

Oponentský posudek na doktorskou práci MUDr. Zuzany Říhové

## ANCA – associazované renální vaskulitidy : epidemiologie, diagnóza a léčba

Doktorská práce MUDr. Z.Říhové je podána ve vázané formě o obsahu 90 ti stran průvodního textu a 179 použitých literárních citací, další část tvoří soubor 7 mi kompletních publikací zveřejněných v prestižních časopisech, týkajících se studované tematiky.

MUDr. Říhová se problematice ANCA asociovaných vaskulitid s postižením ledvin věnovala velmi podrobně. Nastínila přehled vaskulitid s přítomností autoprotilátek typu ANCA s hlediska diagnózy a diagnostických kriterií, provádění a hodnocení jednotlivých vyšetřovacích technik týkajících se ANCA protilátek, výčtu chorob rovněž sdružených s pozitivitou těchto autoprotilátek ( např. cystická firboza, autoimunitní hepatitida, nespecifické tsřevní záněty – ulcerózní kolitida, revmatické choroby, infekce), s akcentací na etiologii, diagnózu a léčbu vaskulitid s postižením ledvin.

Široký a precizně sestavený přehled současných znalostí o třech základních klinických jednotkách ANCA vaskulitid – jmenovitě Wegenerovy granulomatózy, mikroskopické polyarteriitidy a syndromu Churg- Strassové je věnována v této práci mimořádná pozornost. Cílem doktorské práce bylo porovnat a upřesnit obsáhlé a mnohdy nejednoznačné literární údaje s výsledky dlouholeté studie na vlastním souboru nemocných s ANCA pozitivními vaskulitidami. Dizertantka se vyjádřila na základě kliniky, podrobného vyšetření (biopsie, biochemické a imunologické testy), studie léčebných terapeutických postupů k diagnostickým kriteriím, etiologii, genetickým vlivům, působení faktorů vnějšího prostředí, způsobu léčby a určování prognózy těchto vaskulitid.

Studie, kterou MUDr. Říhová předložila je unikátní již jenom z hlediska velikosti souboru ( 61 ANCA vaskulitid s postižením ledvin, ověřených téměř ve všech případech renální biopsií), délkou sledování souboru (od r. 1986), dále pak ojedinělým pozorováním dvou

familiárních výskytů ANCA vaskulitid s postižením ledvin a jejich genetickým rozbořem, zjištěním souvislosti mezi expozicí silikonu s následným rozvojem vaskulitidy jak plic, tak ledvin.

Významně cenné jsou i výsledky studií prováděných v multicentrické evropské spolupráci EUVAS. Týkají se zhodnocení všech současných terapeutických přístupů v léčbě ANCA pozitivních renálních vaskulitid. Jednoznačné závěry mají význam i pro klinické využití – zvýhodňují pulzní terapii cyklofosfamidem před jeho orálním podáváním, které vykazuje větší toxicitu. Pozoruhodné je i zjištění, že u nemocných renální vaskulitidou jsou v periferní krvi stále přítomny známky aktivace imunitního systému i přesto, že u nich byla navozena klinická remise. Signifikantně vyšší hodnoty IL-2 a aktivačních znaků DR u B lymfocytů provází jak Wegenerovu granulomatózu, tak mikroskopickou polyarteriitidu, ale produkce IL-2 je významně nižší u mikroskopické polyarteriitidy než u Wegenerovy granulomatozy. U obou těchto ANCA pozitivních vaskulitid byla zjištěna nižší produkce IL-10 a IL-12, zřejmě jako důsledek imunosupresivní léčby. Při hodnocení prognostických ukazatelů rozlišování c-ANCA a p-ANCA se jeví, že závažnější formu představuje postižení ledvin s přítomností antineutrofilových protilátek proti cytoplasmě než perinukleárních. Pacienti s pozitivitou c-ANCA měli častěji relapsy aktivního renálního postižení.

Výsledky studie jsou mimořádně cenné pro další vyšetřovací a léčebné postupy u nemocných s ANCA pozitivními vaskulitidami, pro určování prognózy a monitorování klinického průběhu. Ocenění si zaslouží i výsledky péče našeho nefrologického centra, jejímž je MUDr. Říhová cenným spolupracovníkem : nízká četnost relapsů, přežití více než 10 let u 62% ve srovnání s pozorováním jiných center zabývajících se renálními vaskulitidami. Zajímalo by mne, zda autorka sledovala u nemocných výskyt malignit, a jaké byly infekční komplikace, které souvisely s imunosupresivní léčbou.

Doktorská práce MUDr. Z. Říhové je přesně zpracována i po formální stránce, je aktuální s hlediska patofyziologického a klinického, jednotlivé výsledky studie byly odpublikovány v prestižních časopisech a významně podporují získanou autoritu Vaskulitického centra nefrologické kliniky .

K předložené doktorské práci nemám žádné připomínky. Jedná se o sdělení, které je nezpochybnitelné a posunuje všeobecné znalosti o renálních ANCA pozitivních vaskulitidách na vyšší stupeň poznání, využitelný pro naše i zahraniční specializovaná centra. Komisi doporučuji udělení hodnosti PhD.

V Praze 25.5. 2006

prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc