

Komplexní hodnocení imunitních defektů u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií

MUDr. Pavel Vodárek

Abstrakt disertační práce

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je spojena s významným kombinovaným imunodeficitem. Mezi nejdůležitější defekty patří hypogamaglobulinémie a změny absolutního a relativního počtu lymfocytárních populací a subpopulací. Důsledkem těchto změn může být vyšší frekvence infekcí a progresse choroby samotné. Dopad chemoimunoterapie (CHIT) na koncentrace imunoglobulinů (Ig) a populace lymfocytů nebyl dosud dostatečně prozkoumán. V rámci disertační práce byly analyzovány koncentrace Ig a metodou průtokové cytometrie populace lymfocytů u 45 nemocných s neaktivní CLL a 90 nemocných s progredující CLL indikovanou k léčbě. U 58 nemocných byl hodnocen vliv 1. linie léčby pomocí CHIT. Pro vyšetření populací lymfocytů byl k dispozici soubor 34 zdravých kontrol. Pacienti s progredující chorobou měli významně nižší koncentrace všech tříd a podtříd Ig, než pacienti s neaktivní chorobou: IgG, medián 6,96 vs. 9,86 g/l, $p=0,0001$; IgA, medián 0,63 vs. 1,53 g/l, $p<0,0001$; IgM, medián 0,36 vs. 0,57 g/l, $p=0,0035$. Po léčbě se medián IgA zvýšil z 0,59 g/l na 0,74 g/l ($p=0,0031$). Koncentrace ostatních tříd a podtříd Ig se významně nezměnily. Nižší koncentrace IgG2 u nemocných s progredující CLL byla asociována s kratším celkovým přežitím ($p=0,043$) a byl patrný trend ke kratšímu času do první léčby u nemocných s neaktivní CLL s nižší koncentrací IgA2 ($p=0,056$). Mezi nemocnými s progredující chorobou měli ti s nepříznivými prognostickými znaky (nemutovanými IGHV, mutací *TP53*, delecí 11q, nebo 17p) vyšší koncentrace některých tříd a podtříd Ig.

Pacienti s CLL měli ve srovnání s kontrolami vyšší počty většiny analyzovaných buněčných populací. U progredující CLL byl ve srovnání s neaktivní patrný další nárůst počtů většiny populací s výjimkou relativního počtu naivních T-lymfocytů (T-ly). Po léčbě došlo k dalšímu poklesu relativního počtu naivních T-ly, naopak se zvýšil počet efektorových paměťových T-ly (TEM). U pacientů s neaktivní chorobou byl vyšší relativní počet naivních CD4⁺ T-ly ($p=0,0026$) a naivních CD8⁺ T-ly ($p=0,023$) asociován s delším časem do první léčby. Vyšší absolutní počet CD4⁺ centrálních paměťových T-ly (TCM) ($p=0,027$) a TEM ($p=0,003$) a vyšší relativní počet CD4⁺ TEM ($p=0,0047$) byly spojeny s kratším časem do první léčby. U léčených nemocných byl zvýšený absolutní počet regulačních T-ly asociován s kratším časem do další léčby ($p=0,042$) a zvýšený absolutní počet CD4⁺ TCM s kratším časem do další léčby ($p=0,035$) i kratším celkovým přežitím ($p=0,041$). Na rozdíl od koncentrací Ig měli pacienti s nepříznivými prognostickými znaky změny lymfocytárních populací odpovídající progredujícímu onemocnění.