

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski
Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 30.01.2025 r.

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lek. Michała Olejarza**

**p.t. „Ocena częstości występowania oraz znaczenia klinicznego
podwyższonego stężenia przeciwciał IgG4 u pacjentów z chorobą
Gravesa i Basedowa”**

**Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. med. Eweliny Szczepanek-Parulskiej**

Choroba Gravesa i Basedowa (ang. Graves' disease, GD) jest autoimmunizacyjną chorobą tarczycy, charakteryzującą się bardzo zróżnicowanym przebiegiem klinicznym, która najczęściej cechuje się nadczynnością tarczycy. Wśród potencjalnych powikłań GD szczególne znaczenie ma orbitopatia Gravesa (ang. Graves' orbitopathy GO), która jest najczęstszą przyczyną wytrzeszczu oraz zapalenia oczodołu w populacji pacjentów dorosłych. Przebieg kliniczny GD jest bardzo zróżnicowany - u części pacjentów nadczynność tarczycy może mieć przebieg łagodny lub nawet subkliniczny, zaś u innych ciężki, aż do przełomu tarczycowego włącznie. U części chorych z GD możliwe jest uzyskanie długotrwałej remisji w efekcie terapii lekami przeciwtarczycowymi, pozostali zaś wymagają leczenia radykalnego – jod promieniotwórczy ^{131}I lub tyreoidektomia. Podobnie zróżnicowany może być przebieg kliniczny GO. W związku z tym prowadzone są intensywne badania służące poszukiwaniu czynników/markerów, które przede wszystkim dawałyby szansę na predykcję przebiegu choroby, a co za tym idzie personalizację leczenia.

Takim markerem wydaje się być immunoglobulina G w podklasie 4 (IgG4), której wysokie stężenie może wywoływać przewlekłą chorobę zapalną charakteryzującą się obecnością obrzęku, guza lub masy patologicznej w obrębie zajętego narządu. Zjawiska tego typu nazwano chorobą IgG4 zależną, a pierwsze wytyczne dotyczące diagnostyki powstały w 2010r., zaś pierwsze doniesienie mówiące o orbitopatii IgG4 zależnej (ang. IgG4-related orbital disease, IgG4-ROD) pochodzi z 2014r.

Ze względu na powyższe, podjęta przez doktoranta tematyka jest w pełni uzasadniona, a wyniki jego analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem IgG4-ROD.

Przedłożoną do oceny rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych tworzy cykl publikacji, w którego skład wchodzi dwie prace oryginalne i jedna pogładowa opublikowane w renomowanych czasopismach anglojęzycznych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 11,329$ ($MEiN = 340$ pkt.). Prezentowane publikacje tworzą spójną tematycznie całość, a w każdej z nich Doktorant jest pierwszym autorem.

Pierwsza praca, otwierająca cykl jest publikacją przeglądową opublikowaną w czasopiśmie *Mediators of Inflammation* ($IF 4,529$; 100 punktów $MEiN$). Stanowi ona wprowadzenie do doktoratu, przedstawia szczególne właściwości przeciwciał IgG4, ich rolę w patogenezie choroby IgG4-zależnej, możliwy udział w patogenezie orbitopatii u pacjentów z GD, a przede wszystkim, analizuje i podsumowuje dane z dotychczas opublikowanych badań naukowych z lat 2014-2021.

Druga publikacja jest pracą oryginalną, opublikowaną w czasopiśmie *Frontiers in Endocrinology* ($IF 3,9$; 100 punktów $MEiN$).

W tej publikacji oceniono różnice pomiędzy pacjentami z orbitopatią w przebiegu GD i wysokim stężeniem IgG4 oraz pacjentami z orbitopatią w przebiegu GD i stężeniami IgG4 w normie.

Trzecia praca, jest pracą oryginalną, opublikowaną w czasopiśmie

Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis ($IF 2,9$; 140 punktów $MEiN$).

Porównano w niej wyselekcjonowanych pacjentów z GD z podwyższonym stężeniem IgG4 oraz stężeniem IgG4 w normie, którzy nie przeszli jeszcze leczenia radykalnego nadczynności tarczycy.

Najważniejszymi wynikami/wnioskami prezentowanymi w rozprawie doktorskiej, stanowiącymi odpowiedzi na pytania postawione przez Doktoranta w akapicie „Cele rozprawy”, są następujące stwierdzenia:

1. Opracowany przegląd literaturowy określił średnią częstość występowania na świecie wariantu choroby Gravesa i Basedowa z podwyższonym stężeniem IgG4 na 10,3% (w tym u 5,4% u pacjentów bez orbitopatii oraz 17,6% pacjentów z orbitopatią).

Dane literaturowe dostępne na rok 2021 mówiły przede wszystkim o występowaniu u pacjentów z podwyższonym stężeniem IgG4 niższej echogeniczności tarczycy w badaniu

ultrasonograficznym, wyższej liczbie eozynofili w krwi obwodowej, lepszej odpowiedzi na leki przeciwarczycowe oraz tendencji do bardziej nasilonych objawów orbitopatii.

2. W populacji polskiej podwyższone stężenie przeciwciał IgG4 (>135 mg/dl) występuje u ok. 10% pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa a obserwuje się je częściej u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa (25-33,33%).

3. Choroba Gravesa i Basedowa z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4 wydaje się być przede wszystkim związana z orbitopatią tarczycową. Cechy charakterystyczne tego wariantu choroby to aktywna postać orbitopatii (wg kryteriów MRI), częstsza retrakcja powieki dolnej oraz rzadsze występowanie jaskry.

4. Stężenia IgG4 nie są zależne od poziomu IgG całkowitego, nie wykazują jednoznacznych korelacji ze stężeniami przeciwciał przeciwarczycowych, TSH ani hormonów tarczycy.

5. Badanie stężenia IgG4 może być przydatnym dodatkowym markerem w diagnostyce orbitopatii tarczycowej. Może być ono pomocne przy ocenie występowania orbitopatii tarczycowej, szczególnie w formie umiarkowanej lub ciężkiej – jako „test wykluczenia”, ze względu na wysoką czułość i ujemną wartość predykcyjną.

Ponadto, u pacjentów z już rozpoznaną orbitopatią, może służyć jako pomocniczy „test potwierdzenia” jej aktywności, ze względu na wysoką dodatnią wartość predykcyjną.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki dostarczają bardzo cennych informacji klinicznych.

Biorąc pod uwagę znajomość problemu badawczego przez Doktoranta, Recenzent zwraca się z prośbą o omówienie wykorzystania pozyskanych wyników - czy według Doktoranta dane te są wystarczające do aktualizacji/zmian w rekomendacjach i wprowadzenia zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii pacjentów w tej grupie chorych, a jeśli tak, to w jaki sposób mogą wpłynąć na praktyczne postępowanie kliniczne.

Jednocześnie chciałby zapytać dlaczego publikacja w *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* nie obejmowała oceny stężenia bilirubiny, której niższe stężenie stwierdzone było w grupie pacjentów z podwyższonym stężeniem IgG4 – publikacja pt. High IgG4 serum concentration is associated with active Graves orbitopathy.

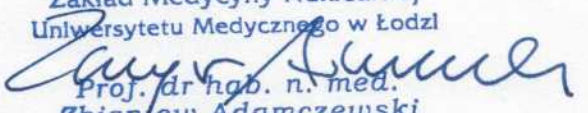
Uważam też, że podkreślanie, iż cechą choroby Gravesa i Basedowa z podwyższonym stężeniem IgG4 jest niższa echogeniczność tarczycy w badaniu ultrasonograficznym jest nieuzasadnione – szczególnie, że Doktorant w drugiej pracy oryginalnej nie zaobserwował korelacji pomiędzy wartościami IgG4 a nasileniem wewnątrztarczycowego przepływu krwi, echogenicznością czy objętością tarczycy. Publikacje będące źródłem tej informacji pochodzą

z 2014r. (Takeshima K., Inaba H., Furukawa Y., et al. Elevated serum immunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications. *Thyroid*. 2014;24(4):736–743.) i 2017r. (Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, Tanaka Y. Clinical Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels. *Intern Med*. 2017;56(9):1009-1013) a kryteria oceny echogeniczności tarczycy zastosowane w nich pochodzą z 1985r. (Yoshida A, Adachi T, Noguchi T, Urabe K, Onoyama S, Okamura Y, Shigemasa C, Abe K, Mashiba H. Echographic findings and histological feature of the thyroid: a reverse relationship between the level of echo-amplitude and lymphocytic infiltration. *Endocrinol Jpn*. 1985 Oct;32(5):681-90).

W ocenie końcowej uważam, że praca jest samodzielnym dorobkiem Doktoranta oraz dowodzi umiejętności formułowania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia i dyskusji wyników badań oraz ich właściwej interpretacji. Rozprawa doktorska spełnia niniejszym warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742 ze zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są częścią dorobku naukowego Doktoranta, na który składa się łącznie 12 prac o współczynniku oddziaływania $IF=38,159$ (MNiSW = 1340 pkt.).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Michała Olejarza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Nuklearnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Adamczewski