

Katarzyna Anna Kisiel

**OCENA WYBRANYCH BIAŁEK OSTREJ FAZY
W ŁUSZCZYCY ZWYCZAJNEJ U DZIECI**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Prof. dr hab. n. med. Adam Reich

STRESZCZENIE

WSTĘP

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu immunologicznym. W obrazie klinicznym dominują zmiany skórne, jednak fakt częstego współistnienia łuszczycy z zapaleniem stawów (tzw. łuszczycowym zapaleniem stawów), zaburzeniami metabolicznymi (np. zespołem metabolicznym), nieswoistymi zapaleniami jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna) czy zaburzeniami psychicznymi oraz sugerowane zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych sprawia, iż łuszczyca coraz częściej traktowana jest jako choroba układowa. W wielu badaniach wykazano, iż stężenia białek ostrej fazy (APPs) są wyższe u chorych na łuszczycę w porównaniu z osobami zdrowymi, a część badań wskazuje również na korelację stężeń APPs z nasileniem zmian skórnych ocenianym przy użyciu wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Większość badań przeprowadzono jednak w populacjach osób dorosłych lub populacjach obejmujących zarówno pacjentów dorosłych jak i dzieci. Ponadto wyniki badań oceniających związek między stężeniem APPs a PASI nie są spójne. Część autorów wskazuje, iż żadne pojedyncze APP nie koreluje w wystarczającym stopniu z PASI i sugeruje, że większą przydatność w ocenie nasilenia choroby mogłyby mieć złożone parametry oceny stanu zapalnego obejmujące kilka APPs.

CELE

Badanie miało następujące cele:

- i) Porównanie stężeń APPs u dzieci chorych na łuszczycę i dzieci zdrowych;
- ii) Porównanie zdolności dyskryminacyjnej (pacjenci z łuszczycą vs. pacjenci zdrowi) poszczególnych APPs;
- iii) Stworzenie złożonych parametrów oceny białek ostrej fazy (tzw. indeksów zapalenia, IS) oraz porównanie zdolności dyskryminacyjnej tych indeksów ze zdolnością dyskryminacyjną pojedynczych APPs;
- iv) Analiza przydatności APPs oraz indeksów zapalenia do oceny nasilenia choroby (wyrażonej wskaźnikiem PASI)

METODY

Grupa badana obejmowała 46 pacjentów z łuszczycą zwyczajną (24 dziewczynki i 22 chłopców), a grupa kontrolna 44 zdrowe dzieci (20 dziewczynek i 24 chłopców). U każdego uczestnika badania przeprowadzono pełne badanie kliniczne (wywiad i badanie przedmiotowe) oraz oceniono następujące parametry ostrej fazy: odczyn Biernackiego (OB), białko C-reaktywne (hsCRP), haptoglobinę (HP), osoczowe białko amyloidu A (SAA), α 1-kwaśną glikoproteinę (AGP), α 1-antyproteinazę (AAP). Ponadto wykonano pomiary stężenia przeciwciał przeciw streptolizynie O (ASO). Ocenę nasilenia łuszczycy wykonano przy użyciu wskaźnika PASI.

W celu oceny i porównania zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych APPs zastosowano krzywe ROC (ang. Receiver Operating Characteristic) oraz porównywano pola pod krzywą- AUC (ang. Area Under the Curve). Aby ocenić kumulatywny wpływ kombinacji różnych APPs na predykcję choroby oraz ich związek z ciężkością choroby skonstruowano złożone parametry, które nazwano indeksami zapalenia (inflammation score- IS). Wyliczano 3 typy indeksu:

- i) IS-T – obejmujący wszystkie oznaczane APPs;
- ii) IS-S – obejmujący APPs, których stężenia były znamienne wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (tzn. hsCRP, HP, SAA i AAP);

- iii) IS-C – obejmujący APPs, w przypadku których obserwowano trend w kierunku dodatniej korelacji stężeń z ciężkością choroby zdefiniowaną jako PASI (tzn. hsCRP, OB, SAA i AGP).

W celu oceny i porównania zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych IS zastosowano krzywe ROC oraz AUC.

WYNIKI

W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono wyższe stężenia:

- hsCRP (5,11 mg/dl vs 3,15 mg/dl, $P < 1 \times 10^{-6}$),
- HP (101,41 mg/dl vs 61,10 mg/dl, $P < 1 \times 10^{-6}$),
- SAA (13,99 mg/l vs 8,60 mg/l, $P < 1 \times 10^{-6}$),
- AAP (255,16 mg/dl vs 125,41 mg/dl, $P < 1 \times 10^{-6}$)

Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w stężeniach AGP i wartościach OB.

W grupie badanej stwierdzono również wyższe wartości IS:

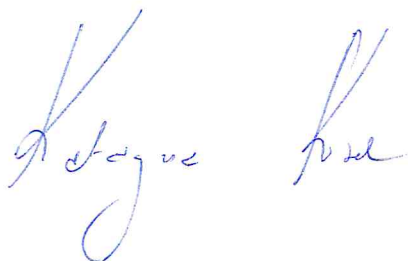
- IS-T (19,91 vs 15,11, $P < 1 \times 10^{-6}$),
- IS-S (14,96 vs 10,02, $P < 1 \times 10^{-6}$)
- IS-C (12,04 vs 10,11, $P = 7,7 \times 10^{-5}$).

Najwyższe zdolności predykcyjne spośród APPs miały AAP i HP (AUC=0,953). Niższą zdolność dyskryminacyjną miały SAA (AUC=0,879) i hsCRP (AUC=0,808). Z kolei OB i AGP nie wykazywały żadnej zdolności dyskryminacyjnej (AUC<0,5). Zdolność dyskryminacyjna żadnego spośród IS nie przewyższała AAP:

- IS-T: AUC=0,904 ($P=0,14$ dla IS-T vs. AAP)
- IS-S: AUC=0,972 ($P=0,32$ dla IS-S vs. AAP)
- IS-C: AUC=0,734 ($P=0,0001$ dla IS-C vs. AAP).

WNIOSKI

- i) W badaniu obserwowano znamienne wyższe stężenia hsCRP, SAA, HP i AAP u dzieci chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OB i AGP.
- ii) HP i AAP cechowały się doskonałą zdolnością dyskryminacyjną ($AUC > 0,9$), a hsCRP i SAA- bardzo dobrą ($AUC > 0,8$). Wyniki te wskazują, iż AAP i HP mogą być bardziej wiarygodnymi parametrami oceny łuszczycy u dzieci niż klasyczny marker zapalenia jakim jest hsCRP; z drugiej strony przydatność kliniczną AAP i HP może ograniczać osobnicza zmienność stężeń AAP i HP. Jednocześnie wydaje się, iż powszechnie stosowany marker zapalenia jakim jest OB ma w tej grupie chorych ograniczoną wartość.
- iii) Złożone parametry oceny nasilenia zapalenia- IS-T oraz IS-S- również charakteryzowały się doskonałą zdolnością dyskryminacyjną ($AUC > 0,9$), przy czym nie stwierdzono znamienych różnic w porównaniu z AAP i HP.
- iv) Nie stwierdzono korelacji pomiędzy żadnym spośród APPs a nasileniem zmian skórnych wyrażonym PASI, również w analizie podgrup. Stwierdzono natomiast korelację IS-C z PASI u dzieci z łuszczycą umiarkowaną/ciężką. Obserwacja ta sugeruje, iż złożone parametry obejmujące wiele APPs mogą być bardziej przydatne w monitorowaniu aktywności choroby niż pomiary pojedynczych APPs.



Prof. dr hab. n. med.
ANDRZEJ KASZUBA
specjalista dermatolog wenerolog
5766116