

STRESZCZENIE

Krostkowica dłoni i stóp (*pustulosis palmoplantaris*- PPP) jest wybitnie przewlekłą, zapalną, niezakaźną chorobą skóry, w której bardzo widoczne dla otoczenia zmiany mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów i ich rodzin. To jedna z najbardziej kontrowersyjnych jednostek dermatologicznych, gdyż do chwili obecnej dyskusja dotycząca pozycji nozologicznej pozostaje otwarta. Część badaczy umieszcza ją w spektrum łuszczycy, inni wskazują na mnogie odrębności kliniczne, genetyczne i immunopatologiczne i wyodrębniają PPP jako samodzielną jednostkę chorobową. Po dziś dzień trwa dyskusja czy wysiew krostkowych wykwitów na dłoniach i stopach należy do charakterystycznego obrazu łuszczycy krostkowej czy też jest reakcją alergiczną na wewnątrzustrojowe ogniska zakaźne, co historycznie określano bakterydami Andrews'a, a może alergią kontaktową na metale, co próbowano udowodnić przeprowadzając liczne badania u Azjatów, a może choroba, podobnie jak łuszczycy, związana jest z toksycznym działaniem tytoniu.

W niniejszej pracy założono, że w patogenezie krostkowicy dłoni i stóp oraz w procesach immunologicznych inicjujących i podtrzymujących stan zapalny towarzyszący chorobie mogą odgrywać rolę interleukiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-17, IL-23, IL-36. Interleukiny te mogłyby być markerami laboratoryjnymi, jak również parametrami pozwalającymi ocenić aktywność choroby, mieć znaczenie rokownicze, być przydatne w monitorowaniu i modyfikacji leczenia.

Celem pracy była analiza stężenia interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w surowicy krwi chorych z krostkowicą dłoni i stóp, ocena ich udziału w patomechanizmie choroby, ocena korelacji między stężeniem wyżej wymienionych interleukin prozapalnych a obrazem klinicznym u pacjentów chorujących na krostkowicę dłoni i stóp oraz analiza zależności surowicznych stężeń badanych interleukin u powyższych chorych z wybranymi parametrami klinicznymi.

W badaniu wzięło udział 52 niespokrewnionych chorych na krostkowicę dłoni i stóp, 40 kobiet i 12 mężczyzn w wieku od 23 do 76 lat, którzy byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w 2015 roku z powodu zaostrzenia choroby.

Za warunek zakwalifikowania pacjentów do badania przyjęto charakterystyczne dla krostkowicy dłoni i stóp zmiany skórne, które nie budziły wątpliwości diagnostycznych,

potwierdzenie choroby w badaniu histologicznym oraz brak w dotychczasowej terapii leczenia ogólnego.

Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na niniejszy projekt badawczy (nr opinii KB – 142/2015).

U każdego uczestnika projektu zebrano szczegółowy wywiad lekarski dotyczący przebiegu krostkowicy dłoni i stóp i uwzględniający: wiek, w którym pojawiła się choroba, czas jej trwania, częstość pojawiania się zaostrzeń, długość remisji, czynniki indukujące pierwszy wysiew zmian skórnych, czynniki zaostrzające chorobę (w tym stres psychiczny i choroby infekcyjne), dotychczasowe leczenie. Ponadto uzyskano informacje odnośnie chorób przebytych, towarzyszących, chorób występujących w rodzinie, stosowanych używek (w przypadku palenia tytoniu obliczano liczbę paczkolet). Przeprowadzono również badanie przedmiotowe z oceną zmian skórnych i paznokciowych. Do oceny stopnia aktywności krostkowicy dłoni i stóp zastosowano wskaźnik PPPASI (*Palmoplantar Pustular Psoriasis Area Severity Index*) uwzględniający ocenę obszaru skóry zajętej przez zmiany chorobowe (dłonie oraz stopy) i nasilenie objawów jak krosty, rumień, złuszczenie. Pobrano także próbkę krwi do badania immunoenzymatycznego (metoda ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*) celem pomiaru stężenia interleukin prozapalnych. Całość wyników poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu oprogramowania Statistica 12.0 (Statsoft, Kraków).

Średnia wieku pacjentów chorujących na krostkowicę dłoni i stóp wynosiła $56 \pm 11,3$ lat (przedział 23-76 lat). Początek choroby wystąpił między 21 a 70 rokiem życia, średnio w $50,7 \pm 13,1$ roku życia. Średnia długość trwania choroby wynosiła $5,7 \pm 8,9$ lat.

U 33 pacjentów, co stanowiło 63,5% wszystkich chorych, zmiany skórne typowe dla krostkowicy występowały jednocześnie na dłoniach i podeszwach stóp, u 17 pacjentów (32,7%) wyłącznie na podeszwach stóp, natomiast u 2 chorych (3,8%) zaobserwowano wykwyty jedynie na dłoniach.

Zmiany chorobowe pod postacią onycholizy, hiperkeratozy podpaznokciowej, naporstkowania, objawu plamy olejowej występowały łącznie u 15 pacjentów - u 3 chorych (5,8%) w obrębie płytek paznokciowych dłoni, u 10 (19,2%) zarówno w obrębie płytek paznokciowych dłoni jak i stóp, a u 2 osób (3,8%) zmiany chorobowe objęły jedynie płytki paznokciowe stóp.

Średnia wartość PPPASI wyniosła $14,9 \pm 6,9$.

U 27 pacjentów, co stanowiło 51,9% wszystkich chorych, krostkowica dłoni i stóp miała charakter przewlekły, bez remisji choroby. 18 pacjentów (34,6%) obserwowało krótkie

remisje trwające do 6 miesięcy, natomiast u 8 chorych remisje całkowite trwały ponad 6 miesięcy.

U 20 pacjentów, co stanowiło 38,5% grupy badanej, zaobserwowano dodatkowo zmiany skórne o typie łuszczycy zwyczajnej. U 1 pacjenta (1,9%) rozpoznano łuszczycę stawową. W całej badanej grupie 11 pacjentów (21,2%) podawało dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy.

Wykazano, że stres psychiczny w badanej grupie był czynnikiem poprzedzającym pierwszy wysiew zmian krostkowych u 34 pacjentów (65,4%), natomiast u 38 (73,1%) powodował zaostrzenie stanu miejscowego w przebiegu choroby. Natomiast u kolejnych 30 pacjentów (57,7%) to choroba infekcyjna wyzwoliła pierwszy wysiew zmian krostkowych, a u 33 (63,5%) infekcja wpłynęła na zaostrzenie choroby podstawowej.

37 pacjentów (71,2%) podawało podczas wywiadu nałóg palenia papierosów, a 10 chorych (19,2%) paliło w przeszłości, czyli łącznie 47 pacjentów było palaczami. Średnio pacjenci z krostkowicą dłoni i stóp wypalili $21,6 \pm 18,5$ paczkolet (przedział od 1 do 102 paczkolet).

Wartość BMI w całej badanej grupie oscylowała w granicach pomiędzy 19,7 a 41,9 kg/m², średnio wyniosła $27,4 \pm 5,0$ kg/m².

Niedoczynność tarczycy rozpoznano u 9 pacjentów.

Stężenia badanych interleukin (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp były wyższe niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, jednak tylko w przypadku IL-17 różnica w wartości badanego parametru była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Stężenie IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp wyniosło średnio $128,7 \pm 295,4$ pg/ml, podczas gdy stężenie to w grupie kontrolnej wynosiło średnio $9,1 \pm 3,3$ pg/ml.

Wykazano znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nasileniem choroby (PPPASI) ($p < 0,01$, $r = -0,36$).

Zaobserwowano istotną statystycznie, na poziomie istotności $p = 0,02$, korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem IL-23 ($r = 0,33$).

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy IL-17 i IL-23 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp a współczynnikiem BMI (kolejno $r = 0,31$, $p = 0,02$; $r = 0,28$, $p = 0,05$).

Stwierdzono także znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-36 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nałogiem palenia papierosów ($p < 0,01$, $r = -0,41$).

Badając korelację między samymi interleukinami wykazano istotną statystycznie korelację między IL-17 a IL-23 ($p < 0,001$, $r = 0,62$).

Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że w analizowanej grupie pacjentów z PPP stwierdzono istotnie statystycznie podwyższone stężenie IL-17, co przemawia za udziałem tej cytokiny prozapalnej w patogenezie krostkowicy dłoni i stóp. Podwyższone w surowicy stężenie IL-17 może pośrednio wskazywać na udział w indukowaniu i rozwoju choroby patogenów zewnątrzkomórkowych. Czynnikiem indukującym krostkowicę dłoni i stóp jest stres, palenie tytoniu oraz infekcje. Wspólnymi cechami łuszczycy zwyczajnej oraz krostkowicy dłoni i stóp są czynniki indukujące obie choroby, podobny w niektórych przypadkach obraz kliniczny, między innymi zmiany paznokciowe oraz podwyższone stężenie IL-17. Etiopatogeneza krostkowicy dłoni i stóp oraz jej związki z łuszczycą zwyczajną nadal pozostają kontrowersyjne i wymagają dalszych badań na poziomie biologii molekularnej.

Podsumowując, potencjalną korzyścią lepszego poznania etiopatogenezy krostkowicy dłoni i stóp będzie poprawa jakości życia pacjentów z tą chorobą poprzez wdrożenie w przyszłości nowych opcji terapeutycznych na przykład inhibitorów określonych interleukin czy też leków hamujących aktywację limfocytów T.