

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Patofyziologické a klinické aspekty Danonovy nemoci u žen

Autor: MUDr. Jiří Gurka, doktorand studijního oboru Fyziologie a patofyziologie člověka
1. lékařské fakulty UK v Praze

Školitel: doc. MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Jakub Sikora, Ph.D.

Jedná se o zajímavou práci věnující se problematice postižení myokardu a extrakardiálních abnormalit (zejména retinopatie) u žen s Danovou chorobou. Toto aktuální téma nebylo dosud dostatečně vědecky prozkoumáno a popsáno. Disertační práce se zabývá především problematikou diagnostiky tohoto onemocnění u žen a popisem fenotypu u postižených osob ženského pohlaví. Celkový rozsah práce (bez započtení příložených článků, kde je MUDr. Gurka autorem či spoluautorem) činí 62 stran, zahrnuje 5 tabulek a 6 obrázků. Uvedeno je 72 literárních odkazů. Příloženy jsou čtyři články, tři z nich (2 původní sdělení a 1 kazuistika) byly publikovány v časopisech s impakt faktorem, u kterých je tvůrce disertační práce první autorem či spoluautorem. Autor disertační práce je prvním autorem publikace vydané v časopise ESC Heart Failure a zabývající se využitím průtokové cytometrie v diagnostice Danonovy choroby u žen s pokročilou formou srdečního selhání. Ve vlastní disertační práci autor zjišťuje relativně vysokou (12%) prevalenci Danonovy nemoci u mladých žen (do věku 40 let) s neischemickou kardiomyopatií a pokročilou formou srdečního selhání. Narozdíl od mužů s Danonovou chorobou, kde je téměř výhradně popisován obraz hypertrofické kardiomyopatie, byl u žen tento druh kardiomyopatie detekován pouze v 57% a ve 43% se jednalo o kardiomyopatii dilatační. I přes nález vyššího výskytu preexcitace u žen s Danonovou chorobou, nebyly nalezeny fenotypové charakteristiky, které by byly schopny relevantně odlišit Danonovu nemoc od ostatních příčin neischemické kardiomyopatie u žen. Zjištěno však bylo, že průtoková cytometrie s detekcí LAMP2 na leukocytech v periferní žilní krvi je metodou s vysokou senzitivitou (100%) a specificitou 92% pro diagnostiku Danonovy choroby u žen. Tuto metodu lze tedy považovat za efektivní při screeningu tohoto onemocnění a komplementární k provádění genetického vyšetření. V dalším původním sdělení zaměřeným na zjišťování očního postižení při Danonově nemoci u žen (analyzováno 10 pacientek) se podařilo zjistit typickou pigmentovou retinopatii, která byla popisována i u nemocných s dlouho zachovanou zrakovou ostrostí a jen mírnými subjektivními obtížemi. Navíc toto oční postižení bylo dokumentováno i u asymptomatické ženy s genetickou odchylkou odpovídající Danonově nemoci. Pokud by se tedy tato data podařilo ověřit na větším souboru nemocných, bylo by možné rovněž i toto vyšetření zvažovat při screeningu Danonovy nemoci v běžné klinické praxi.

Disertační práce je po formální a obsahové stránce na dobré úrovni a přináší cenné poznatky týkající se problematika diagnostiky a fenotypové charakteristiky žen s Danonovou chorobou. Z pohledu klinické praxe považuji za nejvíce přínosné nálezy týkající se využití průtokové cytometrie v detekci Danonovy nemoci u žen.

K práci mám jen několik drobných připomínek:

A) V části 10 věnované cílům práce jsou explicitně uvedeny 2 hypotézy. Následně však není přímo specifikováno, zda byly potvrzeny (přijaty). Nicméně v odpovídajících sekcích 12-14

(Výsledky, Diskuze, Závěr) lze na obě hypotézy nalézt odpovědi a konstatovat, že hypotéza uvedená v bodě 1 potvrzena nebyla (byla zamítnuta) a naopak hypotéza popsána v bodě 2 potvrzena byla.

B) Domnívám se, že by bylo vhodnější uvést na začátku disertační práce seznam uváděných zkratk, pod tabulkami dále vysvětlit všechny používané zkratky (například není uvedeno pro RT-qPCR v Tabulce 1 či SI v Tabulce 2).


C) Nedopatřením není v Tabulce 3 ejection frakce uváděna v procentech, ale milimetrech.

K práci bych měl tyto dotazy:

- 1) Jak si vysvětlujete, že u mužů se Danova choroba projevuje téměř výhradně jako hypertrofická kardiomyopatie a u žen je to téměř u poloviny nemocných fenotyp dilatační kardiomyopatie? Jedná se v rámci dilatační kardiomyopatie vždy o tzv. burned out (end-stage) fázi?
- 2) Domníváte se, by parametrické metody zejména T1 mapování a kalkulace frakce extracelulárního objemu při vyšetření magnetickou rezonancí mohly být přínosné v diagnostice žen s Danonovou chorobou?
- 3) Doporučujete na základě Vašeho výzkumu provádět průtokovou cytometrii v detekci Danonovy choroby u všech žen a Danonovou chorobou, kteří mají neischemickou kardiomyopatii, srdeční selhání a jsou mladší 40 let?
- 4) Měly by všechny ženy s Danonovou chorobou vyšetřeny oftalmology k detekci retinopatie?
- 5) V tabulce 3 zabývajících se problematickou pokročilého srdečního selhání jsou dvě ženy s Danonovou nemocí ve funkčním stádiu NYHA I či II. Jednalo se o obě nemocné, které již byly po transplantaci srdce a byly tedy proto takto nízce symptomatické až asymptomatické?

Závěr: Disertační práce MUDr. Jiřího Gurky splňuje požadavky kladené na disertaci v daném oboru a přináší nové poznatky teoretického i praktického významu. Autor prokazuje potřebné předpoklady k samostatné vědecké práci, a proto doporučuji, aby mu po příslušné obhajobě byl udělen titul Ph.D.

V Praze 15. 3. 2026.


doc. MUDr. Petr Kuchynka, Ph.D.
II. interní klinika-klinika kardiologie a angiologie
I. LF UK a VFN v Praze