

Akceptuję
Hozz

Recenzja
rozprawy doktorskiej lek. med. Krystyny Gospodarczyk-Szot
„Analiza przebiegu klinicznego i wyników badań serologicznych u pacjentów
z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD)”

Spektrum *neuromyelitis optica* (NMOSD) obejmuje grupę schorzeń zapalno-demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzujących się zajęciem nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, niekiedy ze współistnieniem zmian w mózgowiu. Przebieg NMO jest zazwyczaj ciężki i wielofazowy, a jego następstwa w postaci deficytu neurologicznego mogą powodować umiarkowaną lub znaczną niepełnosprawność. Schorzenie opisywane było już w XIX wieku i zazwyczaj traktowane jako wariant stwardnienia rozsianego (SM), jednak dopiero w ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się znaczący postęp w zakresie wiedzy na temat jego etiologii (związanej z humoralną odpowiedzią autoimmunologiczną, z dominującą rolą przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 – AQP4). Na tej podstawie zostały sformułowane kryteria diagnostyczne NMOSD oraz podjęte badania kliniczne, które doprowadziły do rejestracji nowych terapii modyfikujących przebieg choroby. NMOSD jest schorzeniem rzadkim i często sprawiającym trudności diagnostyczne. Bardzo pomocne źródło informacji na jego temat mogą stanowić rejestry i bazy danych z „rzeczywistej praktyki klinicznej”. W literaturze dostępne są jednak tylko nieliczne opracowania dotyczące europejskiej, a zwłaszcza polskiej populacji chorych na NMOSD. Praca będąca przedmiotem rozprawy doktorskiej daje szansę wypełnienia tej luki, wybór jej tematu jest więc w pełni uzasadniony ze względu na wartość poznawczą i przydatność kliniczną.

We wstępie Doktorantka przedstawia definicję NMOSD, rys historyczny oraz aktualne poglądy na charakter schorzenia, umiejętnie podkreślając ich ewolucję i wpływ na podejście diagnostyczno-terapeutyczne. Następnie omawia etiologię i patogenezę schorzenia, jego obraz kliniczny, zasady diagnostyki (z uwzględnieniem obowiązujących kryteriów i badań pomocniczych) oraz możliwości leczenia, z odniesieniem do ich dostępności w Polsce. Zagadnienia te zostały ujęte w syntetyczny, przejrzysty sposób, uzupełnione kilkoma tabelami i rycinami. Na uwagę w tym rozdziale zasługuje konsekwentnie podkreślany, bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia wątek różnicowania NMOSD z SM (dobre jego podsumowanie stanowią Tab.2 i 6) oraz uwzględnienie możliwości współistnienia/ nakładania się NMO i innych schorzeń autoimmunologicznych. W tym kontekście warto byłoby dodatkowo omówić grupę schorzeń związanych z obecnością przeciwciał przeciwko glikoproteinie oligodendrocytów mieliny (MOG), która – podobnie jak NMOSD - została wyodrębniona i bliżej poznana w ostatnich latach. W pracy zasygnalizowano tylko możliwość występowania Ig p-MOG u chorych z tzw. seronegatywnym NMO .

Cele pracy, precyzyjnie sformułowane w punktach, stanowiła analiza demograficzna i kliniczna populacji chorych na NMOSD oraz ocena zależności między statusem serologicznym (Ig p-AQP4) a obrazem klinicznym i wynikami badań diagnostycznych.

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację chorych hospitalizowanych lub konsultowanych w Klinice Neurologii/Poradni Chorób Demielinizacyjnych WUM. Wyodrębniono grupę 53 pacjentów z rozpoznaniem NMO/NMOSD, co stanowi reprezentatywny materiał, biorąc pod uwagę częstość występowania schorzenia. Metoda analizy została zwięźle opisana, z podaniem informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej.

W charakterystyce całej grupy badanej uwzględniono: dane demograficzne, wskaźniki kliniczne (symptomatologia, typ przebiegu, stopień nasilenia objawów w skali EDSS), wyniki MR mózgowia i rdzenia kręgowego (badania wykonane wg jednolitego protokołu, opisane przez specjalistę radiologa), wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego (ogólnego i w kierunku oligoklonalnych prążków IgG) oraz wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW). Ponadto podzielono pacjentów na dwie podgrupy w zależności od serostatusu – obecności Ig p-AQP4 – i porównano je pod względem wszystkich wymienionych wskaźników. Wybór serostatusu jako kryterium różnicującego pacjentów jest uzasadniony ze względu na kluczowe znaczenie Ig p-AQP4 w etiologii schorzenia, kryteriach diagnostycznych, a także wskazaniach do leczenia.

Na uwagę zasługuje różnorodność markerów aktywności NMOSD (wskaźniki kliniczne, radiologiczne, laboratoryjne i elektrofizjologiczne) wybranych przez Doktorantkę do analizy. Warto podkreślić także uwzględnienie wśród nich dodatkowych parametrów klinicznych i radiologicznych wykraczających poza zasadnicze elementy diagnostyki schorzenia (czas od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania, objawy dystonii oraz atrofia rdzenia kręgowego w obrazie MR). Zabiegi te sprzyjały uzyskaniu pełnego i wielowymiarowego obrazu schorzenia w badanej grupie. Analiza danych została przeprowadzona w oparciu o rozbudowany i dobrze dobrany zestaw narzędzi statystycznych.

Wyniki obejmują szereg istotnych obserwacji dotyczących charakterystyki NMOSD. W grupie badanej stwierdzono przewagę kobiet i dość dużą rozpiętość wieku.

Autorka słusznie zwróciła uwagę na bardzo istotny wskaźnik czasu upływającego od pierwszych objawów choroby do ustalenia rozpoznania, który wynosił średnio 44 miesiące (zakres od 1 miesiąca do 22 lat), co dobrze ilustruje trudności diagnostyczne w NMOSD. Należy zaznaczyć, że wskaźnik ten (podobnie jak czas trwania choroby) powinien zostać zaliczony do danych klinicznych, a nie demograficznych.

Analiza symptomatologii schorzenia wykazała zróżnicowanie w zakresie typowych objawów, niewielki odsetek objawów mózgowych oraz istotną częstość (11%) ruchów dystonicznych. U znacznej większości badanych przebieg choroby był nawrotowy, z krótkimi odstępami między kolejnymi rzutami, a u ponad 50% ocena w EDSS wskazywała na

umiarkowaną lub ciężką niesprawność, co podkreśla wagę następstw choroby i potrzebę jej wczesnego rozpoznania i leczenia. Wyodrębniono grupę chorych (24%) ze współistniejącymi innymi schorzeniami autoimmunologicznymi.

W interpretacji MR uwzględniono obecność, rozmiar i aktywność zmian w mózgowiu oraz szyjnym i piersiowym odcinku rdzenia kręgowego, w odniesieniu do kryteriów diagnostycznych NMOSD, wykazując dość dużą różnorodność w badanej grupie. Cenne uzupełnienie tych danych stanowiła analiza atrofii rdzenia, którą stwierdzono u ok. 18% chorych i wykazano istotną jej zależność od wieku zachorowania i stopnia niesprawności. Wyniki te wskazują na potencjalną przydatność tego markera w monitorowaniu przebiegu choroby.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (dostępne u 40 pacjentów) wykazywało znaczne rozbieżności w zakresie stężenia białka i cytozy, u 19% badanych stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych IgG. Wynik WPW był nieprawidłowy w 60% przypadków, co podkreśla przydatność diagnostyczną badania wobec znacznie mniejszego odsetka chorych z klinicznymi i radiologicznymi objawami zajęcia nerwów wzrokowych.

Obecność Ig p-AQP4 stwierdzono u 45% badanych. Wykazano że pozytywny serostatus wiązał się z większą przewagą płci żeńskiej, istotnie wyższą liczbą rzutów w ciągu 2 lat i częstszym występowaniem dystonii, a także z (nieistotną statystycznie) tendencją do wieloogniskowego początku objawów, większego stopnia niesprawności w EDSS oraz do bardziej rozległych i aktywnych zmian w MR rdzenia kręgowego.

Wyniki zostały uzupełnione licznymi wykresami (np. bardzo dobrze zobrazowane dane dotyczące atrofii rdzenia) oraz tabelami. Dla większej przejrzystości tego rozdziału można by rozważyć ograniczenie liczby tabel (zredukowanie tabel zawierających dane opisane już w tekście lub połączenie w większe zbiorcze tabele wyników z danej kategorii – np. dotyczących MR). Przydatne byłoby ponadto zilustrowanie wyników rycinami z wynikami MR (podobnymi do zamieszczonych we wstępie) i WPW przykładowych pacjentów z grupy badanej.

Ze względu na bardzo dużą liczbę danych zawartych w tym rozdziale, Doktorantka słusznie sporządziła na koniec zbiorcze zestawienie wyników. Kolejne podsumowanie, dotyczące głównie analizy zależności serostatusu, pojawia się jako odrębny rozdział po dyskusji. Wydaje się, że bardziej klarowne byłoby przedstawienie jednego podsumowania na koniec rozdziału z wynikami, z wyraźnym podziałem na 2 części: charakterystykę grupy badanej oraz analizę zależności serostatusu od pozostałych zmiennych (z wyodrębnieniem wyników istotnych statystycznie).

W dyskusji Autorka interpretuje uzyskane wyniki, konfrontując je z przeglądem piśmiennictwa. W większości aspektów wyniki pracy były zbliżone do opublikowanych danych z krajów europejskich. Zaznaczona została natomiast duża różnorodność wskaźników demograficznych i klinicznych u chorych na NMOSD w zależności od położenia geograficznego i grup etnicznych. Słusznie podkreślono znaczną heterogenność obrazu klinicznego w badanej

grupie, również znajdującą potwierdzenie w obserwacjach z piśmiennictwa, która może przyczyniać się do trudności diagnostycznych i opóźnienia rozpoznania. Doktorantka obszernie omawia to zagadnienie, podkreślając konieczność uważnej obserwacji chorych, poszerzenia panelu badań pomocniczych (dodatkowe wskaźniki radiologiczne, badanie WPW) oraz wnikliwej diagnostyki różnicowej. Ponownie podjęty został wątek różnicowania NMOSD z SM, kluczowego dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych. Zwrócono także uwagę na występowanie fenotypu „z nakładania”, łączącego cechy obu schorzeń, a także na możliwość (również wykazaną na przykładzie grupy badanej) współistnienia z NMOSD innych schorzeń autoimmunologicznych. Omówiono wykazane zależności między obecnością Igp-AQP4 a przebiegiem/aktywnością choroby, podkreślając znaczenie obserwacji nie osiagających istotności statystycznej (wobec liczebności i heterogenności grupy badanej).

Ważny element dyskusji stanowi komentarz o ograniczeniach pracy, zwiększający wiarygodność wyników i ułatwiający ich interpretację. W retrospektywnej analizie danych z 2002-17 r. nie uwzględniono terapii modyfikujących przebieg choroby i ich efektu (ze względu na ich początkowo ograniczoną dostępność i brak jednoznacznych rekomendacji w tej dziedzinie). Zmieniająca się metodyka i czułość oznaczania Ig p-AQP4 oraz brak w analizowanym okresie możliwości oznaczania Ig p-MOG mogły wpłynąć na wyniki dotyczące serostatusu chorych i ich dalszą analizę.

Główne wątki umiejętnie zredagowanej dyskusji związane są z zagadnieniami o bardzo istotnym znaczeniu dla praktyki klinicznej, co pozwala w pełni uwidocznić potencjał pracy w tym zakresie.

Końcowe wnioski, które stanowią w większości powtórzenie najważniejszych wyników, zyskałyby na bardziej zwięzłym sformułowaniu i wyodrębnieniu dwóch zasadniczych kwestii:

- Heterogenność fenotypowa grupy chorych na NMOSD oraz trudności z ustaleniem rozpoznania wskazują na potrzebę pogłębienia wiedzy o schorzeniu, wnikliwej obserwacji chorych i odpowiedniej diagnostyki różnicowej
- Cięższy przebieg choroby u pacjentów z obecnością Ig p-AQP4 przemawia za zarówno diagnostyczną, jak i prognostyczną wartością oznaczania tych przeciwciał

Wykaz piśmiennictwa obejmuje 100 pozycji, właściwie sformułowanych i zacytowanych w tekście, w znacznej części opublikowanych w ostatnich 5 latach. Zamieszczony na wstępie pracy spis rycin, tabel i skrótów ułatwia orientację w poszczególnych jej częściach.

Praca spełnia wymogi przewidziane dla rozpraw doktorskich. Podejmuje aktualny i uzasadniony temat, oparta jest na dobrze zaplanowanej i rzetelnie przeprowadzonej retrospektywnej analizie danych, wyczerpująco prezentuje jej wyniki i wyciąga trafne wnioski o dużej przydatności klinicznej. Może stanowić dobry punkt odniesienia dla dalszych obserwacji, w

tym prospektywnych, dotyczących chorych na NMOSD. Drobne uwagi zawarte w recenzji nie umniejszają w żaden sposób wartości merytorycznej pracy ani rzetelności przedstawionych w niej wyników. Mają jedynie na celu bardziej klarowne sformułowanie elementów pracy dla ułatwienia jej odbioru przez czytelników, by w pełni wykorzystać jej duży potencjał dydaktyczny.

Rozprawa doktorska Lek. Krystyny Gospodarczyk-Szot spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”. Wnioskuje więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anna Pokryszko-Dragan

Wrocław, 8.11.2022 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA NEUROLOGII
Klinika Neurologii
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 734 31 00, faks: 71 734 31 00

Dr hab. med. Anna Pokryszko-Dragan
profesor UMW
specjalista neurolog
9716442