

Oponentský posudek na habilitační práci **MUDr. Miriam Kolníkové, PhD.**,
přednostky Kliniky dětské neurologie LFUK a NÚDCH na téma
Leukodystrofie a genetické leukoencefalopatie u dětí

MUDr. Miriam Kolníková, PhD., předložila ve své habilitační práci unikátní soubor 115 pacientů s leukodystrofiemi, genetickými leukoencefalopatiemi a jinými poruchami bílé hmoty, který nesmírně pečlivě zpracovala v retrospektivní studii za posledních 25 let. Naprostá většina těchto pacientů byla diagnostikována a sledována na Klinice dětské neurologie LFUK a NÚDCH a soubor tak představuje výsledky dlouhodobého a tematicky soustavného zaměření autorky. Přínosem je multioborový charakter habilitační práce – kromě detailního popisu klinických nálezů jsou jednotlivé diagnózy verifikovány molekulárně genetickými nálezy a podloženy magneticko-rezonančními (MR) změnami. Statistické zpracování registru umožnilo epidemiologický výpočet prevalence, výskytu i celoživotního rizika těchto závažných a v mnohých případech i smrtelných onemocnění ve Slovenské republice. Doporučení diagnostických postupů a management onemocnění může být s výsledky její práce podkladem pro vznik národního registru uvedených onemocnění, zejména leukodystrofií.

Habilitační práce je rozčleněna do dvou hlavních částí – obecného úvodu a vlastní výzkumné části. Text je bohatě dokumentován 42 tabulkami, ilustrován 34 obrazy a doplněn seznamem použitých zkratk. Literatura obsahuje 191 citací, z nichž 9 je autocitací (u 4 prací je Dr. Kolníková 1. autorkou, u 5 dalších spoluautorkou). Práce je dle zvyklostí uvedena českým i anglickým abstraktem a přehledným obsahem. Celkový rozsah práce čítá 208 stran. Práce je zpracována jak po stránce jazykové kultury, tak i didaktického uspořádání vynikajícím způsobem.

Obecná část obsahuje úvod včetně historického souhrnu, definice a klasifikace leukodystrofií vychází ze současného členění na (1) leukodystrofie a (2) genetické leukoencefalopatie, které zahrnují metabolické a cévní poruchy i poruchy mitochondriálního energetického metabolismu a další jednotky. Zachycen je moderní pohled na morfologii bílé hmoty a její fyziologickou i patofyziologickou funkci. Současná klasifikace leukodystrofií zahrnuje popis 30 klinických jednotek s charakteristikou jejich dědičnosti, genové lokalizace, výskytu, možnosti zachytu diagnostickými testy, vedoucími příznaky klinického obrazu, charakteristikou MR nálezu i současnými možnostmi terapie. Skupina vybraných leukodystrofií zahrnuje popis 12 vybraných klinických jednotek a diagnostický algoritmus dle schématu prof. van der Knaapové. Další část je věnována posouzení a analýze MR obrazu i specifikaci terapeutických možností (transplantace kostní dřeně, genová terapie), či pouze symptomatické léčbě u většiny onemocnění ke zmírnění průběhu onemocnění.

Dominantní úlohu v celku habilitační práce MUDr. Kolníkové má výzkumná část. Autorka si vytyčila jasné cíle – analyzovat spektrum leukodystofií a geneticky podmíněných leukopatií, odhadnout jejich prevalenci i incidenci ve Slovenské republice, definovat jejich základní charakteristiky výskytu na KDN NÚDCH v Bratislavě, analyzovat jejich klinické parametry i MR charakteristiky. Cíle bez výhrady splnila. V retrospektivní studii zhodnotila registr uvedených onemocnění, který je v databázi součástí KDN NÚDCH z celé Slovenské republiky, a téměř 70 % pacientů bylo diagnostikováno a sledováno v posledních 25 letech na této klinice. Databáze obsahuje údaje o 67 pacientech s leukodystrofiemi, 27 nemocných s genetickými leukopatiemi a 21 pacientech s jinými poruchami bílé hmoty. V registru je detailní analýza klinických parametrů a laboratorních i MR nálezů u každého pacienta. Nesmírným přínosem je epidemiologické a statistické vyhodnocení sledovaného souboru. Vzhledem k tomu, že nemocní jsou soustředěni ze všech oblastí Slovenské republiky, bylo možno propočítat prevalenci, incidenci i celoživotní rizika pro každé onemocnění zvlášť.

