

Oponentský posudek

Název práce: „Nové diagnostické a terapeutické aspekty zánětlivé kardiomyopatie“

Autor: MUDr. Petr Kuchynka

Pracoviště: II. interní klinika – klinika kardiologie, I. LF UK v Praze

Školitel: As. MUDr. S. Šimek, CSc., doc. MUDr. T. Paleček, PhD

Zajímavá práce, týkající se problematiky myokarditid (které podle současné klasifikace patří mezi dilatační kardiomyopatie), jejich diagnostiky pomocí endomyokardiální biopsie (EMB) a sérologického vyšetření protilátek a dále zhodnocení efektu léčby vedené výsledky EMB.

Celkový rozsah práce je 104 stran včetně 8 obrázků, 1 grafu, 11 tabulek, 89 literárních citací (převážně z posledních let), seznamu vlastních publikací (s IF jednou jako 1. autor - IF 0,955- a dvakrát jako spoluautor, jinak 10 prací, převážně bez souvislosti s řešeným tématem). Přiloženy jsou 3 práce, již otištěné v časopisech. Dvacet sedm stran činí fundovaný úvod, shrnující problematiku myokarditid a EMB. Formální úprava práce je dobrá, celá práce je velmi pečlivě sepsána.

Téma práce pokládám za aktuální, neboť myokarditida může představovat v některých případech diagnostický „oříšek“ (zvláště u chronických forem imponujících jako „klasická“ nezánětlivá dilatační kardiomyopatie). Navíc možnost účinné terapie pacientů s myokarditidami zvyšuje diagnostické upřesnění v tomto smyslu na další, kvalitativně vyšší úroveň. Za nejzajímavější část práce pokládám právě kapitolu týkající se vlivu léčby na kardiologické nálezy. Práce však znamená významný přínos i v ohledu dobře zorganizovaného celého provedení EMB, způsobu vyšetření získaného vzorku metodami imunohistochemickými, PCR a elektronovou mikroskopií.

Autor vychází ze souboru 56 nemocných s DKMP s anamnézou srdečního selhávání kratší než 1 rok, kterým byla provedena EMB s imunohistochemickým vyhodnocením, PCR a vyšetřením elektronovou mikroskopií.

Imunohistochemické vyšetření prokázalo zánětlivé postižení myokardu u 26, PCR bakteriální nebo virový genom u 32 pacientů. Elektronová mikroskopie prokázala částice mikrobiálního agens dokonce v 41 případech. Cílená terapie antibiotiky u prokazaného genomu *Borrelia burgdorferi* v EMB vedla k symptomatickému zlepšení, zmenšení LK i ostatních srdečních oddílů (levá síň) a k zvýšení ejekční frakce levé komory, ale i k zlepšení funkce komory pravé. Výsledek je tedy velmi dobrý a zdá se, že nic již nestojí v cestě optimální diagnostice a léčbě nemocných s myokarditidami.

K práci bych však měl některé otázky a připomínky:

- Pacienti s pozitivními PCR (příp. elektronmikroskopickými) nálezy měli současně pozitivní imunohistochemické známky zánětu jen v menšině případů (39%), tradiční zánětlivé markery typu CRP, leukocytózy měli pozitivní pravděpodobně ještě méně. V případech pozitivity PCR a negativity zánětlivých markerů by se dalo předpokládat, že jde o náhodný výskyt mikroba, který srdeční onemocnění třeba vůbec nezpůsobil. Nečekal bych proto ani příznivý vliv antibiotické léčby v těchto případech. V opačném případě (tj. pozitivita zánětlivých známek s negativitou PCR) bych si jistě spíše dovedl představit diagnózu myokarditidy s neúspěchem našich metod prokázat příslušné agens.

- Otázka, zda nalezení určitého mikroba znamená automaticky nalezení kauzálního agens daného onemocnění, je krucální a obávám se, že práce autora nám k tomu nemůže poskytnout definitivní odpověď. Jistě z pozitivní reakce na antibiotikum by se dalo předpokládat, že mohlo jít o kazální souvislost. Nemohlo jít však třeba o případy jiných infekcí, které nebyly odhaleny z důvodu, že se netestovaly (a nevyšetřovaly ani v biotických vzorcích)?
- Zaráží mne naprosté selhání sérologických vyšetření (protilátek IgM) u nemocných. Týká se to především pacientů s borreliovou infekcí, kterých bylo celkem 14. U žádného z nich nebyly prokázány protilátky IgM, IgG jen u 13% (mimořadně, je známo, v jakém procentu se tyto protilátky vyskytují u zdravých osob?). Šlo o nemocné s relativně krátkou anamnézou onemocnění (průměrná délka symptomů 1,5 měsíce, rozmezí 14 dní až 10 měsíců), kde by se to moc neočekávalo. Navíc relativně často byly pozitivní i nejhrušší známky zánětu (CRP, leukocytóza téměř u třetiny nemocných). Sérologické vyšetření bylo však prováděno jen u prvních 36 pacientů. Byla asi spíše směla, že právě největší počet nemocných s prokázanou borelií (celkem 9) pravděpodobně nebylo sérologicky vyšetřováno. Pokud by vyšetření bylo provedeno u více nemocných, mohly výsledky dopadnout pro sérologii pravděpodobně úplně jinak (možná i pro IgM, možná by byla větší senzitivita IgG protilátek). Nemůže se v některých případech splést PCR? Jak vypadaly výsledky zánětlivých markerů (z EMB i sérologie) u pacientů s pozitivitou genomu borelií v myokardu? Jak se event. změnily po antibiotické léčbě?
- Překvapivý byl velmi příznivý efekt antibiotika u **všech** pacientů s Bb prakticky na **všechny** echokardiografické parametry. Nejsm si jist, zda lze vůbec předpokládat takovéto „totální“ zlepšení všech parametrů u všech pacientů, i když některé literární prameny hovoří v tomto směru také optimisticky. V souvislosti s tím se jistě vnučuje otázka, jaká je variabilita autora při měření např. objemů LK, parametrů funkce PK, příp. jiných parametrů. A to zejména vezmeme-li v úvahu interindividuální variabilitu. Vyšetřování a výpočty jste prováděl sám nebo se na nich podílelo více lidí? V úvahu jistě stojí i výpočet těchto parametrů na jiném pracovišti se zaslepením údajů o pacientovi a jeho léčbě. Jistě není od věci ani otázka, jak by se chovaly tyto parametry bez ATB léčby (jak známo, myokarditida je onemocnění s velmi překvapivým a nevyzpytatelným chováním a lze předpokládat i určité spontánní zlepšování, které bylo také opakovaně v literatuře popsáno a které popsal i sám disertant ve skupině svých 34 nemocných bez „specifické“ léčby.
- Trochu podobná situace je i u pacientů s chybějícím virovým genomem a imunosupresivní léčbou. Také u nich došlo k uniformnímu zlepšení „všeho“, i když statistické hodnocení nebylo jistě možné u malého počtu nemocných. Antivirotika již tak úspěšná nebyla, což by se nejspíše dalo předpokládat.
- Bylo u některých nemocných zjištěno postižení jiné tkáně či orgánu kromě srdce? Co anamnéza? U borreliózy by se to jistě alespoň u omezeného počtu pacientů dalo předpokládat.
- Nebyly rozdíly v speciální kardiologické léčbě nemocných? Jistě nepochybuji o tom, že u všech pacientů byla snaha podat léky obvyklé u takovýchto dysfunkcí levé komory. Inhibitory ACE jsou jasné, u betablokátorů bych to však tak jasně neviděl. Podle některých experimentálních prací by se betablokátor u akutních myokarditid neměly nasazovat – sám bych se jich obával především u pacientů s pozitivitou obou vyšetření ve vzorku (tedy imunohistochemického i prokázaného agens v myokardu). U části pacientů mohla podávání inhibitorů ACE znemožnit hypotenze příp. jiné kontraindikace.

Závěr: Práce MUDr.Kuchynky představuje kvalitní příspěvek týkající se vyšetřování a léčby myokarditid, resp. dilatačních kardiomyopatií. Autor pracuje s relativně velkým souborem nemocných vyšetřených exaktními metodami vč. EMB s komplexní analýzou vzorků, jeho práce přináší řadu zajímavých výsledků. Prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji, aby po příslušné obhajobě mu byl udělen titul „PhD“.

V Praze dne 30.6.2011



Prof.MUDr.Pavel Gregor,DrSc.

3.Interní-kardiologická klinika 3.LF UK a FNKV v Praze