



Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové	
Dužto dne:	1. 04. 2010
Číslo:	2448 Příloh: 5
Kat./odd.:	50

Oponentský posudek dizertační práce

**Téma: Potravinová alergie u pacientů s atopickým ekzémem starších 14 let
– klinický význam vybraných imunologických parametrů**

Autor práce: MUDr. Jarmila Čelakovská, studentka doktorského studijního programu Lékařská imunologie Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové

Téma práce je vhodně zvolené, je aktuální, jedná se o problematiku, která je stále otevřená a žádá si stále dalších sledování, takže každý poznatek, který přináší laboratorní či klinickou zkušenost je užitečný.

Práce je přehledně rozdělená na Teoretickou část (42 stran textu) a na Praktickou část (21 stran textu, 20 stran použité literatury a 34 stran tabulek, obrázků a dokumentů použitých ve studii). K formálnímu zpracování nemám žádných připomínek

Teoretická část

Teoretická část se věnuje jednak teoretickým poznatkům o atopickém ekzému - epidemiologii, genetice, diagnostice a hlavně účasti imunity na etiopatogenezi atopického ekzému a dalších alergických onemocnění. Následně se pak autorka věnuje potravinové alergii, nejčastějším alergenům a možností jejich vyšetření a významu při rozvoji atopické dermatitidy.

Teoretická část je dobře uspořádána, autorka v ní systematicky předkládá poznatky o atopickém ekzému, které však končí kolem roku 2006. Správně zmiňuje objev souvislosti nefunkčnosti genu pro tvorbu filaggrinu, nicméně v posledních letech právě na tomto poli došlo přímo k explozi výzkumných prací, které ozřejmují význam filaggrinu, jeho chybění v zajištění správné bariérové ochranné funkce kůže. Současné metaanalýzy již vyhodnocují výsledky více jak 20ti studií s více jak 5000 sledovaných pacientů, více jak dvojnásobku kontrolních subjektů a více jak 1500 rodin, které sledují souvislosti mezi mutacemi genu pro filaggrin a ekzémem. Analýzy prokazují, že haploinsuficience filaggrinu vykazuje velmi silnou spojitost s ekzémem i některými dalšími kožními chorobami jako je např. lupénka, ale i jinými alergickými chorobami, jako je např. průduškové astma.

Atopický ekzém je raritním onemocněním v tom smyslu, že v jeho názvu je slovo atopický a přitom u větší či menší části pacientů neprokážeme žádný laboratorně prokazatelný atopický rys. Metaanalýzy z posledních let ukazují na to, že v populaci dětských ekzematiků 1/3 nemá žádné atopické rysy (Kusel MMH, Holt PG, deKlerk N et al. : JACI, 2005: 116: 1067-72) a u dospělých dokonce 2/3 pacientů s klinickými projevy atopického ekzému nemá žádné laboratorní známky atopie (C. Flohr, SGO Johansson: JACI 2004: 114: 150-8). Stejně tak rozdělení ekzému na typ intrinsický a extrinsický (víceméně opět na neatopický a atopický nebo non-IgE a IgE-mediovaný) je spíše didaktické. V současné době se za základní etiopatogenetický mechanismus atopického ekzému považuje genetická porucha epidermální bariéry (zde se uplatňují nejnovější poznatky o významu filaggrinu, klaudinu, poznatky ohledně významu ceramidu, ale i vrozené či získané poruchy dalších proteinů a lipidů, které se podílejí na poruše bariérové funkce kůže). Na základě této bariérové dysfunkce (transepidermální ztráta vody, zvýšená prostupnost pro alergeny a toxiny) se pak mohou uplatňovat vlivy zevního prostředí (infekce, alergeny, dráždidla), ale i vnitřního prostředí (hormonální, metabolické a psy-



chické vlivy) a aktivuje se celá škála různě intenzivní imunitní reakce s větším či menším vyjádřením alergického či nealergického zánětu, s větší či menší aktivitou různých buněčných populací a subpopulací (které autorka ve své práci velmi pečlivě popisuje) v závislosti na individuálním genetickém pozadí každého jednotlivce.

V druhé části Teoretické části se autorka věnuje popisu potravinové alergie, souvislostem potravinové alergie s atopickým ekzémem, jednotlivým potravinovým alergenům, jejich významu v našich zeměpisných podmínkách a možnostem jejich vyšetření. K této části nemám žádných připomínek.

Praktická část

V praktické části autorka předkládá vlastní sledování pacientů s atopickým ekzémem, u kterých zjišťovala možnou etiologickou spoluúčast potravinové alergie a sledovala výpočetní hodnotu epikutánních testů na nejčastější potravinové alergeny v našich geografických podmínkách (kravské mléko, pšeničná mouka) s ostatními vyšetřovacími postupy a sledovala i význam dietního režimu a hypoalergenních diet na závažnost atopického ekzému. Protokol studie je velmi pečlivě vypracován a ukazuje na známou problematiku všech studií - velké procento pacientů nesplňujících zařazovací kritéria, velké procento neochotných se studii účastnit a menší procento, které z různých důvodů studii nedokončí. I tak bylo možno vyhodnotit reprezentativní soubor - z 274 sledovaných nemocných bylo možno komplexně vyhodnotit 149.

Autorka ve studii prokázala, že význam potravinové alergie (alespoň na sledované základní potraviny) v etiopatogenezi atopického ekzému rozhodně není tak velký (v této studii 3,4% na kravské mléko a pšeničnou mouku) jak se mnohdy uvádí a ještě obtížnější je pak tuto alergii prokázat i s použitím všech současných vyšetřovacích metod. Ze studie vyplývá, že vyšetření specifického IgE a epikutánní testy v současné podobě mohou být jen doplňkovým vyšetřením při stanovení diagnózy a nedá se o ně jednoznačně opřít a základem zůstává co nejpečlivější anamnéza a expoziční test (DBPCFC) a nativní expoziční test. Rovněž dokládá, že ani pozitivní výsledek „zlatého standardu“ ve vyšetření potravinové alergie (DBPCFC) - placebem kontrolovaný dvojitě slepý expoziční test, nemusí mít vždy korelát v klinické manifestaci. Dietní opatření – eliminační dieta - jsou velmi užitečné, ale v diagnóze musíme být co nej přesnější abychom se vyhnuli nepotřebným či dokonce poškozujícím dietním režimům. Problém potravinové alergie zůstává stále otevřený a potvrzuje i naši zkušenost, kterou jsme publikovali v kasuistickém sdělení (Bystroň J., Peprníková J., Tillich J.: Jsou dnešní alergie jiné? Potravinová alergie? Alergie 2007, 9, č. 3, s. 261-264).

Závěr

Disertační práce je dobře zvolena, zpracované téma je aktuální, Teoretická část je dostatečně rozpracovaná, mohla být ještě doplněna některými poznatky s posledních 4 let. Praktická část je velmi pečlivě připravena, správně vedena, dobře dokumentovaná a vyhodnocena. Výsledky práce nejsou průlomové, ale obohacují současné znalosti sledované problematiky.

Doporučuji aby autorka při ústní obhajobě práce doplnila nové poznatky o etiopatogenezi atopického ekzému, celkově však hodnotím práci jako velmi zdařilou a

- doporučuji ji k obhajobě -

Doc.MUDr.Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc