

# KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, WENEROLOGII I DERMATOLOGII DZIECIĘCEJ

**Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**  
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1  
W LUBLINIE

ul. Radziwiłłowska 13, 20-080 Lublin, tel/fax : +48 81 532-36-47

klinika.dermatologii@umlub.pl

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

---

Prof. zw. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii,

Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 04.04.2017

## Ocena rozprawy doktorskiej

**Lek.med Joanny Gruber-Kopczyńskiej "Erythrodermia-analiza przyczyn z uwzględnieniem wybranych aspektów klinicznych i parametrów biochemicznych"**

Erythrodermia jest poważnym, niekiedy zagrażającym życiu i zawsze wymagającym hospitalizacji stanem klinicznym, w którym obecne zapalenie skóry zajmuje ponad 90% jej powierzchni. Pomimo, iż została opisana po raz pierwszy przez Ferdinanda von Hebra w 1868 do chwili obecnej zawsze stanowi poważne zagrożenie dla chorego i przysparza dużo trudności diagnostycznych dla lekarza prowadzącego. Warto zwrócić uwagę, że u około 50% chorych dobrze zebrany wywiad może wskazać przyczynę choroby, niemniej jednak u ponad 20% pacjentów często nie udaje się ustalić przyczyny. Znaczący odsetek chorych wymaga wykonania szeroko zakrojonej diagnostyki i niekiedy współpracy wielospecjalistycznej bowiem u podłoża zmian może leżeć niewykryty dotychczas proces rozrostowy. W literaturze jest mało danych dotyczących badanego zagadnienia. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej **"Erythrodermia-analiza przyczyn z uwzględnieniem wybranych aspektów klinicznych i parametrów biochemicznych"** przez lek.med Joannę Gruber-Kopczyńską uważam za bardzo interesujący i ważny klinicznie, ponieważ do chwili

obecnej nie udało się opracować algorytmu postępowania, który pozwoliłyby na ustalenie pierwotnej przyczyny erytrodermii. W swojej pracy Doktorantka podjęła się przeanalizowania przyczyn erytrodermii w odniesieniu do wybranych aspektów klinicznych i parametrów biochemicznych w grupie chorych hospitalizowanych w latach 2012-2014 w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (grupa retrospektywna). W dalszej części pracy Autorka analizowała grupę chorych, u których erytrodermia (grupa badana rozwinęła się na podłożu 3 wybranych jednostek chorobowych: atopowego zapalenia skóry (AZS), łuszczycy i ziarniniaka grzybiastego (MF)/zespołu Sézary'ego (SS). W badanej grupie oceniała jakość życia i nasilenie świada stężeniami wybranych cytokin w zależności od przyczyny erytrodermii, które porównywała z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 177 stron, cytuje 198 pozycji piśmiennictwa, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz aneks z czterema załącznikami (informacja dla pacjentów o badaniu, zgoda na udział w badaniu, ankieta oraz kwestionariusz DLQI) oraz spis zamieszczonych skrótów. Została zredagowana i podzielona na rozdziały według klasycznego schematu stosowanego w rozprawach doktorskich, zawiera 59 starannie dobranych i opisanych rycin, oraz 39 tabel co stanowi bardzo dobrą dokumentację.

W świetnie przygotowanym i wskazującym na zapoznanie się z najbardziej istotnymi pozycjami piśmiennictwa głównie anglojęzycznego wstępie Doktorantka omówiła definicję, podział i przyczyny erytrodermii u dzieci i osób dorosłych, zwróciła szczególną uwagę czytelnika na wiele leków a także procesów neoplazmatycznych, które mogą leżeć u podłoża choroby. W dalszej części wstępu Doktorantka szczegółowo omówiła proces diagnostyczny w przebiegu erytrodermii, podkreśliła ogromne znaczenie biopsji diagnostycznej, która niekiedy musi być wykonywana wielokrotnie i tylko w 50% przypadków pozwala na ustalenie przyczyny erytrodermii. Kolejno omówiła jednostki dermatologiczne, które najczęściej mogą manifestować się pod postacią erytrodermii: łuszczycę, AZS i MF/SS. Na zakończenie wstępu scharakteryzowała wybrane cytokiny zapalne: IL-4, IL-6, IL-31 i TNF w aspekcie przygotowania czytelnika do części doświadczalnej. Należałoby podkreślić iż ww wstępie Autorka z dużą swobodą w bardzo przystępny i wyczerpujący sposób nakreśliła podstawy teoretyczne swojej pracy doktorskiej.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i precyzyjny. Doktorantka postanowiła przeanalizować przyczyny erytrodermii w grupie pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2014 w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu

Medycznego we Wrocławiu. Dalszym celem była ocena zależności pomiędzy poszczególnymi przyczynami erytrodermii a wybranymi aspektami klinicznymi i parametrami biochemicznymi wśród pacjentów z erytrodermią (grupa retrospektywna). Kolejnym założeniem pracy było zbadanie surowiczych poziomów cytokin: IL-4, IL-6, IL-31 i TNF u chorych z erytrodermią, która rozwinęła się na podłożu 3 wybranych jednostek chorobowych: atopowego zapalenia skóry (AZS), łuszczycy i ziarniniaka grzybiastego (MF)/zespołu Sézary'ego (SS). Ponadto w badanej grupie oceniano jakość życia i nasilenie świądu oraz zależności pomiędzy poszczególnymi przyczynami erytrodermii a cytokinami prozapalnymi (grupa badana).

Badaniem retrospektywnym Doktorantka objęła 240 pacjentów (163 mężczyzn i 77 kobiet) z erytrodermią w wieku od 18 do 91 lat (średnia wieku  $54,3 \pm 18,03$  lat) hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2012-2014. Dodatkowo u 60 chorych z erytrodermią w przebiegu AZS, łuszczycy i MF/SS oznaczano surowicze poziomy IL-4, IL-6, IL-31 i TNF w porównaniu do 28 zdrowych osób grupy kontrolnej. W obu badanych grupach Doktorantka przeanalizowała wiek, płeć, indeks masy ciała (BMI), nikotynizm i spożywanie alkoholu, miejsce zamieszkania, obecność chorób towarzyszących, zmiany dotyczące owłosienia i płytek paznokci, obecność powiększenia węzłów chłonnych i rogowca dłoni i stóp, obecność chorób alergicznych 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). Tak przebadana grupa jest wystarczająca i reprezentatywna do przeprowadzenia analizy otrzymanych wyników. Zastosowane metody immunoenzymatyczne do badania wybranych cytokin w surowicy krwi a także kwestionariusz oceny jakości życia (DLQI) i VAS (wizualnej skali analogowej oceny świądu) są ogólnie przyjętymi i rekomendowanymi metodami badawczymi. Jakkolwiek przy opisie interpretacji wyników świądu w zależności od jego nasilenia wkradł się błąd, bowiem świąd łagodny to 0-2, umiarkowany 3-6, silny 7-8,9 a nie jak pisze Autorka na str. 51.

Otrzymane wyniki badań Doktorantka poddała analizie statystycznej przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA wersja 10. Do porównań dwóch zmiennych niezależnych również zastosowała test Kołmogorowa-Smirnowa, który stanowi alternatywę dla testu t-Studenta dla prób niezależnych. Różnice badanych wartości pomiędzy analizowanymi grupami weryfikowała testem U Mann'a-Whitney'a dla zmiennych niezależnych o rozkładzie

niestandardowym. Do porównań więcej niż dwóch zmiennych niezależnych stosowała test Kruskala-Wallisa. Zmienne dyskretne porównywała przy użyciu testu chi-kwadrat Pearsona. Istotność współczynnika korelacji weryfikowała przy użyciu testu Spearmana. Za istotne statystycznie uznała różnice dla których  $p < 0,05$ .

Wyniki badań Autorka opracowała bardzo starannie i przedstawiła w tekście, oraz udokumentowała tabelami i rycinami, zatem sposób prezentacji otrzymanych wyników badań stanowi doskonałą dokumentację i umożliwia czytelnikowi śledzenie krok po kroku wyznaczonych przesłanek pracy doktorskiej.

Obszerny rozdział zawierający wyniki badań Doktorantka podzieliła na dwie części. W pierwszej części przedstawiła wyniki badania retrospektywnego, w którym ustaliła, że najczęstszą przyczyną erytrodermii w omawianej grupie była łuszczyca u 62 osób, czyli u 25,83% grupy. Drugą co do częstości przyczyną erytrodermii było AZS – 45 osób (18,75%), a w dalszej kolejności MF/SS u 29 osób (12,08%), erytrodermia polekowa u 21 osób (8,75%), wyprysk alergiczny u 18 osób (7,5%) i PRP u 13 osób (5,42%). Należy podkreślić, że u 31 chorych (12,92%) nie udało się ustalić pierwotnej przyczyny erytrodermii. Doktorantka obserwowała także różnice w częstości występowania erytrodermii w zależności od płci. U kobiet najczęściej występowała erytrodermia w przebiegu AZS, a w dalszej kolejności erytrodermia idiopatyczna i w przebiegu wyprysku alergicznego. Nieco inaczej przedstawiała się sytuacja u mężczyzn, u których najczęściej występowała erytrodermia w przebiegu łuszczycy oraz MF/SS i AZS. W grupie retrospektywnej 163 osoby odczuwały świąd (67,92%). Analizując 3 najczęstsze jednostki chorobowe leżące u podłoża erytrodermii świąd występował najczęściej u chorych z AZS (100% grupy), nieco rzadziej u osób z MF/SS (93%), zaś w przebiegu erytrodermii łuszcycowej odczuwała go jedna trzecia chorych (34%). **Doktorantka zwróciła uwagę, że 100% chorych z erytrodermią paraneoplastyczną odczuwało świąd, który także towarzyszył większości chorym z erytrodermią idiopatyczną co może wskazywać na świąd, po wykluczeniu znanych przyczyn, jako ważny objaw kliniczny w różnicowaniu i dalszej obserwacji chorych z erytrodermią.** Analiza wartości LDH w badanej grupie wykazała podwyższone wartości u 110 osób, co stanowiło 46% badanych. Podobnie podwyższone wartości beta-2-mikroglobuliny (B2M) obserwowano u 119 chorych, co stanowiło 50% badanych. Ciekawe, że podwyższone wartości IgE obserwowano aż u 143 osób, co stanowiło 60% badanych, zaś CRP u 129 osób - 54%.

W części drugiej rozdziału Doktorantka przedstawiła wyniki badań 60 chorych z erytrodermią odpowiednio po 20 z AZS, MF/SS i łuszczyką w zależności od parametrów

laboratoryjnych w tym OB, CRP, LDH, B2M, IgE, liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, liczby leukocytów i eozynofiliów. Dokonała także analizy w/w grup chorych z erytrodemią w zależności od obecności towarzyszących objawów klinicznych m.in. powiększonych węzłów chłonnych, zmian na płytkach paznokciowych, obecności świądu, jakości życia i alergii typu I i IV. Interesujące, że u chorych z erytrodemią i silnym świądem u podłoża której leżało AZS Doktorantka nie stwierdziła zmian na płytkach paznokciowych, bowiem dość często u takich chorych występują „polakierowane paznokcie”. W dalszej części rozdziału zaprezentowała wyniki surowiczych stężeń cytokin u trzech badanych grup chorych z erytrodemią w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. U grupie chorych z erytrodemią, której przyczyną był MF/SS stwierdziła znacząco podwyższone surowicze stężenia IL-4 i IL-6 w porównaniu do grupy chorych z erytrodemią, u podłoża której leżało AZS lub łuszczyca, wyniki tych ostatnich nie różniły się od grupy kontrolnej osób zdrowych. Podobnie w grupie chorych z erytrodemią wywołaną przez MF/SS uzyskała znacząco podwyższone surowicze stężenia TNF w porównaniu do pozostałych grup chorych i grupy kontrolnej osób zdrowych. Doktorantka wykazała znacząco podwyższone stężenia IL-31 w surowicy chorych z erytrodemią na podłożu AZS w porównaniu do chorych z erytrodemią wywołaną MF/SS i grupą kontrolną, u chorych na łuszczycę wyniki IL-31 okazały się nieoznaczalne. W dalszej części przedstawiła wyniki korelacji pomiędzy badanymi cytokinami w całej grupie chorych a parametrami laboratoryjnymi: B2M, LDH, IgE, wartościami skali VAS, które udokumentowała na rycinach 46-59, na których zamieszczenie wartości p i R- współczynnika korelacji podkreśliłyby otrzymane przez Autorkę zależności.

