

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Marie Glombové na téma

Zhodnocení výskytu a významu vybraných organických a funkčních změn centrálního nervového systému u pacientů s neurofibromatózou typ 1

Dizertační práce MUDr. Marie Glombové shrnuje jeden z největších světových souborů věnovaný klinické problematice neurofibromatózy typ 1 (NF1). Vychází z retrospektivního sledování skupiny 285 dětí a adolescentů, které byly hospitalizovány v letech 1990-2010 na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol a podrobně klinicky vyšetřeny včetně neurologických, očních a zobrazovacích nálezů.

Dizertační práce je zpracována mimořádně pečlivě a kvalitně; na 94 stranách je strukturována do úvodních statí (včetně seznamu zkratk a českého i anglického souhrnu) zabývajících se historií nemoci, molekulárně biologickými a genetickými nálezy, klinickým obrazem (včetně MRI nálezů), kožními a očními příznaky, přidruženou kostní a ortopedickou problematikou i kardiovaskulárními projevy, principy onkologické léčby i diferenciální diagnostikou onemocnění a managementem choroby. Pozornost je věnována i screeningu specifických biomarkerů. Úvodní stať je rozpracována na 44 stranách.

Vlastní práce je rozpracována na 20 stranách a zahrnuje:

Cíle a hypotézy: (1) zlepšení kvality života včetně indikací MRI vyšetření k časnému odhalení komplikací (gliomy CNS a hydrocefalus), (2) příčiny sporadického výskytu a zhodnocení četnosti epilepsie, (3) zhodnocení využití biomarkerů při diagnostice mozkových gliomů

Materiál a metodiku, zaměřenou na retrospektivní klinické zhodnocení souboru 285 dětských pacientů s NF1 vyšetřených na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol za období 20 let

Výsledky cílené na nálezy MRI mozku i MRI/CT páteře: gliom mozku byl diagnostikován celkem v 30. 5 % případů – z toho více než 2/3 připadaly na postižení optické dráhy a 1/3 na ostatní lokalizace, u 5 % dětí šlo o gliom zrakové dráhy s propagací do hypotalamu. V 8 % byl zachycen obstrukční hydrocefalus, vyžadující neurochirurgický zásah. Zajímavým zjištěním je vyšší věk rodičů, zejména otců na výskyt sporadických forem NF1. S ohledem na cíle a hypotézy, které si autorka vytyčila v dizertační práci, nebyl potvrzen přínos

plazmatických hodnot specifických biomarkerů pro diagnostiku gliomů CNS.

Diskuze je zaměřena mimo jiné na moderní léčbu gliomů, které mají většinou benigní povahu a nevyžadují v 55 % chemoterapii ani operativní odstranění i na diferenciální diagnózu vlastních nádorových komplikací a hypersignálních ložisek v T2 vážených MRI sekvencích, které jsou přítomny u více než 80 % nemocných. Zajímavým zjištěním je poměrně vysoký výskyt komplikací ve smyslu hydrocefalu. Diskutována je vhodnost screeningového MRI vyšetření zejména v mladších věkových skupinách (do 6 let), kdy je maximum komorbidního výskytu gliomů. Hypotéza vhodnosti cílení specifických biomarkerů na záchyt gliomů se nepotvrdila.

Literatura dizertační práce obsahuje 103 citací.

Příloha zahrnuje 3 práce z období let 2012-2019, ve kterých je MUDr. Glombová (Kalužová) vždy první či poslední autorkou s úhrnnou výší IF 7.862.

Dizertační práce napsána krásnou češtinou a je didakticky velmi dobře zpracována. Je vhodně a názorně doložena ilustracemi a tabulkami, které jen ojediněle (str.65 a 66) nejsou očíslovány. Text neobsahuje prakticky žádné překlepy.

Dotazy:

1. Vzhledem k tomu, že jde o retrospektivní studii, zajímal by mě počet dětí, které jste sama během svého působení na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol vyšetřila a sledovala jejich klinický průběh
2. Jaký je Váš názor na výtěžnost zrakových evokovaných potenciálů v diagnóze gliomů zrakové dráhy (alespoň u starších dětí) a kolik dětí ze souboru bylo takto vyšetřeno?
3. Výskyt hyperintenzivních změn v T2 vážených MRI sekvencích je fascinující. Pokud by se potvrdila teorie poruchy funkce neurofibrominu, který ovlivňuje oligodendroglia v období myelinizace a maturace, jsou tyto změny nejvýraznější u nejmladších dětí? Pozorovali jste nějakou souvislost výskytu epilepsie s uvedenými změnami?
4. Jak častou screeningovou MRI kontrolu u dětí doporučujete? V mladších věkových skupinách je nutné vyšetření v narkóze, která je pro organizmus určitou zátěží
5. V práci zmiňujete 2 děti s moya-moya syndromem. Byla u obou prokázána souvislost s předchozím ozářením? Jaký byl jejich osud? Byla zvažována nějaká léčba?

6. V úvodu popisujete efekt statinů na kognitivní problémy postižených dětí. Můžete vysvětlit mechanismus jejich efektu?

Závěr:

Dizertační práce MUDr. Marie Glombové je výsledkem soustavné klinické práce v oblasti NF1, které se autorka věnuje v posledních 8 letech. Nejnovější publikace, přijatá v letošním roce do prestižního časopisu Brain and Development (IF 1.756), shrnuje nejpodstatnější části dizertační práce. Autorka jak svými publikacemi, tak i vlastní dizertační prací dokazuje schopnost samostatné vědecké práce. Domnívám se proto, že předložená dizertační práce nejen splňuje, ale i převyšuje nároky kladené na ukončení PhD studia a proto doporučuji, aby MUDr. Marii Glombové byl na jejím podkladě udělen titulu Ph.D.

V Praze dne 30.7.2019

Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN