

## Oponentský posudek dizertační PhD práce MUDr. Kristiny Strnadové

Název práce:

### Retrospektivní diagnostika nepoznaných příčin náhlého úmrtí kojenců

**Autor dizertace:** MUDr. Kristina Strnadová, 3. lékařská fakulta UK Praha

**Oponent:** Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,  
Pediatrická klinika UK 2.LF v Praze- Motole

Svázaný exemplář dizertace má celkem 94 stránek, na str. 4 je přehledný obsah, následuje 1.5 stránky seznamu v práci použitých zkratk.

V první části dizertantka na 12 stranách shrnuje dosavadní poznatky o syndromu náhlého úmrtí kojenců (SIDS). Jen stručně jsou uvedeny dlouhá léta diskutované a předpokládané příčiny, kdy jednoduchá intervence významně snížila frekvenci SIDS (např. akce American Academy of Pediatrics: *Back to Sleep Campaign*, kdy samotná akce AAP propagující polohu kojence na zádech a nikoliv na břiše vedla k 50% redukcii případů SIDS v USA. Literatura uvádí i taková banální opatření jako je použití dudlíku při spánku dítěte resp. zapnutý fén (k větrání místnosti)- epidemiologické studie nalézají i v těchto 2 případech významnou souvislost s frekvencí SIDS.

Dizertantka prezentuje především pěkný **přehled kandidátních genů pro výskyt SIDS**, který je uveden na 4 stranách. Ovšem dosavadní studie snažící se detekovat gen/geny vedoucí k SIDS jsou poměrně nepřehledné, výsledky molekulární genetiky jsou jistě ovlivněny i ne vždy přesnou definicí SIDS. Je ovšem nepravděpodobné, že jedna mutace nebo polymorfismus by samy o sobě predisponovaly k tomuto syndromu. Snad se dá předpokládat, že spíše jsou určité geny, predisponující k SIDS, které se uplatní až v souvislosti s faktory zevního prostředí (např. ona poloha při spánku, infekce, zvýšená teplota místnosti, kouření v okolí kojence, atd.).

V dalším sledu dizertace jsou uvedeny „**choroby imitující SIDS**“ – syndrom prodlouženého QT- intervalu, který je uváděn v posledních letech jako poměrně častá příčina SIDS, bohužel se jeho laboratorní diagnostika pro screeningové vyšetření. Dále diskutovány poruchy beta oxidace mastných kyselin, které se rovněž mohou podílet na vzniku SIDS.

Na str. 21 je uveden **cíl studie**, která si dala za cíl pokusit se retrospektivním vyšetřením screeningových kartiček novorozenců zjistit, zda některé případy SIDS nebyly podmíněny solnou krizí při nerozpoznané kongenitální adrenální hyperplázií- to představuje **originální přístup k této problematice**. Stejně originální a nápaditá je i část práce zabývající se **technickou**

**problematikou- vlivem délky uchování novorozeneckých screeningových kartiček, vliv hematokritu a způsobu odběru části kartičky** určené k eluci hledaných substancí ve vztahu ke koncentraci extrahovaných metabolitů. Pokud se skutečně potvrdí zjištěná fakta, může to mít praktický význam, zvláště pokud by se metabolity pohybovaly v oblasti *cut off* hodnot. To by mohlo přispět ke zlepšení diagnostiky resp. interpretaci výsledků při diagnostikování vrozené metabolické vady. Tyto studie **jsou prioritní a zasluhují z praktického hlediska velkou pozornost**, byly publikovány v mezinárodních chemicky zaměřených časopisech.

Hlavní cíl práce byl splněn tím, že byla provedena **retrospektivní analýza kohorty novorozenců narozených v létech 1989-2001 zemřelých na SIDS**. Autorka skutečně objevila u 3 ze 242 dětí exitů pod obrazem SIDS defekt genu CYP21 a zvýšené hodnoty 17-OHP byly zaznamenány u dalších 2 dětí bez nálezu běžných mutací. Ze 3 geneticky prokázaných defektů syntézy steroidů byli 2 chlapci a jedno děvče. Sama autorka uvádí možnost falešně pozitivních nálezů zvýšených 17-OHP (str. 60), pohlaví probandů její studie s falešně vyššími hodnotami 17-OH není ale uvedeno. Testování prevalence poruch beta oxidace mastných kyselin mezi dětmi se SIDS přineslo jen jeden pozitivní nález, zřejmě se očekávala vyšší incidence.

**Formální stránka práce** – text i grafy jsou až na zdola uvedenou kritiku velmi pěkné, textu i grafům byla věnována příslušná pozornost. Obsáhlý je přehled literatury vztahující s k tématu, část citací je recentních z posledních 3 let.

**Několik připomínek a otázek oponenta k dizertačnímu spisu:**

Není obvyklé uvádět články publikované v impaktovaných žurnálech jako rukopis, standardní a běžná forma je vevázání kopií originálních stránek časopisu. Pak by se nemohlo stát, že v první práci Long term stability of aminoacids..... *je neobvykle velké množství překlepů a chybných formulací.*

V kapitole by Retrospektivní diagnostika nepoznaných příčin úmrtí kojence by oponent již zde očekával **zprávu o zemích, kde již byl zaveden novorozenecký screening na CAH** a jaké jsou s tím praktické zkušenosti, zmínka o tom se objevuje na str. 57, ale bez komentáře, nicméně přehled je zařazen na str. 72 . Z hlediska populačního screeningu je důležité sdělení o falešné pozitivitě/negativitě nálezů v zemích, kde se již CAH novorozenecký screening provádí a jaká je efektivita tohoto vyšetření.

**V tabulce 1 na str. 60 by bylo přínosné uvést horní hranici normy dané laboratoře při vyšetřování 17-OHP**, zvláště když u jednoho pacienta ze 3 geneticky pozitivních probandů byly hladiny 17-OHP řádově 10x nižší než u ostatních dvou.

**Otázky oponenta:** bylo uvažováno o tom, že by se zkusila opačná cesta- tj. pokusit se nalézt v ČR i třeba v Rakousku pacienty s klinicky stanovenou diagnózou CAH a retrospektivně provést u této skupiny vyšetření screeningových kartiček? Tím by se ukázala přesnost této screeningové metody při vyšetření novorozence a event. by se odhalily falešně negativní nálezy. To by oponent považoval za velmi racionální přístup k řešení celé problematiky screeningu, zvláště by to mohlo podporovat jeho implementaci v případě, že nejsou přítomny falešně negativní nálezy u později klinicky ověřených případů. Na druhé straně falešně pozitivní nálezy jsou samozřejmě argumentem odpůrců screeningu (nejde ani tak o finanční náklady spojené s „recall“ systémem, ale o proceduru stresující celou rodinu a často i široké příbuzenstvo. To je také konec konců jeden z důvodů, proč např. není prováděn screening na CF v sousední SRN.)

Co si myslí autorka o **argumentech proti screeningu** v tom smyslu, že falešně negativní nálezy, mohou vést pediatra k tomu, že nepostupuje podle symptomů, protože ví, že byl proveden screening a ten byl negativní?.

Jaký postup by dizertantka doporučovala z hlediska post mortem vyšetření u SIDS ve smyslu molekulární genetiky?

**Závěr:**

*Přes uvedené připomínky je možno konstatovat, že dizertantka ukázala schopnost vědeckého přístupu k řešení problému, výsledkem jsou publikace v mezinárodních žurnálech a některé prioritní nálezy především v oblasti technického zpracování a interpretace nálezů s využitím screeningových kartiček se vzorky krve. Dá se očekávat, že především výsledky poukazující na technické aspekty zpracování kartiček vyvolají diskuzi o relevanci takových nálezů v praxi screeningu.*

**Předložená dizertace odpovídá práci PhD a v případě úspěšné, obhajoby před komisí oponent doporučuje MUDr. Strnadové udělení titulu PhD.**

**Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.**



listopad 2008

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
2. lékařská fakulta  
Pediatrická klinika  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208