

Ocena rozprawy doktorskiej Pani magister Eweliny Wolańskiej

Tytuł rozprawy: *Analiza genotypu i fenotypu dzieci z zespołem CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin*

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani magister Eweliny Wolańskiej została przygotowana pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Roberta Śmigła (promotor) w Katedrze Pediatrii, Zakładzie Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Autorka jako cele swojej pracy badawczej wyznaczyła analizę genotypową oraz fenotypową pacjentów z zespołem CHARGE oraz ocenę jakości życia ich rodzin. Rzadki, genetycznie uwarunkowany zespół CHARGE stanowi przykład choroby charakteryzującej się obecnością mnogich wad rozwojowych oraz cech opóźnienia rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawności intelektualnej. Prawdopodobnie, u podłoża problemów neurorozwojowych dzieci z CHARGE znajduje się dysfunkcja sensoryczna połączona z zaburzeniami narządu równowagi, co z kolei jest wynikiem patologii nerwów czaszkowych. Szczegółowa charakterystyka zespołu może zatem stanowić klucz do właściwego postępowania terapeutycznego wraz z zaangażowaniem odpowiednich specjalistów.

Biorąc pod uwagę fakt, że Katedra Pediatrii, Zakład Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu posiada największą w Polsce wiedzę i doświadczenie w dziedzinie diagnostyki i postępowania w zespołach genetycznie uwarunkowanych, a także oceniając znaczący, udokumentowany publikacjami, dorobek naukowy Doktorantki, dotyczący m.in. szczegółowej charakterystyki wybranych chorób rzadkich, wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za słuszny i bardzo pożyteczny z punktu naukowego jak i praktycznego. Szczególną wartość badań podjętych przez Panią magister Ewelinę Wolańską dostrzegam w tym, że nie jest ona lekarzem lecz fizjoterapeutą. Nie jest bowiem tajemnicą, że ten, kto często widzi dziecko z chorobą genetycznie uwarunkowaną i często pełni nad nim opiekę podejmując różne praktyczne działania lecznicze, ma szansę osiągnąć sukces terapeutyczny. To nie lekarze lecz inni terapeuci pełnią zatem zasadniczą rolę w opiece. W tym kontekście, tym bardziej doceniam aspekt oceny jakości życia rodzin dzieci z zespołem CHARGE jako temat podjęty przez Doktorantkę.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja ma typowy dla rozpraw doktorskich układ redakcyjny. Zawiera 90 stron maszynopisu (w tym wykaz publikacji, dorobek naukowy oraz życiorys Doktorantki, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis treści, spis skrótów oraz 81 stron tekstu pracy, włączając w to bibliografię i spis tabel/wykresów/zdjęć). Pracę cechuje podział na obszerny wstęp, opis opieki holistycznej, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski oraz spis tabel i rycin. W pracy umieszczono 50 tabel, 6 wykresów i 2 zdjęcia oraz 81 pozycji piśmiennictwa.

Dysertację otwiera Wstęp zawierający znakomite przybliżenie tematu począwszy od definicji i opisu wrodzonych wad rozwojowych, przez choroby rzadkie, po szczegółową charakterystykę zespołu CHARGE na podstawie doniesień literaturowych. Osobiście, jako pierwszą pracę przybliżającą podłoże molekularne zespołu CHARGE zacytowałbym tu Lisenkę Vissers [Vissers i wsp., 2004]. Nieco większy nacisk położyłbym w tej części na zaburzenia sensoryczne, m.in. dysfunkcję narządu wzroku, jako prawdopodobnie jedną z głównych przyczyn (choć nie jedyną) opóźnienia rozwoju w populacji dzieci z CHARGE. Warto także pamiętać, że wg aktualnych zaleceń podstawowym wskazaniem do badania echokardiograficznego płodu jest wysokie ryzyko aberracji wyliczone z testu złożonego I trymestru.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje rozdział o Holistycznej opiece nad osobą z zespołem CHARGE. Widoczne jest tu wyraźne ukierunkowanie Doktorantki, właściwie od początku kariery zawodowej, na ocenę rozwojową dziecka oraz opiekę terapeutyczną. Otwartym pozostaje pytanie, kto tego typu wielospecjalistyczną lekarską i pozalekarską opiekę holistyczną powinien koordynować. Właściwie podkreślono znaczenie wsparcia instytucjonalnego w terapii.

W rozdziale Cel pracy Doktorantka zwięźle zdefiniowała trzy podstawowe cele szczegółowe, w tym analizę fenotypu, genotypu oraz jakości życia rodzin chorych dzieci.

W pierwszej części tego rozdziału przedstawiono metodykę badania na dość liczbnym materiale 29 pacjentów z chorobą. Obiektywność uzyskanych wyników zapewnia wykorzystanie kwestionariusza PedsQL 2.0 oraz dobór odpowiednich narzędzi statystycznych. Ciekawym wyborem Doktorantki w kontekście oceny jakości życia rodzin jest Kwestionariusz Dobranego (niekoniecznie „Dobrego” jak później w tekście) Małżeństwa wersja 2 (KDM-2).

Drugą i najobszerniejszą część rozprawy obejmuje szczegółowy opis Wyników.

W ramach opisu fenotypu CHARGE, szczególnie interesujące, w moim rozumieniu, są dane dotyczące okresu okołourodzeniowego i adaptacyjnego. Średnia liczba dni hospitalizacji wynosiła 71, zaś mediana 31. Warto zauważyć, że dla rozkładów zawierających skrajne dane, jak to się dzieje w opisach fenotypów zespołów genetycznie uwarunkowanych, lepiej posługiwać się medianami niż wartościami średnimi, choć obie uzyskane dla CHARGE liczby robią wrażenie. Zmuszają także do zadania sobie pytania dlaczego hospitalizacje były tak długie i jak można wpłynąć na redukcję osobodni. Tak czy inaczej, dane przedstawione przez Doktorantkę obejmują szeroki zakres cech fenotypowych.

Tabele 10 i 11 zawierają dane genotypowe i fenotypowe. Niewątpliwie, Doktorantka stanęła tu przed trudnym zadaniem, ponieważ większość głównych cech klinicznych zespołu wydaje się występować niezależnie od rodzaju mutacji, co utrudnia ewentualne korelacje genotypowo-fenotypowe. W innych zespołach genetycznie uwarunkowanych uwzględnianych w diagnostyce różnicowej CHARGE, np. w zespole kabuki, podejmowane są próby takich korelacji w zależności od rodzaju mutacji (zmiany sensu vs utraty sensu). Ciekawym wątkiem

w CHARGE mogłoby być wyróżnienie mutacji skracających obejmujących pozycje argininowe (co najmniej 10/29 pacjentów w badanej grupie).

W kolejnych Tabelach Doktorantka przedstawiła najczęstsze problemy okulistyczne, kardiologiczne, laryngologiczne, endokrynologiczne, gastroenterologiczne oraz infekcyjne u dzieci z rozpoznaniem CHARGE. Jest to wiedza przydatna z punktu praktycznego, gdyż pozwala ukierunkować opiekę wyróżniając konkretne specjalności nielekarskie, np. optometrystę/ortoptystę.

Dane socjodemograficzne pozwoliły z kolei na uzyskanie wiedzy o akceptacji choroby przez rodziców, przekazanie ewentualnej informacji zwrotnej terapeutom, że prowadzone leczenie przynosi efekty (70% rodziców wypowiedziało się w ten sposób w ankiecie), oraz że źródłem wiedzy o chorobie są najczęściej Internet (93%) oraz inni rodzice (72%). Może zatem w sytuacji braku kadry specjalistycznej należałoby położyć większy nacisk na pozyskiwanie wśród samych rodziców przyszłych nauczycieli i krzewicieli wiedzy o chorobie.

Podjęte przez Doktorantkę porównania poszczególnych problemów medycznych z KDM-2 i PedsQL nie wykazały istotnych statystycznie różnic z wyjątkiem niektórych problemów okulistycznych, laryngologicznych i z zakresu wad układu moczowo-płciowego. Podobnie, w analizach regresji jednoczynnikowej nie stwierdzono wpływu zmiennych klinicznych na wynik KDM-2.

W ramach szerokiej Dyskusji Doktorantka w udany sposób przybliżyła dane literaturowe w kontekście uzyskanych wyników oceny genotypowo/fenotypowej. Tak przedstawiona Dyskusja ma wartość praktyczną, ponieważ zwraca uwagę na najczęstsze problemy medyczne występujące w przebiegu historii naturalnej choroby. Bardzo mocną stroną tej części jest analiza jakości życia rodzin CHARGE. Podkreślono tu kluczową rolę lekarza rodzinnego oraz specjalisty genetyki klinicznej w rozpoznaniu choroby i koordynacji postępowania terapeutycznego, a także opisano poziom akceptacji chorego dziecka w rodzinie. Jakość życia wg Doktorantki nie wiąże się z poziomem wykształcenia, co nie musi moim zdaniem budzić zdziwienia. Z kolei, wynik oceny KDM-2 jednoznacznie rzeczywiście wskazuje na potrzebę szerokiego wsparcia instytucjonalnego rodzin CHARGE.

W ostatniej części Wnioski Doktorantka przedstawia dziesięć głównych wniosków z przeprowadzonej pracy. Na szczególną uwagę zasługuje tu umieszczenie choroby w szerszym kontekście opieki holistycznej oraz w odniesieniu do różnych aspektów funkcjonowania rodziny. Podkreślono tu m.in. kwestię akceptacji choroby, rezygnacji z pracy zawodowej rodziców oraz wpływu fenotypu na jakość życia. Wniosek z punktu 5 zinterpretowałem jako ukryte i zasadne pytanie o to, dlaczego w niskorostościach syndromicznych rzadko podejmuje się próby diagnostyki somatotropinowej niedoczynności przysadki i ewentualnie leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu.

Wnioski z pracy przeprowadzone są w sposób poprawny i odnoszą się do uzyskanych wyników.

Uzyskane wyniki Doktorantka omówiła w odniesieniu do szerokiego, trafnie dobranego piśmiennictwa, obejmującego łącznie 81 pozycji. Praca została napisana dobrą polszczyzną, z niezwykle dbałością o szczegóły. Cechuje ją poprawność stylistyczna, składniowa, ortograficzna i interpunkcyjna, co sprawia, że czyta się ją z dużą przyjemnością. W całej pracy znalazłem jedynie kilka drobnych błędów (np. „półkoliste” zamiast „półksiężycowate” lub „SNV” zamiast „SNP”). Tekst pracy uzupełniają i wzbogacają czytelne ryciny oraz tabele. Sposób redakcji tekstu, tabel i rycin uważam za wzorowy.

Na zakończenie recenzji chciałbym wyraźnie podkreślić, że rozprawę doktorską Pani magister oceniam bardzo wysoko. Uzyskane w toku realizacji pracy rezultaty mają istotne znaczenie dla nauki, a w dalszej perspektywie także dla praktyki klinicznej.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani magister Eweliny Wolańskiej spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora i zwracam się do Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani magister Eweliny Wolańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 18.11.2024

Dr hab. n. med. Krzysztof Szczaluba

Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa

tel. 22 572 06 95

email: krzysztof.szczaluba@wum.edu.pl lub krzysztof.szczaluba@gmail.com