

Oponentský posudek disertační práce:

MUDr. Václav Hána:

Steroidní metabolom ve fyziologii a patologii člověka.

Předkládaná práce má s přílohami 165 stran. V úvodu autor stručně shrnuje fyziologii steroidogeneze a regulaci funkce kůry nadledvin. V dalších kapitolách je rozvedena patologie kůry nadledvin z klinického hlediska, konkrétně Cushingův syndrom klinicky vyjádřený i subklinický, primární hyperaldosteronismus a hyperandrogenní stavy a konečně náhodně zjištěná expanze nadledviny – incidentalom. Tato část dokazuje autorův dokonalý přehled o této problematice, je vyčerpávající a zahrnuje recentní poznatky doložené řadou citací.

Autor si stanovil dva cíle práce:

1. Změny steroidního metabolomu u pacientů s adenomy nadledvin a u pacientů s Cushingovým syndromem.
2. Posouzení prediktivní hodnoty bazálního kortizolu u pacientů po operaci tumorů hypofýzy.

Velkou předností práce je metodika stanovení steroidů v séru pomocí plynové chromatografie s detekcí hmotnostním spektrometrem s trojitým kvadrupólem. Ta umožňuje přesné měření 100 různých steroidů a jejich konjugátů. To umožnilo stanovit i dosud nepublikované změny v koncentracích steroidů u 52 pacientů s incidentalomem nadledviny (41 z nich s nedostatečnou supresí kortizolu v 1mg Dexamethazonovém testu). Tito nemocní se subklinickým hyperkortizolismem měli signifikantně sníženou hladinu deseti z 83 měřených steroidů, zejména androgenů. Klinicky nebyl prokázán rozdíl ve výskytu komorbidit u nemocných se subklinickým hyperkortizolismem a bez něho. Nemocní se subklinickým hyperkortizolismem měli větší velikost adenomu a častější bylo postižení bilaterální.

Steroidní metabolom byl stanoven také u 80 pacientů s manifestním Cushingovým syndromem (51 Cushingovou chorobou, 6 ektopickou sekrecí ACTH, 16 s adenomy kůry nadledviny, 7 bilaterální makronodulární hyperplazií) a porovnán s 23 kontrolami. U ACTH dependentního Cushingova syndromu byly zvýšené hladiny androgenů, u ektopické varianty potom i mineralokortikoidů a jejich prekurzorů. Hladiny 11 β -hydroxyepiandrosteron sulfátu dokázaly odlišit ektopický CS od Cushingovy choroby se 100% senzitivitou a 93,6% specificitou. U ACTH independentního CS byly snížené hladiny většiny androgenů a jejich metabolitů.

Množství stanovených steroidů je neobyčejné a v řadě případů jde o prioritní nálezy, které v principu potvrzují již známé poznatky.

Prediktivní hodnota bazálního kortizolu byla vyšetřena u 94 osob po operaci adenomu hypofýzy.

Ve skupině pacientů s bazálním kortizonem <100 nmol/l měli pouze 2 ze 7 pacientů normální odpověď kortizolu ve stimulačních testech. Při bazálním kortizolu nad 100 nmol/l byly testy u většiny normální a při hladině >500 u všech. Stimulační test se Synacthenem vykazoval vyšší odpověď kortizolu než test inzulínový.

Otázky:

1. Jak si autor vysvětluje známý paradox, kdy subklinický Cushingův syndrom se vyskytuje u nejméně 10% osob s incidentalomem nadledviny (v tomto souboru 79%) a ty jsou časté (2% osob), tedy 2:1000 osob. Ale manifestní Cushingův syndrom 3:10⁶ a jen 10% je při adenomu nadledviny, tedy 3:10⁷. Přejít do klinického CS je tedy v řádu desetin promile.
2. Subklinický hyperkortizolismus nejlépe předpovídala hladina sulfátů DHEA, epiandrosteronu a androstendionu se senzitivitou přes 90% a specificitou přes 80%. Měla by jejich kombinace ještě lepší výsledky?
3. Ektopický Cushingův syndrom bylo v souboru možno velmi dobře oddělit pomocí hladiny 11 β -hydroxyepiandrosteron sulfátu. Z grafu vyplývá, že tři pacienti vybočují a mají hladinu velmi vysokou, ostatní se překrývají. Měli tito nemocní jasně vysokou hladinu ACTH?
4. Inzulínový test vedl k nižšímu vzestupu kortizolu než podání 250 μ g Synacthenu. Není možné, že roli hrál fakt, že test byl ukončován při dosažení hladiny glykémie 2,2 mmol/l? Na našem pracovišti necháváme glykémii stoupnout spontánně a stimulace se zdá srovnatelná s 10 μ g Synacthenu.

Celkově je práce velmi dobře napsaná a přináší nové poznatky o steroidním metabolomu u adenomů nadledviny (afunkčních i těch spojených se subklinickým hyperkortizolismem) a u různých typů Cushingova syndromu. Aktuálnost a kvalitu výsledků dokládá nad vší pohybnost přijetí k publikaci v prestižním časopise americké Endocrine Society (JCEM). Předpovědní hodnota bazálního kortizolu u nemocných po operaci adenomu hypofýzy může zkrátit dobu

substituce při dostatečně vysoké bazální hladině. Proto jsem jednoznačně přesvědčen, že autor prokázal schopnost samostatné tvořivé vědecké práce a má předpoklady k udělení akademického titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Hradci Králové dne 22.8.2019

Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.