

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Marie Glombové „Zhodnocení výskytu a významu vybraných organických a funkčních změn centrálního nervového systému u pacientů s neurofibromatózou typu 1“.

Dizertační práce MUDr. Glombové je napsána na 93 stranách textu, obsahuje tři *in extenso* přiložené publikace článků vhodně doplňujících řešenou problematiku, 5 tabulek, 17 obrázků a 7 grafů. Téma práce je aktuální – volba optimálního diagnostického a léčebného přístupu ke komplikacím neurofibromatózy 1. typu (NF1) u dětí sledovaných na Klinice dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol v éře dostupnosti magnetické rezonance v letech 1990-2010. Dalšími cíli práce bylo zhodnocení výskytu epilepsie v souboru, analýza možných příčin vzniku sporadických forem NF1 a vyhodnocení výše a vývoje plasmatických hladin neuron specifické enolázy (NSE) a proteinu S100B jako možných biomarkerů progresu gliomů mozku u pacientů s NF1.

Klinika dětské neurologie 2.LF a FN Motol je centrem pro diagnostiku a léčbu dětí s NF1. Její pracovníci dlouhodobě sledují velký soubor dětských pacientů s tímto relativně častým, celoživotním, klinicky heterogenním a v řadě případů velmi závažným, i život ohrožujícím onemocněním. Dr. Glombová vybrala skupinu 285 pacientů vyšetřených v období 1990-2010, kteří měli provedeno MRI zobrazení mozku, oční a neurologické vyšetření. V tomto souboru hodnotila zejména výskyt nádorů mozku (gliomy optiku a gliomy mimo zrakovou dráhu), hydrocefalus způsobený obstrukcí nádory nebo idiopatickou stenózou mokovodu, epilepsii, hypersignální ložiska (FASI) na MRI mozku. Cílem bylo přispět do diskuze o úpravě indikačních kritérií k prvnímu MRI vyšetření mozku, které je v současnosti doporučeno až při zachycení klinických příznaků očních a neurologických. Přístup dětské neurologické kliniky je odlišný, odborníci doporučují provést první MRI screeningově do 6 let věku i u asymptomatických pacientů za účelem časně intervence, před rozvojem dalších komplikací.

Vlastní práce obsahuje teoretický úvod na 30 stranách, který seznamuje čtenáře se současnými poznatky o diagnóze, průběhu, léčbě a prognóze NF1 u dětí, včetně obsáhlé diferenciální diagnózy, která v době molekulárně genetické diagnostiky zahrnuje odlišit především RASopatie. Tento přehled je napsán moderně, dokládá teoretickou připravenost uchazečky.

Vlastní výsledky práce jsou uvedeny představením metodiky hodnocení nálezů na MRI mozku (gliomy, FASI, hydrocefalus), páteře, biomarkerů v krvi, statistické analýzy dat. Vlastní výsledky zahrnují detailní popis souboru 77 dětí s gliomy zrakové dráhy (OPG), 29 dětí s gliomy mimo zrakovou dráhu, 232 s FASI, 22 pacientů s obstrukčním hydrocefalem, 6 s idiopatickou stenózou akveduktu a

dvaceti s epilepsií. To vše v souboru 285 pacientů, kteří všichni splňovali známá kritéria diagnózy NF1, která jsou zde podrobně analyzována včetně pro kliniku důležitého timingu jejich objevení se dle věku pacienta. Soubor je rovněž rozdělen na děti s pozitivní rodinnou anamnézou a sporadické případy. Pozornost je věnována i výskytu neurofibromů, kostních abnormit a postižení páteře. V závěrech analýzy je konstatováno, že gliom mozku byl nalezen u 30,5% pacientů, 7,7% dětí trpělo obstrukčním hydrocefalem, který byl u 2,1% dětí zjištěn na podkladě idiopatické stenózy akveduktu, což by život ohrožující komplikace pro NF1 pacienta. Z těchto důvodů považuje autorka screeningové MRI vyšetření mozku u dětí do 6 let života za indikované. Tato analýza je náplní přiložené publikace v impaktovaném časopisu Brain and Development, kde je dr. Glombová prvním autorem. Dalšími výstupy analýzy bylo pozorování, že vyšší věk rodičů, zejména otců, má vliv na výskyt sporadické formy NF1, doložené článkem v impaktovaném časopisu, kde ale dr. Glombová mezi autory sdělení chybí. Třetím výsledkem práce je v souladu s úvodními cíli konstatování, že hladiny NSE a S100B nemají význam pro diagnostiku gliomů mozku. Následuje diskuze, v které autorka kriticky hodnotí dosažené výsledky ve srovnání s dobře zvolenou, početnou a aktuální literaturou, jejímž přehledem je práce zakončena.

Práce je napsána srozumitelně, dobrou češtinou, bez překlepů. Nemám k ní žádné kritické připomínky, ale několik dotazů:

1. Důvodem ke kriticky diskutovaným publikovaným doporučením o indikacích k MRI mozku u pacientů s NF1 může být obava z nesprávné interpretace nálezů na zobrazovacích metodách a zahájení léčby u pacientů, kteří ji nepotřebují, protože nemají gliom, ale FASI, nebo mají gliom bez klinického korelátu, který léčbu nevyžaduje. Počet pacientů v jednotlivých centrech je různý a zkušenost může být limitovaná. Autorka konstatuje, že u OPG Dodge 1 mělo z 6 léčených pacientů již 5 vstupně těžkou poruchu zraku. Z 32 léčených pacientů s OPG Dodge 2 mělo 28 vstupně poruchu zraku a 9 předčasnou pubertu. Ostatní pacienti s gliomy a žádnými nebo nevýraznými klinickými projevy byli pouze sledováni. Není toto dokladem, že doporučení o indikaci k vyšetření MRI až dle klinických projevů jsou nadále platná? Jak je ve FN Motol zavedeno screeningové oční vyšetření u dětí s klinickou diagnózou NF1? Autorka konstatuje, že u předškolních dětí není snadné. Je centralizováno na jednom pracovišti? V jakých je prováděno intervalech? Jsou nějaké moderní postupy, které mohou jeho výtěžnost, a tím včasnější diagnózu rozvíjející se poruchy zraku zlepšit? Jiná je situace u vzácné idiopatické stenózy mokovodu, kde jsou klinické projevy necharakteristické a screeningové vyšetření MRI ji včas odhalí.

2. Jak je centrová péče o děti s NF1 v České republice organizována? Kolik dalších pracovišť se touto diagnózou zabývá a jaká je mezi nimi spolupráce?

Jak jsou sledováni pacienti motolské dětské neurologie po dosažení dospělosti?

Dr. Gomblová prokázala ve své dizertační práci schopnost kritického vědeckého myšlení, podrobně analyzovala rozsáhlý soubor pacientů s neurofibromatózou a výsledky její práce mají klinický význam. Obhájila je publikací v recenzovaném impaktovaném časopisu.

Závěr: Doporučuji předloženou práci k obhajobě a na jejím základě doporučuji udělení akademického titulu Ph.D.

V Praze dne 16.7.2019

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.