

Oponentský posudok k dizertačnej práci

MUDr. Michala Jakubiková:

„Imunopatogenetické mechanizmy u myasthenia gravis a vliv thymektomie“.

MUDr. M. Jakubiková si za objekt svojej práce vybrala veľmi komplikovanú problematiku myastenie gravis, ktorá je heterogénnym ochorením s výrazne odlišnou imunopatogéznou u jednotlivých foriem, variabilnou klinickou manifestáciou a rozdielmi v rezpozibilitate na jednotlivé typy imunoterapie a ich vzájomné kombinácie. Autorka v práci uvádza imunopatogenetickú klasifikáciu 6 samostatných typov MG. Je si vedomá komplikovanej interpretácie hodnotenia výsledkov vplyvu thymektómie na imunopatogenetické mechanizmy, imunolaboratórne parametre a klinické výsledky.

Autorka v úvode práce informuje v stručných kapitolách o základných epidemiologických, imunopatogenetických, klinických, diagnostických a terapeutických aspektoch myastenie gravis. Uvedené state sú napísané kvalitne na základe recentných odborných poznatkov.

Ciele práce sú jasne stanovené s adekvátne formulovanými hypotézami. Detailne je popísaný súbor thymektomovaných pacientov a ich delenie do podskupín na základe „tymomatóznej“ a „nontymomatóznej“ myastenie a na základe medikamentózne predoperačnej liečby. Podrobne sú uvedené laboratórne metódy na analýzu lymfocytárnych subpopulácií, intracelulárnych cytokínov, protilátok proti acetylcholinovým receptorom a antistriálnych protilátok.

Pri modelovaní vývoja jednotlivých laboratórných parametrov a pri skúmaní vzťahov medzi jednotlivými charakteristikami u pacientov boli použité optimálne štatistické metódy. Na posudzovanie klinického stavu pacientov autorka používala medzinárodne akceptovanú kvantifikačnú škálu myastenie gravis (QMGS) a 2 roky po thymektómii

vyhodnocovala podľa MGFA postintervenčný status pacientov. Obe metodiky sa v klinických štúdiách používajú, ale časť odborníkov má k metodikám rezervovaný názor. Intenzita klinickej myastenickéj symptomatológie môže aj po rôzne dlhom čase od tymektómie a/alebo počas imunosupresívnej liečby kolísaf (napr. aj z dôvodu menlivej intenzity autoimunitných procesov intratýmusovej a extratýmusovej imunopatogenézy).

Pozoruhodné je vysvetlenie základnej spojitosti v molekule IL-6 ako spoločného mechanizmu imunopatogenézy štyroch autoimunitných chorôb (myasthenia gravis, Castlemanova choroba, pemphigus vulgaris a antifosfolipidový syndróm).

K práci mám niekoľko pripomienok, resp. otázok:

- V skupine pacientov s nontymomatóznou myasténiou gravis majú vysoký až 22%- ný podiel pacienti s double-séronegativnou myasténiou (obvyklý výskyt 5-7%). Má double-séronegativna myasténia gravis v ČR vyššie zastúpenie ako v iných krajinách? Existuje k tomuto údaju možné vysvetlenie?
- U pacientov v súbore bola tymektómia indikovaná aj u nontymomatóznej myastenie až do veku 60 rokov. Tymektómia je spravidla indikovaná u pacientov s „early-onset myasthenia gravis“ (EOMG), ktorá vzniká do veku 45-50 rokov. EOMG býva asociovaná s hyperpláziou týmusu a s intratýmusovou imunopatogenézou myastenie, čo racionalizuje indikáciu na tymektómiu.
- Late-onset myasténia gravis (LOMG) vzniká po 45-50 roku života a atrofia týmusu je obligátnym nálezom. V imunopatogenéze LOMG sú rozhodujúce extratýmusové imunopatomechanizmy. Tymektómia vo vyššom veku ako 50 rokov nemá racionálne odôvodnenie a je neefektívna. V 60.-70. rokoch 20. storočia sa na niektorých chirurgických pracoviskách realizovali tymektómie u pacientov s myasténiou gravis aj vo vyššom veku. Je možné vysvetliť indikácie v pražskom centre pre myasténiu gravis u pacientov do veku 60. rokov pretrvávaním historického trendu z minulosti, podobne ako

na niektorých amerických chirurgických pracoviskách, alebo existuje iné odôvodnenie odborného charakteru?

• Porovnávanie klinických nálezov a imunolaboratórnych nálezov u 3 podskupín MG pacientov s rôznou predoperačnou medikamentóznou liečbou v skupine operovaných pacientov s netymomatóznou a tymomatóznou myasténiou gravis je problematické. Tymómy per se nespôsobujú ťažšie formy myasténie gravis. V práci nie je vysvetlené, prečo všetci pacienti (100%) s MG asociovanou s tymómom dostávali kombinovanú imunosupresívnu liečbu, ale v skupine pacientov s netymomatóznou myasténiou dostávalo kombinovanú imunosupresiu len 46% pacientov, 28% pacientov kortikosteroidy a 26% pacientov iba symptomatickú liečbu inhibítorom cholinesterázy. Správnym predpokladom k indikácii rôznych predoperačných medikamentózných postupov by mali byť závažnosť, intenzita myasténie gravis, lebo na tymektómiu majú byť indikovaní pacienti v klinickej/farmakologickej remisii alebo len s ľahkou myastenickou symptomatológiou. Prístupovalo sa k voľbe predoperačnej medikamentóznej liečby na základe závažnosti myasténie alebo sa zohľadňovali aj iné faktory? Kombinovaná imunosupresívna liečba je najúčinnnejšou dlhodobou terapiou pri myasténii gravis, preto u pacientov s predoperačnou a pooperačne pokračujúcou imunosupresívnou liečbou sú očakávaným efektom lepšie klinické aj laboratórne výsledky ako u 26% pacientov bez predoperačnej imunoterapie (len inhibítor cholinesterázy) a u 28% pacientov s kortikosteroidmi.

Autorka evidentne disponuje uvedenými poznatkami, ktoré jej umožnili vyhnúť sa nástraham pri interpretácii dosiahnutých výsledkov. V závere práce autorka formuluje správne niekoľko hodnotení. Z nich majú zásadný vedecko-odborný význam s výstupom pre klinickú prax tieto konkrétne závery autorky:

- 1. Tymektómia samotná nie je schopná dostatočne zvýšiť počet cirkulujúcich CD4+CD25+ regulačných T buniek a zabezpečiť kompletnú remisiu.*
- 2. Autorka potvrdila hypotézu, že proporcia Treg buniek medzi lymfocytmi stúpa v časovej závislosti po tymektómii u pacientov, ktorí súčasne užívajú imunoterapiu.*
- 3. Samotná tymektómia (bez súčasnej imunosupresívnej liečby) nie je schopná navodiť kompletnú klinickú remisiu do 2 rokov po operácii.*

Záver:

Predložená práca MUDr. M. Jakubíkovej je významná z hľadiska nových vedeckých poznatkov s výstupom pre klinickú prax. Zistené poznatky racionálne odôvodňujú indikácie imunoterapie (kortikosteroidy, kombinovaná imunosupresívna liečba) pred tymektómiou a potvrdzujú, že kompletná remisia po tymektómii nastupuje najmä u pacientov, ktorí súčasne užívajú imunoterapiu.

V práci MUDr. M. Jakubíková dokumentovala široké vedomosti z problematiky myastenie gravis. Štruktúrou práce, stanovením cieľov, použitými štatistickými, laboratórnymi metódami, dosiahnutými výsledkami, ich interpretáciou, diskusiou a závermi MUDr. M. Jakubíková vytvorila po odbornej a formálnej stránke kvalitné vedecké dielo.

Odporúčam, aby MUDr. Michale Jakubíkovej bol na základe predloženej dizertačnej práce udelený titul „PhD“.

V Bratislave 29.3.2016

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD