

STRESZCZENIE

Rozprawa doktorska oparta o monotematyczny cykl publikacji

Wprowadzenie: Liszaj płaski (LP – *lichen planus*) jest nieinfekcyjną, przewlekłą dermatozą grudkową. Poza skórą zmiany najczęściej dotyczą błon śluzowych; nierzadko schorzenie to prowadzi również do dystrofii paznokci i łysienia bliznowaciejącego. Zmianom chorobowym na skórze towarzyszy z reguły silny świąd skóry, słabo reagujący na dostępne obecnie leki przeciwświądowe.

Etiopatogeneza liszaja płaskiego oraz patomechanizm towarzyszącego mu świądu do chwili obecnej nie zostały poznane. Sugeruje się, że u podłoża choroby leży reakcja autoimmunologiczna typu komórkowego skierowana przeciwko keratynocytom warstwy podstawnej, która prowadzi do aktywacji limfocytów T i zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych. Cytokiny te prawdopodobnie mogą także brać udział w indukcji świądu u pacjentów z liszajem płaskim, a na szczególną uwagę zasługuje IL-31. Podanie IL-31 myszom NC/Nga (eksperymentalny zwierzęcy model atopowego zapalenia skóry) powodowało świąd i nasilony odruch drapania, a zastosowanie monoklonalnego przeciwciała przeciwko IL-31 znosiło powyższe objawy. U pacjentów z liszajem płaskim obserwujemy również nadprodukcję TNF-alfa, cytokiny odgrywającej rolę w regulacji apoptozy keratynocytów, mogącej także zwiększać produkcję IL-31. Mimo częstego występowania dotychczas nie były jednak publikowane żadne prace na temat obrazu klinicznego świądu w liszaju płaskim oraz znaczenia IL-31 w jego patomechanizmie oraz w powstawaniu świądu towarzyszącego tej jednostce chorobowej.

Cel pracy:

1. Kliniczna charakterystyka świądu towarzyszącego liszajowi płaskiemu.
2. Analiza ekspresji IL-31 w zmienionej chorobowo skórze jako potencjalnego mediatora świądu w liszaju płaskim.

Materiał: Obraz kliniczny świądu w liszaju płaskim zbadano u 30 pacjentów i porównano go z obrazem klinicznym świądu 76 chorych na łuszczycę. Ekspresję IL-31 zbadano w zmienionej chorobowo skórze 22 pacjentów z liszajem płaskim. Kontrolę stanowiło 14 wycinków pobranych od zdrowych ochotników.

Metody: Wszystkie osoby uczestniczące w badaniu zostały poddane szczegółowemu badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, a na podstawie uzyskanych danych wypełniano specjalnie w tym celu przygotowany kwestionariusz. Nasilenie świądu oceniono za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) i 12-punktowego kwestionariusza świądowego. Ekspresja IL-31 została zbadana przy pomocy metody immunofluorescencyjnej z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych firmy Mabtech oraz streptawidyny FITC firmy Biolegend.

Wyniki

Wśród pacjentów z liszajem płaskim świąd obecny był u 29 (96,7%) pacjentów, natomiast w grupie osób z łuszczycą dotyczył 69 (90,8%) pacjentów ($p=0,53$), przy czym uogólniony świąd całego ciała stwierdzono odpowiednio u 8 (27,6%) chorych z liszajem płaskim i 12 (17,6%) pacjentów z łuszczycą ($p=0,4$). W przypadku liszaja płaskiego świąd najczęściej dotyczył kończyn górnych (58,6%), natomiast w łuszczycy kończyn dolnych (70,6%). Chorzy z łuszczycą w porównaniu do pacjentów z liszajem płaskim częściej doświadczali świądu w

obrębie owłosionej skóry głowy (33,8% vs. 3,4%; $p<0,01$). Pacjenci z liszajem płaskim podawali także silniejszy świąd niż chorzy z łuszczycą (średnie VAS: $7,5\pm 2,3$ punktów vs. $5,1\pm 2,5$ punktów, $p<0,001$). Najsilniejszy świąd w liszaju płaskim był odczuwany podczas pojawiania się zmian na skórze (liszaj płaski: 55,2% vs. łuszczycy: 14,9%; $p<0,001$), natomiast w łuszczycy intensywność świądu ulegała zwiększeniu wraz z zajmowaniem coraz większych obszarów ciała (łuszczycy: 44,8% vs. liszaj płaski: 3,4%; $p<0,001$). W liszaju płaskim świąd ustępował najczęściej po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia (60%), natomiast w łuszczycy w chwili całkowitego ustąpienia zmian chorobowych (53,8%) ($p<0,001$).

Za pomocą immunofluorescencji wykazano, że ekspresja IL-31 była znacząco większa w obszarze zmian chorobowych w przebiegu liszaja płaskiego w porównaniu ze skórą zdrowych ochotników ($p<0,001$). Nie zaobserwowano istotnej zależności pomiędzy ekspresją IL-31, a nasileniem świądu ocenianym zarówno w skali VAS (VAS_{max}: $\rho=-0,08$; $p=0,73$), jak i na podstawie kwestionariusza świądowego ($\rho=-0,11$; $p=0,65$). Ekspresja IL-31 nie wpływała również w istotnym stopniu na żadną z klinicznych cech świądu ocenianych w badaniu.

Wnioski

1. Świąd jest częstym objawem w liszaju płaskim.
2. Obraz kliniczny świądu w liszaju płaskim różni się od świądu występującego w łuszczycy.
3. W obrębie skórnych zmian liszaja płaskiego dochodzi do wzmożonej ekspresji IL-31, jednakże ekspresja ta nie koreluje z nasileniem świądu.

Badania były finansowane w ramach grantu NCN PRELUDIUM (GR 793) oraz projektu uczelnianego dla młodych naukowców (grant Pbm126).

Pismienictwo:

1. Adam Reich, Kalina Welz-Kubiak, Jacek C. Szepietowski: Pruritus differences between psoriasis and lichen planus. *Acta Dermato-Venereologica* 2011; 91: 605-606. (IF: 3.176, Pkt. MNiSW: 32.0)
2. Kalina Welz-Kubiak, Adam Reich: Mediators of pruritus in lichen planus. *Autoimmune Diseases* 2013; 2013: 941431
3. Kalina Welz-Kubiak, Anna Kobuszevska, Adam Reich: IL-31 is overexpressed in lichen planus but its level does not correlate with pruritus severity. *Journal of Immunology Research* 2015; 2015: 854747 (IF 2013: 2.934, Pkt. MNiSW: 25.0)