

Rozpuszczalne receptory CD30 i CD26 w surowicy krwi chorych na atopowe zapalenie skóry jako markery stopnia nasilenia procesu chorobowego

Soluble receptors CD30 and CD26 in serum of patients with atopic dermatitis as markers of disease activity

GRAŻYNA BRONIARCZYK-DYŁA¹, MAGDALENA PRUSIŃSKA-BARTOŚ¹,
JANINA GRZEGORCZYK², MARZANNA JARZĘBSKA², ANNA WAWRZYCKA-KAFLIK¹

¹Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

²Zakład Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Marek L. Kowalski

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent, inflammatory skin disease of increasing prevalence. Etiopathogenesis of atopic dermatitis is multifactorial and still unclear. Immunological processes seem to play an important role, amongst them disequilibrium between populations of Th1 and Th2 lymphocytes. The aim of the study was to assess levels of soluble receptors CD30 (sCD30) and CD26 (sCD26) in patients with atopic dermatitis in relation to disease severity measured with SCORAD scale and to evaluate possible correlation between the levels of those receptors and total IgE and eosinophilia. Serum levels of the receptors were measured with ELISA technique. Results of our study demonstrated significant increase of serum levels of sCD30 in atopic patients in relation to healthy non-atopic controls, both in exacerbation and remission state ($p=0,007$; $p=0,003$). Conversely, a significantly lower concentration of sCD26 was noted in AD patients in exacerbation and remission compared with control group ($p=0,002$; $p=0,001$).

The study revealed statistically significant correlation between serum levels of sCD30 and disease severity of atopic dermatitis presented as SCORAD values in exacerbation and remission states, whereas similar relation between serum levels of sCD26 and SCORAD was not found.

Results of our study seem to confirm usefulness of measuring of serum levels of soluble receptor CD30 as a marker of disease activity.

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry, której częstość występowania jest coraz wyższa. Etiopatogeneza AZS jest wieloczynnikowa i nadal nie do końca poznana. Szczególnie ważne wydają się zjawiska immunologiczne, a zwłaszcza zaburzenia równowagi pomiędzy subpopulacjami limfocytów pomocniczych Th1 i Th2. Celem pracy była ocena stężeń rozpuszczalnych receptorów CD30 (sCD30) i CD26 (sCD26) u chorych na AZS w zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych oraz zbadanie ewentualnych zależności pomiędzy tymi wskaźnikami a całkowitym poziomem IgE, eozynofilią obwodową i aktualnym stanem klinicznym, ocenianym za pomocą skali SCORAD. Stężenia sCD30 i sCD26 oznaczono w surowicy metodą immunoenzymatyczną ELISA. W badaniach własnych wykazano, że u chorych na AZS w okresie zaostrzenia i remisji choroby stężenie rozpuszczalnego receptora CD30 w surowicy krwi jest znacząco podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio $p=0,007$ i $p=0,003$). Natomiast stężenie rozpuszczalnego receptora CD26 było statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej zarówno w okresie nasilenia, jak i poprawy stanu klinicznego (odpowiednio $p=0,002$ i $p=0,001$).

Wykazano statystycznie zmienną zależność pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora CD30 a stanem klinicznym chorych na AZS, ocenianym przy pomocy skali SCORAD zarówno w aktywnym okresie choroby, jak i w czasie remisji. Podobnych zależności nie stwierdzono w zakresie sCD26. Wyniki badań

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, budynek 6, tel. +48 42 639 31 60, faks +48 42 639 31 61, e-mail: klinikaestetyczna@farm.pharm.am.lodz.pl

Key words: atopic dermatitis, soluble receptor CD30, soluble receptor CD26, SCORAD.

własnych zdają się potwierdzać możliwość wykorzystania pomiarów stężenia rozpuszczalnego receptora CD30 w monitorowaniu aktualnego nasilenia zmian chorobowych u pacjentów z AZS.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, rozpuszczalny receptor CD30, rozpuszczalny receptor CD26, SCORAD.

(*PDiA 2005; XXII, 5: 219–226*)

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry, której częstość występowania jest coraz wyższa. Obecnie szacuje się, że schorzenie to dotyczy ok. 10–20% dzieci i 1–3% dorosłych [1].

Etiopatogeneza AZS jest złożona oraz wieloczynnikowa i nadal nie do końca poznana. Postuluje się współdziałanie czynników środowiskowych, uwarunkowań genetycznych oraz psychologicznych. W powstawaniu tej choroby podkreśla się również rolę zaburzeń immunologicznych. Spośród nich szczególnie ważne wydają się takie zjawiska, jak nadmierna produkcja przeciwciał IgE, nieprawidłowości dotyczące aktywności i liczby komórek Langerhansa oraz limfocytów pomocniczych Th, a zwłaszcza zaburzenia równowagi pomiędzy subpopulacjami tych limfocytów, tj. Th1 i Th2 [2, 3]. Przewaga limfocytów pomocniczych przesądza o przesunięciu stosunku między nimi a limfocytami supresorowymi (CD4/CD8), który wynosi 7:1.

Hamid i wsp. [4] donoszą, że wzajemny udział cytokin wydzielanych przez limfocyty Th1 i Th2 w etiopatogenezie AZS zależny jest od czasu trwania zmian chorobowych. Badania ostatnich lat sugerują, że zaostrzenie objawów skórnych w AZS jest zależne od komórek Th2 i ich przewaga w nacieku zapalnym utrzymuje się przez ok. 24 godz. [5, 6]. Subpopulacja limfocytów Th2 indukuje i podtrzymuje odpowiedź alergiczną poprzez produkcję IL-4 i IL-13, które z kolei pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał IgE, co tłumaczy wysoki poziom tych przeciwciał w surowicy krwi u większości chorych na AZS. Inna z cytokin, tj. IL-5 odgrywa ważną rolę w różnicowaniu i aktywacji eozynofili [7]. W późniejszej fazie zmian skórnych w AZS pobudzone eozynofile produkują IL-12, która pobudza populację limfocytów Th1 typu zapalnego, co manifestuje się uwalnianiem cytokin prozapalnych, tj. IFN, IL-2 i TNF- α . Jest to zgodne z tzw. teorią *switch*, czyli przesunięcia równowagi pomiędzy Th2 i Th1 na korzyść tych ostatnich [3, 8, 9].

Przypuszcza się również, że pewną rolę w odpowiedzi immunologicznej związanej z Th2 odgrywa antygen powierzchniowy CD30. Jest to białko błonowe, należące do rodziny receptorów TNF/NFR [10, 11]. Opisano jego rozpuszczalną formę, tj. sCD30 (*soluble* CD30), która powstaje pod wpływem działania metaloproteiny cynkowej i jest wykrywana *in vivo* w surowicy [12]. Z kolei

z subpopulacją Th1 i fazą późną powstawania zmian skórnych w atopowym zapaleniu skóry związana jest zwiększona ekspresja receptora CD26 [13]. Częsteczką CD26 jest glikoproteiną wykazującą aktywność dipeptydylowej peptydazy IV, która może działać pobudzająco na limfocyty T [14, 15]. Rozpuszczalna forma receptora CD26, tj. sCD26 (*soluble* CD26), obecna w surowicy ma zbliżoną budowę do antygeny powierzchniowego CD26. Bock i wsp. [14], badając grupy pacjentów z łuszczycą i atopowym zapaleniem skóry, obserwowali znaczące obniżenie ekspresji receptora CD26 na limfocytach T w obydwu tych grupach w stosunku do osób zdrowych.

W ostatnim okresie pojawiły się nieliczne doniesienia dotyczące różnic występujących w stężeniach rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 w surowicy chorych na AZS w zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych. Wyniki różnych badaczy zdają się potwierdzać, że chorzy na AZS mają znamienne wyższe stężenie sCD30 w surowicy krwi w porównaniu z osobami zdrowymi [16]. Autorzy innych doniesień śledzili stężenie rozpuszczalnego receptora CD26 u tych chorych, obserwując wyższe [17] lub niższe jego wartości [14] w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Niewiele jest również badań wykazujących możliwą zależność pomiędzy stężeniami sCD30 i sCD26 a wybranymi markerami klinicznej aktywności AZS, tj. całkowitym poziomem IgE, eozynofilią obwodową oraz z rozległością zmian chorobowych, ocenianą procentowo czy wartością wskaźnika SCORAD. Uzyskiwane wyniki są niejednoznaczne i często sprzeczne.

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężeń rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 w surowicy chorych na AZS w porównaniu z osobami zdrowymi, niewykazującymi cech atopii oraz zbadanie ewentualnych zależności pomiędzy tymi wskaźnikami a całkowitym poziomem IgE, eozynofilią obwodową i wskaźnikiem SCORAD.

Materiał i metody

Badaniem objęto 36 chorych na AZS (21 kobiet i 15 mężczyzn), byli to pacjenci Kliniki Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi i Centrum Diagnostyczno-Leczniczego Chorób Skóry Centralnego Szpitala Kliniczne-

go UM. Wiek badanych wahał się od 16 do 58 lat, średnio wynosił 25,4 roku. Rozpoznanie AZS ustalono na podstawie kryteriów Hanifina i Rajki [18]. Z badań wykluczono kobiety w ciąży, osoby z zakażeniami grzybiczymi układowymi i skórными oraz pasożytniczymi, chorobami ogólnoustrojowymi o podłożu immunologicznym i chorych w trakcie immunoterapii swoistej.

Grupę kontrolną stanowiło 35 osób bez osobistego i rodzinnego wywiadu atopowego, odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku (24 kobiety i 11 mężczyzn). Wiek badanych wahał się od 23 do 68 lat, średnio wynosił 26,3 roku. W większości byli to zdrowi ochotnicy, a część grupy stanowili pacjenci z innymi schorzeniami dermatologicznymi (np. owrzodzeniami podudzi, trądzikiem pospolitym, niesztowicami, różą).

Przed rozpoczęciem badania chorzy wypełniali ankietę dotyczącą dotychczasowego przebiegu choroby oraz występowania innych schorzeń atopowych, w tym również w rodzinie.

U wszystkich chorych na AZS badania przeprowadzono 2-krotnie, tj. w okresie zaostrzenia zmian chorobowych (oceniającego na podstawie wywiadu od pacjenta i obecności w chwili badania zmian klinicznych o wartości wskaźnika SCORAD powyżej 15) i w stanie poprawy klinicznej. Za stan poprawy klinicznej uznawano obniżenie wartości wskaźnika SCORAD o minimum 25% w stosunku do wartości wyjściowej.

W leczeniu stosowane były ogólnie preparaty przeciwhistaminowe (I, II i III generacji, tj. hydroksyzyna, cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna, a miejscowo maści kortykosteroidowe od IV do VII klasy, takie jak acetonid triamcinolonu, pirośluzan mometazonu, maślan hydrocortizonu, pivalat prednizolonu) i emolienty oraz w części przypadków naświetlania UVB-NB.

W czasie wizyty początkowej i końcowej u każdego chorego w surowicy krwi oznaczano stężenia rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26, całkowity poziom przeciwciał IgE (tIgE) oraz eozynofilię obwodową. Aktualny stan kliniczny zmian chorobowych oceniano za pomocą skali SCORAD [19].

W grupie kontrolnej oznaczano w surowicy krwi stężenia rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26.

Pomiarów stężeń rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 w surowicy dokonano przy użyciu zestawów human sCD30 i human sCD26 ELISA firmy Bender Med-Systems GmbH, Vienna, Austria, zgodnie z zaleceniami producenta. Czulość metody dla sCD30 wynosiła 0,5 U/ml, zaś dla sCD26 7,26 ng/ml. Całkowity poziom przeciwciał IgE oceniano przy użyciu zestawu UniCAP Total IgE Fluoroenzymeimmunoassay firmy Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Szwecja. Czulość metody wynosiła 2 kU/l. W przypadku wyników powyżej wartości 5 000 kU/l próbki surowic były badane w rozcieńczeniu.

W tab. 1. przedstawiono charakterystykę chorych na AZS i osób z grupy kontrolnej.

Analiza statystyczna

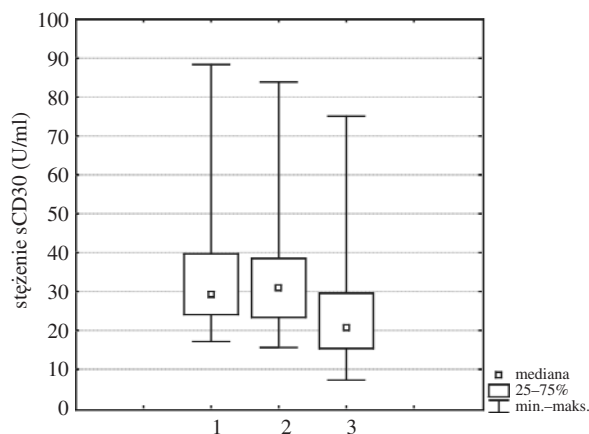
Rozkład badanych zmiennych nie był rozkładem normalnym, dlatego do obliczeń zastosowano statystyki nie-

Tab. 1. Charakterystyka chorych na atopowe zapalenie skóry i osób z grupy kontrolnej

| | Chorzy na AZS | Grupa kontrolna |
|------------------------|---------------|-----------------|
| liczba badanych | 36 | 35 |
| płeć K/M | 21/15 | 24/11 |
| średni wiek (w latach) | 25,4 | 26,3 |

Tab. 2. Badane parametry u chorych na atopowe zapalenie skóry i w grupie kontrolnej

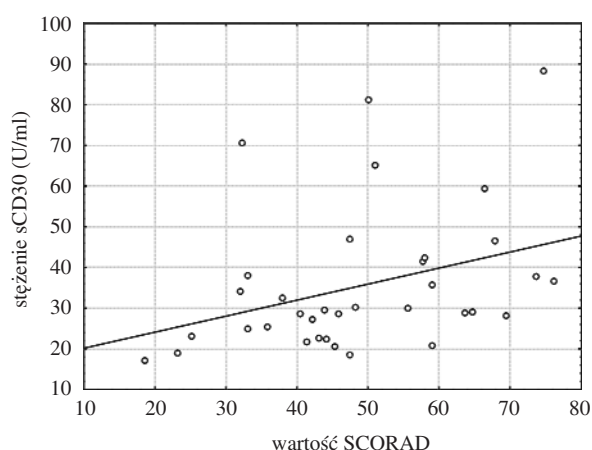
| | Chorzy na atopowe zapalenie skóry | | | | | | Grupa kontrolna | | |
|----------------------------|-------------------------------------|----------|--------------|--------------------------|----------|--------------|-----------------|----------|--------------|
| | okres zaostrzenia zmian chorobowych | | | okres poprawy klinicznej | | | minimum | maksimum | mediana (Me) |
| | minimum | maksimum | mediana (Me) | minimum | maksimum | mediana (Me) | | | |
| sCD30 (U/ml) | 17,148 | 88,371 | 29,384 | 15,602 | 83,875 | 30,968 | 7,232 | 75,096 | 20,825 |
| sCD26 (ng/ml) | 109,460 | 406,467 | 274,354 | 111,260 | 370,347 | 243,370 | 166,860 | 484,353 | 298,139 |
| SCORAD | 18,6 | 76,2 | 47,45 | 0 | 68,6 | 26,6 | – | – | – |
| rozległość zmian (%) | 2 | 88 | 21 | 0 | 53 | 7 | – | – | – |
| tIgE | 11,3 | 9967 | 1182 | 10,1 | 9586 | 1726 | – | – | – |
| eozynofilia obwodowa (w %) | 1 | 25 | 7 | 1 | 13 | 6 | – | – | – |



1 – sCD30 w okresie nasilenia zmian chorobowych
2 – sCD30 w czasie remisji
3 – sCD30 w grupie kontrolnej

Ryc. 1. Stężenie sCD30 u chorych na AZS w okresie nasilenia zmian chorobowych i w czasie remisji w porównaniu z grupą kontrolną

parametryczne. Porównania parametrów oznaczanych u chorych na AZS w porównaniu z grupą kontrolną dokonano za pomocą testu U Manna-Whitney’ a. Różnice w stężeniach sCD30, sCD26 i eozynofilii w okresie nasilenia zmian skórnych i w czasie remisji były badane testem kolejności par Wilcozona. Korelacja stężeń sCD30 i sCD26, eozynofilii i całkowitego poziomu IgE względem wyników klinicznych uzyskanych w różnych okresach nasilenia zmian skórnych została obliczona współczynnikiem korelacji rang Spearmana (r). W ocenie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Do prezentacji wyników użyto programu STATISTICA 6 oraz Excel 2002.



Ryc. 2. Zależność pomiędzy stężeniem sCD30 a nasileniem zmian skórnych w okresie zaostrenia stanu klinicznego określonych z zastosowaniem wskaźnika SCORAD

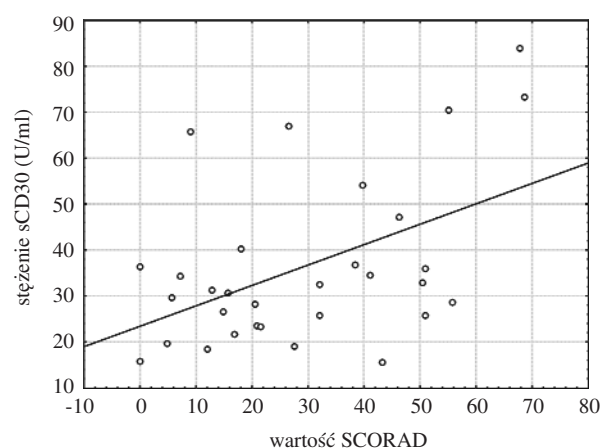
Wyniki

W tab. 2. przedstawiono badane parametry u chorych na AZS w okresie zaostrenia zmian chorobowych i w stanie poprawy klinicznej oraz u osób z grupy kontrolnej.

Oceniając własne wyniki stwierdzono, że stężenie sCD30 w okresie nasilenia zmian chorobowych u chorych na AZS było wyższe (Me 29,384 U/ml) względem grupy kontrolnej (Me 20,825 U/ml) ($p=0,007$). Natomiast w okresie remisji stężenie sCD30 uległo zmniejszeniu w stosunku do stanu wyjściowego, utrzymywało się jednak nadal na wyższym poziomie niż u osób z grupy kontrolnej ($p=0,003$). Wyniki badań przedstawiono na ryc. 1.

Wykazano również istotną statystycznie, wyraźnie dodatnią zależność pomiędzy stężeniem sCD30 a wyjściowym stanem klinicznym ocenianym za pomocą skali SCORAD ($r=0,428$, $p=0,0092$). Podobną zależność obserwowano w okresie remisji zmian chorobowych ($r=0,377$, $p=0,0364$). Wyniki analiz przedstawiono na ryc. 2 i 3. Stwierdzono również statystycznie znaczącą korelację pomiędzy stężeniem sCD30 a rozległością zmian skórnych ocenianą procentowo w okresie nasilenia zmian chorobowych ($p=0,0203$) oraz brak takiej zależności w czasie remisji ($p=0,145$). Natomiast w analizie porównawczej samych stężeń sCD30 w okresie zaostrenia i remisji nie wykazano statystycznie znaczącej różnicy ($p=0,852$).

Stężenie sCD26 u chorych na AZS w okresie nasilonych objawów klinicznych było niższe (Me 274,356 ng/ml) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p=0,002$). W czasie remisji jego wartość uległa dalszemu obniżeniu i była nadal statystycznie znacznie niższa w stosunku do grupy osób zdrowych ($p=0,001$) (ryc. 4.). Nie wykazano natomiast statystycznie znamien-



Ryc. 3. Zależność pomiędzy stężeniem sCD30 a stanem klinicznym określonym z zastosowaniem wskaźnika SCORAD w okresie poprawy

nych różnic pomiędzy poziomem rozpuszczalnego CD26 a stanem klinicznym chorych na AZS ocenianym za pomocą skali SCORAD zarówno w okresie nasilenia zmian skórnych, jak i w okresie remisji. Również stężenie sCD26 nie ulegało istotnie statystycznym zmianom w trakcie remisji zmian chorobowych. Analizując otrzymane wyniki, stwierdzono różne zachowanie się stężeń sCD26, tj. zwiększyło się ono w okresie poprawy stanu klinicznego u 20 pacjentów, natomiast u 16 chorych obniżyło się.

Ponadto stwierdzono ujemną zależność pomiędzy stężeniem sCD30 i sCD26 w okresie poprawy stanu klinicznego ($r=-0,414$, $p=0,0207$), co przedstawia ryc. 5. Takiej zależności nie udało się wykazać w aktywnym okresie choroby.

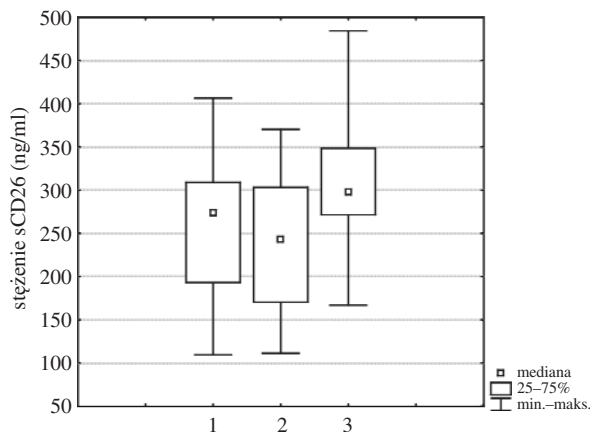
Analizując całkowity poziom IgE w surowicy chorych na AZS z uwzględnieniem stanu klinicznego ocenianego w skali SCORAD w okresie nasilenia zmian chorobowych i w czasie remisji, nie znaleziono istotnych zależności. Podobne wyniki uzyskano, analizując całkowity poziom IgE w odniesieniu do stężenia sCD30 i sCD26 w obu ocenianych okresach zmian chorobowych.

W badaniach własnych nie wykazano statystycznych różnic pomiędzy wartością eozynofilii we krwi chorych na atopowe zapalenie skóry a aktywnością stanu klinicznego, ocenianego z zastosowaniem skali SCORAD. Analizując dalsze wyniki badań, nie stwierdzono również zależności pomiędzy wartością eozynofilii obwodowej a stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26. Zaobserwowano jednak, że wartość eozynofilii obniżyła się w czasie remisji, nadal pozostając jednak na wyższym poziomie niż w grupie osób zdrowych.

Omówienie wyników

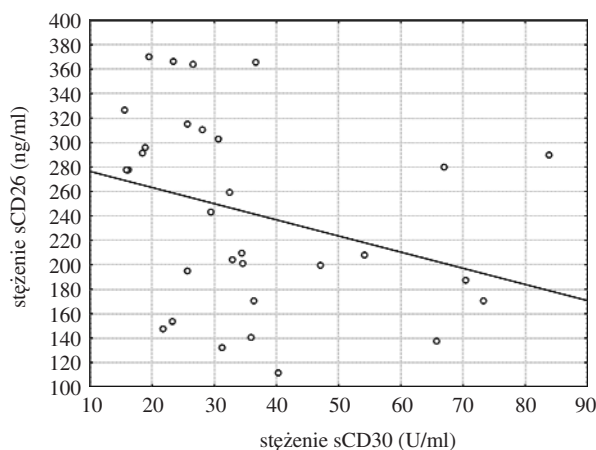
Dane z piśmiennictwa dotyczące prób oceny przydatności różnych parametrów laboratoryjnych i immunologicznych stosowanych do oceny stopnia nasilenia procesu chorobowego w AZS są niejednoznaczne. Nadal brak jednoznacznych kryteriów w ocenie klinicznej chorych na AZS. Stosowane różne skale w badaniu przedmiotowym, tj. SCORAD, EASI, SASSAD, ADA-SI czy skala Costy [19–23] wydają się być niecałkowicie obiektywne, stąd wynika potrzeba wypracowania innych, bardziej precyzyjnych metod do tej oceny.

Dotychczasowe doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że antygen powierzchniowy CD30 stanowi marker odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami Th2 [24, 25], jednakże rola tego receptora i jego rozpuszczalnej formy sCD30 w procesach zachodzących w AZS pozostaje nie do końca wyjaśniona. Nadal nie udaje się stwierdzić, czy antygen powierzchniowy CD30 i jego rozpuszczalna forma sCD30 inicjują, czy nasilają odpowiedź limfocytów typu Th2 w chorobach alergicznych, a może tylko odzwierciedlają dominującą rolę tego typu



1 – sCD26 w okresie nasilenia zmian chorobowych
2 – sCD26 w czasie remisji
3 – sCD26 w grupie kontrolnej

Ryc. 4. Stężenie sCD26 u chorych na AZS w okresie nasilenia zmian chorobowych i w czasie remisji w porównaniu z grupą kontrolną



Ryc. 5. Zależność pomiędzy stężeniem sCD26 a sCD30 u pacjentów chorych na AZS w okresie poprawy klinicznej

odpowiedzi w AZS [16, 26]. W piśmiennictwie spotyka się również nieliczne dane dotyczące współzależności rozpuszczalnego receptora CD26 ze stopniem nasilenia zmian klinicznych u chorych na AZS [14, 17]. W oparciu o te niejednoznaczne i różnorodne dane w literaturze o przydatności oznaczeń antygenów powierzchniowych CD30 i CD26 w ocenie stopnia nasilenia zmian chorobowych u chorych na AZS podjęto badania własne. Ocenie poddano wysokość stężeń sCD30 i sCD26 u chorych na AZS oraz zależności pomiędzy wskaźnikami a stopniem nasilenia aktywności procesu chorobowego i wynikami innych badań laboratoryjnych, tj. całkowitym poziomem IgE i eozynofilią obwodową.

W badaniach własnych stwierdzono, że stężenie sCD30 u chorych na AZS w okresie nasilenia zmian chorobowych, jak i uzyskanej remisji po zastosowanym leczeniu było statystycznie znamienne wyższe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Podobne rezultaty uzyskali Wąsik-Kuprianowicz i wsp. [26], którzy u 42 chorych na AZS wykazali również znamienne wyższy poziom rozpuszczalnego receptora CD30 w okresie zaostrzenia zmian skórnych oraz w okresie remisji w porównaniu z osobami zdrowymi. Z kolei Bengtsson [24] i Folster [25] obserwowali podwyższone stężenie sCD30 u wszystkich swoich pacjentów z AZS w okresie nasilenia objawów skórnych. Natomiast w czasie poprawy klinicznej podobną tendencję stwierdzali jedynie u części chorych.

We własnej grupie badanych chorych na AZS zaobserwowano także istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stwierdzanym stężeniem rozpuszczalnego receptora CD30 a stanem klinicznym ocenianym z zastosowaniem skali SCORAD. Podobną zależność, lecz o mniejszym nasileniu, obserwowano również pomiędzy stężeniem tego rozpuszczalnego receptora a wartością wskaźnika SCORAD w okresie ustępowania zmian chorobowych. Doniesienia części autorów [17, 25–27] potwierdzają nasze obserwacje, inni badacze negują występowanie takiej zależności [16, 28]. Katoh i wsp. [17] uważają, że statystycznie znamienne wartości stężenia sCD30 u chorych na AZS zależy od wielkości obniżenia wartości wyjściowego wskaźnika SCORAD. I tak w swojej grupie badanych zaobserwowali oni, że jeśli wartość indeksu SCORAD ulegała zmniejszeniu o ponad 50% wartości początkowej, to stężenie sCD30 obniżało się statystycznie znamienne. W przypadku, gdy wartość wskaźnika SCORAD w okresie remisji nie ulegała takiej znacznej redukcji, autorzy nie stwierdzali zależności pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora a wartością wskaźnika SCORAD.

Trudno zinterpretować te różniące się doniesienia, zważywszy na zbliżoną wartość średnich stężeń sCD30 i liczebność grup. Wąsik-Kuprianowicz i wsp. [26] sugerują, że być może rozbieżności są związane z niejednorodnym doбором chorych pod względem stopnia nasilenia zmian chorobowych. Należy również podkreślić, że ocena wskaźnika SCORAD ma w dużej mierze charakter subiektywny.

Analizując dalsze wyniki badań własnych, stwierdzono istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem sCD30 a rozległością zmian skórnych, określaną w procentach, w okresie nasilenia objawów chorobowych. Natomiast nie odnotowano takiej zależności w okresie poprawy stanu klinicznego.

W następnej części badań porównano wartości stężeń sCD30 u chorych na AZS w okresie nasilenia zmian skór-

nych i w czasie remisji. U wszystkich chorych, którzy byli leczeni lekami przeciwhistaminowymi, a miejscowo kortykosteroidami, a w części przypadków naświetlaniami UVB-NB, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi stężeniami. Wartość rozpuszczalnego receptora CD30 uległa obniżeniu jedynie u 16 spośród 36 pacjentów. Podobnie Bengtsson [16] nie obserwowała istotnego spadku stężenia sCD30 w grupie chorych leczonych ketokonazolem. Odmienne wyniki uzyskali Katoh i wsp. [17], obserwując wyraźne zmniejszenie się wartości stężenia rozpuszczalnego receptora CD30 w surowicy badanych podczas skojarzonej terapii lekami przeciwhistaminowymi i miejscowo kortykosteroidami. Wąsik-Kuprianowicz i wsp. [26] obserwowali natomiast obniżenie się wartości sCD30 w trakcie terapii PUVA i lekami przeciwhistaminowymi. Z kolei Bottari [29] w swoich badaniach stwierdził znaczącą redukcję stężenia rozpuszczalnego receptora CD30 w grupie chorych leczonych cyklosporyną. Zależności takiej nie obserwował u chorych stosujących miejscowo kortykosteroidy i emolienty.

Rozbieżności w zachowaniu stężenia rozpuszczalnego receptora CD30 w trakcie leczenia wymagają dalszych, wnikliwych badań, prowadzonych na większych, istotnych statystycznie grupach chorych.

W dalszych badaniach własnych porównano wartości stężeń rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 u chorych na AZS oznaczanych w różnych okresach nasilenia zmian chorobowych, tj. w czasie ich nasilenia i remisji. Znamienne statystycznie, ujemną korelację pomiędzy tymi wartościami stwierdzono w okresie poprawy stanu klinicznego, zaś w aktywnym stanie choroby ta zależność była również ujemna, lecz nieznamienne.

Większość dotychczasowych badań wskazuje, że całkowity poziom IgE w surowicy krwi jest słabym markerem oceny nasilenia procesu chorobowego w AZS. Stwierdzono, że 20% chorych wykazuje prawidłowy poziom tego przeciwciała [30, 31]. W badaniach własnych, porównując całkowity poziom IgE w surowicy z wartościami wskaźnika SCORAD określanymi w okresie zaostrzenia zmian skórnych i w czasie remisji, nie znaleziono znaczących zależności. Podobnej zależności nie stwierdzono również, porównując całkowity poziom IgE ze stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26. Badania innych autorów są zbieżne [21, 25]. Z kolei Frezzolini [32] i Katoh [17] wykazali wyraźną zależność pomiędzy stężeniami sCD30 i całkowitym poziomem IgE u chorych na AZS zarówno w okresie zaostrzenia, jak i remisji choroby. Takiej zależności u swoich chorych nie stwierdzili Bengtsson i wsp. [16] zarówno u badanych z prawidłowym, jak i podwyższonym całkowitym poziomem IgE. Z kolei Wąsik-Kuprianowicz i wsp. [26] wykazali statystycznie znamienne obniżenie stężenia sCD30 u pacjentów z podwyższonym poziomem całkowitym

IgE, zależności takiej nie uzyskali w podgrupie chorych z prawidłowym poziomem tego przeciwciała.

W dalszej części badań własnych porównywano wartość eozynofilii obwodowej ze stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 we krwi u chorych na AZS. Nie wykazano zależności pomiędzy wartością eozynofilii obwodowej a stężeniami tych rozpuszczalnych receptorów. Natomiast Katoh i wsp. [17] wykazali, że wyższy poziom eozynofilii występował u chorych z podwyższony stężeniem sCD30.

Uważa się, że wysoka ekspresja antygenu powierzchniowego CD26 jest związana z odpowiedzią immunologiczną subpopulacji limfocytów Th1. Wykazano znamienne wyższe stężenie rozpuszczalnego receptora CD26 u chorych na AZS w stosunku do grupy kontrolnej [17]. Autorzy tego doniesienia wykazali również obecność niewielkiej korelacji pomiędzy stężeniem sCD26 a procentowo obliczanym obszarem zajętej chorobowo skóry. W ocenie badanych chorych posługiwano się modyfikacją skali Costy.

Natomiast w naszym badaniu u chorych stężenie rozpuszczalnego receptora CD26 było niższe w stosunku do osób z grupy kontrolnej zarówno w aktywnym okresie choroby, jak i w czasie remisji. Również u tych chorych nie wykazano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy stężeniem sCD26 a nasileniem zmian chorobowych, ocenianym za pomocą indeksu SCORAD. Podobne wyniki uzyskali Bock i wsp. [14] stwierdzając, że wartość stężenia rozpuszczalnego receptora CD26 u badanych chorych nie uległa znaczącej zmianie zarówno w okresie nasilenia zmian skórnych, jak i w stanie poprawy klinicznej.

W oparciu o dostępne piśmiennictwo i własne wyniki badań wydaje się, że oznaczanie stężeń rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 może być pomocne w ocenie stopnia nasilenia zmian klinicznych u chorych na AZS. Oznaczanie wartości tych wskaźników jest metodą zdecydowanie bardziej obiektywną w ocenie stanu klinicznego chorych, czego nie oddają klasycznie stosowane do tej pory skale, tj. SCORAD, EASI i inne, mające charakter subiektywny.

Otrzymane przez nas wyniki badań dotyczące rozpuszczalnego receptora CD26, różniące się od doniesień innych autorów, być może są związane ze zbyt małą liczebnością grup badanych chorych. Duże znaczenie wykorzystania tych markerów immunologicznych w diagnostyce i monitorowaniu chorych na AZS przemawia za celowością przeprowadzenia dalszych badań na większej grupie pacjentów.

Wnioski

► Wykazano wyraźnie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora CD30 w surowicy chorych na AZS a wartością wskaźnika SCORAD,

ocenianą w okresie nasilenia stanu klinicznego i w czasie remisji.

