

Oponetský posudek disertační práce MUDr. Evy Kláskové, lékařky Dětské kliniky LF UP a FNOL na téma

„Kardiovaskulární projevy u Turnerova syndromu od dětství po dospělost „

Autorka zvolila velmi aktuální , v naší literatuře ojedinělé a vlastně první komplexní hodnocení, vztahu Turnerova syndromu a kardiovaskulárních malformací od dětství až do dospělosti. Využívá svých vysoce odborných znalostí dětské kardiologie a tradice včetně dobrých výsledků své mateřské kliniky s jejím zaměřením na endokrinologii, kam i Turnerův syndrom patří.

Hned v úvodu a teoretické části práce specifikuje na základě cytogenetických vyšetření a karyotypu jednotlivé formy Turnerova syndromu a jejich kardiovaskulární malformace, včetně systémové hypertenze. Konstatuje, zcela v souladu s literaturou vysoké riziko až 50% výskytu vrozených srdečních vad u Turnerova sy.

K posouzení hemodynamické významnosti srdečních vad užívá neinvazivní a standardně prováděné vyšetřovací metody včetně MRI.

Ve vlastní práci pracuje se třemi vytčenými cíli , sleduje a prokazuje prevalenci bikuspidní aortální chlopně u Turnerova sy. v závoslosti na jeho karyotypu, prevalenci rizikových faktorů pro možnou disekci aorty u koarktace, bikuspidní chlopně ,dilatace aorty u žen podstupujících léčbu sterility. Vypracovává také návrh protokolu kardiolog. vyšetření a sledování u pacientek s Turnerovým sy. v dětství i dospělosti.

Prokázala, že prevalence a možnost kardiovaskulárního poškození je výrazně vyšší, oproti obecné populaci.

Svémi výsledky potvrdila ,že nejčastější výskyt komplikací a tím i riziko je při TS s karyotypem 45,X. Neprokázala vyšší výskyt rizika pro disekci aorty u žen s minoritní mozaikou 45,X/46,XX.

Zajímavý je vztah prevalence bikuspidní aortální chlopně a koarktace aorty v závoslosti na karyotypu, kde u 45,X je výskyt až 50% s velkým rizikem možné ruptury aorty, během přirozeného vývoje vady v dospělosti.

Velmi důležitý je však výsledek snížení kardiovaskulárního rizika u pacientek s minoritní mozaikou 45,X/46/XX, které se nejčastěji léčí pro sterilitu.

Výsledky předložené práce včetně doporučení v rámci přirozeného vývoje onemocnění a indikací k možné asistované reprodukci, jednoznačně korespondují v guideline ESC aACC/AHA. Ty konstatují, že je IVF u Turnerova syndromu s projevy vrozené srd. vady kontraindikována.

U Turnerova sy bez vrozené srd. vady, je sice možná, ale i tak s rizikem. V graviditě dochází k výrazným změnám hemodynamiky srdečních vad včetně cévních změn. Proto je třeba sledování pacientek na specializačním centru pro vrozené srdeční vady v dospělosti během celého těhotenství a perinatální vyšetření plodu ve 20. týdnu gravidity.

Za vysoce pozitivní hodnotím komplexní pohled na onemocnění a jeho řešení v rámci mezioborové spolupráce, nejen v dětsví ale i u mladých dospělých, což v současné době je prioritní. Své dětské pacientky v rámci pravidelného sledování provází všemi úskalími, ale i doporučeními pro další jejich život .

Vytčené tři cíle autorka bezchybně splnila.

Základem práce jsou přednášky a publikace, u nás i v zahraničí. Autorka je známou nejen u nás, ale i mimo naší republiku. Je v podstatě jediná, kdo se uvedenou problematikou zabývá komplexně. Má možnost odborného růstu i vědecké práce na renomovaném pracovišti, což dokazuje svou prací.

K řešení problematiky přistupuje didakticky, přehledně a pregnantně zdůvodňuje své cíle. Použité metody jsou aktuální, statistická hodnocení a posuzování vždy se skupinou běžné populace je vhodné.

Při posuzování klinických projevů doplňuje obrazně i vhodnými tabulkami, varuje před pozdní diagnostikou s fatálními následky. Všímá si kardiovaskul. rizika v graviditě.

Vysoce hodnotím mezioborovou spolupráci s centrem pro léčbu neplodnosti FERTIMED, dále s porodnicko –gynekologickou klinikou FN Olomouc. Právě ve spolupráci s porodníky vidím velký přínos do budoucna. Spolupracuje i s dvěma dalšími terciálními pediatrickými centry.

Práce má původní a konkrétní přínost v uváděném tématu péče o pacientky s Turnerovým syndromem -dokumentovaný odkazy na současnou literaturu i trendu komplexní multioborové spolupráce u chronicky nemocných po dovršení věku dospělosti

Uspořádání práce je logické, jazykově na úrovni jen malé vady na kráse.... opakování str.117 a 118 a strany 137 a 139 –tiskové chyby.

V budoucnu doporučuji více se zaměřit na prenatální diagnostiku těhotných a jejich sledování během těhotenství, především u žen s LLGM podstupujících léčbu sterility , jejichž těhotenství mohou být problematická .

Také lehce postrádám zmínku o možnosti předčasné ICHS u pacientem s TS, koarktaci aorty a hypertenzí po operaci .

Vysoce pozitivně hodnotím denník kontrol a návaznost na dospělost- sledování po 19 let věku

Moje jediná otázka :

- Jak si autorka představuje péči o své pacientky po dovršení 19 let věku v souladu se zavádějící koncepcí multioborové péče o vsv v dospělosti ?

Předloženou disertační práci hodnotím velmi kladně, je původní a u nás jediná, má velký přínos pro sledování dětí s Turnerovým syndromem . Svým obsahem a provedením jednoznačně převyšuje nároky na disertační práci a spíše připomíná práci habilitační.

D o p o r u č u j i k o b h a j o b ě .

Na základě úspěšné obhajoby doporučuji MUDr. Evě Kláskové udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Brně 10.3.2015

Doc. MUDr. Anna Nečasová, CSc



## **Oponentský posudek disertační práce**

**MUDr. Evy Kláskové, lékařky Dětské kliniky LF UP a FN Olomouc, studentky  
kombinované formy doktorského studijního programu na LF UP v Olomouci,  
zpracované na téma: „Kardiovaskulární projevy Turnerova syndromu od dětství po  
dospělost“ .**

Předložená práce o 145 stranách je členěna zvyklým způsobem a čtenáři je nabídnuto 29 stran teoretického úvodu, 27 stran vlastní práce autorky 24 stran závěrečných statí.

Poměrně rozsáhlý, teoretický úvod do problematiky je zcela nezbytný, adekvátní základ pro pochopení zbytku práce. Autorka dává nahlédnout do nejaktuálnějších genetických aspektů, dokládá, že právě genomová analýza umožňuje odhalit i méně typické formy Turnerova syndromu, čtenář se poučí o „mozaicismu“ a má možnost si uvědomit, proč může být Turnerův syndrom odhalen i v pozdějším, dokonce až ve výrazně postadolescentním věku. Dozví se zde o procentuálních rizicích těch kterých vad a co je podstatné, z teoretického úvodu jednoznačně vyplývá, které metody jsou v diagnostice VVV srdce a velkých cév diagnosticky přínosné, které jsou spolehlivé.

Vlastní práce autorky má tři části, na nichž se rozhodujícím způsobem podílela echokardiografickým vyšetřením. Výsledky jejích vyšetření měla možnost korelovat s MR vyšetřením srdce probandek. První ze 3 částí je věnována prevalenci bikuspidální aortální chlopně v závislosti na karyotypu, druhá pak je věnována kardiovaskulárnímu rizikupacientek s minoritní mozaikou, léčených pro sterilitu a konečně třetí oddíl konkretizuje formou prvního protokolu názory autorky na nezbytné kroky doporučené ke kardiologickému sledování dětských nemocných s Turnerovým syndromem metodický pokyn, druhý protokol je věnován jednotlivým krokům potřebným k vyšetření a sledování dospělých nemocných s Turnerovým syndromem

Dizertační práce nese stopy zralého rukopisu. Je přehledně koncipována, psána čtivým jazykem. Dr. Klásková si zvolila aktuální téma a zpracovala ho originálním způsobem, pokud bychom pominuli vše, určitě nelze opomenout závěry týkající se mozaicismu Turnerova syndromu v souvislosti se srdečními vadami, které jsou v daném kontextu prioritní. Autorka prokazuje schopnost pracovat s klinickými daty, která jsou v práci odpovídajícím způsobem zhodnocena, dizertační práce je doložena dostatečným množstvím literárních odkazů včetně těch nejaktuálnějších. Podotýká sice (skromně), že sestava nemocných není početná, ale

spojením probandů z nejvýznamnějších center v České republice vznikla práce, jejíž význam, díky zajímavému a bezchybnému zpracování přesahuje lokální poměry. Pro ty, kteří by snad pochybovali o mých slovech doporučuji nahlédnout do přehledu prací publikovaných autorkou k tématu. K některým podmínkám, které totiž nelze z procesních důvodů pominout, patří alespoň jedna publikace v impaktovaném časopise. V tomto konkrétním případě si lze vybrat z celé řady publikací.

#### **Dotazy resp. připomínky:**

1. Autorka uvádí poměrně vzácné případy spontánního otěhotnění žen s Turnerovým syndromem. Jakou bude mít nemocná pravděpodobnost přenosu své vady na plod? Mají děti žen s TS větší výskyt vrozených vad?
2. S jakou frekvencí se předpokládá monitorace kardiovaskulárních poměrů těhotné s TS v třetím trimestru?
3. Je disekce popsána jako jediné kardiovaskulární riziko nebo lze očekávat i problémy charakteru městnavé slabosti těhotné s Turnerovým syndromem?
4. Která centra soustřeďující se na péči o pacientky s TS v ČR mají stejný algoritmus kardiovaskulárního sledování od dětství po dospělost? Resp. kdo má v této oblasti prioritu?

Autorka jednoznačně prokázala schopnost samostatné, tvořivé vědecké práce. Na základě předložené dizertace a po splnění nezbytných náležitostí doporučuji, aby byl MUDr. Evě Kláskové podle §47 Zákona o Vysokých školách č. 111/98 Sb. udělen za jménem titul Ph.D.

Doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.,

III. interní klinika NRE FN a LF Olomouc

V Olomouci, 19. února 2015