

Stężenie INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną plackowatą i *atrophoderma* Pasini-Pierini z uwzględnieniem klinicznej aktywności choroby

INF- γ serum level in patients with morphoea and *atrophoderma* Pasini-Pierini considering clinical activity of disease

Sylwia Lipko-Godlewska, Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 214–219

Streszczenie

Wprowadzenie: Istotą procesu chorobowego zarówno w twardzinie układowej, jak i skórnej jest włóknienie uwarunkowane immunologicznie. Naturalnym, silnym inhibitorem procesu włóknienia jest INF- γ . Małe stężenie cytokiny opisano w niektórych układowych chorobach skóry przebiegających z nadmiernym włóknieniem.

Cel: Celem pracy było oznaczenie stężenia INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną (ang. *localized scleroderma* – LS).

Materiał i metody: Badaniem objęto 18 chorych z postacią plackowatą (M), 18 z postacią *atrophoderma* Pasini-Pierini (APP) i 5 z obydwoma typami zmian skórnych (M + APP). Surowica kontrolna pochodziła od 18 zdrowych ochotników. Oznaczenie w surowicy INF- γ wykonano metodą ELISA.

Wyniki: Stężenie INF- γ w surowicy wszystkich chorych było mniejsze niż w grupie kontrolnej. Stężenie cytokiny w grupach M + APP i M było również mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. U chorych na APP stwierdzono natomiast w surowicy średnie stężenie cytokiny większe niż średnie stężenie w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotności statystycznych. U chorych z aktywną postacią M odnotowano istotnie statystycznie ($p=0,04$) mniejsze stężenie INF- γ w porównaniu ze stężeniem w grupie M nieaktywnej. Podobnie w grupie chorych na M + APP i całej grupie chorych na twardzinę skórną (LS) stężenie INF- γ w surowicy było mniejsze, chociaż nieznamienne w postaci aktywnej. Jedynie w grupie APP obserwowano większe wartości INF- γ w postaci aktywnej w porównaniu z grupą APP nieaktywną. W całej grupie stwierdzono zależność między stężeniem INF- γ w surowicy a liczbą ognisk w skórze oraz powierzchnią zmian skórnych. Stężenie cytokiny zmniejszało się wraz ze wzrostem liczby ognisk chorobowych. Było najmniejsze, gdy powierzchnia zmian była większa niż 30 cm² ($p=0,003$).

Wnioski: W surowicy wszystkich chorych zaobserwowano mniejsze stężenie INF- γ w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto było ono mniejsze w aktywnych postaciach w stosunku do nieaktywnych. Stężenie tej cytokiny w surowicy może stanowić parametr określający nasilenie procesu włóknienia skóry w twardzinie skórnej.

Słowa kluczowe: włóknienie, cytokiny prozapalne, twardzina skórną

Abstract

Introduction: The fundamental component in the pathogenesis of systemic scleroderma, as well as localized scleroderma, is immunologically determined fibrosis. INF- γ is considered to be a strong, natural fibrosis inhibitor. Low level of this cytokine was observed in other skin diseases with the course of fibrosis.

Aim: The aim of the study was to measure INF- γ level in serum collected from patients with localized scleroderma.

Material and methods: The group of localized scleroderma patients comprised 18 patients with en plaque type of localized scleroderma (M), 18 patients with *atrophoderma* Pasini-Pierini (APP) and 5 patients with both types of skin lesions (M + APP). Control group serum was taken from 18 healthy volunteers. INF- γ level was assessed with the ELISA method.

Adres do korespondencji: dr n. med. Sylwia Lipko-Godlewska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 74 00, faks +48 12 424 74 22, e-mail: sgodlewska@gmail.com

Results: INF- γ serum level was lower in all patients with localized scleroderma in comparison with the control group. INF- γ serum level in patients with M + APP was also lower, whereas in patients with APP it was higher than in the control group. No statistical significance was observed. INF- γ serum level was significantly ($p=0.04$) lower in patients with the active stage of M compared with patients with the inactive one. Moreover, it was lower – but not significantly – in the active stage of M + APP and the whole group of patients with localized scleroderma than in inactive ones. INF- γ serum level was higher only in the active stage of APP. INF- γ serum level correlated with the number and area of skin lesions in all LS patients. The higher the number of skin lesions present, the lower was the INF- γ serum level observed. The lowest INF- γ serum level was observed in patients with greater than 30 cm² area of skin affected by lesions ($p=0.003$).

