

„Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci”.

przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przez lek. Małgorzatę Łukawską

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - CIDP) jest nabytą polineuropatią o podłożu autoimmunologicznym, wyraźnie rzadziej występująca w populacji dziecięcej w stosunku do grupy osób dorosłych. Postać typowa charakteryzuje się postępującym przebiegiem z objawami niedowładu obwodowego oraz zaburzeniami czucia narastającymi w okresie co najmniej 8 tygodni. Postacie atypowe (dystalna, ogniskowa, wieloogniskowa, czysto ruchowa i czuciowa) są rozpoznawane rzadziej. Opisywane są również postacie CIDP przebiegające ostro i podostro, w których objawy kliniczne rozwijają się w okresie krótszym niż 8 tygodni. Choroba rozpoznawana jest na podstawie objawów klinicznych i kryteriów elektrofizjologicznych oraz kryteriów pomocniczych (*Task Force- second revision, 2021*), które zostały ustalone w grupie chorych dorosłych. Nie ma natomiast aktualnej rewizji kryteriów diagnostycznych CIDP pediatrycznego, a diagnostyka opiera się na kryteriach Nevo i wsp. z 2002 roku. Dodatkowe niepowodzenia diagnostyczne w populacji dziecięcej są związane z częstszym występowaniem schorzeń o podłożu genetycznym, które mogą klinicznie przypominać CIDP, jak np. choroba Charcot-Marie-Tooth, encefalopatia mitochondrialna z zajęciem układu nerwowego, żołądka i jelit czy leukodystrofia metachromatyczna (*Silwal A. et al. , 2018*). Wzrastająca zapadalność na choroby z kręgu schorzeń autoimmunologicznych, w tym CIDP, w populacji ogólnej, brak dobrych kryteriów diagnostycznych i wytycznych terapeutycznych dla populacji dziecięcej, powodują, że podjęcie przez Doktorantkę tego tematu jest w pełni uzasadnione.

Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Łukawskiej została przygotowana w oparciu o trzy spójne tematycznie artykuły (praca oryginalna, praca przeglądowa, opis przypadku), których Doktorantka jest pierwszym autorem. Poniżej przedstawiono wykaz ww. prac:

1. Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Marta Lipowska, Dorota Hoffman-Zacharska, Beata Olchowik, Magdalena Figlerowicz, Karolina Kanabus, Edyta Rosiak, Anna Kostera-Pruszczyk: Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center

Experience. *Front Neurol.* 2021;12:667378. doi: 10.3389/fneur.2021.667378 IF-4,086 MEiN-100

2. Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk: Difficulties of CIDP Diagnosis. *Am J Biomed Sci & Res.* 2021;11(4):325-327. doi: 10.34297/AJBSR.2021.11.001653. MEiN - 5
3. Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Krzysztof Sendrowski, Beata Olchowik, Anna Kostera-Pruszczyk: Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci. *Neurol Dziec* 2017;26(53):71-74. doi: 10.20966/chn.2017.53.414. MEiN – 11.

Przedmiotem pracy doktorskiej była analiza możliwości diagnostycznych w oparciu o obraz kliniczny i elektrofizjologiczny oraz skuteczności terapii u dzieci z CIDP. Doktorantka sformułowała 4 cele badawcze:

1. Analiza fenotypu klinicznego z uwzględnieniem występowania typowych i atypowych wariantów obrazu klinicznego CIDP u dzieci oraz rozłożenia w tej grupie poszczególnych postaci choroby i dynamiki narastania procesu.
2. Analiza wyników badań ENG dzieci chorujących na CIDP ze szczególnym uwzględnieniem parametrów pomocnych w różnicowaniu z neuropatiami genetycznie uwarunkowanymi zgodnie z opracowanymi przez Nevo i wsp. w 2002 roku kryteriami rozpoznania dziecięcej postaci CIDP.
3. Podsumowanie i omówienie najczęstszych jednostek chorobowych istotnych w diagnostyce różnicowej CIDP u dzieci.
4. Ocena efektu zastosowanych opcji terapeutycznych CIDP u dzieci.

W pracy oryginalnej Doktorantka przedstawiła retrospektywną analizę objawów klinicznych, elektrofizjologicznych oraz zastosowanego leczenia i jego wyników u 37 dzieci (18 dziewcząt, 19 chłopców), w wieku 3,5–17 lat z rozpoznaniem CIDP. Pacjentów podzielono na 3 podgrupy wiekowe: 0–4 lat, 4–13 lat i 13–18 lat. Okres obserwacji wynosił od 10 do 222 miesięcy. W badanej grupie klasyczny, przewlekły rozwój objawów stwierdzono u 30 (81,1%) chorych, u 2 (5,4%) dzieci przebieg choroby był podostry (4-8 tygodni), a u 4 (10,8%) - ostry (<4 tygodni). Bardziej dynamiczny postęp choroby był częściej obserwowany u młodszych dzieci poniżej 13rż. Typową postać CIDP obserwowano u 18 (48,6%) pacjentów, u pozostałych chorych stwierdzano warianty atypowe: dystalny – u 12 (32,4%), czysto ruchowy - u 5 (13,5%), a jeden pacjent miał wariant czysto czuciowy (2,7%). 26 (70,3%) pacjentów spełniało pewne („confirmed”) kryteria elektrofizjologiczne

CIDP zaproponowane przez Nevo i wsp. (2002), u 7 chorych (18,9%) rozpoznano możliwe CIDP. Równocześnie aż 35 (94,6%) spełniało kryteria rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku.

23 (62,2%) pacjentów było leczonych dożylnymi immunoglobulinami (IVIg), monoterapię glikokortykosteroidami (GKS) stosowano u 22 (59,5%), terapię łączoną IVIg i GKS otrzymywało 6 (16,2%) chorych. U 12 (32,4%) pacjentów zastosowano także leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat, rytuksymab). Jeden pacjent był leczony zabiegami plazmaferezy. Całkowitą remisję uzyskano u 19 (51,4%) pacjentów, remisję z objawami resztkowymi lub minimalnym deficytem zaobserwowano u 4 (10,8%) pacjentów, 14 (37,8%) pacjentów kontynuowało leczenie w trakcie przeprowadzanej analizy.

W opisie przypadku Doktorantka omówiła trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 4-letniej pacjentki z CIDP o ciężkim, nawrotowym przebiegu, wymagającą wieloletniej terapii skojarzonej. W artykule zwrócono uwagę na możliwość intensyfikacji leczenia, w którym przy dobrej, ale krótkotrwałej odpowiedzi na wysokie dawki IVIg, zastosowano terapię skojarzoną z GKS i azatiopryną. Stosowane leczenie było wieloletnie, z początkowo wyższą niż standardowo i stopniowo redukowaną dawką IVIg, co ostatecznie pozwoliło na uzyskanie dobrego i stabilnego stanu neurologicznego.

W pracy poglądowej Doktorantka przedstawiła trudności diagnostyczne, które są często spotykane w CIDP, szczególnie w jej atypowych wariantach. W pracy omówiono wieloczynnikową przyczynę tego zjawiska, w tym zróżnicowany obraz kliniczny oraz niejednokrotnie niejednoznaczne wyniki badań elektrofizjologicznych. Zawarta w pracy tabela dotyczy atypowych wariantów CIDP i w sposób przejrzysty przedstawia objawy kliniczne i elektrofizjologiczne, na które trzeba zwrócić szczególną uwagę (tzw. „red flags”) w diagnostyce różnicowej atypowych postaci CIDP.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze, wyciągając ze swoich obserwacji następujące wnioski:

1. Obraz kliniczny i przebieg CIDP w dzieciństwie jest dość podobny do CIDP w wieku dorosłym, jednak u młodszych pacjentów choroba ta ma charakter bardziej dynamiczny i może częściej współwystępować z nietypowymi objawami klinicznymi. Dodatkowo u dzieci częściej niż u dorosłych, nawet u około 50%, zdarzają się warianty atypowe choroby, w tym, jak w przedstawionej grupie: najczęściej wariant dystalny, rzadszy wariant czysto ruchowy czy najrzadszy czysto czuciowy.
2. Uwzględnione w kryteriach elektrofizjologicznych dziecięcej postaci CIDP opracowanych przez Nevo i wsp. w 2002 roku [10] parametry niehomogennego zajęcia nerwów

obwodowych, pomocne w różnicowaniu polineuropatii zapalnych od genetycznie uwarunkowanych, znajdują szczególnie duże zastosowanie u dzieci, gdyż ta grupa pacjentów jest najbardziej narażona na pomyłkę diagnostyczną – znaczna część polineuropatii dziedzicznych rozpoczyna się w dzieciństwie.

3. Oprócz neuropatii genetycznie uwarunkowanych, w przypadkach CIDP o ostrym bądź podoстрыm przebiegu, częstszych u dzieci niż u dorosłych, należy brać pod uwagę GBS.

4. U dzieci chorujących na CIDP leczenie IVIg jest aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdorazowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. U niektórych pacjentów, jak w prezentowanym przypadku, podtrzymujące dawki IVIg muszą być wyższe niż standardowe, zaś redukcję dawek należy prowadzić stopniowo zachowując stałe odstępy czasu między kolejnymi wlewami. W przypadkach o ciężkim przebiegu konieczna jest wieloletnia terapia skojarzona, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego. Zarówno dane z pracy oryginalnej, jak i przedstawionego przypadku wskazują, że rokowanie w pediatrycznym CIDP jest dobre, z resztkowymi, przeważnie niewielkimi, objawami lub całkowitą remisją u większości pacjentów, co również przedstawiano w mniejszych grupach w piśmiennictwie.

Przedstawiona dysertacja na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu oparta o cykl publikacji jest przygotowana zgodnie z obowiązującymi zasadami dla tego typu prac. Doktorantka nie uniknęła w swojej pracy pewnych błędów i nieścisłości, w tym:

1. Cele pracy są sformułowane niejasno, zwłaszcza cel nr 1, który należałoby przeredagować, co ułatwi czytelnikowi jego zrozumienie. Omawiany punkt mógłby np. przybrać następujące brzmienie: „Analiza kliniczna dziecięcego CIDP z uwzględnieniem częstości występowania i dynamiki procesu chorobowego w odniesieniu do różnych wariantów choroby.
2. Uważam, że cel numer 3 powinien zostać usunięty. Podsumowanie i omówienie nie jest celem, a jego istota, tj. różnicowanie CIDP dziecięcego z innymi jednostkami chorobowymi mieści się w celu nr 2 i częściowo w celu pierwszym.
3. Wnioski są przedstawione jako długie opisy. Wymagają przeredagowania w krótkie zdania podsumowujące, np. wyróżnione w podpunktach w ramach jednego celu. Przykładowa propozycja: „CIDP u dzieci rozwija się bardziej dynamicznie niż u osób dorosłych, charakteryzuje się bardziej złożonym obrazem klinicznym z częstszym występowaniem postaci atypowych.”
4. Proponuję usunąć z tekstu liczne powtórzenia typu: „należy podkreślić”, „warto zaznaczyć”, itp.

Podsumowując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się wiedzą dotyczącą tematu prowadzonych badań, pozwalającą na przeprowadzenie dyskusji. Pomimo opisanych powyżej zastrzeżeń, przedłożona praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668). Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki lek. Małgorzaty Łukawskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. med. Magdalena Kozłowska
profesor UMW
SPECJALISTA NEUROLOG
5395758

