

Recenzja

pracy pt. „Kwalifikacja pacjentów pediatrycznych do diagnostyki pierwotnych niedoborów odporności z użyciem aplikacji mobilnej na telefony komórkowe” w przewodzie doktorskim Pani lek. Magdaleny Anny Prościak

Przedmiotem ciekawej i bardzo potrzebnej pracy doktorskiej Pani lek. Magdaleny Anny Prościak było opracowanie nowoczesnego narzędzia kwalifikującego pacjentów pediatrycznych podejrzewanych o zaburzenia odporności do diagnostyki immunologicznej.

Mija już prawie 70 lat od momentu, kiedy Ogden Carr Bruton opublikował dwie pierwsze prace opisujące pacjentów z hipogammaglobulinemią (*Bruton O.C.: Agammaglobulinemia Pediatrics 1952, 9(6), Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. AMA Am J Dis Child 1952, 84(5)*). To właśnie od tamtej pory datuje się początkowo bardzo powolne, mozolne odkrywanie mechanizmów rządzących układem odporności, deficytów ilościowych i jakościowych w obrębie poszczególnych jego składowych, a także implikacji klinicznych występujących u dzieci i dorosłych obciążonych wadami układu immunologicznego. Kolejne dekady to dziesiątki wciąż nowo odkrytych, opisanych, scharakteryzowanych pierwotnych niedoborów odporności (PNO). To także okres pierwszych prób ich uszeregowania, podziału na grupy podobnych klinicznie. Pod koniec lat pięćdziesiątych pojawiły się na przykład pierwsze opisy niedoboru odporności związanego z zaburzeniem mechanizmów naprawczych DNA w organizmie nazwanego ze względu na różnorodność objawów klinicznych zespołem ataksja – teleangiektazja - AT (*Boder E., Sedwick R.P.: Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. Pediatrics. 1958 Apr;21(4):526-54*). Po odkryciu kolejnych pierwotnych niedoborów odporności o podobnych cechach fenotypowych i podobnym patomechanizmie zaburzeń, m.in. opisanego w 1981 roku zespołu Nijmegen - NBS (*Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, van Munster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD.: A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. Acta Paediatr Scand. 1981 Jul;70(4):557-64.*) wyodrębniono je spośród innych i utworzono grupę zespołów nadmiernej łamliwości chromosomów. Jednostki chorobowe z tej grupy PNO charakteryzują się nadwrażliwością na promieniowanie jonizujące, zwiększonym ryzykiem występowania chorób nowotworowych, progresywnie postępującymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego i zwiększoną podatnością na złamania podwójnej nici DNA. Podobnych fenotypowo grup pierwotnych niedoborów odporności wyodrębniono jeszcze kilka, co ostatecznie zaowocowało stworzeniem klasyfikacji PNO opartej na występowaniu cech fenotypowych i wskaźników laboratoryjnych.

Pasjonująca historia odkryć tej grupy niedoborów odporności, patomechanizm ich powstania, cechy kliniczne umieszczone we wstępie pracy są jedynie początkiem rozważań pozwalających na skonstruowanie bardzo ambitnego celu pracy, a następnie przeprowadzenia analizy zgromadzonego materiału naukowego.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej. Obejmuje wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, dyskusję, streszczenie po polsku i po angielsku, oraz niezbędne dodatki jak spis tabel i rycin, niezwykle bogate i większości najnowsze piśmiennictwo (127 pozycji). Duże uznanie budzi szata graficzna rozprawy i dbałość o poprawność języka.

Wstęp

Zawiera najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu i w uporządkowany sposób wprowadza w zagadnienia będące osią rozprawy. W nowoczesny sposób scharakteryzowane są wybrane PNO, patomechanizmy doprowadzające do ich rozwoju, metody diagnostyczne pozwalające na ich rozpoznanie, możliwości leczenia i profilaktyki. W tym rozdziale doktorantka podkreśla rolę szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów i wskazuje na konieczność wysoce indywidualnego traktowania dzieci z PNO. Szczególną uwagę we wstępie pracy autorka poświęca danym

epidemiologicznym zachorowań na PNO, szeroko omawia kryteria diagnostyczne kwalifikujące pacjentów do dalszej diagnostyki immunologicznej. Nacisk położony na ten fragment wstępu jest w pełni uzasadniony, gdyż bezpośrednio koresponduje z celem pracy. Pewne błędy literowe w tekście są jedynie wyrazem ogromnego zaangażowania autorki w analizowany problem i całkowicie pozostają bez znaczenia dla ostatecznej oceny pracy.

Cel pracy

Został przedstawiony w sposób jasny i zwięzły. Cel badawczy, którego rozwiązania podjęła się autorka jest niezmiernie aktualny. W środowisku immunologów klinicznych zajmujących się pierwotnymi niedoborami odporności od kilku lat trwa wzmożona debata dotycząca opracowania nowych metod wyodrębniania pacjentów podejrzanych o niedobór odporności. Dotychczasowy model opierający się na opracowanych ponad 30 lat temu 10 sygnałach ostrzegawczych pierwotnych niedoborów odporności (JMF list, Jeffrey Model Foundation) nie wytrzymał próby czasu. W dobie stale wzrastającej liczby opisanych nowych pierwotnych niedoborów odporności ponad 20% pacjentów z tymi defektami pozostaje nierozpoznanych po zastosowaniu tego narzędzia diagnostycznego. Proponowane nowe sygnały alarmowe dotyczą objawów hematologicznych, alergicznych i autoimmunologicznych (Casanova J.L., Fieschi C., Zhang S.Y., Abel L.: *J Intern Med* 2008, 264: 115-127, O'Sullivan M.D., Cant A.J. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:588-594). W dobie niepewności co do kierunku, w którym pójdzie dalsza dyskusja zaproponowany przez autorkę cel pracy wydawał się bardzo ambitny i jednocześnie niósł pewne ryzyko zabrnięcia w ślepą uliczkę. Próba opracowania ankiety wraz z autorskim systemem punktacji do badania przesiewowego dzieci z PNO i stworzenie w oparciu o tą ankietę aplikacji mobilnej budzi ogromny szacunek.

Material i metody

Imponujący jest ogrom pracy wykonany przez autorkę na tak liczny materiał kliniczny. Liczba pacjentów objętych badaniem (500 osoby włączone do badania, w połowie dzieci bez zaburzeń i dzieci z dysfunkcjami układu odporności) stanowi bilans do pozazdrosczenia nawet dla autorów analiz wielośrodkowych. Bogactwo pacjentów pozwoliło doktorantce na swobodniejsze wnioskowanie, także statystyczne. Spośród zaproponowanych początkowo w ankiecie 26 pytań po odrzuceniu 6 z najrzadszymi odpowiedziami twierdzącymi pozostało 20 obejmujących najważniejsze cechy fenotypowe pacjentów z PNO. Zaproponowane w ankiecie przy zbieraniu wywiadu pytania nie tylko o dziesięć objawów ostrzegawczych, ale także o inne objawy określane jako nieinfekcyjne może stanowić przyczynek do dyskusji. Jestem w stanie obronić słuszność tego wyboru, gdyż proponowane dodatkowe objawy są sumą wszystkich postulatów zgłaszanych przez ośrodki immunologiczne wypracowujące nowy model diagnostyczny dla pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Autorka nie wartościuje poszczególnych objawów, przy pomocy testów statystycznych dokonuje poszukiwań istotnych statystycznie wartości granicznych wskazujących na wystąpienie PNO. Wymiernym efektem takiej analizy jest ukazujący się ostatecznie na monitorze telefonu komunikat o potrzebie dalszej diagnostyki pacjenta lub o dalszej obserwacji.

Wyniki

Na uwagę zasługują możliwości praktycznego wykorzystania aplikacji mobilnej do badania dzieci podejrzanych o występowanie PNO. Wobec wciąż niewielkiej wiedzy lekarzy „nie-immunologów” na temat tej grupy chorych, przy udowodnionych w tej pracy wysokich parametrach oceny diagnostycznej (czułość i swoistość) zaproponowanej ankiety może być ona doskonałym

narzędziem przesiewowym. Może się przyczynić do zwiększenia ilości rozpoznawanych pierwotnych niedoborów odporności. Ma to szczególne znaczenie w tej grupie pacjentów. U wielu z nich szybkie rozpoznanie niedoboru odporności i szybkie włączenie leczenia przyczynowego znacznie poprawia rokowanie. Warty podkreślenia jest fakt, że jak wskazują doniesienia ośrodków naukowych na świecie stworzenie „cyfrowego” narzędzia do badania przesiewowego pacjentów z podejrzeniem PNO stwarza w przyszłości możliwość jego juncji ze sztuczną inteligencją.

Dyskusja

Jest poprowadzona sprawnie i zwięźle. Poszczególne grupy wyników badań są skrupulatnie omówione i porównywane z doniesieniami innych autorów. Autorka nie unika w dyskusji wskazywania na słabe strony i ograniczenia pracy, które często są efektem krytycznego spojrzenia na efekty swoich badań. Świadczy to o szerokiej wiedzy, pracowitości i dociekliwości autorki. Konstrukcja tego fragmentu rozprawy uwieczniona jest podsumowaniem, a właściwie ustosunkowaniem się do wyznaczonego celu badawczego. Doktorantka słusznie wskazuje na większą przydatność diagnostyczną w rozpoznaniu pierwotnego niedoboru odporności listy dziesięciu objawów ostrzegawczych JMF uzupełnionej o choroby o podłożu autozapalnym, autoimmunologicznym i nowotworowym.

Piśmiennictwo

Jego zakres, dobór i wykorzystanie świadczą o doskonałym przygotowaniu merytorycznym autorki.

Wnioski

Zwięźle i trafne. Lakonicznie, ale w pełni wypełniają przestrzeń otwartą przez hipotezę badawczą.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Magdaleny Anny Prościak spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz 595 z późniejszymi zmianami) i kwalifikuje się, jako podstawa do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Rozprawa została wykonana poprawnie i starannie, wnosi nowe wartości do nauki, dowodzi posiadania wiedzy i pasji badawczej autorki. Mam zaszczyt prosić Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie lek. Magdalenie Annie Prościak tytułu doktora nauk medycznych oraz wnoszę o **wyróżnienie** rozprawy z powodu wyboru tematu trudnego, ale bardzo istotnego dla wiedzy o odporności, znakomitej, rzetelnej jego realizacji oraz bardzo dużych walorów praktycznych ocenianej pracy.

Jawostaw Pańnik

dr hab. n. med. Jarosław Pańnik
specjalista chorób dzieci
i immunologii klinicznej
ZUS 7714884