

focytov, ich depléciu a narušenie replikácie lymfocytov. U pacientov môže na druhej strane táto terapia viesť k riziku reaktívácie latentných patogénov, zhoršeniu asymptomatických chronických infekcií, nákaze de novo infekciami a závažnejšiemu priebehu bežných infekcií. Hlavnou vlastnosťou imunity je udržiavať rovnováhu v organizme. Imunitný systém, ktorý pozostáva z orgánov, tkanív a imunitných buniek, je prepojený navzájom, ako aj s nervovými štruktúrami intenzívnou komunikáciou. Hlavnou úlohou imunity je ochrana pred autoimunitou, infekciami (pozorujeme istú individuálnu vnímavosť) a nádormi. V chorobných stavoch môže vzniknúť hyperreaktivita, ale i hypo-reaktivita imunitného systému. V etiopatogenéze roztrúsenej sklerózy majú dôležitú úlohu autoreaktívne T lymfocyty (CD8+ T lymfocyty) a CD4+ T lymfocyty, kým pri T regulačných lymfocytoch možno pozorovať ich pokles, zníženie funkcie, rezistenciu cieľových buniek alebo chýbanie koordinácie T a B lymfocytárnej odpovede, CD8+ T lymfocyty sa aktivujú pravdepodobne v krčných lymfatických uzlinách, rozpoznávajú autoantigény (MBP, PLP, MOG a iné), prestupujú do CNS, poškodzujú myelín, odhaľujú HLA-I a prispievajú k ďalšej aktivácii T lymfocytov. CD4+ T lymfocyty napomáhajú tvorbe protilátok, aktivácii B lymfocytov, pri dominancii TH1 buniek podporujú zvýšenú tvorbu INF- γ , prozápalovo pôsobia populácie TH17 v prostredí zvýšenej tvorby IL-6, IL-17, IL-21, IL-23 a iných mediátorov (Gharibi et al., 2020; Gudesblatt et al., 2016; Van Langelaar et al., 2019). B lymfocyty vstupujú do interakcie s T lymfocytmi, podieľajú sa na prozápalových procesoch pri RS prezentáciou autoantigénov T lymfocytom, CD20+ B lymfocyty tvorbou protilátok. B lymfocyty produkujú cytokíny, napr. TNF- α , a cez imunokomplexy aktivujú komplement klasickou cestou, podieľajú sa na tvorbe ektopických germinálnych centier (tzv. folikulom podobných štruktúr), cez cytokíny participujú na aktivácii makrofágov, zvyšujú expresiu chemokínov a adhezívnych molekúl (CXCL13, VLA-4 a iné) a podliehajú klonálnej expanzii s tvorbou oligoklonálnych pásov v likvore (Van Langelaar et al., 2019; Arneth, 2019; Gudesblatt et al., 2016; Hauser et al., 2017; Pikor et al., 2012).

Tab. 1. Imunointervenčná liečba pri roztrúsenej skleróze

Interferón-β Glatiramer acetát Teriflunomid Dimetylfumarát	redukcia indukcie a proliferácie autoreaktívnych T lymfocytov
Kladribín	selektívna deplécia imunocytov
Natalizumab (anti-α4 VLA4)	blokáda vstupu autoreaktívnych T lymfocytov do CNS
Modulátory S1P (sfingosin-1-fosfátového) receptoru Fingolimod Siponimod Ozanimod Ponesimod	retencia T a B lymfocytov v sekundárnych lymfatických tkanivách
Okrelizumab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20)	blokáda aktivácie autoreaktívnych T lymfocytov cez B lymfocyty
Alemtuzumab (anti-CD52)	redukcia počtu T lymfocytov na periférii

Imunointervenčná liečba (DMT, disease modifying therapy) pri RS zasahuje rôzne úrovne imunitných procesov (Tab. 1) a môže navodiť sekundárny imunodeficit, hlavne lymfopéniu (Bierhansl et al., 2022).

Lymfopénia ako dôsledok imunointervenčnej terapie RS liekmi skupiny DMT je relatívne častá a má variabilný vzťah k riziku infekcií (oportúnne, JCV PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia, herpetické). Pokles počtu lymfocytov v periférnej krvi je obvykle len jeden z faktorov efektu liečby. Stredne závažná až závažná lymfopénia môže byť limitáciou pre pokračovanie v DMT liečbe. Lymfopénia môže byť perzistujúca alebo tranzitná, mechanizmy vzniku a pretrvávania nie sú pri niektorých molekulách dostatočne objasnené. Lymfopénia ako pozitívny prediktor odpovede na liečbu nie je jednoznačne potvrdená, nakoľko výsledky štúdií sú variabilné. Lymfopénia nemusí reflektovať reálne počty lymfocytov v tele, nakoľko môže ísť o sekvestráciu lymfocytov do sekundárnych lymfatických tkanív (najmä pri S1P modulátoroch). Počty lymfocytov môžu byť modifikované aj inými faktormi, ako vek, fajčenie, stres, komorbidita, genetika či iné chronické ochorenia a podávaná liečba (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Manouchehri et al., 2022). Výskyt lymfopénie u pacienta s RS si vyžaduje individuálny prístup, monitoring pri vybraných formách DMT, sledovanie výskytu infekcií (herpetické, oportúnne, bakteriálne, kvasinkové), preventívne opatrenia (antiinfekčná profylaxia, očkovanie, imunoglobulíny, imunomodulácia), prináša so sebou limitácie

pre očkovanie (obvykle kontraindikované živé vakcíny, možný pokles odpovede po neživých vakcínach). Pri definovaných kritériách lymfopénie sa odporúča vysadenie liečby (Tab. 2) (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Fox et al., 2019; www.sukl.sk).

B-deplečná liečba a roztrúsená skleróza

Liečba s depléciou B lymfocytov môže mať viacero následkov v imunitnom systéme, hlavne hypogamaglobulinémiu, ktorá sprevádza terapie zamerané na bunky so znakom CD20 a CD52. Zriedkavejšie sa vyskytuje hypogamaglobulinémia aj pri iných formách DMT. Nízke koncentrácie IgG v krvi môžu byť významným faktorom pri rozhodovaní pri výbere DMT, preto je vyšetrovanie koncentrácie základných izotypov imunoglobulínov (IgG, IgA, IgM) dôležité pred začatím liečby a pri vybraných molekulách aj monitoring počas liečby. Koncentrácie imunoglobulínov je potrebné monitorovať aj počas liečby raz za 3 až 6 mesiacov spolu s výskytom infekcií. Hypogamaglobulinémia sa prejaví asi u 11 % až 30 % pacientov liečených B-deplečnou terapiou, najvýraznejšia je pri rituximabe, menej výrazná pri okrelizumabe a najmenej pri ofatumumabe. Týka sa hlavne koncentrácií IgG a IgM, určitým kofaktorom môže byť aj efekt vyššieho veku a hypogamaglobulinémia pred liečbou DMT. U niektorých pacientov sa opisuje perzistujúca hypogamaglobulinémia aj po ukončení liečby. Najvyšším rizikom sú časté infekcie, najmä respiračné, a závažný priebeh infekcií (Elgenidy et al., 2024; Alvarez et al., 2023; www.sukl.sk).