



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

tel. 85 7409 522, fax 85 7409 501

e-mail: lung@umb.edu.pl

Białystok, dnia 03.06.2019

Prof. dr hab. med. Robert M. Mróz

Kierownik II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Ewy Aleksandry Malinowskiej

**Pt. Obraz kliniczny sarkoidozy u chorych hospitalizowanych
w Klinice Pulmonologii
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego
w latach 2013-2017**

Promotor: **dr hab. n. med. Anna Doboszyńska, prof. UWM**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Anna Śliwińska**

Sarkoidoza, układowa choroba ziarniniakowa, opisana po raz pierwszy na początku XIX wieku, mimo, wielu hipotez i niezliczonej liczby badań w dalszym ciągu budzi wiele kontrowersji, przede wszystkim z powodu w dalszym ciągu nie ustalonej przyczyny choroby.

Należy do chorób rzadkich, ze współczynnikiem zapadalności nieprzekraczającym w Europie 40/100000 osób. Mimo, że w większości przypadków ulega samoistnej remisji, to w ok. 20 procentach zachorować wymaga długotrwałego leczenia steroidami kory nadnerczy, trwającym niejednokrotnie 60 i więcej miesięcy. To co wiemy o chorobie/zespole chorobowym to fakt, że w jej/jego przebieg zaangażowane są limfocyty, głównie TCD4+ i szereg innych składowych układu odpornościowego włącznie z humoralną jego częścią. Drugim jest tworzenie charakterystycznych układów komórkowych – ziarniniaków w zajętych narządach.

Choroba dotyczy głównie płuc, ale zajmować może wszystkie narządy i układy, nie wyłączając wzroku, gdzie w skrajnych przypadkach doprowadzić może do całkowitego zniszczenia gałki ocznej. Do podobnych nieodwracalnych zniszczeń może prowadzić w układzie nerwowym, narządzie ruchu; na skórze prowadzić może do masywnych zniekształceń i oszpeceń. W płucach, szczęśliwie w niewielkim odsetku, nieleczona, może prowadzić do głębokiego upośledzenia funkcji układu oddechowego. Związana z zaburzoną przemianą wapnia w ziarniniakach sarkoidalnych wapnica nerek prowadzi zazwyczaj do ich nieodwracalnego uszkodzenia.

Obraz chorobowy może imitować inne jednostki chorobowe takie jak Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, pozostałe choroby śródmiąższowe, gruźlicę, odczyny polekowe, choroby nowotworowe, dlatego wiedza na temat choroby pozwala nam uniknąć błędów diagnostycznych i zastosować odpowiednie leczenie.

Standardem jest potwierdzenie histopatologiczne ziarniniaków w narządach zajętych. W doborze metod diagnostycznych obowiązuje zasada od najmniejszej do największej inwazyjności. W Polsce, powszechnie dostępny EBUS-TBNA (wszystkie ośrodki torakochirurgiczne zostały weń wyposażone

przed ok 10 laty) nie powinno się wykonywać rutynowo mediastinoskopii, ograniczając ją do wybranych, trudnych diagnostycznie przypadków wymagających różnicowania głównie z chłoniakami. Transbronchialną (kleszczykową) i chirurgiczną biopsję płuca skutecznie wypiera dziś kriobiopsja, metoda mimo niewątpliwej inwazyjności bezpieczna i o bardzo wysokiej skuteczności diagnostycznej.

W leczeniu dominują steroidy kory nadnerczy, prednizon, metylprednizon, w drugim rzucie Metotrexat bądź Azatiopryna, Mykofenolan mofetylu i przeciwciała monoklonalne. Brak jest jasnych wytycznych odnośnie doboru powyższych leków, szczególnie w odniesieniu do kolejnych rzutów leczenia. Długotrwała steroidoterapia obarczona jest ryzykiem powikłań, które staramy się niwelować zasadą ustalania minimalnej dawki prowadzącej do regresji choroby, ale mimo tego, że na temat rodzaju leków i dawki inicjującej leczenie istnieje od dawna consensus, tak tempo i dynamika deeskalacji dawki w przebiegu leczenia w dalszym ciągu ustalana jest indywidualnie. Zmętnienie soczewki, cukrzyca posterydowa, otyłość, zmiany skórne to powikłania, które nie mogą przewyższać efektów leczenia sarkoidozy, dlatego też decyzja o podjęciu leczenia, w każdym przypadku przewlekłego, musi być poprzedzona głęboką analizą pod kątem zysku/straty, a efekty leczenia ściśle monitorowane.

W literaturze dominuje pogląd o zbawiennym wpływie tzw zespołu Loefgrena na tendencję do samoistnej remisji choroby, podatności na leczenie, skłonności do nawrotów.

Powyższe skłania do stwierdzenia, że problem podjęty przez lek. Ewę A. Malinowską jest oryginalny i aktualny, dowodzi też dużych możliwości natury badawczej.

Praca została prawidłowo zaplanowana i zrealizowana.

Na rozprawę składają się streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, wykaz fotografii, rycin i tabel, piśmiennictwo.

We wstępie Autorka szczegółowo omawia definicję sarkoidozy, rys historyczny, epidemiologię, etiologię i patogenezę choroby, jej obraz kliniczny, metody służące ocenie czynności płuc, metody obrazowe, różnicowanie, rokowanie i leczenie choroby.

Następnie Doktorantka przedstawia założenia i cel pracy, szczegółowo omawia grupę badaną, wymienia stosowane metody i przedstawia wyniki

Dyskusja, dowodzi dobrej znajomości tematu i więcej niż zadowalającej orientacji w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym analizowanego przez Doktorantkę tematu badawczego.

Moim zdaniem warto, jeszcze bardziej uwypuklić w przygotowywanej do druku publikacji wszystkie stwierdzone w pracy zależności w odniesieniu do występującego bądź nie rumienia guzowatego, chociaż sam zakres i staranność metodologiczna jest jej największą zaletą. Podkreśliłbym również obowiązującą zasadę doboru metod diagnostycznych pod kątem inwazyjności co w obecnej dobie powinno prawie całkowicie wyeliminować mediastinoskopię i biopsję chirurgiczną w tej grupie chorych.

Przedstawione wnioski stanowią jasną odpowiedź na założone cele.

Doktorantka stwierdziła, że:

1. W badanej grupie chorych na sarkoidozę nieznacznie przeważały kobiety. U większości chorych stwierdzono nadwagę lub otyłość, a także choroby współistniejące, z których najczęstszą było nadciśnienie tętnicze. Tylko niewielki odsetek chorych stanowili aktywni palacze papierosów.
2. Wystąpienie zespołu Loefgrena na początku choroby wiązało się z częstszą poprawą niektórych wyników badań czynnościowych (TL_{CO}, spirometrii) oraz normalizacją stężenia wapnia u chorych leczonych.
3. U 12,7 % chorych badanej grupy, statystycznie częściej u kobiet, wystąpiła całkowita remisja radiologiczna choroby. Mimo całkowitej regresji zmian w klatce piersiowej u części chorych utrzymywały się zaburzenia czynności płuc, w tym upośledzenie TL_{CO}.
4. Przebieg sarkoidozy u większości chorych był łagodny. Leczenia systemowego wymagało 16,5% chorych badanej grupy, najczęściej z powodu pogorszenia czynności płuc, częściej osoby z chorobami współistniejącymi, palące papierosy lub byli palacze. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym co do konieczności podjęcia leczenia było obniżenie FVC na początku choroby. Pogorszenie czynności płuc było najczęstszym wskazaniem do leczenia systemowego.
5. Badanie scyntygraficzne ⁶⁷Ga bardzo dobrze uwidacznia zmiany w stawach i kościach w przebiegu sarkoidozy. Może być również pomocne w ocenie zajęcia nerek i narządu wzroku. Jest jedynym dostępnym badaniem do oceny zmian w mięśniach szkieletowych. Scyntygrafia ⁶⁷Ga jest przydatna przede wszystkim w ocenie aktywności choroby w mięszu płuc i w węzłach chłonnych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz. 882 z późn.zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Ewy A. Malinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy „*summa cum laude*” ze względu na znakomity ich plan i zakres pracy.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Robert M. Mróz', written in a cursive style.

Prof. dr hab. med. Robert M. Mróz