Conclusions: INF- γ serum level was lower in all patients with localized scleroderma in comparison with the control group. Moreover, INF- γ serum level was lower in the active stage of diseases in comparison with the inactive one. Serum level of INF- γ might be a useful factor in predicting the intensity of skin fibrosis in localized scleroderma.

Key words: fibrosis, proinflammatory cytokines, morphoea.

Wprowadzenie

Patomechanizm procesu włóknienia w twardzinie układowej i ograniczonej nie został do końca poznany. We wczesnych stadiach choroby obserwuje się zmiany histologiczne typowe dla procesu zapalnego, tj. obfite nacieki z mononuklearów, głównie makrofagów i limfocytów T [1–3]. W dalszym etapie choroby nacieki ustępują, a zwiększa się liczba włókien kolagenowych i składników macierzy zewnątrzkomórkowej [2].

W piśmiennictwie można znaleźć wiele podziałów twardziny skórnej (LS). W całej grupie LS zmiany dotyczą wyłącznie skóry i/lub tkanek głębszych i nie obserwuje się zajęcia narządów wewnętrznych [4, 5]. Najbardziej przejrzysta i przydatna klinicznie wydaje się klasyfikacja choroby wg Petersona i wsp., która uwzględnia kształt, rozległość i głębokość stwardnień [6]. Najczęściej stwierdzaną postacią jest twardzina skórna plackowata (M). Zmiany skórne o średnicy >1 cm mają charakter stwardniałych, wyraźnie odgraniczonych ognisk, barwy woskowo-żółtawej lub porcelanowej, w okresie czynnym otoczonych siniofioletową obwódką. W okresie ustępowania ogniska przyjmują charakter przebarwień lub odbarwień, atrofii. Mogą być pojedyncze lub mnogie, w jednej lub kilku odmiennych lokalizacjach, przyjmować różną wielkość i kształt [4, 6]. Powierzchnową, poronną postacią twardziny skórnej o łagodnym przebiegu jest *atrophoderma* Pasini-Pierini [7]. Ogniska mają charakter przebarwień lub odbarwień z nieznacznym zanikiem skóry bądź z minimalnymi stwardnieniami w części centralnej [8]. Cechuje się ona ponadto stacjonarnym, przewlekłym przebiegiem [9]. Nie powoduje zniekształceń czy głębszych zaników i niejednokrotnie współwystępuje z ogniskami M [3, 7, 8]. Przez niektórych autorów – ze względu na odmienny obraz kliniczny – uważana jest za osobną jednostkę chorobową [10].

Patogeneza twardziny jest skomplikowana i do tej pory nie istnieje jedna, uniwersalna hipoteza tłumacząca wszystkie jej aspekty. Istotą procesu chorobowego jest immunologicznie uwarunkowane włóknienie, poprzedzone zmianami naczyniowymi oraz aktywacją wielu komórek

(głównie limfocytów i monocytów) zdolnych do produkcji przekaźników białkowych – cytokin [2]. Naturalnym, silnym inhibitorem procesu włóknienia okazuje się INF- γ . Jest on wytwarzany przez pobudzone limfocyty T i komórki NK. Reguluje proliferację, chemotaksję, ekspresję receptorów powierzchniowych oraz syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Większość badań nad patogenezą schorzenia przeprowadzonych zostało w grupie chorych z postacią układową twardziny lub na modelach zwierzęcych – m.in. *tight skin mouse* (TSK). U chorych na twardzinę układową wykazano zmniejszone stężenie INF- γ w surowicy, co pośrednio może wskazywać na znaczący udział tego czynnika w nasilonym, niekontrolowanym włóknieniu, jakie obserwuje się w twardzinie [9]. Interesujące jest to, jak zachowywać się będzie stężenie INF- γ w grupie chorych na twardzinę skórną. W dostępnym piśmiennictwie autorzy nie spotkali się z publikacją, w której grupą badaną byli chorzy z postacią skórną twardziny.

Cel

Celem pracy była ocena i porównanie stężenia INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną plackowatą i *atrophoderma* Pasini-Pierini z uwzględnieniem klinicznej aktywności choroby oraz w porównaniu z grupą kontrolną. Podjęto ponadto próbę oceny zależności między stężeniem badanej cytokiny a parametrami klinicznymi schorzenia w grupach chorych.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 41 pacjentów (33 kobiety, 8 mężczyzn) w wieku 9–69 lat (średnia 35,7 \pm 16,5 roku) leczonych ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie. U 18 chorych (43,9%) rozpoznano typ plackowaty (M), u 18 (43,9%) *atrophoderma* Pasini-Pierini (APP), a u 5 osób (12,2%) współistnienie obu typów ognisk (M + APP). Rozpoznanie twardziny skórnej ustalono na podstawie charakterystycznego dla danego typu obrazu klinicznego,

obecności typowych zmian w badaniu histologicznym skóry, braku towarzyszących objawów podmiotowych, zmian narządowych i objawu Raynauda. Choroba do momentu włączenia do badania trwała dla całej grupy chorych na LS od kilku miesięcy do 21 lat (średnia $5,3 \pm 4,3$ roku). U 32 chorych (78%) nie stwierdzono w surowicy przeciwciał, natomiast u pozostałych 9 – w 5 przypadkach (12,2%) obecne były przeciwciała dające na komórkach HEP-2 obraz fluorescencji homogennej, a w 4 przypadkach (9,8%) odnotowano przeciwciała niesklasyfikowane.

U wszystkich chorych przeprowadzono dokładny wywiad i badanie kliniczne oraz oznaczono w surowicy stężenie INF- γ . Aktywność kliniczną choroby oceniano na podstawie pojawienia się nowych zmian skórnych w ostatnich 3 mies., powiększenia się powierzchni zmian oraz obecności rumienia w obrębie lub zapalnej obwódki w ich otoczeniu. Opierając się na powyżej opisanych kryteriach klinicznych, chorych na twardzinę skórną podzielono na grupę w aktywnej i nieaktywnej fazie choroby.

Surowica kontrolna pochodziła od 18 zdrowych ochotników (11 kobiet i 5 mężczyzn – pracowników Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie), średnia wieku $38,6 \pm 11,6$ roku. Osoby z grupy kontrolnej nie zgłaszały dolegliwości subiektywnych, czuły się zdrowe.

Stężenie INF- γ w surowicy oznaczono metodą immunoperoksydazowej ELISA zgodnie z zaleceniami producenta (INF- γ BioSource, Nivelles, Belgia). Badania wykonano w Pracowni Immunologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu komputerowego programu Statistica for Windows 6.0. Cechy ilościowe opisano za pomocą statystyki opisowej z wykorzystaniem średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, wartości najmniejszej i wartości największej. Ocenę różnic między wartościami analizowanych parametrów przeprowadzono przy użyciu jednowymiarowej analizy wariancji, testu t-Studenta, testu porównania wskaźników struktury i współczynnika korelacji liniowej Pearsona. Oceny różnic międzygrupowych dotyczących cech jakościowych dokonano za pomocą testu Fischera (najmniejszych istotnych różnic – NIR). Liczebność grupy badanej i grupy kontrolnej była wystarczająca do przeprowadzenia obliczeń statystycznych. Prawdopodobieństwo $p < 0,05$ przyjęto za granicę znamienności.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr KBET/443/B/2003.

Wyniki

Charakterystykę grupy chorych na twardzinę skórną uwzględniającą rozpoznanie (M, APP, M + APP), wiek, płeć, czas trwania choroby, obecność przeciwciał przeciwjądrowych, liczbę, lokalizację oraz powierzchnię ognisk przedstawiono w tab. 1.

Średni wiek chorych w badanych podgrupach był podobny jak w całej badanej grupie chorych na twardzinę

skórną. Jedyne chorzy z typem M + APP byli średnio o 8 lat starsi. Przeważały kobiety, a stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 4:1. Średni czas trwania choroby do momentu włączenia do badania w grupie APP był ponad 2 razy dłuższy w porównaniu z grupą M i 1/3 dłuższy w porównaniu z całą grupą badanych. U 78% chorych na twardzinę skórną nie stwierdzono obecności w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych. W grupie APP występowały tylko przeciwciała homogenne, natomiast w grupie M – niesklasyfikowane. U większości osób z twardziną skórną (LS) oraz w badanych podtypach występowały pojedyncze ogniska chorobowe (46%), zlokalizowane najczęściej na tułowiu (52%). Powierzchnia zmian w grupie M i APP nie przekraczała w ponad 50% przypadków 30 cm^2 . W grupie chorych, u których odnotowano współistnienie zmian o charakterze M + APP, powierzchnia zmian w 60% mieściła się między 30 a 50 cm^2 i była istotnie większa w porównaniu ze wszystkimi innymi badanymi grupami. Dla pozostałych badanych zmiennych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na poziomie $p < 0,05$.

W całej badanej grupie chorych na twardzinę skórną przeważały osoby w fazie nieaktywnej choroby (68%), podobnie w podgrupie z *atrophoderma* Pasini-Pierini (83%) oraz ze współistnieniem obu typów ognisk (80%). Jedyne w grupie M u połowy chorych zaobserwowano aktywną postać schorzenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice dotyczącą aktywności klinicznej między grupą chorych na APP a M ($p = 0,03$).

Stężenie INF- γ w surowicy w całej grupie chorych na twardzinę skórną, a także w podgrupach M + APP, M było mniejsze w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej. Jedyne chorzy z APP mieli średnie stężenie INF- γ w surowicy większe od średniego stężenia w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotności statystycznych (tab. 2.). U chorych z aktywną postacią M odnotowano istotnie statystycznie ($p = 0,04$) mniejsze stężenie cytokiny w porównaniu ze stężeniem w grupie M nieaktywnej. Podobnie w grupie chorych na M + APP i w całej grupie twardziny skórznej stężenie INF- γ w surowicy było mniejsze, chociaż nieznacznie w postaciach aktywnych. Jedyne w grupie APP obserwowano większe wartości INF- γ w postaci aktywnej choroby w porównaniu z wartościami chorych na APP w postaci nieaktywnej.

W całej grupie chorych na twardzinę skórną stwierdzono zależność między stężeniem INF- γ w surowicy a liczbą ognisk na skórze. Największe stężenie odnotowano u chorych z 2 ogniskami twardziny. Stężenie INF- γ w surowicy sukcesywnie zmniejszało się wraz ze wzrostem liczby ognisk chorobowych (ryc. 1.).

W całej grupie chorych na LS zaobserwowano również zależność między stężeniem INF- γ w surowicy a powierzchnią zmian skórnych. Największe ($p = 0,003$) stężenie cytokiny stwierdzono u chorych, których zmiany skórne miały wielkość $10\text{--}30 \text{ cm}^2$, natomiast najmniejsze, gdy powierzchnia zmian była większa niż 30 cm^2 ($p = 0,003$) (ryc. 2.).

Tab. 1. Charakterystyka badanych chorych na twardzinę skórną

Cechy	Choroba			
	M – 18	APP – 18	M + APP – 5	LS razem
	wartość (% chorych)	wartość (% chorych)	wartość	wartość (%)
wiek [lata]				
• średnia	38	31,4	43,2	35,7
• odchylenie standardowe	18,38	12,68	15,07	16,5
płeć				
• kobiety	14 (77,78)	15 (83,33)	4	33 (80,49)
• mężczyźni	4 (22,22)	3 (16,67)	1	8 (19,51)
czas trwania choroby [miesiące]				
• średnia	41	90	41	63
• odchylenie standardowe	35	62	24	52
przeciwciała				
• homogenne	0	4 (22,22)	1	5 (12,2)
• inne	3 (16,67)	0	1	4 (9,76)
• brak	15 (83,33)	14 (77,78)	3	32 (78,05)
liczba ognisk				
• 1	11 (61,11)	8 (44,44)	0	19 (46,34)
• 2	2 (11,11)	4 (22,22)	2	8 (19,51)
• 3	3 (16,67)	4 (22,22)	0	7 (17,07)
• 4 i więcej	2 (11,11)	2 (11,11)	3	7 (17,07)
lokalizacja zmian				
• głowa	1 (4,35)	0	1	2 (3,51)
• kończyny górne	4 (17,39)	7 (25,00)	2	13 (22,81)
• kończyny dolne	7 (30,43)	5 (17,86)	0	12 (21,05)
• tułów	11 (47,83)	16 (57,1)	3	30 (52,63)
wielkość zmian [cm ²]				
• <10	5 (27,78)	4 (22,22)	0	9 (21,95)
• 10–29	9 (50)	11 (61,11)	1	21 (51,22)
• 30–49	2 (11,11)	2 (11,11)	3	7 (17,07)
• >50	2 (11,11)	1 (5,66)	1	4 (9,76)

