

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Jany Krabcové na téma:

„Patofyziologická charakterizace autoimunitních puchýřnatých kožních chorob“

Oponentka: Doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Zhodnocení významu práce

Dizertační práce je předložena v českém jazyce s anglickým souhrnem. V úvodu je prohlášení autorky o vypracování práce a souhlas s jejím používáním.

Vlastní práce se skládá z teoreticko-metodologické a aplikační části. Aplikační část práce shrnuje data získaná v průběhu výzkumu realizovaného na Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Univerzity Ludwiga Maximiliana v Mnichově. Toto pracoviště disponuje laboratorii pro autoimunitní onemocnění a specializovanou ambulancí pro puchýřnaté choroby.

Jedná se o monocentrickou, retrospektivní, případovou studii. Autorka použila komplement fixační test (CFT) na vzorku zmražených sér od 300 pacientů s prokázanou diagnózou bulózního pemfigoidu (BP) a 136 negativních kontrol ke zjištění, zda může být tato metoda využita také k diagnostice jiných puchýřnatých chorob než pemphigoid gestationis. Dále bylo zjišťováno, jaké je u BP zastoupení jednotlivých subtypů protilátky IgG.

Bulózní pemfigoid patří mezi autoimunitní puchýřnaté choroby s relativně vysokou prevalencí. Problematika puchýřnatých chorob je aktuálním tématem současné medicíny, a je proto předmětem intenzivního experimentálního výzkumu. Dosud používané laboratorní metody nevykazují dostatečně vysokou senzitivitu, proto je rozšíření jejich spektra žádoucí. Z tohoto důvodu považuji téma dizertační práce za velmi dobře zvolené.

Splnění cíle

Dle závěrů práce bylo statisticky potvrzeno, že CFT využívaný doposud k diagnostice pemphigoid gestationis vykazuje dostatečnou senzitivitu a vysokou specificitu i v diagnostice bulózního pemfigoidu. Bylo zjištěno, že senzitivita u původně falešně negativních vzorků vzrostla až na 48,8 % při 97% specificitě.

CFT má potenciál rozšířit spektrum diagnostických možností BP zvláště u sérologicky rozporupných případů nebo tam, kde jsou ostatní sérologické metody negativní, v tomto ohledu byl tedy cíl splněn. Pokud hodnotím širší cíl uvedený autorkou, tedy „ověřit, zda může být CFT využit k diagnostice jiných puchýřnatých chorob než jen pemphigoid gestationis“, vidím určitý nedostatek v tom, že není zřejmé, jakých jiných puchýřnatých chorob se výzkum má týkat. V práci je konkrétně uveden pouze bulózní pemfigoid. S tím souvisí i zavádějící název práce „Patofyziologická charakterizace autoimunitních puchýřnatých kožních chorob“, z výsledků nevyplývá, že byl prováděn výzkum jiných chorob než BP.

Kladně lze hodnotit zapojení autorky do mezinárodního výzkumného týmu na prestižní německé klinice. Práce navazuje na výzkumy prof. Sárdyho, který na témže pracovišti prováděl u bulózního pemfigoidu komparativní studii přímé a nepřímé imunofluorescence a ELISA metod. Komplement fixační test, který je předmětem hodnoceného výzkumu, nebyl dosud u větší skupiny pacientů v dané indikaci použit, v tomto ohledu je práce originální.

Výsledky byly publikovány v zahraničním impaktovaném dermatovenerologickém časopise.

Zvolené metody zpracování

Rozsah sledovaného souboru je dostatečný a umožňuje kvalitní statistickou analýzu. Pro srovnání jednotlivých titrů byl použit Mannův-Whitneyův neparametrický, nepárový test. Pro komparaci senzitivity a specificity byl využit Mc Nemarův test.

Metody vyšetřování byly zvoleny adekvátně a jsou detailně popsány (včetně fotodokumentace).

Formální úprava a jazyková úroveň

Práce je rozčleněna do konvenčních kapitol (souhrn, úvod do problematiky, popis zkoumaných chorob, hypotéza a cíle práce, materiály a metodiky, výsledky, diskuze a závěry a literatura). Práce má 94 stran textu včetně obrázků, tabulek a grafů, v literatuře je uvedeno 95 citací. Vlastnímu pozorování je věnováno 38 stran textu. Hypotéza by měla být formulována jednodušeji a srozumitelněji. Závěry práce se ztrácejí v diskuzi, pro větší přehlednost by bylo vhodné samostatně shrnout vlastní závěry práce. V názvu práce (pokud už byl takto zvolen) doporučuji použít místo pojmu „charakterizace“ pojem „charakteristika“. V anglickém překladu má slovo „characterization“ jiný význam. V první hypotéze místo „popisující“ uvést „detekující“. V ostatních ohledech odpovídá úprava textu a jazyková úroveň požadavkům kladeným na dizertační práci.

Připomínky

Určitým nedostatkem jsou chybějící anamnestická a klinická data (např. závažnost lézí, jejich lokalizace a rozsah postižení). Tyto údaje by bylo vhodné uvést do korelace s laboratorními nálezy, zvláště u rozporuplných případů (negativní DIF, pozitivní CFT).

V rámci rozpravy navrhuji, aby se autorka vyjádřila k následujícím dotazům:

1. Proč není v uvedené literatuře citována vlastní práce autorky publikovaná v Acta Dermato- Venereologica v roce 2016?
2. Je již CFT v uvedené indikaci prakticky využíván?

Závěr

Práce se zaměřuje především na charakteristiku bulózního pemfigoidu, včetně jeho etiologie, epidemiologie, patofyziologie a diagnostiky. Předmětem výzkumu je komplementfixační test, který dosud nebyl ve větší míře v diagnostice tohoto onemocnění studován. Výzkum probíhal v laboratoři pro autoimunitní onemocnění na univerzitní klinice v Mnichově, kde autorka samostatně prováděla retrospektivní studii na rozsáhlém vzorku zmražených sér od pacientů s BP a kontrol. Výsledky publikovala v zahraničním časopise s IF. Dle závěrů práce je CFT vhodným sekundárním konfirmačním testem, který významně zvyšuje senzitivitu vyšetření zvláště u sérologicky nejednoznačných případů.

Z těchto důvodů doporučuji spis k obhajobě jako součást řízení k udělení titulu PhD.



Doc. MUDr Ivana Kuklová, CSc

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN

V Praze dne 3.2.2020