

**Oponentský posudek na doktorandskou disertační práci
MUDr. Martiny Kunešové : Avaskulární nekróza u dospělých**

Lékařská fakulta UK v Plzni, 2008

Předložená disertační práce má celkem 78 stran, z toho 73 stran vlastního textu (včetně přehledu literatury – 44 citací). Je vhodně doplněna tabulkami, nákresey a reprodukcemi RTG, CT a MR snímků dobré kvality; jsou řazeny přímo do textu a indexovány dle kapitol.

Pomineme-li závěrečný souhrn, seznam literatury a seznam zkratk, je vlastní práce členěna do 6 kapitol.

Název práce „Avaskulární nekróza u dospělých“ vystihuje tematiku rámcově, náplň spisu je užší, práce je věnována převážně avaskulární nekróze (AVN) kyčle u dospělých. Ostatní avaskulární nekrózy kostí jsou v úvodu vyjmenovány, v textu jsou ilustrovány pouze okrajově případy multifokální, provázející netraumatickou avaskulární nekrózu kyčle.

Cíl práce je vytyčen až v polovině textu (str.46) a je trojí:

- Diagnostika AVN pomocí zobrazovacích metod, s důrazem na přínos zobrazování magnetickou rezonancí. Tato část se opírá o rozbor celkem 129 pacientů.
- Přínos MRI pro včasnou detekci AVN pacientů po transplantaci ledviny (celkem 29 nemocných)
- Význam časného MR vyšetření u intrakapsulárních zlomenin proximálního konce femoru s ohledem na vitalitu hlavičky (hodnoceno 18 intrakapsulárních a 10 extrakapsulárních zlomenin proximálního konce femoru).

Krátká úvodní kapitola postuluje aktuálnost časné diagnostiky avaskulární nekrózy kyčle s ohledem na volbu správného léčebného postupu a prognózu onemocnění. Zmiňuje se také o účinné spolupráci s ortopedy v podmínkách práce ve FN Plzeň.

Druhá kapitola nejprve stručně vymezuje pojem avaskulární nekrózy a přehledně cituje hlavní lokalizace AVN ve skeletu.

Obsažený oddíl 2.3. je již věnován přehledu současných poznatků, diagnostických i terapeutických algoritmů avaskulární nekrózy kyčle, má celkem 29 stran. Zahrnuje skutečně vše podstatné co je o této problematice v současné době známo a mimo jiné dokládá aktuálnost zvoleného tématu disertační práce.

Otázky etiologie, patogeneze, časné diagnostiky i léčby jsou stále středem zájmu zainteresovaných odborníků. Existence řady v literatuře diskutovaných léčebných metod včetně operačních dokládá, že ve všech těchto oblastech zůstává řada otazníků.

V oblasti diagnostiky je obecně uznávaným faktem, že MRI je v současné době nejcitlivější a nejpřesnější metodou. Velikost a rozsah nekrotického ložiska v hlavičce femoru mají prognostický význam a rozhodují o volbě adekvátní léčebné metody.

Stanovení těchto dvou parametrů je přesnější pomocí MRI než pomocí rentgenových metod.

Oprávněná pozornost je věnována výkladu klasifikačních systémů a to jak na poli rtg diagnostiky tak MRI. Ve shodě s většinou publikací se autorka přidržuje klasifikace dle Ficata

a Arleta na poli rtg diagnostiky. Komparační tabulka k této klasifikaci je uvedena až v oddílu 4.5 – patřila by zjevně sem.

Při hodnocení MRI je pro praxi nejnázornější klasifikace dle Mitchella. Nicméně pro staging, vyjadřující závažnost, rozsah i lokalizaci ischemické léze je třeba přihlídnout k výsledkům jak MR tak RTG vyšetření a ve shodě s autorkou se domnívám, že tomu odpovídá nejlépe tzv. ARCO systém (tabulka 2.5 na str. 32), případně jeho modifikace dle prací japonských autorů.

Následuje krátký přehled možností chirurgické i nechirurgické léčby, podrobněji je popsána revitalizační operace pomocí SDI, která je v současné době prováděna na ortopedické klinice plzeňské lékařské fakulty.

Celá druhá kapitola disertační práce je zpracována pečlivě a dává dobrý přehled o problematice avaskulární nekrózy kyčle dospělých.

Za touto kapitolou následují přehled anatomie kyčle, cévního zásobení hlavice femoru a výklad o kostní dřeni a možnostech jejího MR zobrazení.

Dle mého soudu tyto oddíly měly logicky předcházet oddílu 3 druhé kapitoly, neboť se jedná o přehled anatomických pojmů, jejichž znalost je potřebná pro pochopení etiologických faktorů, vývoje i zobrazování avaskulární nekrózy kosti.

Vlastní sledování autorky v oblasti avaskulární nekrózy dospělé kyčle počíná stranou 46. Zahrnuje tři kapitoly:

Nejprve je v kapitole 4 zpracován soubor 129 pacientů s avaskulární nekrózou kyčle s cílem porovnat citlivost a přínos jednotlivých zobrazovacích metod na tomto poli. Jsou diskutovány tři modalities které se užívají v praxi - rtg, CT a MRI. Hodnotící kritéria jsou zvolena ve shodě s postuláty shrnutými v oddílu 2.3. Závěry prokazují ve shodě s literaturou přednosti MRI jako časné a přesné metody v detekci avaskulárních dřevňových změn, při čemž standardní rtg vyšetření ve dvou projekcích je nezbytným doplňkem zejména u pokročilejších případů k zhodnocení strukturálních kostních změn a deformity hlavice.

Výsledky jsou vyjádřeny absolutními hodnotami a procentuálně a jsou prezentovány v tabulkách. Od přesnějšího statistického vyhodnocení bylo upuštěno s ohledem na relativně malé počty případů v jednotlivých skupinách. Zhodnocení zobrazovacích modalit je rozvedeno podrobně v diskuzi - oddíl 4.6. – a zobecněno krátce v závěru (oddíl 4.7).

S postuláty autorky souhlasím.

V rámci této kapitoly jsou prezentovány v oddílu 4.5. i výsledky již zmíněných revitalizačních operací, prováděných na plzeňské ortopedické klinice. Jednalo se celkem o 10 pacientů. I u nich byla provedena MR vyšetření s cílem zhodnotit přestavbu ischemického okrsku hlavice a hojení operačního kanálu. MRI je vhodnou metodou pooperačního sledování, s hodnocením souboru souhlasím.

V kapitole 5 je referováno o souboru 29 nemocných po transplantaci ledviny, sledovaných pomocí MRI pro časné zjištění avaskulární nekrosy hlavice femoru.

V posledních 15ti letech existuje řada prací v písemnictví, které dokládají zvýšenou incidenci avaskulární nekrosy hlavic femorů u pacientů po transplantaci ledvin. Souvislost s podáváním kortikoidů v potransplantačním období prokazuje většina z nich.

Poměrně velký soubor, který zpracovala autorka disertační práce jednoznačně tuto skutečnost potvrzuje.

Návrh autorky na provádění screeningového MR vyšetření kyčlí v prvním roce po transplantaci ledvin má své racionální jádro s ohledem na prokázané vysoké riziko vzniku avaskulární nekrózy. Je však známo, že avaskulární nekróza může vzniknout i později, zřejmě v relaci s režimem kortikoterapie a stupněm zatěžování kyčelních kloubů. Nicméně je zřejmé, že zjištění incipientní nekrózy hlavice v jejím prekolapsovém stavu zvyšuje účinnost léčby.

Kapitola 6 zpracovává soubor 28 pacientů s akutní zlomeninou krčku femoru či zlomeninou pertrochanterického typu. Je známo, že intrakapsulární zlomeniny krčku femoru mají výrazně vyšší riziko vzniku ischemické nekrózy hlavice než zlomeniny extrakapsulární, pertrochanterického typu. Z tohoto pohledu slouží 10 pacientů s extrakapsulárními zlomeninami jako kontrolní skupina vzhledem ke skupině 18 pacientů s intraartikulárními zlomeninami. Autorka správně zohledňuje také typ nitrokloubní zlomeniny krčku femoru v klasifikaci dle Gardnera (průběh lomné linie, zaklínění či dislokace v rtg obraze). K posouzení vitality hlavice, tedy stupně prokrvení, je použita metoda enhancementu kruhové oblasti zájmu v hlavici femoru po i.v. podání paramagnetické kontrastní látky. Jde o metodu popsanou japonskými autory, využívající MR zobrazení v T1 vážených obrazech v sekvenci s potlačením tuku, která umožňuje přesné změření signálové intenzity. Jak prokázal Hirata se spolupracovníky, při vyhodnocení perfuze je třeba vzít v potaz nejen stupeň nárůstu signálové intenzity, ale i dobu od aplikace kontrastu, neboť křivka sycení nemá lineární charakter. Autorka proto správně vyhodnocuje intenzitu signálu kvantitativně a porovnává odlomenou hlavici s opačnou stranou, kde předpokládá normální perfuzi. Měření provádí do 30 minut po podání kontrastu. Z prací Hiraty je známo, že maximální úroveň sycení je dosaženo za 90 vteřin při neporušeném cévním zásobení, u ischemických změn je nárůst křivky menší a delší. Techniku užitou autorkou proto považuji za vhodnou. Rozdělení pacientů do skupin dle nárůstu signálu je logické - pokud chybí signál, či sycení se pohybuje do 10 jednotek, jde o jasnou akutní poruchu prokrvení. Pokud je sycení stejné jako ve druhé, nepostižené hlavici femoru, lze cévní zásobení považovat za normální. Do určité míry problematická je střední skupina, kdy dochází k neúplnému sycení (v rozmezí 20 až 60 jednotek). Tyto pacienty je nutné považovat za rizikové z hlediska možnosti rozvoje ischemických změn. Jak plyne z tabulky 6.1 na str. 73 i z relativně malého počtu vyšetřených nemocných lze odvodit, že u extrakapsulárních zlomenin k poruše prokrvení hlavice v časném poúrazovém období nedochází. U intrakapsulárních zlomenin je riziko vysoké, úměrné typu Gardnerovy klasifikace. Mohu konstatovat, že použitá metodika MR vyšetření kyčlí u akutních intrakapsulárních zlomenin proximálního femoru je správná a dostatečně citlivé k zjištění ischemie kostní dřevě v hlavici stehenní kosti. Je realizovatelná na každém moderním MR přístroji a proto vhodná ke klinickému použití.

Po prostudování dizertační práce bych si dovolil položit autorce tyto otázky:

1. Autorka uvádí v úvodu kapitoly 4, že zpracovala soubor selektivně vybraných pacientů, kriteria této selekce nejsou uvedena. V diskusi na str. 53 je ale uvedeno, že se jedná o soubor náhodně vybraných pacientů – prosím o upřesnění.
2. K tabulce 5.1 na str. 65, která shrnuje výsledky sledování pacientů po transplantaci ledviny mám dotaz: 8 pacientů, u kterých nebyla aplikována pulzní kortikoterapie nedostávalo kortikoidy vůbec, či v jiném režimu? Existuje vztah mezi dávkou a

délkou kortikoterapie a záchytem avaskulární nekrózy v prezentovaném souboru ?

3. Pokud dojde k časnému záchytu nekrózy, tedy ještě v prekolapsovém stavu, jaká terapeutická opatření jsou namístě ? Jsou nyní všichni tito pacienti ve Vašem zdravotnickém zařízení indikováni k provedení revitalizační operace SDI ?
4. Pokud navrhuje screeningové MR vyšetření u pacientů po transplantaci ledvin, máte představu o kolik pacientů by se v naší republice jednalo ?
5. Je známo, že ischemické změny hlavice femoru po zlomenině krčku intrakapsulárního typu mohou být navozeny přímým poškozením cév ale i jejich kompresí vzniklým nitrokloubním hematodem. Někteří autoři proto doporučují časnou punkci kloubu. Jak tomu bylo u Vámi sledovaných pacientů?

Závěr:

Předložená dizertační práce je zodpovědně zpracovaná a na velmi dobré formální úrovni. Z avaskulárních nekróz u dospělých, jak zní název práce, si autorka zvolila užší, ale klinicky zajímavou skupinu avaskulárních nekróz hlavice stehenní kosti a tuto zpracovala na třech souborech nemocných.

Vytčené cíle práce byly splněny.

Autorka tím přispěla k rozšíření poznatků o využití metody magnetické rezonance pro diagnostiku, klasifikaci i volbu vhodného léčebného postupu u tohoto onemocnění.

Své poznatky koreluje s výsledky dalších radiologických zobrazovacích metod a postuluje tak i vhodné diagnostické algoritmy.

Přichází s návrhem screeningového MR vyšetřování pacientů po transplantaci ledvin, který je dle mého návrhu racionální s ohledem na vysoký počet ischemických kostních nekróz u těchto pacientů.

Referuje o vhodnosti použití MR vyšetření ke sledování efektu revitalizačních operací.

Závěrem věnuje pozornost metodě dynamického postkontrastního syčení hlavice femoru po intrakapsulárních zlomeninách krčku stehenní kosti, o které v našem písemnictví nebylo ještě referováno a která může přispět k časnému odhadu vitality fragmentu hlavice a tím i volbě adekvátního léčebného postupu.

Dizertační práce MUDr. Martiny Kunešové splňuje dle mého názoru předepsané podmínky a doporučuji ji proto k obhajobě.

V Praze dne 6.6.2008

doc. MUDr. Jan Šprindrich, CSc.