- Stwierdzono, że stężenie rozpuszczalnego receptora CD30 w surowicy chorych na AZS jest statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej zarówno w okresie nasilenia zmian chorobowych, jak i w czasie poprawy klinicznej.
- Stężenie rozpuszczalnego receptora CD30 w okresie remisji choroby nie uległo znamienne statystycznemu obniżeniu w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym było ono nadal na wyższym poziomie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej.
- Nie wykazano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora CD26 a nasileniem zmian chorobowych, ocenianym za pomocą indeksu SCORAD.
- Wykazano znamienne statystycznie, ujemną korelację pomiędzy stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 w okresie poprawy stanu klinicznego, zaś w aktywnym stanie choroby zależność ta była ujemna, lecz nieznamienne.
- Nie znaleziono znaczących zależności pomiędzy całkowitym poziomem IgE w surowicy a wartościami skali SCORAD, określanymi w okresie zaostrzenia zmian chorobowych i w czasie remisji. Podobnej korelacji nie stwierdzono również, porównując całkowity poziom IgE ze stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26.
- Nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem eozynofili w surowicy chorych na AZS a stężeniami rozpuszczalnych receptorów CD30 i CD26 zarówno w okresie nasilenia zmian chorobowych, jak i w czasie remisji.

Praca finansowana z grantu prezydenta miasta Łodzi nr ES. VIII. 0714-U-G-35/2003.

Piśmiennictwo

1. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al.: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-7.
2. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, et al.: A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-61.
3. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1999; 5: 159-62.
4. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY: Differential in situ cytokine expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-6.
5. Jujo K, Renz H, Abe J, et al.: Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production promote IgE synthesis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 323-31.
6. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
7. Weller PF: Role of eosinophils in allergy. *Curr Opin Immunol* 1992; 782-7.
8. Gliński W: Patogeneza atopowego zapalenia skóry. *PDiA* 2001; 18: 75-9.

9. Novak N, Bieber T, Leung DY: Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-39.
10. Josimovic-Alasevic O, Durkop H, Schwarting R, et al.: KI-1 (CD30) antigen is released by Ki-1-positive tumor cells in vitro and in vivo. I. Partial characterization of soluble Ki-1 antigen and detection of the antigen in cell culture supernatants and in serum by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Eur J Immunol* 1989; 19: 157-62.
11. Tarkowski M: Expression and function of CD30 on T lymphocytes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999; 47: 217-21.
12. Hansen HP, Kisseleva T, Kobarg J, et al.: A zinc metalloproteinase is responsible for the release of CD30 on human tumor cell lines. *Int J Cancer* 1995; 63: 750-6.
13. Willheim M, Ebner C, Baier K, et al.: Cell surface characterization of T lymphocytes and allergen-specific T cell clones: correlation of CD26 expression with Th1 subsets. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 348-55.
14. Bock O, Kreiselmeyer I, Mrowietz U: Expression of dipeptidyl-peptidase IV (CD26) on CD8+ T cells is significantly decreased in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 414-9.
15. Kozar K, Zagożdżon R. Aktywacja limfocytów. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.). PWN, Warszawa, 2002: 176-97.
16. Bengtsson Å. The role of CD30 in atopic disease. *Allergy* 2001; 56: 593-603.
17. Katoh N, Hirano S, Suehiro K, et al.: Soluble CD30 is more relevant to disease activity of atopic dermatitis than soluble CD26. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 187-92.
18. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980 (suppl. 92): 44-7.
19. Kunz B, Oranje AP, Labréze L, et al.: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10-19.
20. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al.: The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-18.
21. Berth-Jones J: Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis (SASAD) severity score: A simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135 (suppl. 148): 25-30.
22. Bahmer FA, Schafer J, Schubert HJ. Quantification of the extent and the severity of atopic dermatitis: The ADASI score. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1239-40.
23. Costa C, Rilliet A, Nicolet M, et al.: Scoring atopic dermatitis: The simpler the better? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 41-5.
24. Bengtsson Å, Holm L, Back O, et al.: Elevated serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 533-7.
25. Folster-Holst R, Henseler T, Wehde J, et al.: Soluble CD30 plasma concentrations correlate with disease activity in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 245-8.
26. Wąsik-Kuprianowicz A, Baran E, Noworolska A.: Rozpuszczalny receptor CD30 w surowicy krwi chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przegląd Dermatologiczny* 2002; 89: 41-7.
27. Caproni M, Bianchi B, D'Elios MM, et al.: In vivo relevance of CD30 in atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 1063-70.
28. Dummer W, Brocker EB, Bastian BC: Elevated serum levels of soluble CD are associated with atopic dermatitis, but not with respiratory atopic disorders and allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 185-7.
29. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, et al.: Cyclosporin A (Cy A) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507-10.
30. Chiarelli F, Canfora G, Verrotti A, et al.: Humoral and cellular immunity in children with active and quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987; 116: 651-60.
31. Wuthrich B: Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-70.
32. Frezzolini A, Paradisi M, Ruffelli M, et al.: Soluble CD30 in pediatric patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 106-9.