Tab. 2. Stężenie INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną oraz w podtypach M, APP, M + APP z uwzględnieniem aktywności klinicznej

Twardzina skórną	Aktywność kliniczna		Interferon γ	
	aktywny	nieaktywny	aktywny	nieaktywny
M	9	9	1,91 \pm 1,6	3,73 \pm 2,01
APP	3	15	4,5 \pm 0,10	3,71 \pm 1,52
M + APP	1	4	2,11	3,30 \pm 2,23
M	18		2,82 \pm 1,99	
APP	18		3,84 \pm 1,42	
M + APP	5		3,06 \pm 2,00	
LS	13	28	2,57 \pm 1,7	3,65 \pm 1,71
LS	41		3,32 \pm 1,8	
grupa kontrolna	18		3,55 \pm 2,02	

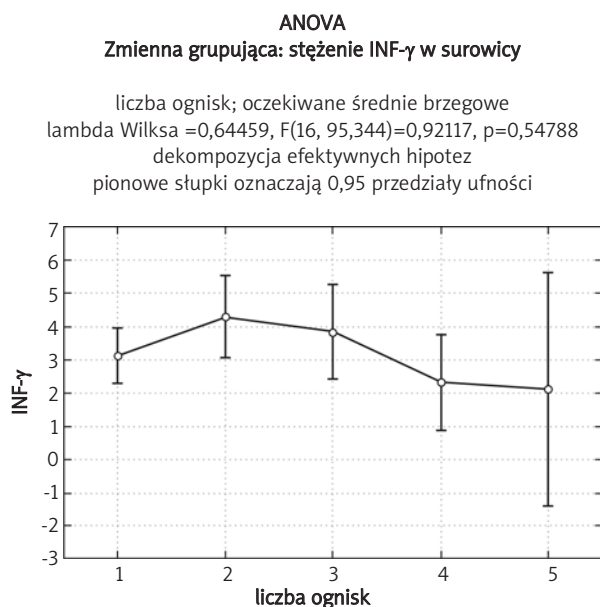
Odnotowano istotnie większe stężenie INF- γ w surowicy u chorych na M, u których powierzchnia zmian wynosiła 10–30 cm², w porównaniu ze stężeniami w innych badanych grupach chorych.

Omówienie wyników

Plackowata postać twardziny skórnej (M) stanowi ponad 50% wszystkich postaci klinicznych LS i prezentuje najbardziej charakterystyczny obraz opisywany w podręcznikach [5, 12]. *Atrophoderma* Pasini-Pierini stwierdzana w ok. 22% przypadków LS jest powierzchowną, poronną postacią twardziny skórnej, w której stwardnienia występują rzadko, natomiast dominują procesy zanikowe [7–9]. Przez niektórych autorów APP uważana jest za odrębną jednostkę chorobową [10]. Przeczy temu podobieństwo w obrazie histologicznym i klinicznym niezwykle zbliżone lub identyczne z zejściową formą twardziny plackowatej (*mor-*

phaea) [8, 13]. Za potwierdzeniem przynależności tej postaci do grupy LS wskazuje ponadto fakt współistnienia nawet w 17% przypadków ognisk APP i M u jednego chorego [7]. W badaniu autorów niniejszej pracy u 5 osób stwierdzono współwystępowanie dwóch typów zmian skórnych.

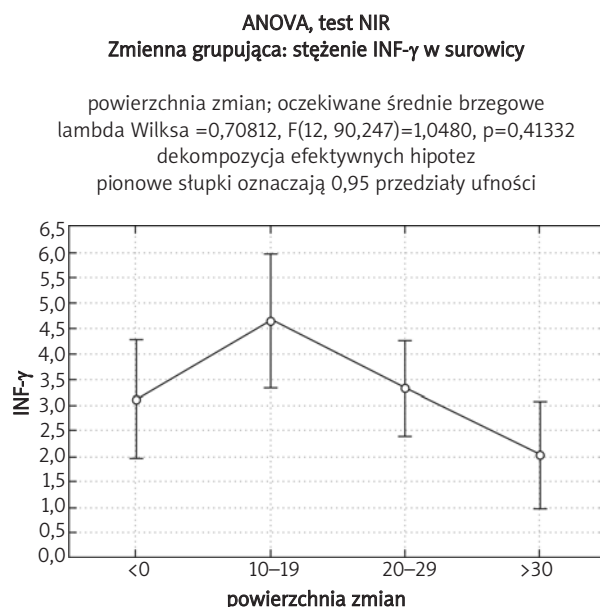
Z patofizjologicznego punktu widzenia – mającego swoje ścisłe odzwierciedlenie w obrazie histopatologicznym – w przebiegu twardziny można wyróżnić dwa okresy. Pierwszy – potencjalnie odwracalny, w którym aktywowane komórki bezpośrednio bądź pośrednio uszkadzają śródbłonek i stymulują fibroblasty do nadmiernej ekspresji genów kodujących składowe macierzy zewnątrzkomórkowej, i drugi – nieodwracalny – w którym dochodzi do zamknięcia naczyń krwionośnych i nadmiernego włóknienia [1, 2, 14, 15]. Pierwszy etap określa się jako aktywną fazę choroby, natomiast drugi – faza zniszczeń [15]. Wydaje się więc słuszne, aby badaną grupę chorych rozpatrywać w kontekście aktywności i stacjonarności procesu chorobowego.



test NIR; zmienna INF- γ w surowicy
prawdopodobieństwa dla testów *post-hoc*
błąd: MS międzygrupowe = 2,9840, df = 34,000

Liczba ognisk	1	2	3	4	5
1		0,12	0,38	0,33	0,58
2	0,12		0,64	0,04	0,24
3	0,38	0,64		0,13	0,36
4	0,33	0,04	0,13		0,91
5	0,57	0,24	0,36	0,91	

Ryc. 1. Zależność między stężeniem INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną a liczbą ognisk na skórze



test NIR; zmienna INF- γ w surowicy
prawdopodobieństwa dla testów *post-hoc*
błąd: MS międzygrupowe = 2,9658, df = 37,000

Powierzchnia zmian	{1}	{2}	{3}	{4}
{1} <10		0,08	0,77	0,17
{2} 10–19	0,08		0,1	0,003
{3} 20–29	0,77	0,1		0,07
{4} >30	0,17	0,003	0,07	

Ryc. 2. Zależność między stężeniem INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórną a powierzchnią zmian

Aktywność kliniczną twardziny skórnej oceniano na podstawie charakterystycznych cech klinicznych ognisk [5, 12]. Większość w badanej grupie stanowili chorzy w fazie nieaktywnej. Jedynie w postaci plackowatej 50% przypadków było w aktywnej klinicznie fazie choroby.

Najsilniejszym, naturalnym inhibitorem produkcji kolagenu przez fibroblasty jest INF- γ [16, 17]. Jego działanie antyfibrotyczne wyraża się przez zdolność zmniejszania poziomu mRNA dla kolagenu typu I, II i III, a także znoszenie stymulującego działania TGF- β [18]. Hamuje on ponadto proliferację fibroblastów i promuje ich apoptozę [18]. Obserwowano małe stężenie tej cytokiny w chorobach przebiegających z włóknieniem tkanek [19]. Stężenie INF- γ w surowicy wszystkich badanych przez autorów chorych na twardzinę skórą było mniejsze w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej, co może potwierdzać jego udział w patogenezie choroby. Tylko w grupie chorych na *atrophoderma* Pasini-Pierini (przebiegającej w większości przypadków bez stwardnień skóry) stężenie INF- γ w surowicy było większe niż w grupie kontrolnej. Autorzy nie spotkali w dostępnym piśmiennictwie badań dotyczących stężenia INF- γ w surowicy chorych na twardzinę skórą. Stężenie tej kluczowej w procesie włóknienia cytokiny oceniano u chorych na postać układową twardziny oraz w innych chorobach układowych przebiegających z nadmiernym włóknieniem [3, 16, 20, 21]. Scala i wsp. objęli badaniem grupę 54 chorych na twardzinę układową. U wszystkich osób stwierdzono zmniejszone względem grupy kontrolnej stężenie INF- γ [21]. Podobne wyniki otrzymali również Needleman i wsp., badając grupę 78 chorych na twardzinę układową [20]. Natomiast Molteni i wsp. jako jedyni w grupie 59 chorych na twardzinę układową stwierdzili większe stężenie INF- γ w surowicy. Dokładniejsza analiza wyników wykazała jednak, że duże stężenie korelowało z nieaktywną fazą choroby [3]. Autorzy pracy odnotowali również istotnie mniejsze stężenie INF- γ wśród chorych na twardzinę skórą z aktywnymi klinicznie postaciami. Od tej reguły odbiegała jedynie grupa APP, w której małe stężenie INF- γ występowało w postaciach nieaktywnych schorzenia. Odnotowano ponadto statystyczną zależność stężenia badanej cytokiny od liczby ognisk i powierzchni zajętej skóry. Małe stężenia korelowały z większą liczbą ognisk skórnych i rozległością (powierzchnią całkowitą) zmian skórnych. Wyniki badań wykazały, że stężenie INF- γ jest ważnym czynnikiem odpowiedzialnym za proces włóknienia skóry w twardzinie i może być czułym parametrem określającym nasilenie tego procesu [17, 18].

Wnioski

W surowicy wszystkich chorych stwierdzono mniejsze stężenie INF- γ w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej. Było ono ponadto mniejsze w aktywnych postaciach w stosunku do nieaktywnych. Stężenie cytokiny w surowicy może stanowić parametr określający nasilenie procesu włóknienia skóry w twardzinie skórnej.

Piśmiennictwo

1. Distler O, Distler J, Kowal-Bielecka O, et al. Chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2002; 12: 107-12.
2. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathway toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50.
3. Molteni M, Della Bella S, Mascagni B, et al. Increased interferon-gamma (INF- γ) levels produced in vitro by alloactivated T lymphocytes in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 164-8.
4. Connolly MK. Scleroderma. *Dermatol Therapy* 2001; 14: 81-94.
5. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, et al. Localized scleroderma/morphoea. *Int J Dermatol* 2002; 41: 467-75.
6. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-76.
7. Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995; 190: 203-6.
8. Bisaccia EP, Scarborough DA, Lowney ED. Atrophoderma of Pasini and Pierini and systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1982; 118: 1-2.
9. Grunwald MH, Peretz E, Reuveni H, et al. Guess what! Atrophoderma of Pasini and Pierini. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 135-6.
10. Pullara TJ, Lober CW, Fenske NA. Idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini. *Int J Dermatol* 1984; 23: 643-5.
11. Kämpfer H, Paulukat J, Mühl H, et al. Lack of interferon-gamma production despite the presence of interleukin-18 during cutaneous wound healing. *Mol Med* 2000; 6: 1016-27.
12. Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 210-25.
13. Szczepański A. Porównawcze badania histologiczne różnych okresów twardziny ograniczonej i atrophoderma Pasini-Pierini. *Przegl Dermatol* 1971; 43: 9-14.
14. Trojanowska M, LeRoy EC, Eckes B, Krieg T. Pathogenesis of fibrosis: type 1 collagen and the skin. *J Mol Med* 1998; 76: 266-74.
15. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II Identification of disease activity variables and development of preliminary activity index. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.
16. Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: Altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci* 2005; 39: 1-7.
17. Ihn H, Yazawa N, Kubo M, et al. Circulating levels of soluble CD30 are increased in patients with localized scleroderma and correlated with serological and clinical features of the disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 698-702.
18. Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. *Clin Immunol* 2001; 99: 308-19.
19. Prior C, Haslam PL. In vivo levels and in vitro production of interferon-gamma in fibrosing interstitial lung disease. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 280-7.
20. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 67-72.
21. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 540-6.