

**Posudek na disertační práci MUDr. Mgr.Sylvie Špitálníkové na téma  
Autoimunitní onemocnění štítné žlázy v těhotenství a v puerperiu,  
předkládané na Lékařské fakultě v Hradci Králové, UK Praha.**

Doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.

Práce má celkem 83 stran, z toho 66 stran textu včetně 21 tabulek a 9 obrázků, následuje celkem 77 citací, a příloha, která obsahuje : Informovaný souhlas a 5 stran modulování-  
testování s tabulkami I.-VIII.. Práce je napsaná přehledně a srozumitelně, jednotlivé oblasti zájmu na sebe navazují.

Tyreopatie se vyskytují především v ženské populaci a estrogény jsou jedním z faktorů, ovlivňujících projevy tyreopatií. Zvýšená péče o ženy těhotné i o ženy, plánující graviditu, je tedy žádoucí i logická. Hlavními důvody ke zvýšené péči je narůstající počet infertilních párů, zvyšující se věk gravidních žen a značný počet žen, podstupujících umělé oplodnění. Hned v začátku musím zdůraznit, že spolupráce gynekologů a endokrinologů je potřebná, zatím ale často není na potřebné úrovni.

Téma práce je tedy aktuální a v současnosti diskutované na endokrinologických světových forech. Jde o problém mezioborový, a autorka má velkou zásluhu na tom, že zaujmula tímto tématem gynekology v regionu. Podařilo se jí navázat s nimi dobrou spoluprací a výsledkem je, že u téměř 77% všech žen, které porodily regionu Havlíčkův Brod v letech 2004-2008, byly vyšetřeny plánované ukazatele tyreoidy. Z této spolupráce pak vytěžila řadu odborných informací nejen pro problematiku těhotenství, ale i poporodní a novorozeneckou. Výsledkem je průkopnická práce, která nebyla v této šíři v České republice zpracovaná. Dokumentuje nejen častost postižení štítné žlázy u těhotných žen autoimunitou, následky tohoto onemocnění v podobě poporodní tyreoiditidy a následně snížené funkce štítné žlázy, ale hledá i vztah k potrácení a předčasným porodům, váze novorozenců. Práce je navíc cenná tím, že mapuje situaci v regionu Havlíčkův Brod a současně dokazuje, že při zájmu je mezioborová spolupráce racionální a přínosná.

**Vlastní práce:**

O významu tyreoidálních hormonů na fyziologický průběh gravidity a správný vývoj plodu se autorka disertace podrobně a zasvěceně zmiňuje v úvodu na str. 9-19. Stručně a přehledně zhodnotila úlohu tyreoidy v počátcích gravidity, upozornila na cituji „unikátní stav imunologické tolerance v graviditě“, což považuji za oblast zvláště významnou a hodnou zájmu. Zdůraznila roli dejodaz D2 a D3, ovlivňujících dodávku T4 a T3 plodu placentou.

Správně připomíná okolnosti, které definují ženy se zvýšeným rizikem postižení funkční tyreopatií. Tyto ženy by nepochybně měly být na začátku gravidity vyšetřeny. Tento seznam by měl viset v gynekologických ambulancích, aby nejen ženám, ale i gynekologům připomínal vybrané stavy vhodné zvýšeného zájmu.

Ke screeningu jakéhokoliv onemocnění je nezbytné stanovení norem pro vybrané laboratorní testy. Jsou-li normy úzké, zvyšuje se riziko falešně negativních výsledků, při širokých normách je naopak vyšší zachyt falešně pozitivních případů. Řešení je vždy složité a nikdy není ideální. V případě těhotenství, delikátním to obdobím, to platí obzvlášť.

Gynekologové, kteří vystupují proti zavedení univerzálnímu screeningu funkčních tyreopatií, argumentují zbytečným zatěžováním budoucích maminek a jejich zvýšeným stresem.

Autorka si této situace je vědoma, proto použila různé modelování při zvolení různých norem hladiny TSH

Vlastní práce vychází se souboru 2948 těhotných žen (76,9% všech těhotných v letech 2004- 2008 ) z regionu v Havlíčkův Brod, u kterých byly v rámci screeningu v 1. trimestru gravidity vyšetřeny dva ukazatele štítné žlázy ( TSH a TPOab). Další obvykle používaný test (FT4) do základního screeningu z ekonomických důvodů zařazen nebyl. Ženy , u kterých byla nalezena odchylka od normy, byly pozvány k podrobnému vyšetření. Pozvání k endokrinologickému vyšetření využilo 75-84% těchto žen. Tím vznikl soubor 567 žen, který slouží jako podklad pro vlastní studii. U tohoto souboru žen pak autorka provedla další podrobné zhodnocení somatického nálezu, vyšetření FT4 a ultrazvuk štítné žlázy. Vše doplnila rozborem anamnezy dle připraveného dotazníku, a cíleně se dotazovala v případě nejasností. Podařilo se jí získat i informace o délce gravidity, případných komplikacích , takže měla podklady pro hledání vztahů i v oblasti porodnické i novorozenecké. Práce je podrobně a přehledně dokumentována obrázky, grafy i statistickými výpočty. Početný soubor 138 žen, které prodělaly poporodní tyreoiditidu, je sám o sobě natolik zajímavý, že by získané informace měly být samostatně publikovány ( obvykle se publikují v zahraničí soubory podstatně menší , zahrnující 40-60 takových případů).

Diskuse se podrobně zaměřuje na vysvětlení zvolených norem ( které byly v průběhu práce správně a rozumně upravovány a modelovány). Autorka po zvážení okolností doporučuje použít pro TSH normy 0,15-3,5 mIU/l. Zhruba 80% TSH z celého původního souboru 2984 žen bylo mezi 0,15-3,0m IU/l. Při zobecnění uvedeného nálezu by asi 20% žen z univerzálního screeningu by bylo pozváno k dovyšetření. Pokud by se posunula dolní hranice pro TSH níže, byl by počet vyzvaných žen menší.

Autorka se podrobně věnuje hledání vztahů hladiny TSH, protilátek, nálezů na UZ volumu tyreoidy. Podstatná část práce se věnuje zhodnocení rizikových faktorů pro vznik tyreopatie, resp. otázky, zda ženy s patologickým laboratorním nálezem patřily do rizikové skupiny. Toto téma je velice důležité, protože světová doporučení zatím spíše podporují cílený screening před universálním, zatímco autorka dokazuje, že u řady žen s patologickým nálezem nebyl rizikový faktor odhalen. Prokazuje, že ženy s patologickým laboratorním nálezem, především s přítomností protilátek, častěji potracely- nález v souladu s recentními zahraničními publikacemi.

### **Závěr:**

**Autorka na objemném souboru žen potvrdila, že autoimunitní tyreopatie u těhotných žen jsou relativně časté. Po vytvoření přijatelné horní hranice normy TSH 3,5 mIU/l pro screening bylo zachyceno 4,1% s elevací TSH. Pozitivita TPOab byla odhalena u 8,9% ze souboru 2984 žen. Výsledky studie jsou jednoznačnou podporou zavedení screeningu universálního, při cíleném by nejméně polovina žen unikla diagnóze. Dále je práce podporou pro podávání tyroxinu ženám eufunkčním, které mají pozitivní protilátky. Závěr práce je logickým vyústěním 4leté zkušenosti a doporučením diagnostického a terapeutického postupu. Ženy s autoimunitním onemocněním byly většinou zavčas zachyceny a léčeny. Významné je upozornění na nezbytnost zvýšené péče o vybrané ženy, které mohou prodělat poporodní tyreoiditis . Práce dává navíc podnět pro větší začlenění gynekologických sester do samostatné péče o těhotné ženy tak, jak moderní medicína doporučuje a jejich vyšší kvalifikace v současné době umožňuje.**

*Ke disertaci mám několik připomínek.*

\*Autorka se věnuje převážně horní hranici normy TSH, dolní hranici respektuje dle výrobce. Ale i tato dolní hranice by měla být modifikována- vliv hCG je dobře známý. V textu mohla být obsáhlejší zmínka nejen o souvislosti s hyperemesis gravidarum., ale o přechodném období suprese TSH, vázané většinou jen na 1. trimestr.

\*Vyšetřování TPOab je pro laboratorní diagnostiku autoimunitního postižení zásadní. Pokud by autorka práci publikovala, je nutné upozornit, že se hodnoty výrazně liší dle použité metodiky. Obdobně je nutné v textu uvést normální rozmezí hodnot FT4, liší se opět dle použité metodiky.

**Přes několik drobných výhrad považuji disertační práci za velice kvalitní. Je výborně zpracovaná, použité statistické metody, příprava tabulek a grafů je přehledné a jasné. Počet endokrinologicky vyšetřených žen, laboratorní data i informace z dotazníku a od porodníků jsou velice cenná a umožňují formulaci jednoznačných závěrů. Ty pak podporují univerzální screening funkčních tyreopatií v 1. trimestru gravidity. Disertační práce sledovaný cíl nepochybně splnila, a splňuje všechny požadavky, kladené na disertační práci. Doporučuji disertační práci k obhájení.**

Doporučuji po drobných úpravách k publikaci jak v tuzemském, tak i zahraničním tisku. Požádám autorku, zda bude možné její výsledky použít pro tvorbu Doporučení, které Česká endokrinologická společnost JEP plánuje připravit.

V Praze 1.6.2011

Doc MUDr Zdeňka Límanová, C Sc  
III. int. klinika a 1.LF UK, Praha

## **Dotazy**

V textu disertace autorka pro autoimunitní onemocnění štítné žlázy používá název Hashimotova tyreoiditida, i když obecnější název je chronická lymfocytární tyreoiditida. Jaký k tomu měla důvod?

Jaký algoritmus sledování a léčby doporučuje u žen s nově diagnostikovanou chronickou lymfocytární tyreoiditidou, zachycenou v 1. trimestru gravidity (jaké odběry, jak často, kdy po porodu?, jak léčit?)?

Jak doporučuje řešit laboratorní nález suprese TSH?

Domnívá se, že by se měla zvýšit tyreoidologická péče o ženy, plánující umělé oplodnění?

.