Franciszek Seneczko

Społeczna Akademia Nauk

BIAŁKA NADRODZINY PENTRAKSYN W CHOROBACH SKÓRY

ŁÓDŹ 2023

BIAŁKA NADRODZINY PENTRAKSYN W CHOROBACH SKÓRY

BIAŁKA NADRODZINY PENTRAKSYN W CHOROBACH SKÓRY

Franciszek Seneczko

ŁÓDŹ 2023

SPOŁECZNA AKADEMIA NAUK

Recenzenci:
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Żebrowska
Prof. dr hab. n. med. Jan Chojnacki

Korekta językowa:
Maryla Błońska

Skład, łamanie i projekt okładki:
Kamil Potęga, Studio grafpa, www.grafpa.pl

Zdjęcie na okładce:
© dr n. med. Michał Seneczko

© Społeczna Akademia Nauk 2023

ISBN 978-83-66781-18-4

WYDAWNICTWO
SPOŁECZNEJ AKADEMII NAUK

Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 9
90-113 Łódź
tel. (42) 664 66 41

SPIS TREŚCI

1. WPROWADZENIE 7

2. PENTRAKSYNY 11

Pentraksyny o krótkim łańcuchu peptydowym 13

Pentraksyny o długim łańcuchu peptydowym 34

3. CHOROBY BAKTERYJNE 85

Róża 85

Gronkowcowy zespół oparzonej skóry 86

4. ZAKAŻENIA MIKOBAKTERIAMI 91

Gruźlica 93

Trąd 98

5. REAKCJE NIETOLERANCJI 111

Pokrzywka 111

Atopowe zapalenie skóry 117

Astma 120

6. CHOROBY ZAPALNE 137

Łuszczyca 137

7. AUTOIMMUNOLOGICZNE PĘCHERZOWE CHOROBY SKÓRY 175

Grupa pęcherzycy 175

8. CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ 185

Twardzina 185

Toczeń rumieniowaty układowy 198

Zespół Sjögrena 209

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym 216

9. ZAPALENIA NACZYŃ 251
Zapalenia dużych naczyń 253
Zapalenia średnich naczyń 266
Zapalenia małych naczyń 281
Zapalenia małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi . . . 306
Zmienne zapalenie naczyń krwionośnych 318
Jednonarządowe zapalenie naczyń 322

10. CHOROBY PRZYDATKÓW SKÓRY 397
Zapalenie apokrynowych gruczołów potowych 397

11. CHOROBY METABOLICZNE 413
Skrobiawice 413
Amyloidopatie skóry i mózgu 433
Stopa cukrzycowa 434

12. NOWOTWORY 463
Nieczerniakowe raki skóry 463
Czerniak 468

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE 487

1. Wprowadzenie

Wrodzony układ odpornościowy (*innate immune system* – IIS) jest mechanizmem uczestniczącym w wielu procesach fizjologicznych, takich jak obrona przeciw patogenom (drobnoustrojom) i zapaleniu, a także inicjacja i regulacja odporności nabytej oraz utrzymywanie homeostazy tkanek poprzez promowanie ich wzrostu oraz naprawy po uszkodzeniu. W skład IIS wchodzą dwa elementy: ramię (część) komórkowe i ramię humoralne (Rycina 1.1). Ramię komórkowe tworzą głównie komórki szpiku oraz wrodzone komórki limfoidalne. Natomiast ramię humoralne tworzą rozpuszczalne receptory odporności wrodzonej, określane również jako rozpuszczalne cząsteczki rozpoznawania wzorców (*soluble pattern recognition molecules* – sPRM).

Komórki części komórkowej IIS rozpoznają selektywnie antygeny patogenów za pośrednictwem receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors* – PRR), zakodowanych w linii zarodkowej. PRR są wyrażane przez wiele typów komórek, takich jak

Rycina 1.1. Wrodzony układ odpornościowy

komórki odporności wrodzonej pochodzenia szpikowego i limfoidalnego, a także przez komórki śródbłonka, komórki nabłonkowe oraz komórki odporności adaptacyjnej. Z kolei w wymienionych komórkach PRR są wyrażane w różnych przedziałach komórkowych, takich jak powierzchnia komórki, cytoplazma, endosomy i lizosomy, a ich rolą jest aktywacja specyficznych szlaków sygnałowych prowadzących do ekspresji genów, które dostosowują odpowiedź immunologiczną do struktur określonych patogenów, w tym białek, lipidów, węglowodanów i kwasów nukleinowych. Dotychczas zidentyfikowano pięć rodzin receptorów PRR (Tabela 1.1): 1) receptory toll-podobne (*toll-like receptors* – TLR) – ze względu na lokalizację komórkową dzielą się na dwie subpopulacje: ulegające ekspresji wyłącznie na powierzchni komórki (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 i TLR11) oraz zlokalizowane w organellach wewnątrzkomórkowych, jak endosom lub lizosom i retikulum endoplazmatyczne (TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9); 2) receptory RIG-I-podobne (*RIG-I-like receptors* – RLR) – rodzina cytoplazmatycznych receptorów RIG-I, MDA5 i LGP2; 3) receptory NOD-podobne (*NOD-like receptors*, *nucleotide oligomerization domain-like receptors* – NLR) – do głównych należą NOD1 (sklasyfikowany jako NLRC2) i NOD2 (NLRC2); obydwa należą do rodziny NLR i rozpoznają różne motywy strukturalne bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, a także motywy wirusowe; 4) receptory lektynopodobne typu C (*C-type lectin-like receptors* – CRL); 5) receptory AIM-2-podobne (*AIM-2-like receptors* – ARL).

Większość PRR uczestniczy w inicjacji procesów zapalnych. Poza tym PRR wyrażane przez komórki prezentujące antygen odgrywają kluczową rolę w inicjowaniu odpowiedzi immunologicznych swoistych dla antygenu.

PRR w procesie rozpoznawania sygnatury molekularnej uczestniczą w wykrywaniu dwóch rodzajów cząsteczek: molekularnych wzorców związanych z patogenami (*pathogen – associated molecular patterns* – PAMP), znanych również jako molekularne wzorce związane z mikroorganizmami, (*microbial-associated molecular patterns* – MAMP), oraz molekularnych wzorców związanych z elementami komórek organizmu, uwalnianych podczas uszkodzenia lub śmierci komórki – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (*damage-associated molecular patterns* – DAMP).

Poza PRR związanymi z komórkami w rozpoznawaniu cząsteczek patologicznych uczestniczą także cząsteczki rozpuszczalne, określane mianem cząsteczek rozpoznawania wzorców (*pattern recognition molecules* – PRMs). PRMs działają jako cząsteczki pomostowe, łączące zewnątrzkomórkowe PAMP i DAMP z PRR związanymi z komórką. W skład PRMs wchodzą kolektyny, fikoliny, część białek z rodziny dopełniacza oraz rozpuszczalne PRR błonowe, takie jak rozpuszczalne receptory zmiatacze i receptory lektyno-podobne typu C uwalniane z form błonowych, także z udziałem pentraksyn.

Rola receptorów odpowiedzi wrodzonej w wykrywaniu sygnałów zagrożenia ma kluczowe znaczenie w inicjowaniu dostrojonych do napotykanych wzorców odpowiednich typów odpowiedzi immunologicznych, takich jak ochrona przez „nie-ja" lub tolerancja wobec siebie.

Tabela 1.1. Receptory rozpoznawania wzorców (PRR)

Receptory rozpoznawania wzorców			Identyfikacja struktur antygenowych patogenów
Związane z komórką	receptory błonowe	receptory toll-podobne: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR11	▪ lipopolisacharyd (LPS) ▪ peptydoglikan bakteryjny (PGN) ▪ zymosan grzybów ▪ hemozoina pierwotniaków ▪ dsRNA wirusowy ▪ ssRNA wirusowy
		receptory zmiatacze	▪ struktury drobnoustrojów ▪ własne struktury organizmu, zmodyfikowane lub uszkodzone
		receptory lektynopodobne typu C	▪ wiązanie cukrów wchodzących w skład ściany komórek bakterii, grzybów i wirusów: fukoza, mannoza, β-glukan
	receptory endosomalne	receptory toll-podobne: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	▪ głównie kwasy nukleinowe drobnoustrojów (wywoływanie przeciwwirusowej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez wytwarzanie IFN typu I oraz cytokin zapalnych)
	receptory cytoplazmatyczne	receptory NOD-podobne (NOD1, NOD2 – rodzina NLR); podobne do domeny oligomeryzacji, wiążące się z nukleotydami	▪ NOD1: kwas g-d- glutamylo- mezo--diaminopimelinowy (bakterie Gram--ujemne i niektóre Gram-dodatnie) ▪ NOD2: dipeptyd muramylowy (wszystkie bakterie Gran-ujemne i Gram-dodatnie) ▪ dsRNA wirusowy
		receptory RIG-I-podobne (RLR – rodzina cytoplazmatycznych helikaz: RIG-I, MDA5 i LGP2)	▪ dsRNA wirusowy w cytoplazmie ▪ ssRNA wirusowy w cytoplazmie
		receptory AIM2-podobne (ARL)	▪ dsRNA bakteryjny ▪ dsRNA wirusowy
Rozpuszczalne, uwalniane w środowisku zewnątrzkomórkowym (PRMs)	rozpuszczalne formy błonowych PRR	rozpuszczalne receptory zmiatacze	
		receptory lektynopodobne typu C uwalniane po usunięciu form błonowych oraz przez pentraksyny	
		kolektyny	
		fikoliny	
		niektóre białka z rodziny dopełniacza	

Piśmiennictwo

1. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., Barbagallo M., Magrini E., Garlanda C. i wsp.: *The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodeling*. J Hepatol. 2016, 64(6), 1416–1427.
2. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.: *Anti-pentraxin antibodies in autoimmune disease: Bystanders or pathophysiological actors?* Front Immunol. 2020, 11: 626343. doi: 10.3389/fimmu.2020.626343.
3. Fritz J.H., Ferrero R.L., Philpott D.J., Girardin S.E.: *Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease*. Nat Immunol. 2006, 7(1), 1250–1257.
4. Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A.M., Antignac A., Jéhanno M., Viala J. i wsp.: *Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan*. Science. 2003, 300(5625), 1584–1587.
5. Górka-Dynysiewicz J., Zuwała-Jagiełło J.: *Pentraksyna 3 i jej rola w odbudowie tkanek*. Farmacja Polska. 2020, 76(2), 65–72.
6. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O., Pons F., Crespo J. i wsp.: *Host recognition of baterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease*. J Biol Chem. 2003, 278(8), 5509–5512.
7. Jabłońska A., Paradowska E.: *Rola receptorów RIG-I-podobnych w odpowiedzi przeciwwirusowej*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2014, 68, 541–556.
8. Janeway C.A.Jr, Medzhitov R.: *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol. 2002, 20, 197–2016. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
9. Kawai T., Akira S.: *The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition*. Int Immunol. 2009, 21(4), 317–337.
10. Latz E., Schoenemeyer A., Visintin A., Fotzgerald K.A., Monks B.G., Knetter C.F. i wsp.: *TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome*. Nat Immunol. 2004, 5(2), 190–198.
11. Medzhitov R.: *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature. 2008, 454(7203), 428–435.
12. Nishiya T., Kajita E., Miwa S., Defranco A.L.: *TLR3 and TLR7 are targeted to the same intracellular compartments by distinct regulatory elements*. J Biol Chem. 2005, 280(44), 37107–37117.
13. Osorio F., Reis e Sousa C.: *Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense*. Immunity. 2011, 34(5), 651–664.
14. Vilahur G., Badimon L.: *Biological actions of pentraxins*. Vascul Pharmacol. 2015, 73; 38–44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
15. Yoneyama M., Fujita T.: *Structural mechenism of RNA recognition by the RIG-I-like receptors*. Immunity. 2008, 29(2), 178–181.
16. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M. i wsp.: *The RNA helicase RIG-I has an essential function indouble-stranded RNA-induced innate antiviral responses*. Nat Immunol. 2004, 5(7), 739–737.

2. Pentraksyny

Pentraksyny (*pentraxins* – PTXs) stanowią ewolucyjnie spokrewnioną i konserwatywną nadrodzinę zależnych od wapnia białek wiążących ligandy. Nazwa nadrodziny pochodzi od greckich słów wyrażających mikroskopowo-elektronowy obraz cząsteczki cyklicznej pentameryczne struktury natywnego białka C-reaktywnego: *penta* – pięć i *ragos* – jagód. Wysokie stężenie pentraksyn w hemolimfie atlantyckiego kraba podkowy (*Limulus polyphemus*) – wynoszące od 1 do 5 mg/ml – wskazuje na ich ewolucyjnie zasadniczą funkcję w charakterze odżywiania i obrony. Jednak w miarę rozwoju immunoglobulin, jako bardziej wszechstronnego aparatu obronnego, funkcja pentraksyn ewoluowała. Mimo to u gatunków z wysoko rozwiniętym układem immunologicznym niektóre pentraksyny nadal pełnią funkcję białek ostrej fazy.

Poszczególne białka mające tę samą domenę zlokalizowaną na C-końcu, zwaną domeną pentraksyny (domena PTX). Domena pentraksyny charakteryzuje się filogenetycznie konserwatywną sekwencją aminokwasów. Białka są zbudowane z monomerów układających się w struktury pentameryczne o kształcie krążkowym. Każdy protomer ma zależne od wapnia miejsce pośredniczące w specyficznym wiązaniu liganda, które odpowiada za wszystkie właściwości funkcjonalne pentraksyn.

Cechą białek wymienionej grupy jest występowanie podobnie długiej konserwatywnej sekwencji 8 aminokwasów identyfikujących „sygnaturę pentraksyny": histydyna-x-cysteina-seryna/treonina-tryptofan-x-seryna, gdzie „x" jest oznaczeniem aminokwasu dowolnego. Z kolei analizując organizację strukturalną, wyróżnia się dwie główne podrodziny: pentraksyny o krótkim (krótkie lub klasyczne) i długim (długie, około dwukrotnie dłuższe od pentraksyn krótkich) łańcuchu (ramieniu) peptydowym. Grupę pierwszą stanowią pentraksyny zawierające wyłącznie domenę PTX; do tej grupy należą ludzkie białko C-reaktywne i składnik surowiczy amyloidu P – obydwie są wytwarzane głównie w wątrobie i biorą udział w regulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Z kolei grupę drugą stanowią pentraksyny posiadające dodatkową domenę N-końcową poprzedzającą domenę PTX. W skład grupy drugiej wchodzą pentraksyna 3, pentraksyna 4, apeksyna oraz pentraksyny neuronalne: neuronalna pentraksyna 1, neuronalna pentraksyna 2 i neuronalny receptor pentraksyny (Tabela 2.1). Wymienione pentraksyny wykazują zmienność struktury, co leży u podstaw różnic funkcjonalnych poszczególnych członków rodziny, wykazują jednak także różne stopnie wzajemnych homologii aminokwasów (Tabela 2.2).

Pentraksyny uczestniczą w wielu funkcjach biologicznych w wyniku zdolności do interakcji z licznymi ligandami, takimi jak mikroorganizmy, układ dopełniacza, zmodyfikowane białka osocza, receptory komórkowe, czynniki wzrostu, składniki macierzy oraz martwe

Tabela 2.1. Białka nadrodziny pentraksyn

Białka nadrodziny pentraksyn		
Grupy	**Pentraksyny**	
pentraksyny o krótkim łańcuchu peptydowym	białko C-reaktywne	
	surowiczy składnik amyloidu p	
pentraksyny o długim łańcuchu peptydowym	pentraksyna 3	
	pentraksyna 4	
	apeksyna	
	pentraksyny neuronalne	pentraksyna neuronalna 1
		pentraksyna neuronalna 2
		neuronalny receptor pentraksyny

Tabela 2.2. Homologie aminokwasów pomiędzy członkami nadrodziny pentraksyn (%)

Pentraksyny	NPTX1	NPTX2
CRP	20–30	nieznana
SAP	20–30	nieznana
apeksyna	nieznana	88
NPTX1	–	54
NPTX2	54	–
NPTXR	49	48

komórki, co przyczynia się do usuwania patogenów i martwych komórek. Część PTXs tworzy grupę wielofunkcyjnych konserwatywnych białek ostrej fazy (*acute phase proteins* – APP), w większości wchodzących w skład układu dopełniacza i stanowiących podstawowe elementy wczesnej wrodzonej odporności humoralnej.

Białko C-reaktywne

Odpowiedź ostrej fazy

Kluczowe składniki humoralnej części odpowiedzi wrodzonej stanowią: pentraksyny, składowe dopełniacza, kolektyny – jako opsoniny ułatwiając fagocytozę, a także surowicze cząsteczki rozpoznawania wzorców – fikoliny. Odpowiedź ostrej fazy obejmuje syntezę białek ostrej fazy, niespecyficzne reakcje fizjologiczne i biochemiczne na większość infekcji i procesów zapalenia, uszkodzenia tkanki oraz rozwój nowotworu złośliwego. Dochodzi do zmian stężenia wielu białek osocza: wzrostu o co najmniej 25% (białka pozytywne), obniżenia o około 30% (białka negatywne) lub nieistotnych zmian stężenia (białka obojętne); (Tabela 2.3).

Charakterystyka strukturalna białka C-reaktywnego

Ludzkie białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP), znane również jako pentraksyna 1 (*pentraxin 1* – PTX1), jest pierwszą pentraksyną odkrytą na Uniwersytecie Rockefellera i opisaną przez Williama Tillett'a oraz Thamasa Francisa Jr. w 1930 r. CRP wiąże się z C-polisacharydami pneumokoków i ulega ekspresji podczas ostrej fazy odpowiedzi na infekcje bakteryjne. Omawiana pentraksyna należy do ewolucyjnie konserwatywnych białek wszechobecnych – występuje od stawonogów (*Arthropod*), poprzez mięczaki (*Mollusc*), ryby (*Fish*), ptaki (*Birds*), płazy (*Amphibians*) po ssaki (*Mammals*) z człowiekiem włącznie (Tabela 2.4). Mimo obecności genów pentraksyny u jaszczurek CRP nie zostało wyizolowane u gadów (*Reptiles*).

W różnych gatunkach białko jest definiowane jako CRP, jeśli wykazuje dwie z trzech cech: 1) jest cyklicznym oligomerem prawie identycznych podjednostek o masie cząsteczkowej od 20 do 30 kilodaltonów (kDa); 2) wiąże się z fosfocholiną (*phosphocholine* – PC) w sposób zależny od wapnia (Ca_2+); 3) wykazuje reaktywność krzyżową z CRP ludzkim. Jednakże pomimo ewolucyjnie zachowanych sekwencji, a także organizacji podjednostek i fałdowania białka, CRP różnych gatunków wykazuje znaczące różnice dotyczące składania protomerów, obecności i charakteru glikozylacji, specyficzności wiązania i agregacji ligandów, zdolności do precypitacji, stężenia w krążeniu, zdolności do aktywacji dopełniacza oraz prezentowania cech białka ostrej fazy.

Ludzkie białko C-reaktywne uczestniczy we wrodzonym (naturalnym) układzie odpornościowym, zapewniającym organizmowi podstawową ochronę. W tych procesach CRP sprawuje rolę cząsteczki rozpoznającej wzorce oraz regulatora odpowiedzi obronnych gospodarza, realizowanych w mechanizmach bariery tkankowej, aktywacji naczyń, reakcji fagocytarnych, a także amplifikacji DNA w genomie. Z tych względów CRP jest zaliczane do białek o działaniu wielokierunkowym, zarówno jako aktywator odporności wrodzonej, jak i modulator odporności adaptacyjnej.

Tabela 2.3. Białka osocza w odpowiedzi ostrej fazy

Białka osocza	Stężenie		
	Wzrost (białka pozytywne)	**Obniżenie (białka negatywne)**	**Jedynie nieznaczna zmiana stężenia (białka obojętne)**
pentraksyny	białko C-reaktywne (CRP)		składnik surowiczy amyloidu P (SAP)
składowe układu dopełniacza	C1s (dopełniacz składowa 1s, C1 esteraza)	properdyna (czynnik P)	
	inhibitor C1 (inhibitor esterazy C1)		
	C2 (dopełniacz składowa 2)		
	C3 (dopełniacz składowa 3)		
	C4 (dopełniacz składowa 4)		
	C5 (dopełniacz składowa 5)		
białka transportowe	ceruloplazmina	transferyna	
	haptoglobina		
	hemopeksyna		
białka (czynniki) krzepnięcia	fibrynogen		protrombina
	plazminogen		
	czynnik VIII		
inhibitory proteaz	α_1-antychymotrepsyna	inter-α-antytrypsyna	α_2-makroglobulina
	α_1-antytrypsyna		
różne		prealbumina (transtyretyna)	
		albumina	
		α_1-lipoproteina (HDL)	

Podłoże genetyczne

Białko koduje ludzki gen *CRP* zmapowany w *locus* chromosomu 1q23.2; jest to największy ludzki chromosom, zawierający około 8% całkowitego DNA w komórkach organizmu człowieka. Chromosom zawiera 249 × 106 par zasad nukleotydowych oraz ponad 4 300 genów. Gen o długości 1,8 kb (1 kb = 1000 par zasad) składa się z dwóch eksonów po każdej stronie sekwencji kodującej na nici mRNA: 1) ekson nieulegający translacji (*untranslated region* – UTR) jest zlokalizowany na końcu 5', zwanym 5'UTR lub sekwencją liderową; 2) region UTR 3', zwany 3'UTR lub sekwencją przyczepną. 5'UTR ma długość 0,1 kb, natomiast 3'UTR – 1,2 kb

Tabela 2.4. Występowanie białka C-reaktywnego

Gromada	Gatunek	Występowanie	Białko ostrej fazy	Immunologiczna reaktywność krzyżowa z CRP różnych gatunków
stawonogi (*Arthropod*)	podkowiec amerykański (*Limulus polyphemus*)	hemolimfa	?	ślimak (+), człowiek (+/-), królik (+/-)
mięczaki (*Mollusc*)	ślimak afrykański (*Achatina fulica*)	hemolimfa	?	-
ryby (*Fish*)	gładzica (*Pleuronectes platessa*)	surowica	nie	-
	pstrąg tęczowy (łososiowy) (*Oncorhynchus mykiss*)	surowica	tak	-
	węgorz japoński (*Anguilla japonica*)	surowica	?	-
	sum kanałowy (*Ictalurus punctatus*)	surowica	tak	-
	rodzina karpiowatych (*Cyprinidae*)	surowica	tak	-
	mustel psi (*Mustelus canis*)	surowica	?	królik (+)
ptaki (*Birds*)	kura (*Gallus gallus*)	liczne tkanki	?	-
płazy (*Amphibians*)	żaba szponiasta (*Xenopus laevis*)	surowica	nie	-
ssaki (*Mammals*)	koń (*Equus caballus*)	surowica	tak	człowiek (+)
	bydło domowe (*Bos taurus*)	surowica	nie	człowiek (+), koza (+) owca (+)
	pies (*Canis lupus familiaris*)	surowica	tak	słoń (+)
	szczur (*Rattus rattus*)	surowica	nie	-
	człowiek (*Homo*)	surowica	tak	człowiek (+), krowa (+) koza (+), skrzypłocz (*Limulus polyphemus*) (+)

(Tabela 2.5). W skład genu wchodzą dwie sekwencje eksonów (sekwencji kodujących). Ekson 1 koduje sekwencję liderową złożoną z 18 peptydów sygnałowych oraz początkowych dwu (19 i 20 z 206) aminokwasów dojrzałego białka. Ekson 2 – koduje pozostałe

Tabela 2.5. Charakterystyka zbiorcza pentraksyn krótkich: białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego składnika amyloidu P (SAP)

Porównywane parametry		CRP	SAP
Podłoże genetyczne	gen	*CRP*	*SAP*
	lokalizacja genomowa	1q23.2	1q23.2
	długość genu	1,8 kb	1,1 kb
	sekwencja genu	5'UTR sekwencja liderowa 0,1 kb, 3'UTR sekwencja przyczepna 1,2 kb	5'UTR sekwencja liderowa 0,1 kb, 3"UTR sekwencja przyczepna 0,15 kb
	kodowanie identycznych sekwencji białkowych	51%	51%
Białko	nazwa	CRP	SAP
	wielkość	23kDa	
	podjednostki	5 protomerów	5 protomerów
	sekwencja protomeru	206 AA	204 AA
	rodzaj		
	szlaki sygnałowe	PI3K/Akt	PI3K/Akt/ERK
		Jak/STAT	
	główna ekspresja tkankowa	hepatocyty	hepatocyty
	pobudzenie ekspresji	IL-6, (IL-1)	IL-6
Szlak biosyntezy fosfolipidu tworzącego błony komórkowe	wiązanie się z fosfoetanoloaminą	powinowactwo niższe	powinowactwo wyższe
Efekty patofizjologiczne	odniesienie do chorób	zaostrzenie uszkodzenia niedokrwiennego	promowanie amyloidozy i choroby Alzheimera

204 aminokwasy. Obydwa eksony są rozdzielone intronem 278 nukleotydów (sekwencje RNA niewłączone do produktu białkowego), który zawiera na końcu donorowym 5' sekwencję powtórzeń dinukleotydowych GT. Dotychczas nie zgłoszono zarówno niedoboru genetycznego CRP, jak i polimorfizmu sekwencji białkowych.

Struktura molekularna

Cząsteczka ludzkiego CRP jest złożona z pięciu nieglikozylowanych podjednostek polipeptydowych (protomerów) o identycznym składzie 206 reszt aminokwasowych i masie około 23 kiloDaltonów (kDa). Podjednostki charakteryzują się strukturą trzeciorzędową, która jest stabilizowana przez wewnątrzłańcuchowe

wiązanie dwusiarczkowe (Cys36-Cys97). Jest to wiązanie wysoce konserwatywne w nadrodzinie pentraksyn. Protomery CRP mają układ pentametryczny, są połączone wiązaniem van der Waalsa oraz wiązaniem H i ułożone w konfiguracji pierścieniowej wokół centralnego, hydrofobowego poru.

W strukturze trójwymiarowej poszczególne protomery przedstawiają „fałdę lektynową" β złożoną z dwu antyrównoległych arkuszy β o spłaszczonej typologii *jelly-roll*, z których każdy składa się z 7 nici β oraz wyróżnia się możliwościami wiązania. W górnej partii „fałdy lektynowej" β znajduje się trzyzwojowa α-helisa, zwana helisą grzbietową. Powierzchnia z helisą grzbietową (efektorowa) zawiera miejsca wiązania składowej dopełniacza C1q oraz receptorów powierzchniowych Fcγ na leukocytach. Z kolei strona β za pośrednictwem Ca_2+ podlega wiązaniu z ugrupowaniami specyficznego liganda dla CRP – fosfocholiny.

Fosfocholina, jako ligand CRP, składa się z jednej dodatnio naładowanej domeny azotowej choliny oraz hydrofobowego ogona grupy metylowej. Oddziaływanie jonowe z domeną fosfocholiny zapewnia Glu 81, natomiast miejsce wiązania Phe 66 oddziałuje z ogonem. Po przeciwnej stronie pentameru znajduje się miejsce efektorowe, w którego obrębie jest związana domena rozpoznawania frakcji globularnej C1q dopełniacza, co umożliwia interakcję z klasyczną drogą dopełniacza.

Pośredniczące jony wapnia są koordynowane przez występujące w pętli Asp^{60}, Asn^{61} oraz reszty Glu^{138}, Gln^{139}, Asp^{140}, Glu^{147} i Gln^{150}. Mechanizm wiązania z ugrupowaniami fosfocholiny przyczynia się do mikrobiologicznej modulacji odporności i eliminacji patogenu. Istnieje pięć miejsc wiązania PC, po jednym na każdej podjednostce; każda podjednostka wiąże też dwa jony Ca_2+. Gdy CRP wiąże się z ligandem zawierającym PC, aktywuje klasyczny szlak dopełniacza; reszty Asp^{112} i Tyr^{175} odgrywają kluczową rolę w tworzeniu miejsca wiązania składowej C1q dopełniacza w CRP. Interakcja CRP odpowiednio z receptorami kompleksu białkowego zaangażowanego w składową C1q dopełniacza, a także z należącymi do nadrodziny immunoglobulin, ale wykazującym odrębną swoistość podtypu IgG receptorem Fc{gamma} (Fcγ), aktywuje fagocytozę.

Receptory Fc

Receptory Fc (FcR) są białkami występującymi na powierzchni niektórych komórek, głównie takich jak neutrofile, eozynofile, bazofile, limfocyty B, komórki NK (*natural killer*), makrofagi, pęcherzykowe komórki dendrytyczne, komórki tuczne i płytki krwi. Nazwa receptora wywodzi się od jego właściwości wiązania się z częścią przeciwciała określanego jako fragment krystalizujący lub region Fc.

Receptory Fc, wiążąc się z przeciwciałami przyłączonymi do zakażonych komórek lub patogenów, odgrywają rolę komórkowego mediatora funkcji przeciwciał, co służy kontrolowaniu infekcji oraz ostrych i przewlekłych stanów zapalnych. Omawiane receptory są klasyfikowane w kategoriach (Tabela 2.6): 1) typu – na podstawie rozpoznawanego przeciwciała: wiążące przeciwciała klasy IgA, to receptory Fc--alfa (FcαR), wiążące przeciwciała IgG (klasa najpowszechniejsza) – receptory Fc-gamma (FcγR), a wiążące IgE – Fc-epsilon (FcεR); 2) izoformy – na podstawie komórek, które dany receptor wyrażają, a także właściwości przekazywania sygnału. FcαR – do tej podgrupy należy jeden receptor – FcαRI (lub CD89), który

Tabela 2.6. Receptory Fc i ich rozpoznawanie przez pentraksyny

Fc receptory		Rozpoznawane przeciwciało	Występowanie na komórkach	Wynik związania z przeciwciałem	Rozpoznawanie receptorów przez pentraksyny
Typ	Izoforma				
Fc-alfa (FcαR)	FcαRI (CD89)	IgA	neutrofile eozynofile monocyty makrofagi komórki dendrytyczne	fagocytoza	
	Fcα/muR	IgA i IgM	limfocyty B makrofag	endocytoza	
Fc-gamma (FcγR)	FcγRI (CD64)	IgG1 i IgG3	neutrofile eozynofile makrofagi komórki dendrytyczne	fagocytoza aktywacja komórek zabijanie bakterii	CRP, SAP
	FcγRIIA (CD32)	IgG	neutrofile eozynofile makrofagi płytki krwi komórki Langerhansa	fagocytoza	CRP, SAP, PTX3
	FcγRIIB1 (CD32)	IgG	limfocyty B mastocyty	hamowanie aktywności komórek	CRP, SAP
	FcγRIIB2 (CD32)	IgG	neutrofile eozynofile makrofagi	fagocytoza	CRP, SAP
	FcγRIIIA (CD16a)	IgG	makrofagi komórki NK	indukcja uwalniania cytokin	CRP, SAP, PTX3
	FcγRIIIB (CD16b)	IgG	neutrofile eozynofile makrofagi komórki dendrytyczne	wpływ na zabijanie patogenów	CRP,SAP, PTX3
Fc-epsilon (FcεR)	FcεRI	IgE	eozynofile bazofile mastocyty komórki Langerhansa	odpowiedź alergiczna produkcja cytokin prozapalnych	
	FcεRII (CD23)	IgE	eozynofile komórki Langerhansa	transport IgG z matki do płodu drogą łożyska	

Fc receptory		Rozpoznawane przeciwciało	Występowanie na komórkach	Wynik związania z przeciwciałem	Rozpoznawanie receptorów przez pentraksyny
Typ	Izoforma				
FcRn		IgG	monocyty makrofagi jelitowe komórki dendrytyczne		

znajduje się na powierzchni neutrofili. Receptory FcγR należą do nadrodziny immunoglobulin, aktywowane odgrywają główną rolę w indukcji fagocytozy opsonizowanych drobnoustrojów oraz endocytozy. FcεR uczestniczą w kontrolowaniu odpowiedzi alergicznych oraz w produkcji cytokin. Z kolei noworodkowe receptory Fc (FcRn) uczestniczą w transporcie IgG z matki do płodu drogą łożyska.

