

SOUHRN

Cílem předkládané dizertační práce je doložit přínos a limitace histopatologického hodnocení bioptických vzorků u dětí se zánětlivými střevními onemocněními (IBD) v diagnostice a zejména pak v predikci komplikovaného průběhu onemocnění. Dále si klademe za cíl prokázat případný benefit specializovanějších histopatologických metod v těchto dvou oblastech.

V první fázi našeho výzkumu jsme se zaměřili na korelaci mikroskopické aktivity zánětu s aktivitou hodnocenou endoskopicky a klinicky u dětí s Crohnovou chorobou (CD). Zajímala nás i role histopatologického vyšetření jako možného prediktoru rozvoje komplikací. Vycházeli jsme z předchozích prací na toto téma v dospělé populaci, které v tomto směru udávají jen limitovaný přínos histopatologické vyšetření. Naše studie tuto premisu potvrdila i u dětských pacientů, jelikož histopatologický nález jen slabě koreloval s endoskopickým nálezem, nekoreloval s klinickou aktivitou onemocnění a nepredikoval definované komplikace. Endoskopická tíže zánětlivého postižení se oproti tomu ukázala jako vhodný prediktor komplikovaného průběhu onemocnění.

V další fázi výzkumu jsme se snažili hledat jiné, přesnější metody hodnocení histopatologické aktivity zánětu, které by mohly sloužit jako prediktor komplikací. Zaměřili jsme se na imunohistochemický průkaz tkáňového kalprotektinu (CPT). Jakožto produkt neutrofilů je v případě aktivního zánětu v trávicím traktu uvolňován do sliznice a následně do lumen střeva. Dle naší hypotézy by jeho přímý průkaz ve tkáni mohl zpřesnit hodnocení aktivního zánětu u dětí s IBD. Provedli jsme na toto téma dvě práce, jednu na souboru dětských pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) a druhou na souboru dětí s CD, které podstoupily ileocékální (IC) resekci a my stanovovali tkáňový CPT v resekčních okrajích IC resekátů. V první jmenované studii jsme zjistili, tkáňový CPT sice dobře koreloval s mikroskopickou aktivitou zánětu stanovenou standardními histopatologickými skóre, špatně však koreloval s endoskopickou aktivitou zánětu, hladinami fekálního CPT a klinickou aktivitou onemocnění a neměl, podobně jako samotné histopatologické vyšetření, prediktivní schopnost stran rozvoje komplikací. Oproti tomu, hladiny fekálního CPT i střední klinická aktivita zánětu (definovaná jako Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index > 40) predikovaly nutnost zahájení systémové kortikoterapie a terapie 5-aminosalicylovou kyselinou. Ani ve druhé studii na toto téma jsme nepotvrdili, že by zpřesnění hodnocení aktivity zánětu v resekčních okrajích IC resekátů predikovalo rozvoj komplikací, v tomto případě endoskopické rekurence po 6 měsících od operace. Jako prediktor se však ukázala být přítomnost akutní a

chronické peritonitidy v resekčních okrajích a dále i vyšší hladiny CRP a nízký sérový albumin v době diagnózy a vysoký fekální CPT v době kontroly.

Třetí oblast našeho výzkumu se pak zaměřila na možnosti zlepšení diagnostiky dětských IBD. Cílili jsme se na imunohistochemický průkaz CD30+ lymfocytů ve střevní sliznici u dětí s CD, UC i neklasifikovanou IBD (IBDU). Jelikož dosavadní poznatky o imunopatogenezi IBD naznačovaly, že by děti s UC mohly mít vyšší hodnoty CD30+ lymfocytů v séru i střevní sliznici, rozhodli jsme se tuto detekci využít jako potenciální marker diferenciace v UC. Naše práce prokázala signifikantní rozdíl v počtech CD30+ lymfocytů ve sliznici téměř všech etáží střeva, s maximem v rektu. Děti s UC vykazovaly výrazně vyšší hodnoty CD30+ buněk a podařilo se nám nalézt i hodnotu cut-off, schopnou rozlišit mezi CD od UC s téměř 90% senzitivitou a specificitou. Výsledek dává i naději do budoucna v podobě případné cílené anti-CD30 terapie. Soustředili jsme se i na detekci CD30+ lymfocytů u dětí s IBDU. Nalezený signifikantní rozdíl mezi UC a IBDU pacienty by mohl v budoucnu selektovat IBDU pacienty s možnou diferenciací v UC.