

Vážený pan

Prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D.

Děkan

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

V Ústí nad Labem 30. 6. 2019

Univerzita Karlova	6412
Přijato: 09.07.2019 v 08:24:32	Odbor
Č.j.: UKLFP/127616/2019-5	Zprac.
Č.dop.: RR087086617CZ	
Listů: 3 Příloh: 1	
Druh: písemné	



## Oponentský posudek habilitační práce

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

### Komentovaný soubor uveřejněných vědeckých prací v dětské endokrinologii a diabetologii.

#### Popis habilitační práce

Práce je souborem komentářů k celkem 22 publikacím, které byly uveřejněny v dětské endokrinologii a diabetologii v letech 2012-2018 v anglickém nebo českém jazyce, kde autorka habilitační práce je hlavní autorkou, popř. spoluautorkou.

Habilitační práce má celkem 192 stran včetně publikovaných komentovaných prací, 109 citací tuzemských i zahraničních, bez autocitací, z toho 20 z posledních 5 let.

Grafická část (grafy, tabulky) je součástí jednotlivých komentovaných publikací.

Práce je uspořádána do 5 kapitol, každá je dále členěna do podkapitol, které jsou vždy uvedeny obecným komentářem a dále komentáři jednotlivých publikací.

Pojítkem habilitační práce jsou klinické, metabolické, imunologické a genetické aspekty endokrinopatií dětského věku.

#### Obsah:

##### 1. Štítná žláza

- 1.1. Autoimmune diseases, familial clustering and thyroid carcinoma coexistent with autoimmune thyroiditis in children and adolescence: A cross-sectional study from the Czech Republic. Pomahacova R et al. Biomedical Papers, 2018, 162(4): 289-293.
- 1.2. Sdružená autoimunitní onemocnění v dětském věku. Pomahačová R a kol., *Pediatric pro praxi*, 2015, vol. 16, no. 2, p. 78-81.
- 1.3. Simultaneous presentation of celiac disease, ulcerative colitis and autoimmune thyroiditis in childhood. Sýkora J, Varvařovská J, Pomahačová R, Siala K, Stožický F. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, Aug vol. 38, no. 7, p. 613-614.

- 1.4. Reactivity to *Helicobacter pylori* antigens in patients suffering from thyroid gland autoimmunity. Stechova K, Pomahacova R et al., J Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009 Sep:117 (8): 423-31.
- 1.5. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: A prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. Sýkora J, Siala K, Varvařovská J, Pazdiora P, Huml M, Pomahačová R., *Helicobacter*, 2009 Aug: 14(4): 286-297.
- 1.6. Pediatric Rome III criteria-related abdominal pain is associated with *Helicobacter pylori* and not with calprotectin. Sýkora J, Huml M, Siala K, Pomahačová R et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016 Oct, 63(4):417-422.

## 2. Nadledviny

- 2.1. First case report of rare congenital adrenal insufficiency caused by mutation in the CYP11A1 gene in the Czech Republic. Pomahačová R et al., J Pediatr Endocrinol Metab, 2016 Jun: 29(6): 749-52.
- 2.2. Nové genetické příčiny primární adrenální insuficience, Pomahačová R a kol., Čes-slov Pediat, 2018, 73 (2):100-103.
- 2.3. Cushingova nemoc v dětském věku – kazuistika. Pomahačová R. a kol., Kazuistiky v diabetologii, 2014, vol. 12, no. 3, s. 32-35.
- 2.4. Cushingův syndrom v dětském věku, Pomahačová R., Česko-slovenská pediatrie, 2015, vol. 70, no. 4, s. 190-192.

## 3. Gonády

- 3.1. Late diagnosis of Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Transmission/Carriers of the Disease in a Family with mutation c.24995G>T p. (Arg832L.eu) in exon 7 of the androgen receptor gene:genetic, clinical and ethical aspects. Pomahačová R. et al., Biomedical Papers, October 17, 2018 (Published ahead of print)
- 3.2. Překvapivá diagnóza vzácné endokrinní choroby při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. Pediatrie pro praxi, 2014, vol. 15, no. 4, s. 222-224.

