

ABSTRAKT

Roztroušená skleróza (RS) představuje demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému se známou autoimunitní etiologií. V současné době máme k dispozici diagnostická kritéria, která umožňují stanovení diagnózy již po první atace klinických příznaků. Zároveň je využívána řada léků, kterými můžeme redukovat aktivitu onemocnění a oddálit stádium nevratné invalidity. Prognózu individuálního pacienta a adekvátní léčbu však zatím určujeme jen nedokonale na základě klinické zkušenosti a magnetické rezonance mozku. Přesnější prognostické ukazatele u RS chybí.

Cíle práce: 1. Vytipovat vhodný prognostický imunologický parametr periferní krve u pacientů s RS v různém stádiu onemocnění a léčby; 2. Popsat skupinu pacientů léčených autologní transplantací kmenových buněk (ASCT) nebo allogenní transplantací kmenových buněk (alloSCT) ve vztahu k efektu, nežádoucím účinkům a vhodným indikačním kritériím k této léčbě.

Pacienti a metody: V první části studie bylo zahrnuto 33 pacientů s klinicky izolovaným syndromem, 17 pacientů s RS léčených natalizumabem a 14 pacientů s agresivní RS léčených ASCT. U pacientů byl hodnocen neurologický nálezn pomocí standardní škály EDSS (Expanded Disability Status Scale) a přítomnost relapsů před zahájením vybrané léčby a ve 3., 6., 12. a 24. měsíci od zahájení léčby. Ve stejných intervalech byl proveden odběr periferní krve a pomocí průtokové cytometrie stanoveno zastoupení základních lymfocytárních subpopulací a hladiny intracelulárních cytokinů. Ke statistickému zpracování bylo využito t-testu, ANOVA a regresní analýzy. Ve druhé části byla zpracována klinická data (EDSS, počet relapsů, dlouhodobá léčba RS, nežádoucí účinky) 26 pacientů léčených ASCT na našem pracovišti v letech 1998-2008. Zároveň byly popsány dvě kazuistiky pacientek léčených alloSCT (u RS a dalšího demyelinizačního onemocnění CNS – neuromyelitis optica (NMO)). Statistické zpracování zahrnovalo Kaplan-Meierovu křivku se zjištěním progression free survival (PFS) a porovnání PFS vytipovaných skupin pacientů pomocí Coxova F testu.

Výsledky: Graficky byl zpracován paralelně v absolutních (abs) i procentuálních (%) hodnotách vývoj jednotlivých lymfocytárních subpopulací v průběhu dvouletého sledování u všech tří skupin pacientů. V rámci souhrnné analýzy byl nalezen statisticky významný rozdíl ve vstupní hodnotě CD19+abs B-lymfocytů u pacientů bez progresse versus s progresí ($p=0,01$), hodnocené vývojem EDSS ve 24. měsíci sledování. Absolutní hodnota 0,2 CD19+lymfocytů před léčbou odlišila pacienty bez progresse oproti pacientům s progresí se sensitivitou 81% a specificitou 46%. Prediktivní potenciál byl statisticky významnější využitím kombinace vstupní hodnoty absCD19+ lymfocytů s CD3+% lymfocyty ve 3. měsíci od zahájení terapie ($p<0,001$).

V rámci druhé části práce bylo dosaženo intervalu bez progresse (PFS) u celé skupiny pacientů léčených ASCT 70,8% po třiletém a 29,2% po šestiletém sledování. PFS v rámci třiletého sledování u pacientů s relaps-remitentní RS byl 84,4% ve srovnání s 60% u pacientů se sekundárně-progresivní RS ($p=0,00002$). PFS po třech letech ve skupině pacientů s délkou trvání RS < 5 let činil 82,3% ve srovnání s 61,8% ve skupině pacientů s délkou trvání RS \geq 5 let ($p=0,00217$). Statistické významnosti dosáhl rovněž rozdíl mezi křivkami PFS u pacientů s věkem pod 35 let oproti starším pacientům ($p=0,01118$). Léčba ASCT v našem souboru byla relativně bezpečná, mortalita spojená s výkonem byla 0%. Dobře tolerovanou a účinnou se ukázala být také léčba alloSCT u dvou pacientek s demyelinizačním onemocněním CNS.

Závěr: V rámci práce byl nalezen možný prediktivní faktor progresse invalidity u RS - absolutní hodnota CD19+ B-lymfocytů periferní krve. Práce ukázala na vhodnost dalšího

výzkumu základních imunologických parametrů periferní krve ve vztahu k predikci RS. V práci byla dále definována vhodná indikační kritéria pro léčbu ASCT, která byla vyhodnocena jako relativně bezpečná. Léčba alloSCT ukázala možný potenciál k ovlivnění autoimunitních onemocnění CNS včetně prognosticky nepříznivé NMO. Také tato metoda léčby byla u dvou referovaných pacientek dobře tolerována.