Gdańsk, 30.06.2023

Prof. dr hab. Edyta Szurowska
II Zakład Radiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80 – 214 Gdańsk
tel/fax. +48 58 349 3680
e-mail: eszurowska@gumed.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Piotra Obtułowicza
pt. „Abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to deficiency of C1 inhibitor (rare disease). Diagnostic possibilities of imaging tests"
„Napady brzuszne u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym na tle niedoboru inhibitora C1 (choroba rzadka). Możliwości diagnostyczne badań obrazowych"
Promotor: prof. dr hab. Tadeusz J Popiela

Przedłożona do recenzji rozprawa dotyczy wykorzystania badań obrazowych w diagnostyce napadów brzusznych u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (*hereditary angioedema* - HAE). HAE jest chorobą rzadką, spowodowaną niedoborem C1-inhibitora, dziedziczoną w sposób autosomalnie dominujący. Obrzęk naczynioruchowy może dotyczyć różnych narządów i układów, a w ok. 70-80% wywołuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, imitując często „ostry brzuch". Znajomość symptomatologii brzusznej postaci HAE może ograniczyć liczbę niepotrzebnych interwencji u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Radiolog na dyżurze bierze aktywny udział w diagnostyce tej choroby, dlatego temat niniejszej rozprawy doktorskiej uważam za ważny i o wysokiej wartości dydaktycznej dla naszego środowiska.

Doktorant w swojej dysertacji ocenił nie tylko symptomatologię badań obrazowych, ale także dokonał ich korelacji z badaniami laboratoryjnymi i objawami klinicznymi. Cele badawcze rozprawy lek. Piotra Obtułowicza są dobrze dobrane, ambitne, ciekawe oraz istotne z klinicznego, praktycznego, edukacyjnego i naukowego punktu widzenia.

Składa się ze 59 stron, została podzielona na 6 rozdziałów i zawiera wstęp, wprowadzenie, cel, publikacje wchodzące w skład dysertacji, podsumowanie metodologii i materiałów, omówienie wyników, wnioski, spis piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim. Ponadto piśmiennictwo zawiera 63 pozycje, wśród których znajdują się 42 publikacje z ostatnich dziesięciu lat, co pozwala stwierdzić, że piśmiennictwo jest aktualne i zostało prawidłowo dobrane.

I. Wstęp

Wstęp rozprawy został napisany prawidłowo, wprowadza czytelnika w zagadnienia związane tematyką badawczą, ponadto zawiera odpowiednio dobrane odnośniki literaturowe. Doktorant w sposób zwięzły, ale przejrzysty i prawidłowy wyjaśnia istotę „bradykininowego obrzęku naczynioruchowego", jego przyczyny (mutacje w genie C1-INH-HAE), konsekwencje kliniczne i możliwości rozpoznania tej choroby.

II. Cel

Doktorant w sposób prawidłowy formułuje tezy badawcze, które rozwija w dalszej części dysertacji. Cele pracy to:

1) Retrospektywna analiza problemów diagnostycznych i leczniczych napadów brzusznych u 274 chorych (dorosłych i dzieci) z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym w przebiegu niedoboru C1-INH.
2) Ustalenie przydatności badań obrazowych (USG/CT) jamy brzusznej i miednicy w rozwiązywaniu problemów diagnostycznych napadów brzusznych u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym na tle niedoboru inhibitora C1.
3) Ocena przydatności badań obrazowych w monitorowaniu skuteczności leczenia napadu brzusznego u chorych z tym schorzeniem.
4) Ustalenie pomocniczej wartości w interpretacji zmian stwierdzonych w badaniach obrazowych jamy brzusznej w łączności z wywiadem i badaniem fizykalnym w rozpoznaniu przyczyn napadowych dolegliwości brzusznych u pacjentów z HAE.

III. Publikacje wchodzące w skład dysertacji

1) Obtulowicz, P.; Piotrowicz-Wojcik, K.; Dyga, W.; Stobiecki, M.; Popiela, T.; Obtulowicz, K., Bradykinin mediated gastrointestinal edema as a cause of abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor

deficiency. J Physiol Pharmacol 2022, 73, 253–260; 100 pkt MNiSW; 2,2 IF; czasopismo znajduje się na liście JCR (*Journal Citation Reports*)

Celem publikacji było ocena przydatności diagnostycznej badań obrazowych jamy brzusznej w rozpoznawaniu przyczyny napadów brzusznych u pacjentów z C1-INH-HAE oraz analiza odpowiedzi na leczenie tej choroby. W niniejszej pracy wykonano retrospektywną analizę wyzwań diagnostycznych i powikłań leczenia napadów brzusznych u chorych z C1-INH-HAE. Oceniono wartość przeprowadzonego wywiadu z chorymi, wyników badań laboratoryjnych, objawów prodromalnych i przebiegu napadów oraz wykonanych badań obrazowych. Wyniki potwierdziły napady brzuszne u 274 z 322 pacjentów (85%; 190 kobiet i 84 mężczyzn; wiek, 4-70 lat). W 49% przypadków objawy brzuszne były pierwszym i jedynym symptomem choroby. Oceniano także współwystępowanie innych objawów takich jak rumień brzeżny (45% przypadków), obrzęk podskórny (30%) i obrzęk gardła i krtani (10%). Na podstawie badań określono, że napad brzuszny trwa od 2 do 5 dni, a głównym objawem jest nawracający ostry ból i może być poprzedzony objawami prodromalnymi. W badaniach obrazowych jamy brzusznej często stwierdzano obfite wodobrzusze i ograniczony obrzęk ściany jelit. Pomimo wykonania diagnostyki obrazowej w 60 przypadkach (22%) przeprowadzono laparotomię zwiadowczą, która była niejednoznaczna u 48 pacjentów (80%). U chorych leczonych zachowawczo objawy ustępowały zwykle w ciągu 2 godzin od podania zalecanych w HAE leków (np. osoczowy C1-INH, rekombinowany C1-INH czy ikatybant). Odpowiedź na farmakoterapię była dodatkowym czynnikiem potwierdzającym bradykininowy obrzęk naczynioruchowy. Autorzy podkreślili, że nawracające ataki brzucha trwające kilka dni i ustępujące samoistnie były częstymi objawami C1-INH-HAE, a badania obrazowe w większości przypadków uwidoczniły obecność płynu w obrębie jamy brzusznej i przemijający obrzęk jelit. Znajomość objawów klinicznych i radiologicznych jest podstawą rozpoznania, popartego także włączeniem leczenia.

2) Obtułowicz, P.; Stobiecki, M.; Dyga, W.; Juchacz, A.; Popiela, T.; Obtułowicz, K., Abdominal and pelvic imaging in the diagnosis of acute abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency, Postepy Dermatol Alergol 2022, 39, 749–756; 70 pkt MNiSW

Celem pracy była analiza efektywności badań obrazowych (USG, TK) u pacjentów z C1-INH-HAE zarówno w czasie ataku brzusznego, jak i w remisji. W grupie badanej znalazło się 40 pacjentów z HAE o fenotypie I lub II. Pośród nich było 30 kobiet i 10 mężczyzn, a średni wiek pacjentów wynosił 39 lat. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano obniżone wartości stężenia i aktywności C1-INH. Pacjentów badano metodą USG w momencie wystąpienia objawów klinicznych, a także w okresach remisji. W 23 przypadkach wykonano również badanie tomografii komputerowej. Wykazano, że w badaniach USG i TK w czasie remisji obserwuje się zmniejszenie ilości wolnego płynu w jamie brzusznej oraz obrzęku jelit. Oprócz tego zidentyfikowano powiększenie węzłów chłonnych krezkowych. Na podstawie tych obserwacji stwierdzono, że monitorowanie chorych z napadami brzusznymi za pomocą badań obrazowych (USG/TK) ułatwia rozpoznanie ich przyczyny u pacjentów z podejrzeniem C1-INH-HAE.

3) Stobiecki, M.; Obtułowicz, P.; Porebski, G.; Dyga, W.; Czarnobilska, E.; Obtułowicz, K., Severe Abdominal HAE Attacks: An Analysis of 7 Cases, Arch Clin Med Case Rep 2019, 3, 527–533; 5 pkt. MEiN

Celem trzeciego, ostatniego artykułu wchodzącego w zakres osiągnięcia naukowego była ocena korelacji badań laboratoryjnych z badaniami obrazowymi przeprowadzona u 7 pacjentów z HAE, którzy wymagali hospitalizacji. Ciężkie napady objawiały się silnymi bólami brzucha, wzdęciami, osłabieniem, obfitym wolnym płynem w jamie otrzewnej, nudnościami/wymiotami lub biegunką. Pacjenci zgłaszali silne 2–3 dniowe napady bólu brzucha z występującym wodobrzuszem. Przed hospitalizacją wszyscy pacjenci w grupie badanej wykazywali podwyższoną leukocytozę, hematokryt, glukozę w surowicy, wysokie wartości D-dimerów i obniżoną wartość APTT. Pacjenci zostali zbadani za pomocą ultrasonografii, a 5-ciu z nich również metodą tomografii komputerowej. Badanie angio-TK miało na celu wykluczenie epizodów zakrzepowo-zatorowych i było wysoce przydatne w tym zakresie.

Pacjentów leczono wlewami koncentratu ludzkiego inhibitora C1, które powodowały ustąpienie objawów do 72 godzin od ich podania. Obserwowano także normalizację parametrów krwi (w tym stężenia D-dimerów w surowicy) oraz zmniejszanie ilości wolnego płynu w jamie brzusznej. Autorzy udowodnili, że badania laboratoryjne i USG korelują ze

sobą, a jako badania pierwszego wyboru podczas diagnostyki HAE proponują wykonanie oznaczenia wartości CRP i D-dimerów.

IV. Omówienie

Podsumowanie jest przegadane, Doktorant powtarza te same fakty kilkukrotnie. Brak tu syntetycznego podejścia do wyników, które są interesujące, ale zostały ujęte dość rozwlekle. Recenzentka poniżej przytacza podsumowanie w nieco bardziej skróconej wersji.

1) Wysoki odsetek chorych na HAE (85% chorych - 274 osoby) cierpiał na napady brzuszne, które występowały z częstością od 1 do 15 na rok. W momencie diagnostyki napadów prawie u połowy pacjentów był to pierwszy i jedyny objaw choroby, co utrudniało postawienie prawidłowej diagnozy.
2) Rozpoznanie HAE ułatwiały dodatkowe objawy jak np. rumień brzeżny, zewnętrzny obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani, a także wielogodzinne narastanie bólu czasem o zmiennej lokalizacji oraz spontaniczne, powolne ustępowanie objawów od 2-3 doby lub cofanie się objawów do kilku godzin po podaniu rekomendowanych w HAE leków.
3) Trudności diagnostyczne były przyczyną laparotomii zwiadowczej u ponad 20% chorych (58 osób), z czego w przeważającej większość przypadków (80%) laparotomia nie wyjaśniła przyczyny napadu brzusznego.
4) Przeprowadzona diagnostyka obrazowa podczas napadów brzusznych uwidoczniła obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej i odcinkowy obrzęk jelita cienkiego (USG) Poszerzenie diagnostyki o badanie tomografii komputerowej pozwoliło na zaobserwowanie powiększonych węzłów krezkowych oraz poziomów płynu w jelicie. Obrazowanie i monitorowanie chorych z napadami brzusznymi za pomocą USG i TK ułatwia rozpoznanie ich przyczyny.

V. Wnioski

Doktorant wysnuł następujące wnioski:

1) Analiza retrospektywna 322 chorych z HAE [...] wykazała obecność ostrych nawracających napadów brzusznych u ponad 85% badanych i każdorazowo

napady te stanowiły problem diagnostyczny. W 49% przypadków były one pierwszym, czasami jedynym objawem choroby. U 21% chorych były przyczyną niepotrzebnej laparotomii.

2) Analiza badań obrazowych (USG/CT) jamy brzusznej i miednicy wykonanych podczas napadu brzusznego u chorych z HAE wykazała [...] odcinkowy obrzęk jelit oraz obecność obfitego wolnego płynu w jamie otrzewnej, a także ich ustępowania wraz z dolegliwościami - co wskazuje na ich diagnostyczną wartość.
3) Wykazano istotną zależność zmian widocznych w badaniach obrazach z obrazem klinicznym pacjenta w trakcie ostrych objawów brzusznych pozwalającą na monitorowanie przebiegu napadu brzusznego, a także na ocenę skuteczności jego leczenia.
4) Wykazano, że w radiologicznej ocenie zmian obrazowych jamy brzusznej i miednicy (zwłaszcza USG) wykonanych w napadzie brzusznym u chorych z C1 INH HAE istotnie pomocne mogą być dane z wywiadu (potwierdzony u chorego niedobór C1 INH, obecność w wywiadzie nawracających kilkudniowych napadów brzusznych, zwłaszcza z samoistnym ustępowaniem wodobrzusza), a także obecność widocznego w badaniu fizykalnym towarzyszącego napadom brzusznym obrzęku naczynioruchowego tkanek zewnętrznych lub obecność ramienia brzeżnego.

Wnioski odpowiadają postawionym celom. Proponuję ich niewielkie przeredagowanie w celu zwiększenia ich przejrzystości.

VI. Podsumowanie Recenzenta

Rozprawa doktorska lek. Piotra Obtułowicza dotyczy choroby rzadkiej - wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*hereditary angioedema* - HAE), której obraz kliniczny, radiologiczny oraz diagnostyka laboratoryjna zostały szczegółowo omówione. Dysertacja została oparta na imponująco dużej grupie chorych (322 osoby). Metodologia pracy jest spójna, przejrzysta i dobrze zaplanowana. Pomimo retrospektywnego charakteru dysertacji z pewnością nie było łatwo zebrać danych obrazowych z oddziału ratunkowego, w związku z czym należy podkreślić znaczący nakład pracy Doktoranta zwłaszcza w zakresie pierwszej z cyklu publikacji (J Physiol Pharmacol, **2022**, *73*, 253–260). Przedstawiony cykl prac ma charakter wielodyscyplinarny, a korelacja obrazu klinicznego i radiologicznego odgrywa

istotną rolę przy rozpoznaniu tej jednostki chorobowej. Jako pracujący w szpitalu radiolog doceniam rozprawy doktorskie o dużym wpływie na naszą specjalność i codzienną praktykę kliniczną z krytycznym podejściem do przydatności badań obrazowych w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych i monitorowaniu leczenia. W pracy szczegółowo omówiono objawy radiologiczne USG i TK u chorych z HAE oraz konieczność wykonania badania w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów. Właściwe postępowanie diagnostyczne, ale przede wszystkim znajomość obrazu klinicznego i radiologicznego z właściwym umiejscowieniem wywiadu chorobowego u pacjentów z HAE może ograniczyć liczbę niecelowych laparotomii.

Całkowity współczynnik oddziaływania (IF) cyklu prac wynosi 2,2, a punktacja MEiN/MNiSW = 175. Doktorant jest pierwszym autorem w dwóch pierwszych publikacjach z cyklu oraz drugim w trzeciej pracy. Z załączonych oświadczeń współautorów wynika, że wkład Autora w publikacje stanowiące przedmiot rozprawy wynosi 50% w artykule pt. „Bradykinin mediated gastrointestinal edema as a cause of abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency" i 60% w publikacji pt. "Abdominal and pelvic imaging in the diagnosis of acute abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency". W trzeciej pracy pt. "Severe Abdominal HAE Attacks: An Analysis of 7 Cases" współautorzy zadeklarowali łączny wkład na poziomie 105%, ale ponieważ Kandydat jest drugim autorem, zakładam, że jego wkład jest większy niż 10%.

Mocne strony dysertacji:

1. Doktorant wykonał badania na bardzo dużej grupie badanej, co w przypadku choroby rzadkiej jest bardzo trudne i zasługuje na szczególne podkreślenie. Duża grupa badana podnosi i tak wysoką wartość naukową i merytoryczną cyklu publikacji.
2. Dysertacja ma istotne znaczenie edukacyjne zarówno dla radiologów, jak i innych lekarzy pracujących w systemie dyżurowym.
3. Prace prezentują wartość naukową w dziedzinie.
4. Dysertacja ma istotny wpływ na codzienna praktykę.
5. Doktorant rzetelnie zebrał dane obrazowe, kliniczne i laboratoryjne.

Uwagi:

1. W rozprawie znajdują się literówki i błędy interpunkcyjne oraz redakcyjne.

2. Podsumowanie badań jest przegadane i powinno być bardziej syntetyczne.
3. Proponuję nieco skrócić wnioski, aby nabrały większej przejrzystości.

Przedstawione uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiony cykl prac nie spełnia rekomendacji Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdyż łączna punktacja MEiN/MNiSW nie wynosi 200 i nie wszystkie czasopisma znajdują się na liście JCR. Zalecenia dostępne są na stronie internetowej UJ pod adresem https://radydyscyplin.cm-uj.krakow.pl/nauki-medyczne/przewody-doktorskie/kryteria/. Niemniej z powodu, że są to rekomendacje, a nie jednoznaczny wymóg oraz ze względu na wartość naukową i kliniczną pracy moja ocena jest pozytywna.

Oceniam **pozytywnie**, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym rozprawę doktorską lek. Piotra Obtułowicza pt. „Abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to deficiency of C1 inhibitor (rare disease). Diagnostic possibilities of imaging tests" („Napady brzuszne u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym na tle niedoboru inhibitora C1 (choroba rzadka). Możliwości diagnostyczne badań obrazowych"), która 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. 2016, poz. 882 z późn. zm.), zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie pracy i dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
II Zakładu Radiologii

prof. dr hab. med. Edyta Szurowska