

Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katowice, 20-11-2019

Przewodniczący Rady
Dyscypliny Nauk Medycznych WUM
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

RECENZJA pracy doktorskiej lekarz Moniki Słowińskiej

„Wczesna diagnostyka i leczenie stwardnienia guzowatego”

Jako cel pracy doktorantka wyznaczyła sobie określenie wczesnych objawów (biomarkerów) TSC oraz opracowanie algorytmu wczesnej diagnostyki i leczenia celem poprawy rokowania neurorozwojowego u dzieci dotkniętych tą chorobą.

W związku z tym autorka sformułowała pytania i zadania badawcze:

1. Czy istnieją wczesne objawy (biomarkery) TSC pozwalające na rozpoznanie choroby przed wystąpieniem napadów padaczkowych (przed 4 miesiącem życia) oraz określenie jakie to objawy
2. Jaka jest przydatność diagnostyczna aktualnych kryteriów rozpoznawania TSC oraz badań diagnostycznych, w tym genetycznych, dla wczesnego rozpoznania choroby?
3. Opracowanie algorytmu wczesnej diagnostyki TSC oraz wczesnego leczenia przeciwpadaczkowego

Ocena merytoryczna pracy:

1.a. Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Wybrany temat jest niezwykle ważny i interesujący zarówno dla badaczy zajmujących się tym obszarem wiedzy jak i dla praktykujących neurologów dziecięcych, położników, genetyków, kardiologów i specjalistów USG. Stwardnienie guzowate (SG) jest schorzeniem skórno-nerwowym o wielonarządowej manifestacji; jego rozpowszechnienie wynosi 1/ 6000 – 10 000. Jest spowodowane mutacją genu TSC1 lub TSC2, które kodują białka hamartynę i tuberynę istotne dla prawidłowego funkcjonowania szlaku mTOR (miedzy innymi regulującego wzrost i proliferację komórkową). Objawy są konsekwencją nadaktywności prowadzącej do nowotworzenia, które może rozpocząć się już w życiu płodowym. Klasyczna triada objawów jest konsekwencją występowania lekoopornych napadów padaczkowych na skutek nowotworzenia w obrębie OUN, albowiem z trudną do opanowania padaczką związane są z kolei niepełnosprawność intelektualna i autyzm, nierzadko również zaburzenia zachowania. Dlatego istotne jest podjęcie takiego działania, które skutecznie zapobiegałoby rozwojowi padaczki, z reguły lekoopornej. Takie próby wpisują się w podejmowane na całym świecie starania zmierzające do jak najbardziej precyzyjnego wyjaśnienia epileptogenezy oraz znalezienia możliwie jak najwcześniejszych markerów rozwoju padaczki (zwłaszcza lekoopornej) i podjęcie działań prewencyjnych. Tak więc wybór tematu jest niezwykle trafny i trudno przecenić wagę zadań badawczych, które postawiła przed sobą doktorantka.

Równocześnie warto zauważyć, że prace dotyczące tego obszaru badawczego dotychczas nie były liczne i nie były tak zaawansowane. Doktorantka dołączyła do zespołu, którego liderzy byli autorami nowatorskiej koncepcji prewencji padaczki i konsekwencji jej destrukcyjnego działania. Oryginalnym wkładem doktorantki jest szczegółowa analiza guzów serca jako wczesnego predyktora SG, którego moc zależy od ich ilości u konkretnego pacjenta oraz ujęcia w postaci algorytmu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z SG (który opisała jako pierwszy autor) w Orphanet Journal of Rare Diseases.

1.b. Uzyskane rezultaty

Rezultaty pracy lekarz Sławińska przedstawione są w dwóch publikacjach, w których była pierwszym autorem i dwóch kolejnych, w których była kolejnym współautorem.

Znaczenie stwierdzenia w okresie prenatalnym guzów serca jako markera SG było przedmiotem analizy w pierwszej z cyklu prac będących podstawą do wszczęcia przewodu doktorskiego. Na podstawie analizy statystycznej dokumentacji 76 dzieci, u których zgodnie z kryteriami II Międzynarodowej Konferencji Konsolidacyjnej ostatecznie rozpoznano SG stwierdzono, że u 91,2% istniała korelacja ($p < 0,01$) między obecnością guzów serca w okresie prenatalnym, a rozpoznaniem SG; u dzieci z potwierdzonym rozpoznaniem SG istotnie statystycznie CZĘŚCIEJ występowały guzy mnogie.

Odpowiedź na pytanie jak postawić diagnozę SG przed ujawnieniem się napadów padaczkowych zamieszczono w dwu ośrodkowej polsko-włoskiej publikacji "Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures". Spośród 100 dzieci z podejrzeniem stwardnienia guzowatego, których dokumentacja medyczna była retrospektywnie analizowana u 71 stwierdzono guzy serca. Często występowały również charakterystyczne dla SG zmiany w obrazie MR mózgu (guzki podwyściółkowe, dysplazja korowa, guzy SEGA). Całościowa analiza wykazała, że najczęściej występujące objawy u dzieci, które nie ukończyły 16 tygodnia życia to guzy serca, guzki podwyściółkowe, dysplazja korowa i plamy odbarwieniowe skóry. Na kolejnych miejscach plasowały się guzy wewnątrzczaszkowe SEGA, hamartoma siatkówki, torbiele nerek, plamki siatkówki. Nieprawidłowości takie jak, włókniaki twarzy, skóra szagrynowa, angioliipoma nerek, włókniaki w jamie ustnej i piegi nie ujawniały się u dzieci, w ciągu pierwszych czterech miesięcy życia.

W dwu ostatnich w prezentowanym cyklu artykułach „Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex” i „Prevention of epilepsy in humans –truth or myth? The experience from Sturge-Weber syndrome and Tuberous Sclerosis Complex” opisano aktualne metody postępowania terapeutycznego w wybranych facomatozach

1.c. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Prace są napisane poprawnie w sensie formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym. Z dostrzeżonych wątpliwości można odnotować w opisie metody w publikacji "Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures" dwukrotne użycie sformułowania nasz ośrodek – zarówno w

stosunku do Oddziału Neurologii i Epileptologii IP CZD w Warszawie jak i Child Neuropsychiatry Unit and Epilepsy Center of the San Paolo Hospital in Milan.

2. Poprawność metodologiczna

2.a. Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł;

Zgodnie z ogólnym schematem publikacji piśmiennictwo jest integralną częścią czterech publikacji, będących podstawą tego doktoratu, Biorąc pod uwagę datę publikacji stanowiących treść doktoratu przywołane pozycje ukazały się w większości w ciągu ostatnich 5-10 lat. Przypisy bibliograficzne są bardzo bogate (blisko 200 pozycji) w znakomitej większości anglojęzyczne. Wszystkie cytowane pozycje są właściwie przytoczone.

2.b. Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Wśród przedstawionych do oceny prac, stanowiących zwarty dorobek naukowy jedna została opublikowana w czasopiśmie polskim „Pediatria Polska”, pozostałe w czasopismach anglojęzycznych. W sumie prace posiadają zbiorczą wartość wskaźnika oddziaływania IF = 8,246. W pracach zachowano typowy dla liczących się czasopismach medycznych układ. Usterki formalne i stylistyczne, jeśli istniały zostały zapewne dostrzeżone przez recenzentów i poprawione przed publikacją prac.

2.c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Badania były prowadzone zarówno na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów zgłaszających się do oddziałów jak i badań prospektywnych. Kryteria zakwalifikowania do badań najmłodszych dzieci zostały starannie określone. Objęto nimi dzieci, u których stwierdzono w badaniu USG guzy serca. W tej grupie przeprowadzano dalszą selekcję w zależności od obecności lub braku objawów klinicznych oraz charakterystycznych objawów w neuroobrazowaniu oraz badaniu molekularnym.

Podobnie w oparciu o obowiązujące kryteria kwalifikowano dzieci starsze, u których guzy serca mogły już być niewidoczne.

Analizowano wywiad, wyniki starannego badania przedmiotowego, powtarzanych badań elektroencefalograficznych oraz badania genetycznego.

W publikowanych pracach posłużono się różnymi właściwie dobranymi metodami statystycznymi. Uzyskane wyniki zawarto w precyzyjnie opracowanych, przejrzystych i o dużej wartości informacyjnej, tabelach oraz w formie rozbudowanego algorytmu ujętego w formie wykresu blokowego.

Użyte metody są wybrane trafnie i skutecznie służą uzyskaniu wyników, których analiza pozwala ocenić czy doktorantka osiągnęła cel pracy.

Kontynuując badania i przygotowując dalsze publikacje można by jeszcze dołączyć do analizy statystycznej ocenę ilorazu szans i/lub ryzyka względnego

2.d. Wnioski

Przedstawione przez doktorantkę wnioski dobrze korespondują z wytyczonym celem pracy. Zawierają ocenę przydatności stwierdzenia mnogich guzów serca jako biomarkera SG, wyodrębniają objawy kliniczne oraz badania dodatkowe, które mają największe znaczenie dla rozpoznania SG.

Wyniki badań pozwoliły również na opracowanie algorytmu prowadzącego przyszłego badacza lub praktyka krok po kroku, aż do uzyskania diagnozy i ewentualnej decyzji o podjęciu terapii.

Podkreślono również istotne znaczenie diagnostyki molekularnej, która zapewne sukcesywnie będzie zyskiwała na znaczeniu w miarę coraz większej dostępności.

3. Podsumowanie

W opinii recenzenta przedstawiony cykl prac jest nowatorski i bardzo ważny.

Tak jak w przypadku innych przemyślanych i dobrze skonstruowanych algorytmów trudno przecenić ich naukowe i praktyczne znaczenie. Odnotowane przez recenzenta niedociągnięcia nie deprecjonują w sposób istotny wartości pracy.

Rozprawa doktorska lekarz Moniki Słowińskiej pt" Wczesna diagnostyka i leczenie stwardnienia guzowatego" jest oryginalnym dorobkiem naukowym i spełnia wymogi określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Mam przyjemność przedłożyć wniosek o dopuszczenie lekarz Monikę Sławińską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



The image shows a handwritten signature in black ink, which appears to be 'Emiliana'. Below the signature is a rectangular official stamp. The stamp contains the text 'Województwo' at the top, followed by '2018-11-28' in a box, and 'Piotr...' at the bottom. The stamp is slightly faded and has some illegible text at the top.