## 4. Diabetes mellitus

- 4.1. First 2 cases with thiamine-responsive megaloblastic anaemia in the Czech Republic, a rare form of monogenic diabetes mellitus: a novel mutation in the thiamine transporter SLC19A2 gene-intron 1 mutation e.204+21>G. Pomahačová at al. Pediatric Diabetes, 2017, vol. 18, no. 8, p. 844-847.
- 4.2. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia, Shaw-Smith C. et al (Pomahacova R), Pediatr Diabetes, 2012, Jun: 13(4): 314-21.
- 4.3. Pharmacogenomics in diabetes: outcomes of thiamine therapy in TRMA syndrome. Haeb AM et al. (Pomahacova R), Diabetologia, 2018 May, 61(5): 1027-1036.

- 4.4. Monogenně podmíněný diabetes MODY v dětském věku: retrospektivní studie pacientů diagnostikovaných na Dětské klinice FN Plzeň v letech 2000–2017. Zamboryová J, Pomahačová R, a kol.: Česko-slovenská pediatrie, 2019, vol. 74, no. 1, s. 16-21.
- 4.5. Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. Varvařovská J, et al. (Pomahačová R), Journal of Diabetes and its Complications, 2003, vol. 17, no. 1, p. 7-10.
- 4.6. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus, Varvařovská J et al (Pomahačová R), Biomedicine and Pharmacotherapy, 2004, vol. 58, no. 10, p. 539-545.
- 4.7. Gut peptide hormones and pediatric type 1 diabetes mellitus, Huml M et al (Pomahačová R), Physiological Research, 2011, vol. 60, no. 4, p. 647-658.

## 5. Poruchy kalcium-fosfátového metabolismu

- 5.1. Cutaneous and superficial soft tissue lesions associated with Albright hereditary osteodystrophy: clinicopathological and molecular genetic study of 4 cases, including a novel mutation of the GNAS gene, Kacerovska D et al ( Pomahačová R), Am J Dermatopathol, 2008 Oct, 30(5): 417-24.

### Významná zjištění v jednotlivých publikacích:

- 1.1, 1.2.:** \* První česká komplexní studie analyzující soubor pediatrických nemocných s autoimunitní tyreoiditidou (AIT) ve vztahu k autoimunitním onemocněním (AO), familiárnímu výskytu a tyreoidálnímu karcinomu (TC).  
\* 95 % AIT mělo v době stanovení diagnózy hypofunkci štítné žlázy.  
\* U prvostupňových příbuzných by měl být zvažován screening možného rozvoje AIT.  
\* AIT se může vyskytovat samostatně, nebo v kombinaci s jinými autoimunitními chorobami systémovými či orgánovými (nejčastěji v rámci APS- autoimunitního polyglandulárního syndromu).  
\* Vzhledem k možné koincidenci AIT a TC autoři doporučují pravidelné sonografické vyšetřování štítné žlázy 1x ročně.
- 1.3.:** Popis neobvyklé příčiny poruchy růstu – celiakie, ulcerózní kolitidy a AIT, která dosud v naší literatuře nebyla publikována a v klinické praxi může být problémem.
- 1.4., 1.5., 1.6.:** Infekce *H. pylori* se může podílet na rozvoji dalších klinických příznaků a chorob včetně autoimunitních. Tato studie doplňuje závěry studií výše uvedených.
- 2.1, 2.2.:** Popis případu extrémně vzácné příčiny vrozené primární adrenální insuficience, která byla v české republice popsána poprvé. V praxi je na ni třeba včas pomyslet.
- 2.3., 2.4.:** Rozebrán vlastní soubor tří dětí s Cushingovou nemocí (2.3.). Popsána dívka s Cushingovou nemocí při ACTH produkujícím mikroadenomu hypofýzy

(2.4.) Výsledkem je upozornění pro praxi, jak stanovit diagnózu onemocnění co nejdříve.

**3.1., 3.2.:** Publikace popisuje diagnostiku a terapeutické možnosti uvedeného stavu na vlastním materiálu.

**4. 1., 4.2., 4.3.:** Práce obsahují klinickou prezentaci, diagnostiku (molekulární genetika) a léčbu (substituce thiaminu) jedné z variant mogogenního diabetes mellitus. Dvě pacientky ze souboru jsou prvním popisem v České republice.

**4.4.:** Jde o retrospektivní studii z pracoviště autorky. Výsledkem jsou doporučení pro klinickou praxi, získaná na vlastním souboru, která se týkají klinických projevů MODY, molekulárně genetické diagnostiky, typů MODY a léčebných možností.

**4.5., 4.6.:** Studie přináší další poznatky o oxidačním stresu a diabetiků 1 typu v dětském věku a efektu ročního podávání vitamínu C a E, kdy u dětí došlo ke zlepšení kompenzace cukrovky a zlepšení parametrů oxidačního stresu.

**4.7.:** Výsledky studie ukazují vysoce významné odchylky v hladinách GIT hormonů (amylin, ghrelin, C-peptid, GIP-gastric inhibitory polypeptid, leptin, GLP-1-glucagon-like peptid 1) u skupiny dětí se špatnou kompenzací T1DM (diabetes mellitus typu 1). Tato studie může sloužit jako výchozí pro další studie u T1DM u dětí. Inzulín není jediným hormonem, který ovlivňuje kompenzaci DM.

**5.1.:** Jedná se o popis klinické problematiky Albrightovy hereditární osteodystrofie, její molekulární diagnostiky a diferenciální diagnostiky s významnými upozorněními pro klinickou praxi.

#### **Závěry k habilitační práci:**

1. Prokázala u autorky hlubokou a aktuální znalost problematiky dětské endokrinologie a diabetologie.
2. Je přehledně uspořádána, obrazová a grafická dokumentace je názorná, vhodně doplňuje text. Rozsahem odpovídá včetně citací.
3. Přináší vlastní pozorování několika případů z různých oblastí oboru, které zatím u nás publikovány nebyly.
4. Obsahuje na základě vlastních závěrů doporučení pro klinickou praxi v diagnostice, diferenciální diagnostice i v terapeutických možnostech vybraných případů.
5. Komentáře na míru doplňují jednotlivé publikace autorky, které čtenáři dávají možnost ještě více do problematiky nahlédnout, pochopit ji a lépe ocenit práci autorky.
6. Je velmi pečlivým dílem.

#### **Závěr posudku**

Habilitační práce se zabývá aktuální tematikou, která má dopad na klinickou i laboratorní diagnostiku a klinickou péči o děti v České republice. Je napsána pečlivě, stručně, věcně, srozumitelně. Podává přehled o současné situaci vybraných témat z dětské endokrinologie a

diabetologie. Text je vhodně doplněn tabulkami, grafy a plnými texty zásadních autorčiných prací, včetně těch s IF. Cíle práce byly splněny. Komentáře autorky umožňují její publikované práce ještě více pochopit a poučit se z nich. Výstupy habilitační práce jsou významné teoreticky, umožní lepší rozumění některým patologickým jednotkám, ale také najdou širší uplatnění v laboratorní i klinické praxi dětského lékařství.

**Na základě uvedeného hodnotím habilitační práci MUDr. Renaty Pomahačové, PhD. kladně, doporučuji ji k habilitačnímu řízení a získání titulu docent.**

#### Otázky k obhajobě:

1. Jaké nejvýznamnější příznaky hypotyreózy by měl znát každý praktický lékař pro děti a dorost, aby pojal podezření a stanovil diagnózu včas (což se bohužel v praxi často neděje).
2. Jak často a jakými ukazateli doporučuje autorka screening přidružených autoimunitních onemocnění u DM 1 u dětí?
3. V čem hodlá autorka pokračovat ve své vědecké práci?

Děkuji.

MUDr. Jaroslav Škvor, CSc.

Dětská klinika FZS UJEP, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem

#### Obsah:

##### 1. Šířná téma

1.1. Autoimmune diseases, familial clustering of autoimmune diseases with autoimmune thyroiditis in children and adolescents from the Czech Republic, Pomahačová Renata et al. *Journal of Endocrinology* 2004; 183: 289-293.

1.2. Sdílené autoimunitní onemocnění u dětí a dospívajících. *Pediatrica etia praxi*, 2004; 16(1): 21-27.

1.3. Simultaneous presence of autoimmune thyroiditis and autoimmune diabetes mellitus in children and adolescents. *Journal of Endocrinology*, 2004; 183: 513-514.