Na szczególną uwagę zasługuje omówienie wyników przeprowadzonych badań, które jest bardzo wnikliwe, wyczerpujące i dojrzałe. Autorka z wielką starannością i dużą dozą krytycyzmu przeanalizowała uzyskane wyniki badań własnych w kontekście wyników uzyskanych przez innych autorów. Rozdział ten jest dobrze napisany, świadczy o dojrzałości naukowej Autorki, zawiera bardzo dobrze dobrane i wykorzystane w pracy pozycje piśmiennictwa, zarówno klasyczne jak i najnowsze, głównie anglojęzyczne. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała 10 wniosków, które stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele pracy. Piśmiennictwo jest bardzo bogate zawiera 198 pozycji głównie anglojęzycznych, z ostatnich kilku lat, ale także wiele tekstów źródłowych, które doskonale zostały wykorzystane w pracy.

Za szczególne wartości pracy uważam:

1. Wybranie ciekawego a wielokrotnie trudnego pod względem diagnostycznym i klinicznym tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie teoretyczno-poznawcze i praktyczne.
2. Doktorantka wykazała się bardzo dużą pracowitością i rzetelnością już na etapie planowania badań.
3. Warto podkreślić niezmiernie ważny praktycznie wniosek 8, w którym Autorka podkreśla znaczenie nieswoistych markerów B2M i LDH w różnicowaniu MF/SS z AZS, bowiem zdarza się, że rozwijający się chłoniak może klinicznie występować pod maską AZS.
4. Rozprawa doktorska **lek.med Joanny Gruber-Kopczyńskiej** ukazała ogrom pracy, którą Doktorantka musiała wykonać podczas realizowania swoich badań, a ich wielka rzetelność i staranność wskazuje na wysoki standard warsztatu badawczego promotora prof. dr hab. Joanny Maj, pod kierunkiem której praca powstała.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag, które nie dotyczą merytorycznej wartości pracy:

1. Str. 11 „erythrodermia może być obrazem choroby ogólnoustrojowej”, może lepiej przyczyną erythrodermii może być choroba ogólnoustrojowa
2. W nomenklaturze dermatologicznej znacznie częściej występuje „osutka” niż „wysypka” str 12,14
3. W tabeli 2 i 3 warto podać źródło
4. Niekiedy język polski wymaga korekty „co polepsza ich profil bezpieczeństwa” może lepiej co zwiększa ich profil bezpieczeństwa; „zażycie leku” lepiej zastosowanie leku str. 117
5. Warto także zweryfikować pojęcie zakażenia oportunistycznego str. 24 i 25
6. Osobniczy wywiad atopowy a nie osobista historia atopowa
7. Cytując prace zwyczajowo podaje się autora a nie ośrodek str 29,32,121,124, 127
8. Drobne błędy literowe, stylistyczne i redakcyjne.

Przytoczone uwagi w żaden sposób nie dotyczą merytorycznej części pracy. Podsumowując, pracę doktorską **lek.med Joanny Gruber-Kopczyńskiej** oceniam bardzo wysoko. Doktorantka udowodniła bardzo dobre przygotowanie teoretyczne, umiejętności zaprojektowania i realizacji wyznaczonych celów badawczych, a także analizy i dojrzałego omówienia otrzymanych wyników i prawidłowego wnioskowania.

Wyniki przeprowadzonych badań mają duże znaczenie w praktyce klinicznej, co jest ważnym osiągnięciem Doktorantki.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska **lek.med Joanny Gruber-Kopczyńskiej** spełnia wszelkie warunki określone w Ustawie o Tytule i Stopniach Naukowych i dlatego mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na duże znaczenie kliniczne przedstawionej pracy doktorskiej zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o jej wyróżnienie.

5042017

KIEROWNIK  
Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii  
i Dermatologii Dziecięcej  
Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska