

**Oponentský posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Olgy Hudákové
„Deformity skeletu u kostních dysplázií se sníženou kostní hustotou:
osteogenesis imperfecta“**

Školitel: doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc., doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.

Studie, předkládaná jako doktorská disertační práce, je věnována problematice komplexního sledování pacientů s jednotlivými typy osteogenesis imperfecta. OI je kongenitální porucha pojivové tkáně, mezi jejíž nejzávažnější příznaky patří výrazné zvýšení fragility kostní tkáně, které je příčinou mnohočetných zlomenin. Postiženy jsou nejen dlouhé kosti končetin, ale i axiální skelet. K frakturám dochází již v raném dětství, časté jsou i zlomeniny kongenitální nebo vzniklé při porodu. Vedle celé řady dalších dílčích komplikací je právě zvýšená incidence fraktur odpovědná za narušení lineárního tělesného růstu. V komplexním sledování jedinců s OI v této práci je tak kladen důraz na hodnocení celkového růstu a biologického vývoje těchto pacientů a úspěšný pokus o diagnostiku jednotlivých typů OI na základě antropometrických znaků, primárně tělesné výšky.

Studie vznikla v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze, které je špičkovým pracovištěm v problematice kostních dysplázií v evropském i světovém měřítku. Proti se nelze divit, že navržená struktura sledování pacientů v předložené disertační práci je detailně propracovaná a velmi komplexní. Sledována byla etiologie a patogeneze syndromu, jeho dědičnost (genealogické vyšetření rodin pacientů), diagnostické metody vyšetření, klinický obraz – klasické symptomy, detailní rtg. obraz, biochemické vyšetření včetně markerů kostního metabolismu, densitometrické vyšetření, dále je podána velmi detailní antropometrická a auxologická charakteristika pacientů, zohledněna diferenciální diagnostika, vše vždy s ohledem na typ a stupeň postižení. Díky pediatrické atestaci autorky a dlouhodobé klinické i výzkumné práci na této problematice je podstatná část studie věnována i přehledu a zhodnocení nejnovějších terapeutických postupů, od medikamentózní léčby až po ortotickou a operační léčbu. Autorka pomocí statistických metod hledala závislosti sledovaných markerů mezi jednotlivými typy OI a předkládá ojedinělé poznatky vztahů v rámci klinicko-rentgenologicko-antropometrických vztahů a vztahů mezi klinickými – antropometrickými a biochemickými parametry. Je třeba zdůraznit a vyzdvihnout také fakt, že tato komplexní sledování byla prováděna opakovaně a přináší tedy poznatky o změnách a vývoji jednotlivých parametrů v průběhu dispezarizace pacienta s ohledem na typ a úspěšnost jeho terapie (včetně údajů sociální anamnézy – spolupráce a důslednost pacienta při daném typu léčby). Za velmi významnou považuji také tu část studie, která byla věnována sledování zkrácení končetin a tím i stupni výškové retardace v závislosti na četnosti fraktur femurů a kostí bérců s možností hojení pakloubem, a dále vlivu výskytu rybích obratlů a fraktur páteře na výšku trupu.

Specifická problematika jednotlivých oddílů byla konzultována s předními odborníky, kteří pracují v rámci Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu, což se velmi pozitivně odráží v kvalitní interpretaci výsledků a v uvádění zcela recentních poznatků.

Hlavními cíly práce bylo:

- studium biomechaniky závažných deformit skeletu a syndromu OI
- zpřesnění diagnostiky jednotlivých typů OI s využitím klinicko-antropologických, radiologických, biomechanických, biochemických a klinických metod
- statistické zhodnocení a analýza získaných dat

Za velmi cenný cíl považuji i vytvoření databáze pacientů dle striktně vypracovaného datového modelu, uvedeného v přílohách práce, což jen potvrzuje vysokou vědeckou erudovanost autorky, a založení DNA banky z krevních vzorků pacientů pro následné molekulárně-genetické analýzy.

Práce je členěna standardním způsobem. Obsahuje 187 číslovaných stran, včetně příloh. V seznamu citované literatury je uvedeno 130 položek, převažují aktuální zahraniční publikace, které autorka využila pro zpracování komplexního teoretického přehledu problematiky syndromu OI i pro porovnání vlastních závěrů a diagnostických a terapeutických postupů. Zařazení přehledných tabulek a vhodné formy ilustračních grafů umožňují velmi dobrou orientaci čtenáře ve výsledcích studie.

Součástí disertační práce je i prezentace 7 kazuistik pacientů, ve kterých autorka podává celkový obraz jednotlivých typů OI – 2 příklady typ IA (méně závažné a výraznější postižení), typ III, 2 příklady typu IVB, typ VII a příklad nejtěžšího zachyceného postižení typ III/IIB, diagnostikovaný jako přežívající Vrolikův syndrom. Kazistiky jsou podány v základním klinickém členění – etiologie, RA, OA, věk stanovení Dg., symptomatologie, geneze fraktur a deformit skeletu, antropometrická vyšetření, výskyt a závažnost zkratů DK, hodnocení podogramů, detailní popis rtg. jednotlivých oddílů skeletu v průběhu sledování pacienta, markery biochemického vyšetření a markerů kostního metabolismu, nálezy densitometrického vyšetření, přehled medikamentózní a ortotické terapie, přehled operačních výkonů. U každého případu podává autorka vlastní závěr a zhodnocení dosavadní terapie a stanovuje prognózu dalšího vývoje. Jednotlivé kazuistiky jsou doplněny obrazovou a rentgenologickou dokumentací.

Dílčí připomínky a dotazy:

- 1) výskyt některých překlepů: platyspondylie (platyspodylie) – nejčastěji, spongioplastika (sponioplastika) – str. 37, osteopenie (oteopenie) – str. 38, femury (lemury) – str. 42 apod.
- 2) graf str. 16 – „postižení trupu“ – je myšlen SDS torakálního indexu ?
- 3) graf str. 17 – „postižení končetin“ – tj. SDS délky DK ?
- 4) tab. str. 27 – závislost výskytu fraktur páteře – platyspondylie – rybích obratlů – uvedena dvakrát kombinace „ne – ano“ ?
- 5) k posouzení hmotnostních charakteristik pacientů bylo použití BMI správně hodnoceno kriticky (jistě nezohledňuje např. výraznou skeletální gracilitu vlivem přítomné osteoporózy či osteopenie), proč nebyl použit výškově/hmotnostní poměr, který by zohlednil případnou proporcionalitu/disproporci mezi sníženou tělesnou výškou a hmotností? – byl by tento poměr validní i u těžkých forem OI (typ III) ?
- 6) str. 30 – závěr oddílu „ Faktory ovlivňující tělesnou výšku“ – mírně nejasná formulace „ Mezi pacienty se stejným typem onemocnění jsme závislost ...“ – asi vypadla část odstavce ?

Doktorandka MUDr. Olga Hudáková předložila velice kvalitní a svou komplexností ojedinělou práci. Již ve formulaci hypotéz a cílů práce, vytvoření struktury výzkumu, prezentované datovým modelem a založením databáze, a v neposlední řadě aplikací statistických a matematických postupů zpracování dat přesvědčila, že zvládla metodiku vědecké práce. Forma prezentace výsledků, hodnocení poznatků vzájemné komparace sledovaných markerů pro zkvalitnění diagnostiky a sledování terapeutických výsledků dokládá i vysokou klinickou odbornost autorky. Některé dílčí cíle výzkumu zůstávají dosud

otevřené (molekulárně-genetické analýzy, problematika skeletální maturace apod.) a budou předmětem dalších studií. Je však třeba vyzdvihnout, že dr. Hudáková vytvořila, ať pro svůj další výzkum nebo své následovníky, velice kvalitní platformu.

Klinicko-antropologicko-genetická studie MUDr. Olgy Hudákové po všech stránkách splňuje podmínky kladené na doktorskou disertační práci a doporučuji ji k obhajobě.

V Praze, dne 23. 8.2007

RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.
Katedra antropologie a genetiky člověka
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy