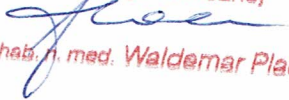
Cytowane piśmiennictwo, we wszystkich 3 pracach zawiera odpowiednio i właściwie dobrane pozycje, w zdecydowanej większości z ostatnich kilku lat, co świadczy o nowoczesności podjętego zagadnienia i jego aktualności.

Doktoranta wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu, zrecenzje cytując właściwe pozycje piśmiennictwa, a dane z piśmiennictwa autorka wykorzystwała umiejętnie we wszystkich 3 artykułach. Nie mam najmniejszych zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących doboru metod badawczych ani interpretacji wyników. Z resztą byłoby to nietaktem wobec recenzentów czasopism, w których Doktorantka opublikowała te 3 prace uzyskując ich pozytywną recenzję.

Ogólnie oceniam cykl publikacji Edyty Lelonek bardzo wysoko. Sposób opracowania, wykonanie badań, prowadzone dyskusje i podsumowania wyników badań świadczą o umiejętności prawidłowego zaplanowania badań i ich samodzielnego wykonania. Prace stanowią wartościowe studium badawcze dotyczące trudnego problemu dermatologicznego, jakim jest świąd, a przede wszystkim zwracają uwagę na obciążenie psychiczne chorego i jakość życia tych pacjentów.

Przedłożony do recenzji cykl publikacji spełnia ustawowe warunki określone dla rozpraw doktorskich. Uzyskane wyniki świadczą o możliwości wykorzystania tych badań w praktyce. Dorobek naukowy sprzed cyklu publikacji do rozprawy doktorskiej jest również bogaty (IF 7,331, MNiSW/KBN 133 p). Cykl przedstawionych prac spełnia kryteria wymienione w art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim w postępowaniu habilitacyjnym, a także postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o przyjęcie ocenionego dorobku jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. Edytę Lelonek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Chciałbym zaznaczyć, że cykl prac ocenianych jako dorobek na tytuł doktora zasługuje na wyróżnienie, co zostało uzasadnione w recenzji.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Piciową
i Immunologii Klinicznej

prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek