



Łódź dn. 30 marca 2023

Dr hab. n. med. Agata Gajos
Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego
Katedra Rehabilitacji
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja Rozprawy Doktorskiej
„Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej polineuropatii
demielinizacyjnej u dzieci”
przygotowanej przez Lek. Małgorzatę Łukawską

Przedstawiona do oceny dysertacja doktorska została wykonana pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Anny Potulskiej-Chromik w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jest rzadką, nabytą neuropatią o podłożu autoimmunologicznym. Rokowanie szczególnie wśród pacjentów pediatrycznych jest dobre, z całkowitą bądź częściową remisją u większości chorych po zastosowanym leczeniu. Natomiast brak wczesnej i trafnej diagnozy może mieć poważne konsekwencje pod postacią utrwalonych niedowładów kończyn, rzadziej mięśni unerwianych przez nerwy czaszkowe. Do tej pory nie udało się znaleźć swoistego markera CIDP, dlatego rozpoznanie stawiane jest przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego oraz badań elektrofizjologicznych, a zatem obarczone istotnym ryzykiem błędów diagnostycznych. Sytuacja ta dotyczy przede wszystkim najmłodszej grupy pacjentów, ze względu na zróżnicowany, często mylący w przypadku wariantów atypowych obraz kliniczny oraz pułapki elektrodiagnostyczne. Dlatego podjęty przez Doktorantkę temat pracy jest aktualny, ważny w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej.

Przedłożona do oceny dysertacja lek. Małgorzatę Łukawską pt. „*Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci*” stanowi cykl 3 powiązanych tematycznie prac, w tym jednej pracy kazuistycznej, jednej pracy przeglądowej i jednej pracy oryginalnej.

1. Łukawska M, Potulska-Chromik A, Sendrowski K, Olchowik B, Kostera-Pruszczyk A: Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci. *Neurol Dziec* 2017;26(53):71-74. doi: 10.20966/chn.2017.53.414
2. Łukawska M, Potulska-Chromik A, Lipowska M, Hoffman-Zacharska D, Olchowik B, Figlerowicz M, Kanabus K, Rosiak E, Kostera-Pruszczyk A. Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience. *Front Neurol*. 2021 Jul 2;12:667378. doi: 10.3389/fneur.2021.667378.

3. Łukawska M, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A. Difficulties of CIDP Diagnosis. Am J Biomed Sci & Res. 2021;11(4):325-327. doi: 10.34297/AJBSR.2021.11.001653..

Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) wymienionych prac wynosi 4,086 punktów, a punktacja MEiN to 116 punktów (według wskaźników w roku publikacji). W przypadku każdej publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem. Jej wkład w powstanie prac powyższych pracy był duży i wynosił od 57,5 do 80%.

Recenzowana rozprawa doktorska ma układ typowy dla dysertacji przygotowanych w oparciu o dorobek publikacyjny, liczy 58 stron i obejmuje: założenia i cel pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, wnioski, streszczenia (w języku polskim i angielskim), spis skrótów oraz spis treści, a także dedykacje. Do pracy załączono kopie opublikowanych prac będących podstawą rozprawy, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji, opinię komisji bioetycznej oraz analizę bibliometryczną cyklu publikacji.

We wstępie kandydatka na doktora nauk medycznych zawarła definicję przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, przytoczyła argumentację epidemiologiczną przemawiającą za przynależnością CIDP do chorób rzadkich, scharakteryzowała jej podłoże autoimmunologiczne, a także postaci kliniczne - klasyczną i atypową. Ponadto podkreśliła, że w grupie pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. manifestacja atypowa nie została do tej pory wyczerpująco poznana i opisana. Zaznaczyła, że największe trudności sprawia diagnostyka różnicowa, ponieważ wśród dzieci większość neuropatii ma podłoże genetyczne. Natomiast bardziej dynamiczny przebieg choroby, zdarzający się częściej w tej grupie wiekowej niż u osób dorosłych, może wskazywać również na ostrą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, jedną z postaci zespołu Guillaina-Barrego (*Guillain-Barre syndrome*, GBS). Jednostki te często wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego. glikokortykosteroidy są skuteczne i zalecane w CIDP, natomiast w GBS niewskazane. Dlatego niewłaściwe rozpoznanie i będące jego konsekwencją postępowanie terapeutyczne mogą mieć dramatyczne następstwa, prowadzić do znacznej niesprawności ruchowej. Z drugiej strony, w przypadku atypowych postaci CIDP można nie uzyskać korzystnej odpowiedzi na standardowo stosowane leczenie. Doktorantka, wskazała, że aktualne kryteria diagnostyczne (wytyczne CIDP EFNS/PNS z 2021 roku) mogą być stosowane u dzieci, jednakże zostały one opracowane przede wszystkim na podstawie danych uzyskanych w populacji osób dorosłych. Natomiast jedyne obowiązujące do tej pory kryteria diagnostyczne CIDP dotyczące populacji dziecięcej zostały opracowane przez Nevo i wsp. w 2002 roku. Następnie Kandydatka scharakteryzowała aktualne kryteria elektrofizjologiczne uwzględniające zmiany o charakterze demielinizacji zarówno we włóknach ruchowych, jak i czuciowych nerwów obwodowych oraz opisała znaczenie parametrów pomocniczych (rozszerzenia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym i badań obrazowych) w diagnostyce CIDP. W następnej kolejności Doktorantka przedstawiła aktualne wytyczne dotyczące terapii CIDP oraz zwróciła uwagę na pewne odrębności

występujące w leczeniu najmłodszych pacjentów oraz podkreśliła, że rokowanie po zastosowanym leczeniu jest dobre w tej grupie wiekowej.

Jako cele swojej pracy doktorskiej Lek. Małgorzatę Łukawska wskazała:

1. Analizę fenotypu klinicznego z uwzględnieniem występowania typowych i atypowych wariantów CIDP u dzieci oraz rozłożenia w tej grupie poszczególnych postaci choroby i dynamiki narastania procesu.
2. Analizę wyników badań elektroneurograficznych (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. Ocenę efektu zastosowanych opcji terapeutycznych CIDP u dzieci.

Pierwsza praca cyklu to opis przypadku zatytułowany *„Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci”*, w którym omówiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 4-letniej pacjentki z CIDP o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającym wieloletniej terapii skojarzonej. U dziewczynki wyjściowo rozpoznano „prawdopodobny zespół Guillaine-Barre’go” i włączono leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin (IVIg). Następnie na podstawie objawów, które rozwijały się przez ponad 2 miesiące, zmian wieloogniskowych we włóknach ruchowych i czuciowych o charakterze demielinizacyjnym stwierdzanych w ENG, rozszczepienia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym, istotnej i szybkiej poprawy po podaniu IVIg oraz występowania nawrotów objawów rozpoznano CIDP. Ze względu na występowanie kolejnych rzutów objawów do cyklicznego poddawania IVIg dołączono prednizon, a następnie azatioprynę. Szybka redukcja dawek nie była możliwa ze względu na powracanie objawów. Prezentowany przypadek ma duży walor edukacyjny. Potwierdza charakterystyczną dla CIDP szybką poprawę po zastosowaniu IVIg, która jest jednym z dodatkowych kryteriów tej choroby. Ponadto pokazuje, że ciężki nawrotowy przebieg CIDP jest wskazaniem do stosowania znacznie bardziej intensywnego leczenia.

Druga praca cyklu to artykuł oryginalny zatytułowany *„Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience”*, w którym przedstawiono retrospektywną analizę kliniczną, wyniki ENG oraz dokonano porównania z elektrofizjologicznymi kryteriami rozpoznania dziecięcej postaci CIDP opracowanymi przez Nevo i wsp. w 2002 roku i aktualnymi wówczas kryteriami CIDP EFNS/PNS z 2010 roku. Ponadto zanalizowano najczęściej stosowane w badanej grupie schematy leczenia oraz

omówiono ich skuteczność. Do badania włączono 37 dzieci w wieku 3,5–17 lat z ostatecznym rozpoznaniem CIDP. Jest to jedna z największych grup populacji dziecięcej chorujących na CIDP wśród niewielu wcześniej opublikowanych. W okresie obserwacji obejmującym od 10 do 222 miesięcy pacjenci otrzymywali:IVIg (62,2%), steroidy (59,5%),IVIg i steroidy (16,2%) oraz leki immunosupresyjne (32,4%), głównie azatioprynę, ale także metotreksat i rytuksymab. Jeden pacjent był leczony plazmaferezą. Całkowitą remisję uzyskano u 51,4% pacjentów. W przypadku pozostałych chorych obserwowano w większości resztkowe, przeważnie niewielkie, objawy. Uzyskane wyniki potwierdziły, że CIDP wieku dziecięcego jest podobna do przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w wieku dorosłym. Jednak może to być bardziej dynamiczne zaburzenie z nietypowymi objawami z powodu rozwoju układu autoimmunologicznego. CIDP może występować w swojej typowej postaci, ale nawet około 50% dzieci prezentuje nietypowy wariant, w tym dystalny, czysto ruchowy lub czysto czuciowy. Mogą pojawić się dodatkowe objawy towarzyszące, w tym ruchy mimowolne ruchy mięśni twarzy lub drżenie rąk. Ponadto manifestacja CIDP jest podobna do choroby Charcot-Marie-Tooth, co może prowadzić do błędnej diagnozy, zwłaszcza u bardzo młodych pacjentów. Przedstawiona przez Autorów pracy obserwacja chorych ze stabilną niepełnosprawnością (demyelinizacja współistniejąca ze zmianami aksonalnymi) po pierwszej poprawie po leczeniu podkreśla znaczenie wczesnego rozpoznania i prawidłowego leczenia CIDP.

Cykl publikacyjny zamyka **trzecia praca**, mająca charakter przeglądowy, zatytułowana „*Difficulties of CIDP Diagnosis*”. W artykule tym została przedstawiona krytyczna ocena wykonywanej standardowo diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej poszczególnych wariantów atypowych, których podział był zgodny z aktualnymi wówczas kryteriami CIDP EFNS/PNS z 2010 roku. Dodatkowo omówiono najważniejsze pułapki diagnostyczne, z jednej strony opóźniające postawienie właściwej diagnozy, a z drugiej strony prowadzące do stawiania nadrozpoznań CIDP. Ponadto zwrócono uwagę na algorytm terapeutyczny oraz znaczenie, również diagnostyczne, obiektywnej oceny odpowiedzi na zastosowane leczenieIVIg.

W podsumowaniu Kandydatka przestawiła i krytycznie zinterpretowała - w sposób wskazujący na Jej szeroką wiedzę teoretyczną i doświadczenie kliniczne w zakresie CIDP - uzyskane wyniki w pracy oryginalnej, a także powiązała je z obrazem klinicznym, procesem diagnostycznym oraz terapią opisaną w pierwszym artykule 4 letniej pacjentki. Następnie sformułowała wnioski odpowiadające założonym celom, które jednocześnie podkreślają specyfikę CIDP charakterystyczną dla dzieci. Ponadto wskazują kierunki diagnostyki różnicowej oraz znaczenie kryteriów elektrofizjologicznych opracowanych przez Nevo i wsp. w 2002 roku w diagnostyce pediatrycznej postaci CIDP oraz sugerują, że w przypadkuIVIg (aktualnie najczęściej wybieranej terapii pierwszego rzutu) u niektórych pediatrycznych pacjentów dawki podtrzymująceIVIg muszą być wyższe niż standardowe. Natomiast redukcja dawek powinna być stopniowa z zachowaniem stałych odstępów czasu między kolejnymi

wlewami. Sugerują także konieczność wieloletniej terapii skojarzonej pozwalającej na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego w przypadku CIDP o ciężkim przebiegu.

Przedstawiona do oceny dysertacja spełnia wszystkie ustawowe warunki stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora. Wysoki udział procentowy Lek. Małgorzaty Łukawskiej w publikacjach wchodzących w skład pracy doktorskiej potwierdza Jej istotną rolę w ich powstaniu.

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, a potknięcie „rokowanie w pediatricznym CIDP” zamiast „rokowanie w pediatricznej CIDP” (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna), nie zmienia mojej pozytywnej oceny.

W podsumowaniu chciałabym podkreślić, że poszczególne rozdziały dysertacji zostały opracowane z odpowiednią starannością i właściwymi odnośnikami literaturowymi, a stosowane przez Doktorantkę metody odpowiednio dobrane i wykorzystane do osiągnięcia zdefiniowanych w pracy doktorskiej celów. Zaprezentowane w rozprawie wyniki są spójne i logicznie zestawione z krytyczną oceną wykonywanej standardowo diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej przedstawioną w pracy przeglądowej. Natomiast całość przedłożonej dysertacji wskazuje na dużą wiedzę teoretyczną oraz doświadczenie w zakresie diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, a także zawiera cenne wskazówki istotne dla codziennej praktyki klinicznej.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. „*Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci*” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Lek. Małgorzaty Łukawską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Agata Gajos