

Łódź, dnia 16.07.2018 r.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba
Kierownik II Katedry Dermatologii
i Kliniki Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź

Ocena

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Magdaleny Putra-Szczepaniak

pt. „Wpływ czynników środowiskowych i immunologicznych na przebieg choroby oraz jakość życia chorych na krostkowicę dłoni i stóp”

Krostkowica dłoni i stóp (PPP *pustulosis palmoplantaris*) jest przewlekłą, nawrotową chorobą. W przebiegu schorzenia powstają krosty na podłożu rumieniowo-naciekowym, lokalizujące się na powierzchniach dłoniowych i podeszwowych. Ze względu na lokalizację zmian, pacjenci mają trudności w wykonywaniu codziennych czynności, a choroba znacząco wpływa na jakość ich życia. Istnieją kontrowersje dotyczące etiopatogenezy i możliwych czynników wpływających na przebieg choroby.

Krostkowica dłoni i stóp jest klasyfikowana przez niektórych badaczy jako odmiana łuszczycy krostkowej. W ostatnim czasie łuszczycy jest zaliczana do chorób zapalnych i obserwuje się jej związek z zespołem metabolicznym. Jak dotąd nie badano związku PPP z tym zespołem. Krostkowica dłoni i stóp jest także jednym z objawów w zespołach chorobowych przebiegających z bólem stawów, takich jak reaktywne zapalenie stawów, zespół SAPHO. Czynnikiem przyczynowym reaktywnego zapalenia stawów jest infekcja *Chlamydia trachomatis*. Wysunięto pogląd, że infekcja tym patogenem może być również przyczyną izolowanej krostkowicy dłoni i stóp. Nieliczne doniesienia wskazują na to,

że palenie papierosów i alergia kontaktowa mogą wywołać lub nasilić objawy PPP. Podłoże immunologiczne choroby nie zostało dotychczas wyjaśnione. Badania immunologiczne wskazują na pewne podobieństwa do łuszczycy, ale zwraca się uwagę na znaczące różnice.

W ostatnim czasie wysunięto pogląd wskazujący na to, że w przebiegu łuszczycy, białka antybakteryjne psoriazyna i koebneryzyna, wydzielane w trakcie niespecyficznego reakcji immunologicznych, odgrywają rolę w powstawaniu zmian chorobowych. W łuszczycowych zmianach skórnych i w surowicy chorych na łuszczycę białka te wykazują wysoką ekspresję. Ich podwyższony poziom prowadzi do nieprawidłowego różnicowania się komórek naskórka i rozwoju stanu zapalnego. W PPP jak dotąd nie oznaczano poziomu tych czynników i nie określono ich roli w patogenezie schorzenia.

Celem podjętych przez Doktorantkę badań była próba określenia, które czynniki środowiskowe, immunologiczne, współistniejące schorzenia, przyjmowane leki, mogą wpływać na wystąpienie i przebieg choroby. Doktorantka podjęła się również oceny jakości życia chorych. Uważam temat rozprawy doktorskiej za trafny, doskonale wpisujący się w aktualny nurt współczesnych badań dotyczących tej ciągle nie poznanej do końca choroby.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyny Magdaleny Putra-Szczepaniak obejmuje 128 stron manuskryptu, w tym 44 zestawień tabelarycznych, 8 starannie wykonanych rycin i 141 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej: zawiera wykaz skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, omówienie, wnioski oraz streszczenie i piśmiennictwo.

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów poprzedzonych spisem treści i wykazem skrótów. W rozdziale pierwszym, w oparciu o dane z najnowszego piśmiennictwa, Doktorantka w sposób przejrzysty i zwięzły omawia epidemiologię, obraz kliniczny i histologiczny krostkowicy dłoni i stóp. W rozdziale drugim bardzo wyczerpująco omawia etiopatogenezę PPP, poświęcając szczególną uwagę białkom antybakteryjnym i ich roli w procesach zapalnych. W dalszej części dokonuje przeglądu piśmiennictwa na temat możliwych przyczyn środowiskowych i infekcyjnych, mogących mieć wpływ na występowanie i przebieg choroby. Uważam, że wstęp, napisany zwięźle i przejrzysto, jest doskonałym wprowadzeniem do podjętej tematyki badań i logicznym uzasadnieniem projektu.

Założenia i cele pracy zostały jasno przedstawione, a następnie konsekwentnie realizowane. Doktorantka postanowiła ocenić nasilenie zmian skórnych w przebiegu PPP w zależności od wieku, płci pacjentów, współwystępowania zmian łuszczycowych oraz czynników środowiskowych takich jak: palenie papierosów, współwystępowanie

nadwrażliwości kontaktowej; infekcyjnych takich jak: zakażenia *Chlamydia trachomatis*, nosicielstwa *Staphylococcus aureus*; przyjmowania leków z powodu schorzeń współwystępujących, współwystępowania zespołu matabolicznego, chorób tarczycy oraz dolegliwości bólowych stawów. Doktorantka postawiła sobie również za cel ocenę jakości życia chorych. W mojej ocenie szczególnie wartościowym założeniem, jakie wyznaczyła w pracy Doktorantka, było zbadanie poziomu białek antybakteryjnych: psoriazyny i koebneryzyny w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp, porównanie z poziomem tych białek w surowicy osób zdrowych oraz zbadanie zależności pomiędzy poziomem psoriazyny i koebneryzyny a nasileniem zmian skórnych w przebiegu PPP. Badania takie jak dotąd nie były wykonywane.

Badaniami objęto 51 pacjentów, 40 kobiet i 11 mężczyzn w wieku od 20 do 77 lat chorujących na krostkowicę dłoni i stóp. Grupę kontrolną, która służyła do porównania stężenia psoriazyny i koebneryzyny w surowicy krwi z grupą badaną, stanowiło 37 osób zdrowych. Zmiany skórne oceniono przy pomocy wskaźnika ppPASI. Brano pod uwagę: rumień, złuszczenie, ilość krost oraz zajmowaną powierzchnię dłoni i stóp. Pacjentów podzielono na trzy grupy ze względu na nasilenie zmian skórnych. Wywiad chorobowy dotyczył: czasu trwania choroby, schorzeń współistniejących, przyjmowanych leków, palenia papierosów, dolegliwości ze strony układu: kostno-stawowego i moczowo-płciowego. Wykonano szereg badań laboratoryjnych. W celu zbadania nadwrażliwości kontaktowej wykonano testy płatkowe TRUE TEST. Obecność *Ch. trachomatis* w cewce moczowej i *S. aureus* w przedsionku nosa wykrywano metodą immunfluorescencji. Zespół metaboliczny rozpoznawano zgodnie z kryteriami IDF z 2009r. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza DLQI. Stężenia białek antybakteryjnych: psoriazyny i koebneryzyny w surowicy krwi określono metodą ELISA.

Dobór materiału badawczego i metody badań zastosowane przez Doktorantkę są metodami całkowicie akceptowalnymi i dobrze dobranymi do postawionych zadań badawczych. Autorka bardzo dokładnie opisała wszystkie zastosowane procedury laboratoryjne, co nie budzi żadnych zastrzeżeń. Doktorantka wykazała dużą dojrzałość naukową w przeprowadzeniu analizy danych i omówieniu uzyskanych wyników. Dzięki temu Doktorantce udało się zrealizować zamierzony cel badań.

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

W rozdziale Wyniki badań Doktorantka wykazała silny związek pomiędzy nasileniem zmian skórnych w przebiegu krostkowicy dłoni i stóp a paleniem papierosów. Obserwowała

zwiększenie nasilenia choroby w zależności od ilości wypalanych papierosów i czasu trwania nałogu. Taką zależność potwierdzają również doniesienia literaturowe. Z uwagi na częste podkreślanie w literaturze związku pomiędzy łuszczycą zwykłą, a zespołem metabolicznym, bardzo trafne, w mojej ocenie, było podjęcie przez Doktorantkę próby oceny takiej zależności u chorych na krostkowicę dłoni i stóp. W badaniu rozpoznano zespół metaboliczny aż u 53% chorych, u których ponadto obserwowano większe nasilenie zmian skórnych w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń metabolicznych. Doktorantka wykazała także, że nadwrażliwość kontaktowa występuje u znacznego odsetka pacjentów z PPP, jednak nie wpływa ona na nasilenie zmian skórnych w przebiegu tego schorzenia. Ciekawym spostrzeżeniem było także to, że chorzy, którzy przyjmowali leki z grupy β -blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) prezentowali większe nasilenie, natomiast przyjmujący lek przeciwpalny ibuprofen mniejsze nasilenie zmian skórnych w przebiegu PPP. Natomiast wiek, płeć badanych, współwystępowanie zmiany o charakterze łuszczycy zwykłej, bólów stawów, chorób tarczycy, obecność czynników infekcyjnych takich jak: zakażenie cewki moczowej przez *Chlamydia trachomatis* i nosicielstwo *Staphylococcus aureus* w przedsionku nosa, na podstawie obserwacji doktorantki wydają się nie mieć wpływu na nasilenie zmian skórnych krostkowicy. Powyższe spostrzeżenia są niezwykle cenne w odniesieniu do codziennej praktyki lekarza dermatologa.

Wykorzystując kwestionariusz DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) Doktorantka oceniła jakość życia pacjentów i wykazała znaczny niekorzystny wpływ choroby na życie codzienne.

Doktorantka uzyskała ciekawe wyniki badając poziom psoriazyny i koebneryzyny, białek należących do grupy S100 peptydów antybakteryjnych w surowicy krwi. Po raz pierwszy białka te zostały zidentyfikowane w łuszczycowych zmianach skórnych, natomiast jak dotąd nie była badana ich rola w krostkowicy dłoni i stóp. W swojej pracy Doktorantka wykazała wyższy poziom psoriazyny i koebneryzyny w surowicy krwi chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwacja taka może wskazywać na to, że długo trwająca aktywacja procesów immunologicznych, także reakcji nieswoistej odporności wrodzonej, do których należy pobudzenie i sekrecja białek antybakteryjnych S100 pod wpływem bytujących w ustroju bakterii, może sprzyjać powstawaniu skórnych zmian zapalnych w przebiegu PPP. Taki pogląd może potwierdzać obserwowany przez Doktorantkę wyższy poziom koebneryzyny w surowicy krwi pacjentów z PPP, u których stwierdzono kolonizację *Staphylococcus aureus* w przedsionku nosa w porównaniu z pozostałymi chorymi.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania stanowią istotny element szeroko zakrojonych, niezwykle cennych badań dotyczących wpływu czynników środowiskowych, infekcyjnych i immunologicznych na przebieg krostkowicy dłoni i stóp. Otrzymane wyniki, zostały opracowane starannie i sumiennie, stały się podstawą do sformułowania szczegółowych wniosków. Dokonane analizy, przedstawienie graficzne w postaci tabel i rycin, umożliwiają czytelnikowi zrozumienie podstawowych przesłanek pracy doktorskiej. Skorelowanie nasilenia zmian skórnych w przebiegu krostkowicy dłoni i stóp z wieloma parametrami klinicznymi, świadczy o dużej wnikliwości badawczej doktorantki. Wyniki stanowią bardzo wartościową część ocenianej rozprawy.

Dyskusja jest bardzo obszerna, szczegółowa, dobrze przeprowadzona, podejmuje szereg aspektów zagadnienia. Doktorantka skupia się tu przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z przeprowadzonych badań i konfrontuje je z danymi uzyskanymi przez innych autorów. Potrafi swobodnie poruszać się wśród innych literaturowych doniesień. Omówienie jest wyczerpujące, dowodzi dużej dojrzałości naukowej lekarz medycyny Magdaleny Putra-Szczepaniak.

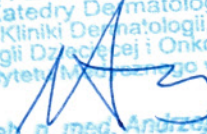
Całość rozprawy jest podsumowana aż jedenastoma logicznymi, uważnie przemyślanymi wnioskami, które wynikają z rezultatów przeprowadzonych badań i są merytorycznie uzasadnione. Stanowią precyzyjną odpowiedź na cele rozprawy. Pracę zamykają streszczenia w języku polskim i angielskim zawierające wymagane części i przedstawiające najważniejsze wyniki.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate, składa się ze 141 pozycji, trafnie wyselekcjonowanych w odniesieniu do własnego materiału. Doktorantka wykorzystała najnowsze prace anglojęzyczne, ale co warte podkreślenia, zamieściła także liczne piśmiennictwo polskich autorów.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedstawiona do oceny rozprawa, stanowiąca oryginalne osiągnięcie naukowe, została oparta na badaniu dobrze zaplanowanym, starannie wykonanym i przeprowadzonym w oparciu o nowoczesne metody badawcze. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki stanowią wstęp do dalszych badań. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu widzenia praktyki lekarskiej, jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono w sposób wzorowy. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą, umiejętnością planowania badań, wykazała, że potrafi swobodnie korzystać z nowoczesnych technik laboratoryjnych oraz właściwie wyciągać wnioski. Pracę cechuje wyjątkowa staranność, rzetelność, konsekwencja i dokładna realizacja wytyczonych celów.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarz medycyny Magdaleny Putra-Szczepaniak bardzo wysoko. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Putra-Szczepaniak pt. „Wpływ czynników środowiskowych i immunologicznych na przebieg choroby oraz jakość życia chorych na krostkowicę dłoni i stóp” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz medycyny Magdaleny Putra-Szczepaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
II Katedry Dermatologii
i Kliniki Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba