

Oponentský posudek na disertační práci

Rizikové faktory mozkových žilních trombóz a výskyt mutace JAK 2

MUDr. Milan Košťál

IV. Interní hematologická klinika LF UK,
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Obecná charakteristika práce

Předložená disertační práce MUDr. Milana Košťála se zabývá problematikou mozkových žilních trombóz a jejich rizikových faktorů, zejména v souvislosti s výskytem mutací JAK 2 V617F.

Trombózy žil v oblasti centrálního nervového systému jsou poměrně vzácné pro netypický klinický obraz a obtížnou diagnostiku. S rozvojem nových vyšetřovacích metod jsou diagnostikovány stále častěji v počátečních stádiích, což má vliv na brzké zahájení terapie.

Přítomnost rizikových faktorů je důležitá pro diagnostiku, léčbu i prevenci recidiv. V diagnostice těchto trombóz se uplatňují získané i vrozené rizikové faktory. Vyšetřování mutace JAK 2 bylo cílem autorovy práce.

Hodnocení disertační práce

Vlastní práce má 114 stran, z toho rozsáhlý seznam použité literatury na 31 stranách a uvádí 229 literárních pramenů. Práce je doplněna 29 tabulkami + 8 grafy. V příloze je uvedeno 9 metodik laboratorních vyšetření.

Po krátkém úvodu následuje teoretická část, která uvádí historii, etiologii trombóz, zabývá se podrobně vrozenými trombofiliemi a jejich vztahem k žilním trombózám zejména cíleně na JAK 2. Následuje kapitola získaných trombofilií ve vztahu k riziku trombózy. Jde především o hormonální antikoncepci maligní onemocnění atd. Z ostatních rizikových faktorů získané žilní trombofilie je popisován věk, imobilizace, chirurgické výkony, přidružené chorobné stavy atd. Samostatná kapitola je věnována, jednak teoretické části mutace JAK 2 kinázy a jejího vztahu k centrální žilní trombóze (CŽT).

V diagnostice autor popisuje podrobně zobrazovací metody používané u mozkových žilních trombóz, s jejich diagnostickým přínosem (CT – venografie, MR- venografii, vyšetření UZ intrakraniálních splavů. Ultrazvuková metoda není běžným standardem, je však dobře využitelná, jak pro diagnostiku, tak sledování rekanalizace mozkových trombóz. Z laboratorních metod se zabývá hlavně hodnocením D – dimeru (D-D) a středního objemu erytrocytu (MPV) na menším počtu sledovaných nemocných.

V klinickém obraze sleduje řadu parametrů uváděných u tohoto onemocnění (bolest hlavy, neurologické nálezy včetně epi záchvatů, oftalmologický nález atd. V terapii jsou doporučována na základě zkušeností antikoagulancia a trombolytika, která indikuje v uvedeném souboru a hodnotí i autor. Podpůrná léčba zabraňuje dalšímu poškození mozku, nemá však jasná doporučení. Dříve nepříznivá prognóza tohoto onemocnění se zlepšila.

Cíl práce

Na straně 42 jsou formulovány cíle doktorandské práce:

- 1) Zjistit a ověřit četnost výskytu a klinický význam JAK 2 mutace u mozkových žilních trombóz.
- 2) Posoudit výskyt a význam genetických abnormalit a získaných faktorů u trombóz CŽT.

Dalším cílem bylo zjištění nejčastějších symptomů u CŽT, ověření významu klinických a laboratorních ukazatelů, zhodnotit rekanalizaci a počet recidiv.

Do souboru bylo zařazeno celkem 64 pacientů s prokázanou CŽT. Skupina 41 nemocných byla prospektivně sledována od 1.7. 2007 - 30.3. 2012, skupina 23 pacientů byla doplněna z retrospektivní studie. Sledovaná mutace JAK 2 byla vyšetřena u 55 pacientů proti kontrolní skupině 70 dárců krve.

Zhodnocení práce

Zvolené téma je problematikou aktuální a přínosné v diagnostice CŽT novými metodami, cíleně v kapitole genetického rizikového faktoru mutace JAK 2, kde autor potvrzuje přínos tohoto vyšetření.

Stanovený cíl práce byl splněn, na otázky které si doktorant položil v práci odpověděl.

Použité metody jsou odpovídající cílům práce, sloh je kultivovaný řazení myšlenek v textu je logické

Literární zdroje jsou aktuální, použité statistické i laboratorní metody jsou adekvátní k řešenému problému.

Prospektivní sledovaný soubor je dobře charakterizován (nižší počet zařazených nemocných souvisí s malým výskytem CŽT) je zpracován vhodnými statistickými metodami.

Práce má nesporný význam pro další rozvoj v diagnostice a léčbě na tak často se vyskytujícího onemocnění.

V souvislosti s disertační prací mám tyto otázky a připomínky:

- 1) V kontrolním souboru na grafu č. 2 je vhodné doplnit rozdělení na muže a ženy, podobně jako u souborů pacientů na předchozím grafu – str. 45.
- 2) Pacienti s mozkovým krvácením (13 = 20%) byli v době krvácení na jaké léčbě? Pokud užívali perorální antikoagulancia (warfarin), jaké byly jejich kontrolní laboratorní hodnoty?
- 3) Nemocní na perorální antikoncepci (59%) žen mělo preparáty druhé či třetí generace a jak dlouhá byla doba užívání do vzniku CŽT?
- 4) Z rizikových faktorů není uváděno kouření, bylo sledováno?
- 5) Z tabulek i textu nevyplývá kolik pacientů mělo vrozenou formu mutace f. V Leiden a mutace f. II. protrombinu v homozygotní či heterozygotní formě?
- 6) D-dimery nebyly vyšetřovány v akutní fázi diagnostiky CŽT a nebyly také sledovány v kontrolní skupině? Pozn. Vyšší hodnoty nejsou jen u většího rozsahu trombózy, ale v akutní fázi.

- 7) Nižší stupeň rekanalizace souvisí s pozdě nasazenou léčbou při pomalém začátku potíží. Byla prováděna u skupiny nerekanalizovaných pacientů po 3 měsících léčby, i kontrola s delším časovým odstupem 6 – 12 měsíců?
- 8) Byl sledován soubor cíleně jedním neurologem u 41 perspektivně sledovaných pacientů, pokud ano s jakým neurologickým nálezem?
- 9) Jak dlouho doporučuje autor prolongovat terapii perorálními antitrombotiky a kdy antiagregancia, se závěrem pro praxi?
- 10) Jaké má autor vysvětlení pro statistický rozdíl výskytu mutace f. II. protrombinu ve studii CEVETIS (10% vs 19,1%).

Závěr

Předložená disertační práce a publikační výstupy prokazují znalost dané problematiky. Autor předkládanou prací prokázal schopnost provádět klinické i laboratorní sledování a interpretovat jejich výsledky.

Proto doporučuji předloženou disertační práci podle § 47 vysokoškolského zákona č. 111/98 Sb. k obhajobě a po úspěšném obhajení udělit MUDr. Milanu Košťálovi akademický titul doktor, Ph.D.

V Olomouci dne 22. 1. 2013

Doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.