

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 08.01.2018

Ocena rozprawy doktorskiej

**Lek.med Edyty Lelonek :” Aspekty kliniczne oraz psychospołeczne świądu w
czerwienicy prawdziwej”**

Świąd definiowany jest jako świadomość nieprzyjemnego odczucia, które prowadzi do drapania. Pomimo upływu ponad 350 lat od sformułowania powyższej definicji świądu przez niemieckiego lekarza Samuela Hafenreffera pozostaje ona nadal aktualna. Świąd skóry jest bardzo nieprzyjemnym odczuciem i jako objaw kliniczny może nie tylko towarzyszyć wielu dermatozom ale także chorobom ogólnoustrojowym, neurologicznym, psychogennym i niekiedy przysparza trudności diagnostycznych dla lekarza prowadzącego. Szczególnej uwagi wymagają chorzy, u których świąd dotyczy skóry niezmienionej chorobowo bowiem tacy pacjenci wymagają szczegółowej diagnostyki w kierunku chorób układowych, neurologicznych czy psychogennych, a droga do postawienia właściwej diagnozy i wdrożenia optymalnego leczenia może być długa. Przewlekły świąd jest zjawiskiem bardzo złożonym, wykazuje wiele podobieństw do przewlekłego bólu i może zostać zahamowany w wyniku bólu wywołanego drapaniem, a u chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia. Świąd, który pojawia się okresowo i tylko w pewnych warunkach może także przysporzyć wielu

trudności diagnostyczno-terapeutycznych. Analiza dostępnego piśmiennictwa w bazie PUBMED pod hasłem "aquagenic pruritus" „polycythemia vera” na przestrzeni ponad 30 lat wykazała łącznie 25 anglojęzycznych prac dotyczących tego zagadnienia, w tym dwie lek.med. Edyty Lelonek. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej :” **Aspekty kliniczne oraz psychospołeczne świądu w czerwienicy prawdziwej**” uważam za bardzo oryginalny, niezmiernie interesujący i ważny klinicznie, bowiem świąd wodny może pojawić się jako jeden z objawów choroby podstawowej i powinien skłonić każdego lekarza do dokładnego przebadania chorego i zwrócenia uwagi na diagnostykę różnicową. Do chwili obecnej brakowało opracowania tego zagadnienia przez polskich autorów zatem praca doktorska lek. med Edyty Lelonek :” **Aspekty kliniczne oraz psychospołeczne świądu w czerwienicy prawdziwej**” pod kierunkiem promotora Pana Profesora Jacka Szepietowskiego doskonale wypełnia tę lukę.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje cykl trzech publikacji i składa się z dwóch artykułów oryginalnych i 1 poglądowego o łącznej punktacji **IF10,655 i MNiSW/KBN 90**. Publikacje składające się na „osiągnięcie naukowe” zostały opublikowane w latach 2016-2017 i we wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem, zaś współautorzy dokładnie określili udział w powstawaniu prac. Zgodnie z art. 13 ustawy 1 z dnia 14.03.2003r. o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.) i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30.10.2015 zgłoszone do oceny prace zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Dwie prace ujęte w rozprawie doktorskiej ukazały się drukiem w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej: **J Am Acad Dermatol IF 7,006 i Acta Derm Venereol IF 3,653**.

1. Lelonek E, Szepietowski JC.:Aquagenic pruritus: first manifestation of polycythemia vera. Dermatology-Open Journal 2016. Doi. 10.17140/DRMTOJ-1-102.
2. Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Szepietowski JC Aquagenic pruritus in polycythemia vera: a cross-sectional study.J Am Acad Dermatol. 2017 Oct 21. pii: S0190-9622(17)32577-X. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.021. **IF 2016 7,002**
3. Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Kwiatkowski J, Szepietowski JC. Burden of Aquagenic Pruritus in Polycythaemia Vera. Acta Derm Venereol. 2017 Oct 3. doi: 10.2340/00015555-2812. **IF 2016 3,653**

Inspiracją do prowadzenia badań stanowiących osiągnięcie naukowe była bardzo ciekawa praca poglądowa autorstwa Lelonek E, Szepietowski JC.:Aquagenic pruritus: first

manifestation of polycythemia vera. W cytowanym artykule Doktorantka dokonała aktualnego przeglądu wiedzy dotyczącego obecności świądu wodnego (AP) u chorych z czerwienicą prawdziwą. AP charakteryzuje się występowaniem intensywnego świądu, obecnością kłucia, pieczenia lub szczypania, które pojawiają się najczęściej pod wpływem kontaktu z gorącą wodą podczas kąpieli. Świąd może także być indukowany nagłą zmianą temperatury, siedzeniem przy ognisku lub spoceniem po intensywnych ćwiczeniach. Zwykle lokalizuje się na zewnętrznej powierzchni kończyn, w okolicy międzyłopatkowej, na klatce piersiowej, brzuchu i przebiega z różnym nasileniem. Świąd wodny jest niezmiernie charakterystyczny i zwykle w połowie przypadków znacznie wyprzedza postawienie diagnozy czerwienicy prawdziwej. Pomimo, że świąd ten po raz pierwszy został opisany przez Steinmanna i Graevesa w 1985 do chwili obecnej jego patogeneza nie została wyjaśniona i nie opracowano skutecznego leczenia. W dalszej części pracy Autorka opisuje przypadek chorego, który zgłosił się do Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu z obecnością uporczywego świądu trwającego od dwóch lat i nieustępującego pod wpływem stosowania preparatów antyhistaminowych i miejscowej terapii silnie działającymi sterydami stosowanymi w opiece ambulatoryjnej. Wykonanie morfologii krwi nasunęło podejrzenie czerwienicy prawdziwej, której diagnoza została potwierdzona typowym obrazem badania histopatologicznego trepanobiopsji szpiku i obecnością mutacji JAK2V617F. Wdrożenie terapii upustami krwi i zastosowanie hydroksymocznika zredukowało prawie o połowę nasilenie świądu mierzonego skalą VAS. W dalszej części pracy Doktorantka przeanalizowała przyczyny występowania i możliwości leczenia świądu wodnego u chorych z czerwienicą prawdziwą w kontekście doniesień z piśmiennictwa. Zwróciła uwagę na nowe możliwości terapii AP w populacji chorych czerwienicą prawdziwą ruxolitynibem –inhibitorem kinazy JAK2/JAK1 lub selektywnym JAK2 inhibitorem (TG101348), które to powodowały ustępowanie dokuczliwego świądu odpowiednio u 92% i 75% leczonych. Podobnie rapamycyna (mTOR) inhibitor okazała się niezwykle skuteczna w terapii AP u chorych na czerwienicę prawdziwą.

Kolejna praca oryginalna wchodząca w skład rozprawy doktorskiej autorstwa: Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Szepietowski JC została opublikowana jako list do Edytora w renomowanym czasopiśmie J Am Acad Dermatol. Doktorantka poddała analizie 102 chorych z czerwienicą prawdziwą, u których choroba została potwierdzona obecnością mutacji JAK2V617F. Badaną grupę, w której było 65 kobiet i 37 mężczyzn, podzielono na dwie podgrupy, tj 42 chorych z obecnością AP i 60 bez obecności świądu wodnego. W badanych grupach nie stwierdzono statystycznej zależności od płci, BMI, czasu trwania

czerwienicy prawdziwej, obecności epizodów zakrzepowych zarówno żylnych jak i tętniczych oraz wpływu zastosowanego leczenia. Co interesujące, w grupie chorych z obecnością świądu wodnego diagnoza czerwienicy prawdziwej została postawiona w nieco wcześniejszym wieku (57.2 ± 13.0 vs 63.3 ± 11.5). U badanych chorych nasilenie świądu mierzono ogólnie stosowanymi i akceptowanymi skalami tj, skalą analogową VAS, skalą werbalną VRS (Verbal Rating Scale) oraz 4-ro punktowym kwestionariuszem do oceny różnych aspektów świądu (rozległości, nasilenia, częstości występowania i obecności zaburzeń snu). Średnie nasilenie świądu w skali VAS chorzy oceniali na 4.8 ± 1.9 , przy czym świąd oceniany skalą werbalną VRS jako łagodny obecny był u 28.6%, średnio nasilony u 38.1%, nasilony u 21.4%, zaś bardzo nasilony u 11.9%. Warto zwrócić uwagę, że mimo braku różnic statystycznych w badanych grupach chorych w zakresie wartości WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, LDH, kwasu moczowego i poziomu IgE Autorka wykazała statystycznie istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem HGB, poziomem HCT a nasileniem świądu ocenianym skalą VRS i 4 punktowym kwestionariuszem oceny świądu ($p < 0.05$) i podobny trend obserwowała w ocenie świądu mierzonego przy pomocy skali VAS. Uzyskane wyniki były zgodne z obserwacjami Siegel i wsp, aczkolwiek inni autorzy upatrywali związek pojawienia się uogólnionego świądu ze spadkiem poziomu żelaza po upustach krwi. Uzyskane wyniki ujemnej korelacji poziomów HCT i HGB z nasileniem świądu są niezmiernie interesujące, trudne do interpretacji. Co więcej mogą stanowić inspirację dla Doktorantki do prowadzenia dalszych badań złożonej patofizjologii świądu wodnego u chorych z czerwienicą prawdziwą w uznanym Ośrodku zajmującym się świądem od wielu lat, w którym stworzono i walidowano wiele kwestionariuszy służących obecnie do oceny świądu.

