

ABSTRAKT

Úvod: Myasthenia gravis (MG) je autoimunitní onemocnění, v jehož důsledku dochází k poruše nervosvalového přenosu a u kterého je thymus považován za patogenní orgán. Dřívější představy o tom, že MG je pouze receptorová nemoc, jsou již překonány. Dochází k imunopatologickým změnám jak v oblasti cílových struktur [specifických receptorů pro acetylcholin (AChR), svalově specifickou tyrosinkinázu (MuSK) a nízkodenzitnímu lipoproteinu 4 (Lrp4)], thymu, ale i periferních lymfoidních orgánů. Prvotní poznatky o poruše humorální imunity s rozhodující rolí patologických autoprotilátek byly korigovány nálezem imunitní dysregulace na úrovni T lymfocytů. Podle dnešních znalostí se při rozvoji a udržování MG účastní autoimunitního zánětu téměř všechny typy buněk s imunitní funkcí: pomocné CD4+ T lymfocyty, cytotoxické CD8+ T lymfocyty, regulační CD4+CD25+ T lymfocyty, Th17 lymfocyty, B lymfocyty i plazmatické buňky. Dominující roli v imunopatologických dějích má u mladších pacientů thymus, u nemocných starších se uplatňují i extrathymické mechanismy. V důsledku toho, thymektomie (TE) je všeobecně přijímaná jako součást léčby u MG. Dosud ale neexistují nepochybná data ověřená prospektivní kontrolovanou studií, která by prokazovala efekt této léčebné alternativy. Rovněž není jasný přesný mechanismus, kterým TE zmírňuje příznaky MG. Thymom je považován za špatný prognostický faktor MG, protože sebou většinou nese těžší průběh MG nebo snížení schopnosti reagovat na léčbu. Každopádně stále zůstávají otázky v mnoha oblastech, pokud jde o terapeutickou roli TE u nonthymomatózní MG.

Cíle práce: 1. definovat a komparativně zhodnotit skupiny nonthymomatózních a thymomatózních pacientů léčených TE v letech 2010-2013 s cílem nalézt klinické ukazatele budoucí odpovědi na tuto léčbu; 2. longitudinálně sledovat vývoj lymfocytárních subpopulací, specifických protilátek a produkci intracelulárních cytokinů v periferní krvi u myastenických pacientů před a po TE se současným vyhodnocováním jejich kvantitativního myastenického skóre (QMGS) a postintervenčního stavu; 3. objasnit společný imunopatogenetický mechanismus několika autoimunitních chorob u jednoho pacienta, následného klinického průběhu těchto onemocnění a manažmentu jejich léčby;

Pacienti a metody : Vyhodnocovali jsme neurologické výsledky po TE u pacientů s thymomem a bez thymomu a následného vlivu TE s nebo bez souběžné imunoterapie na různé lymfocytární subpopulace T a B lymfocytů se zaměřením na CD4+CD25+ regulační T buňky v definovaných

časových intervalech (před TE; 1 měsíc, 6 měsíců, 12 měsíců a 24 měsíců po TE) u sledovaných skupin pacientů : A) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených pyridostigminem (bez imunosupresivní léčby); B) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených kortikosteroidy; C) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených kombinovanou imunosupresí (kortikosteroidy a azathioprin); D) pacientů s generalizovanou MG s histologicky prokázaným thymomem a léčených kombinovanou imunosupresí (kortikosteroidy a azathioprin).

Výsledky : Celkem bylo zahrnuto 62 pacientů s generalizovanou MG, kteří podstoupili TE. Thymom byl histologicky potvrzen u 16 pacientů. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v dosažení kompletní stabilní remise (KSR) 24 měsíců po TE (24% nonthymomatózních a 25% thymomatózních pacientů) nebo počtu relapsů ($p = 0,843$) mezi thymomatózní a nonthymomatózní skupinou během pooperačního sledování, a rovněž jsme mezi nimi nepozorovali významný rozdíl v poklesu QMGS po operaci ($p = 0,757$). Zjistili jsme, že doba trvání generalizované MG před operací u nonthymomatózních pacientů neovlivňuje terapeutický efekt operace ($p = 0,64$).

TE u pacientů užívajících souběžně nějakou formu imunoterapie byla spojena se statisticky významně zvýšeným procentuálním podílem CD4+CD25+ Treg lymfocytů ($p < 0.001$) a sníženou autoreaktivitou T buněk (pokles CD4+, $p = 0.038$; nárůst CD8+, $p = 0.009$). Dokázali jsme, že předoperační terapie kortikosteroidy je dobrým prediktivním ukazatelem pozitivního efektu thymektomie [největší pokles QMGS a % podílu CD4+, největší vzestup % podílu Treg a CD8+ a vysoký podíl pacientů (38%), kteří dosáhli statu KSR v rámci nonthymomatózní skupiny]. Nonthymomatózní skupina, která podstoupila TE a byla léčená jenom pyridostigminem bez doprovodné imunoterapie nevykazovala žádné významné zvýšení Treg buněk nebo jakékoliv jiné statisticky významné změny v dalších subpopulacích lymfocytů (CD4+, CD8+, CD19), jakož i jejich postintervenční status po 24 měsících sledování byl nejhorší ze všech sledovaných skupin MG pacientů. Potvrdili jsme hypotézu, že seronegativní pacienti profitují z TE stejně jako seropositivní, jejich terapeutické výstupy a laboratorní parametry jsou ve všech sledovaných obdobích podobné ($p = 0,368$) a že výskyt antistriálních protilátek v krvi je indikátorem přítomnosti thymomu ($p < 0.001$). Prokázali jsme, že čtyři klinicky heterogenní jednotky na autoimunitním podkladě (MG, Castlemanova nemoc, pemphigus vulgaris, antifosfolipidový

syndrom) mají společné imunopatogenetické pozadí tkvící v molekule interleukínu 6, co nám umožnilo hledat společnou a strategicky cílenou terapii.

Závěr: Thymomatózní a nonthymomatózní skupina profituje z thymektomie stejně. Přesný mechanismus, kterým TE zmírňuje příznaky myasthenia gravis není přesně znám. Byly zjištěny zvýšené hladiny cirkulujících CD4+CD25+ regulačních T buněk u klinicky stabilních MG thymektomovaných pacientů užívajících buď kortikosteroidy nebo kombinovanou imunosupresivní léčbu. Na základě těchto výsledků samotná TE bez konkomitantní imunoterapie není dostačující pro zvýšení počtu cirkulujících CD4+CD25+ regulačních T buněk a k nastolení kompletní stabilní remise.