Další část výsledků je věnována popisu 79 pacientů sledovaných dlouhodobě na pracovišti Dr. Kolníkové. V 37 případech šlo o leukodystrofie, u 21 pacientů byly diagnostikovány genetické leukoencefalopatie a u 21 nemocných leukoencefalopatie při jiném základním onemocnění. Charakter poruchy myelinu měl statisticky významný vztah k věku pacientů a k některým klinickým parametrům – zejména spasticitě a poklesu psychomotorických funkcí. Detailní analýza těchto 79 pacientů je součástí přílohy (Supplementum) habilitační práce.

V části diskuze MUDr. Kolníková, PhD., porovnává incidenci a prevalenci uvedených klinických jednotek se zahraničními studiemi, zabývá se základní deskriptivní charakteristikou jednotlivých onemocnění – klinickým průběhem i MR změnami, unikátní je i preciznost genetických nálezů.

Závěr obsahuje řadu praktických doporučení včetně diagnostického postupu, zavedení novorozeneckého skríningu na nejčastěji se vyskytující klinické jednotky i doporučení vzniku národního registru leukodystofií.

V Supplementu jsou uvedeny detailní údaje o 79 sledovaných pacientech na KDN dle jednotlivých klinických kategorií. Genetické nálezy obsahují řadu nových, dosud neznámých mutací, u všech onemocnění je popsán klinický obraz, možnosti léčby a MR nálezy, které jsou často dokumentovány obrazy. Ve skupině leukodystofií byla nejčastěji zachycena X-vázaná adrenoleukodystrofie, metachromatická leukodystrofie a leukodystrofie s mizející bílou hmotou („vanishing white matter“), ve skupině genetických leukopatií byla nejčastěji diagnostikována Niemann-Pickova choroba typ C (NPC) a neuronální ceroid-lipofuscinózy. Mezi leukopatiemi při jiném základním onemocnění byla nejčastější zachycena kongenitální cytomegalovirová infekce.

Dotazy:

1. Habilitační práce představuje unikátní soubor, který si zasluhuje bezesporu publikační uplatnění v časopisech s vysokým IF faktorem. V příložené literatuře jsem našla pouze publikace s některými dílčími výsledky. Byly souhrnné prioritní výsledky habilitační práce již k publikaci zaslány, nebo jsou teprve připravovány?

2. Další dotazy jsou pouze drobného charakteru:

2a) Podle grafického znázornění (obr. 20 a 22) se zdá, že incidence leukodystrofií i genetických leukoencefalopatií v letech 2006-2012 má nepatrně klesající tendenci. Jde o optický klam? Pokud ne, co je příčinou? Zlepšení genetického poradenství?

2b) Genetické encefalopatie v celostátním registru (Obr. 23) zahrnují 19 % dospělých pacientů (dokonce část i v nejvyšší věkové kategorii). Jaké byly nejčastější diagnózy – NPC?

2c) Jak častá byla paréza vertikálního pohledu, která bývá považována za kardinální příznak NPC ve skupině 8 sledovaných pacientů (Tab. 18) na Vašem pracovišti? Byla u některého z pacientů přítomna také kataplexie?

Závěr:

Habilitační práce MUDr. Miriam Kolníkové, PhD., přináší prioritní výsledky, má vynikající didaktické uspořádání a svědčí o vyzrálé vědecké i pedagogické osobnosti autorky. Za můj dlouhý profesní život je nejlepší habilitační prací, kterou jsem měla příležitost oponentovat a její prostudování bylo pro mne nejen potěšením, ale i poučením.

Předložená habilitační práce „Leukodystrofie a genetické leukoencefalopatie u dětí“ nejen splňuje, ale i překračuje veškeré požadavky kladené směrnicemi University Komenského v Bratislavě pro udělení vědecko-pedagogického titulu docent. Dr. Kolníková ovládá vědecké metody, má hluboké teoretické znalosti a v habilitační práci přináší řadu nových prioritních a zásadních poznatků, které doporučuje uplatnit i v klinické praxi. Vřele proto doporučuji, aby MUDr. Miriam Kolníkové, PhD., byl udělen titul docentky v oboru Neurologie (7.1.11).

V Praze dne 30. prosince 2020

Prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. LF UK a VFN Praha, ČR