Celem kolejnej interesującej pracy autorstwa: Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Kwiatkowski J, Szepietowski JC. opublikowanej w *Acta Derm Venereol* w 2017 r. była ocena well-being u chorych na czerwienicę prawdziwą w zależności od obecności świądu wodnego. Nasilenie świądu mierzono ogólnie stosowanymi i akceptowanymi skalami tj, analogową VAS, werbalną VRS (Verbal Rating Scale) oraz 4-ro punktowym kwestionariuszem do oceny świądu. Psychosocjalne aspekty świądu wodnego oceniano standaryzowanymi kwestionariuszami tj. Szpitalną Skalą Depresji i Lęku - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Kwestionariuszem europejskim - Euro Quality of Life (EQ-5D), wizualną analogową skalą VAS kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-VAS), oraz Itch Specific Quality of Life Questionnaire (Itchy QoL).

Średni czas trwania świądu wodnego u chorych wynosił 6.6 ± 8.6 lat, przy czym u 52.4% występował każdego dnia, u 38.1% kilka razy w tygodniu, a tylko u 9.5% kilka razy w

miesiącu. Średnie nasilenie świądu oceniane przy pomocy VAS i VRS było jak opisane w poprzedniej pracy, ciekawe, że Autorka stwierdziła silną dodatnią korelację pomiędzy nasileniem świądu ocenianym w skali 4-ro punktowej a wynikami ocenianymi za pomocą skali VAS i VRS. Uzyskane wyniki przy pomocy kwestionariusza HADS, opracowanego przez Zigmonda i Snaitha wykazały obecność depresji u 23.8%, a lęku u 9.5% chorych na czerwienicę prawdziwą z obecnością świądu wodnego. Warto podkreślić, że objawy depresji znacznie częściej dotyczyły chorych u których obecny był świąd wodny. Pomimo braku różnic dotyczących częstości występowania lęku w obu grupach badanych, lęk w grupie chorych z AP okazał się istotnie wyższy ($p=0.005$), co więcej nasilenie świądu u chorych z obecnością lęku okazało się 1.6 razy większe aniżeli u tych bez obecności lęku (7.9 ± 0.5 vs 4.9 ± 2.4). Mimo, że w badanych grupach chorych nie stwierdzono różnic w wynikach uzyskanych kwestionariuszami EQ-5D i EQ-5D-VAS to uzyskano ujemną korelację pomiędzy czasem trwania AP a wartościami kwestionariusza EQ-5D-VAS ($R=-0.45$, $p=0.003$). Średnie wartości uzyskane przy zastosowaniu kwestionariusza ItchyQol, oceniającego trzy wymiary jakości życia chorych zależne od obecności świądu tj. objawy, funkcjonowanie i emocje wynosiły 37.3 ± 12.3 i mieściły się w zakresie łagodnego obniżenia jakości życia spowodowanego obecnością świądu. Warto zwrócić uwagę, że Autorka uzyskała dodatnią korelację pomiędzy nasileniem świądu ocenianym za pomocą skali VAS oraz VRS a wartościami uzyskanymi przy pomocy kwestionariusza ItchyQol. Co więcej wyższe wartości uzyskane za pomocą kwestionariusza ItchyQol były zależne od rozległości i czasu trwania epizodów świądu. Obniżenie jakości życia spowodowane obecnością AP okazało się nieznaczne u 38.1%, łagodne u 45.2% i średnie u 16.7% chorych z czerwienicą obserwowano u 16.7% chorych z AP. U chorych z bezsennością spowodowaną obecnością świądu obserwowano większe nasilenie lęku i znaczne obniżenie jakości życia. Warto zwrócić uwagę, że 33.3% chorych z PV i AP unikało kontaktu z wodą, zaś chorzy z bardzo nasilonym świądem w skali VAS stronili znacznie częściej od kontaktu z wodą. Należałoby podkreślić, że badania dotyczące wpływu świądu wodnego na jakość życia chorych czerwienicą prawdziwą są nieliczne, a jego obecność znacząco wpływa na obecność zaburzeń snu, aktywność społeczną i zawodową chorych, prowadzi u znacznej części do unikania kontaktu z wodą i przez większość chorych AP uznawany jest za najbardziej dokuczliwy objaw czerwienicy prawdziwej. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki stanowią pierwsze, oryginalne doniesienie oceny wpływu AP na jakość życia chorych ocenianego przy pomocy walidowanych kwestionariuszy. Reasumując przedstawione do recenzji prace stanowiące rozprawę doktorską lek.med. **Edyty Lelonek** są oryginalne i nowatorskie,

zwracają uwagę, że obecność AP obniża jakość życia chorych z czerwienicą prawdziwą, stanowi dla chorych najbardziej dokuczliwy objaw choroby a dodatkowo może być przyczyną wystąpienia depresji i lęku. Uzyskane wyniki badań znacznie pogłębiają wiedzę dotyczącą obecności AP u chorych na czerwienicę prawdziwą. Dodatkowo podkreślają, że zgłaszane przez chorych dolegliwości świądu, palenia i pieczenia skóry po kontakcie z ciepłą wodą bez żadnych zmian na skórze powinny skłaniać każdego lekarza do skierowania pacjenta na wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych. Za szczególne wartości pracy uważam wybranie ciekawego, mało poznanego i trudnego pod względem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie w praktyce klinicznej.

Warto zwrócić uwagę, że lek med. Edyta Lelonek posiada znaczący dorobek naukowy. Aktywność naukową rozpoczęła już w czasie studiów medycznych, dotychczas opublikowała 11 pełnotekstowych publikacji o łącznym **IF 7.331 i MNiSW/KBN 133**. Warto podkreślić, że wcześniejsze zainteresowania zagadnieniem świądu konsekwentnie rozwinęła w swojej rozprawie doktorskiej. Niezmiernie cennym jest także udział Doktorantki w wielu konferencjach naukowych (16 wystąpień konferencyjnych), z których cztery (3 międzynarodowe i 1 krajowa) dotyczyły prezentacji zagadnień dotyczących klinicznych aspektów i jakości życia u chorych na czerwienicę prawdziwą z obecnością świądu wodnego. Dwie z nich zostały zaprezentowane podczas 9-go Światowego Kongresu Świądu we Wrocławiu w 2017 r., którego organizatorem i przewodniczącym Komitetu Naukowego był promotor pracy prof. Jacek Szepietowski. Doktorantka posiada także ogromny talent prezentowania wyników badań własnych a praca „Świąd wodny w czerwienicy prawdziwej- charakterystyka kliniczna i laboratoryjna” uzyskała wyróżnienie w konkursie na najlepszą pracę kliniczną na wyjątkowo prestiżowym kongresie „Zjazd Sekcji Forum Młodych PTD”, który odbył się w Łodzi w dniach 26-28.10.2017.

Podsumowując, pracę doktorską **lek.med Edyty Lelonek** oceniam bardzo wysoko. Doktorantka udowodniła bardzo dobre przygotowanie teoretyczne, umiejętności zaprojektowania i realizacji wyznaczonych celów badawczych, analizy oraz dojrzałego i krytycznego omówienia otrzymanych wyników w oparciu o trafny dobór i wykorzystanie źródeł a także prawidłowego wnioskowania. Wyniki przeprowadzonych badań są oryginalne i mają duże znaczenie w praktyce klinicznej, co jest ważnym osiągnięciem Doktorantki. Przedstawiona do recenzji praca doktorska **lek.med Edyty Lelonek** spełnia wszelkie warunki określone w Ustawie o Tytule i Stopniach Naukowych i dlatego mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysokie wartości merytoryczne i opublikowanie całości rozprawy doktorskiej w formie prac oryginalnych (we wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem) w recenzowanych czasopismach naukowych, posiadających wysoki IF wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Indeksu 8012018

prof. dr hab. n. med. i nauk
specjalista dermatolog-wenerolog
5627172