

Posudek na disertační práci MUDr Karolíny Banghové na téma: Pendrin v patogenezi vrozené neostatečnosti štítné žlázy.

Disertační práce je zpracována na 110 stránkách + 12 stránek literatury. Součástí jsou rukopisy článků publikovaných i přijatých k publikaci.

Volba tématu je původní, aktuální a v české populaci dosud nezpracovaná. Ačkoliv Pendredův syndrom byl popsán před 113 lety, diagnostika byla po 100 let založena na klinických pozorováních a vyšetření perchlorátovým testem. Až v 90. letech minulého století byl odhalen genetický podklad mutace. Podle některých studií je incidence 7,5-10:100.000, a Pendredův syndrom je zodpovědný asi za 10% případů dědičné nedoslýchavosti. V České republice bychom měli diagnostikovat ročně zhruba 10 dětí s Pendredovým syndromem. Přes relativní vzácnost Pendredova syndromu zvolila autorka téma velice přínosné i zajímavé, ve kterém spojila výzkum s klinickou praxí. Počet citací je přiměřený a jsou zastoupeny především recentní publikace.

Výsledky práce a jejich využití v publikacích je důsledkem týmové kooperace. MUDr Banghová využila serovou banku, která byla založena v r 1995, aktivně vyhledala informace o dětech a zpracovala ve spolupráci s genetiky, dále spolupracovala s endokrinology a pediatry i dalšími speciality, kterým v úvodu práce vyslovuje svůj dík. Tato spolupráce prolíná celé dílo a je nepochybně přínosná, protože Pendredův syndromem má dopad do několika lékařských oborů (ORL, ledviny, genetika, pediatrie). MUDr Banghová prokázala organizační schopnost i důslednost v dohledávání klinických informací.

Úvod do problému je přehledný, věcný, zdůrazňuje význam pendrinu ve štítné žláze, ve sluchovém aparátu i v ledvinách a jeho vztah k acidobazické rovnováze. Podrobné teoretické informace o pendrinu jsou obsaženy v publikaci pro DMEV z r 2006, a ta je přílohou předložené disertační práce.

Vlastní studie – má 3 části, jejichž podkladem jsou 4 publikace: 3x publikované (1x v zahraničním a 2x v domácím tisku), 1x přijata v zahraničí do tisku..

Část 1- Autorka využila databanky vzorků dětí s kongenitální hypotyreózou a na základě klinického obrazu (porucha sluchu, existence štítné žlázy) selektovala vzorky, u kterých provedla genetické vyšetření. Výsledkem byla diagnóza Pendredova syndromu u 2 postižených a identifikace 2 nových, dosud nepopsaných mutací. Práce také odhalila, že porucha sluchu, spojená s hypotyreózou, nemusí být důsledkem mutace genu PDS/a může mít i jiné příčiny. Článek byl publikovaný v Eur J Pediatr 2008 (20 stran tisku)+

Část 2: Genetická studie Pendredova syndromu - článek vyšel v Časopise Lékařů Českých v prosinci 2008: původní soubor byl rozšířen o další probandy, genetické vyšetření prokázalo Pendredův syndrom u 4 , u 5 probandů autoři stav označili jako fenokopii Pendredova syndromu. V diskusi, navazující na článek, jsou komentovány výsledky genetických nálezů. Výsledkem studie je i určení, kdy je vhodné genetické vyšetření se zaměřením na Pendredův syndrom, uskutečnit.

Část 3 Kasuistika pacientky s Pendredovým syndromem a polynodózní strumou, přijato k publikaci v zahraničním tisku.-13 stránek tisku

Doplňující diskuse se zabývá- patofysiologií dyshormogenetických strum a jejich léčbou. MUDr. Banghová svojí prací obsadila bílé místo v diagnostice strumy na podkladě dyshormogeneze. Tato problematika pochopitelně zajímala endokrinology po staletí, v minulém století se dařilo částečně odhalit etiologii pouze perchlorátovým testem. Možnosti genetických studií v současné době posunuly diagnostiku od hypotéz k průkazům, a práce MUDr. Banghové je toho jasným dokladem.

Metody a postupy jsou na vysoké úrovni, vyšetřování využitím molekulární genetiky prováděla doktorandka sama pod vedením MUDr. O. Cinka

Autorka zvolila poměrně vzácný syndrom (7,5-10:100.00), proto ani záchyt nově diagnostikovaných osob nemohla být veliký. Zaměřila se na selektovanou populaci, tudíž se k epidemiologii vyjádřit nemůže, a ani to nebylo cílem studie. Nově diagnostikovaní 4 probandi s Pendredovým syndromem a další s fenotypem jsou samozřejmě přínosem.

V předložené práci autorka využila metodiku molekulární genetiky, sama soubor zpracovala a ověřila možnost využití zvolené metodiky v diagnostice Pendredova syndromu.

Práce je prvním a základním krokem v diagnostice tohoto syndromu, postup lze aplikovat v praktické medicíně. Publikací v Časopise lékařů českých informuje českou lékařskou veřejnost o možnosti využití molekulární genetiky v klinické praxi. Dle recentních prací by časná diagnóza postiženého dítěte měla šanci na úspěšnou terapii (v Eur J Pediatr 2008). Recentní zahraniční výzkum se nadále na pendrin soustřeďuje, stanovení protilátek proti pendrinu patrně bude moci přispět i ke zpřesnění diagnostiky tyreoidálních autoimunit. Protilátky proti pendrinu byly nalezeny častěji u osob s Hashimotovou tyreoiditis než s Gravesovou-Basedowovou chorobou a korelovaly s TPOab i Tg ab i NaI symporterem (Yoshida A- Japonsko, J Clin Endocrinol Metab 2008).

Připomínky a dotazy:

Myslím, že s ohledem téma by mělo být uvedeno více z historie Pendredova syndromu, v citaci chybí přesné určení stránek původní Pendredovy práce z r 1896. Vzhledem k tomu, že perchlorátový test byl po dlouhá léta jedinou diagnostickou možností, zasloužil by více než jen zmínku, i když je těžiště práce v molekulární genetice. V úvodu postrádám vysvětlení zkratky PDS/SLC26A4 (tj. Pendred disease syndrom/ solute carrier family 26, member 4).

Součástí Pendredova syndromu je struma- což znamená zvětšení štítné žlázy nad normu. Chybí však definice strumy, ačkoliv se autorka opakovaně odvolává na „malou (difusní)strumu“ - str 72,73,74,75 i další stránky. V odborném tisku takové označení nestačí. Nepřesnost v hodnocení velikosti štítné žlázy palpací nebo aspexí je známá . WHO stanoví normy velikosti tyreoidy v závislosti na věku a pohlaví (včetně novorozenců), standardním požadavkem je uvádění velikosti v ml. Tento popis by měl být uveden i při hodnocení velikosti ultrazvukem..

Autorka se odvolává na incidenci 7,5-10 :100.00 z citace z r 1965 a 1996 nejsou novější informace díky právě vyšetření molekulárně-genetické ? Jaký je záchyt u nás, odpovídá zhruba 7-10 /1 rok ?

Autorka využila banku DNA , která byla založená v r 2003-2005 (232 vzorků).. Jaký byl důvod ukončení nedávno založené banky, je převedena do péče jiné instituce? Genetická banka je nepochybně cenným výzkumným materiálem.

Na str 72 – pacient 1:TSH u 13 leté dívky je uvedeno *71 mIU/l jako důsledek subklinické hypotyreózy*. Za subklinickou hypotyreózu je považována hodnota TSH o 10 mIU/l.

str 73- označení *malá difusní struma* u novorozence by mělo být zpřesněno (označení na základě USG?, aspexe?)

Kasuistika 2-v práci, odevzdané k publikaci: je otázkou, jak systematicky byla dívka léčena, zda šlo o dávku substituční nebo supresní. Bylo by zajímavé sledovat hodnoty TSH v průběhu celé léčby, compliance při léčbě musí být dokonalá.

str 91-sdělení, že histologie byla benigní, je sice postačující, ale vzhledem k diagnóze poruchy hormonogeneze by byla celá citace histologického nálezu velice poučná a přínosná. Na str 97 je uvedena při léčbě T4 hodnota TSH 2,99mIU/l , což svědčí pro spíše hraniční substituční dávku, rozhodně ne supresní. Správně však v diskusi autorka cituje Stanburyho o nezbytnosti terapie supresní.,

Výraz totální idektomie je nezvyklý, proč nebyl použit klasický termín tyreoidiektomie?

Výše zmíněné připomínky a dotazy nejsou zásadní a nesnižují význam ani kvalitu předložené doktorandské práce.

Souhrn:

**Jak vybrané téma, tak zpracování je na vysoké úrovni. Informace, které MUDrBanghová předkládá, je možné ihned využít v klinické medicíně a je dokladem dalšího využití genetických vyšetření.V práci navíc oceňuji týmovou spolupráci jak s ostatními pediatry, tak endokrinology . Lze očekávat, že s výsledky budou seznámeni i odborníci ORL a že spolupráce bude dále pokračovat.
.).**

**Práce splňuje požadavky na vědeckého pracovníka , MUDr Bangová prokázala předpoklady k samostatné vědecké práci,
doporučuji udělit MUDr Bangové titul Ph.D.**

Doc MUDr Zdeňka Límanová, C Sc

Praha 20.1.2009

III. int klinika 1. LF UK, Praha