Aktywność receptorów Fc stymuluje komórki cytotoksyczne i fagocytarne, co wzmacnia proces niszczenia drobnoustrojów i zakażonych komórek w procesach fagocytozy lub cytotoksyczności. Powierzchniowy receptor Fcγ wykazuje strukturalny fałd składający się z dwóch tandemowych domen Ig-podobnych, co umożliwia szersze rozpoznanie między cząsteczkami pentraksyn i receptorem Fcγ. Pentraksyny wchodzą w interakcje z receptorami Fcγ na powierzchni komórki i aktywują fagocytozę za pośrednictwem leukocytów.

Białko C-reaktywne bezpośrednio oddziałuje z izoformami FcγRI, FcγRIIa, FcγRIII aktywującego receptora Fcγ oraz z hamującym receptorem FcγRIIb.

Synteza i wydzielanie białka C-reaktywnego

Białko C-reaktywne krążące jest syntetyzowane głównie w hepatocytach, z których zostaje wydzielane do krążenia. Na poziomie molekularnym wytwarzanie CRP jest indukowane przez prozapalne cytokiny IL-6, IL1β, IL-17 oraz czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF).

Spośród wymienionych do podstawowych czynników indukujących ekspresję CRP należy interleukina 6 (IL-6). Jako główna cytokina indukująca transkrypcję ludzkiego białka C-reaktywnego w trakcie odpowiedzi ostrej fazy IL-6 jest wczesną plejotropową cytokiną produkowaną i uwalnianą przez aktywowane makrofagi oraz komórki śródbłonka; czynnikiem sprawczym aktywacji wymienionych komórek jest uraz lub choroba.

Z kolei wytwarzanie wymienionych cytokin zachodzi w odpowiedzi na hormony steroidowe, trombinę, składową dopełniacza C5a, bradykininę, promieniowanie UV, neuropeptydy, składniki bakteryjne, lipopolisacharyd, a także inne cytokiny. W biologicznych mechanizmach oddziaływania cytokin na wydzielanie CRP uczestniczy sygnalizacja poprzez swoje receptory na komórkach wątroby oraz aktywacja wielu enzymów należących do grupy transferaz (kinazy) i enzymów należących do grupy hydrolaz (fosfatazy), co skutkuje translokacją czynników transkrypcyjnych na promotor genu CRP oraz wydzielanie omawianej pentraksyny. Indukcja ekspresji wymienionych cytokin, stymulujących odporność wrodzoną na drodze wywoływania

stanu zapalnego oraz neutralizacji patogenu, odbywa się na poziomie transkrypcyjnym poprzez rekrutację i aktywację czynników transkrypcyjnych C/EBPβ i C/EBPδ. Na omawianą indukcję również oddziałują stymulująco będący kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (*signal tranducer and activator of transcription 3* – STAT3) oraz czynnik transkrypcyjny należący do rodziny białek c-Rel (NF-κ). Wymienione czynniki, wiążąc się z proksymalnym regionem promotorowym genu CRP, zwiększają stabilność wiązania C/EBP z genem CRP. Natomiast stężenie CRP w surowicy słabo koreluje z chorobami, których patogeneza jest związana z sygnalizacją IFN-α, wśród nich z toczniem układowym oraz infekcjami wirusowymi.

W etapie początkowym wydzielania CRP, przed zadziałaniem czynników stymulujących, komórki wątroby uwalniają CRP na podstawowym poziomie. Jest to proces zachodzący powoli, a uwalniane białko C-reaktywne pochodzi z zasobów wstępnie zsyntetyzowanych i przechowywanych w pęcherzykach wewnątrz hepatocytów. W warunkach zdrowia szybkość syntezy CRP wynosi około 1,5 μg/kg/h. Natomiast w stanach chorobowych szybkość syntezy CRP wzrasta. Stężenie CRP w krążeniu na skutek stymulacji ulega zwiększeniu zarówno w wyniku zwiększonej syntezy, jak i uwalniania z hepatocytów. Na aktualne stężenie omawianego białka wpływa także szybkość oraz intensywność jego dysocjacji do izoformy monomerycznej (mCRP).

Możliwa jest ponadto lokalna synteza i sekrecja CRP w miejscach pozawątrobowych. Drugim miejscem tworzenia ludzkiego CRP są komórki nabłonka kanalików kory nerkowej, które wyrażają mRNA i CRP w okresie 6 godzin po stymulacji kondycjonowaną pożywką (*conditioned medium*) lub IL-6. Natomiast IL-1 oraz TNF-α wymienionej stymulacji nie wykazują. Do kolejnych miejsc lokalnej syntezy i sekrecji CRP należą komórki neuronów piramidowych, adipocyty, leukocyty i ludzkie komórki nabłonka płuc A549. Synteza pozawątrobowa wywiera jednak marginalny wpływ na stężenie białka w surowicy.

Pentameryczny CRP ma okres półtrwania 19–24 godziny. Proteina jest katabolizowana przez hepatocyty, które są jedynym głównym miejscem klirensu i katabolizmu CRP *in vivo*.

Rola biologiczna białka C-reaktywnego

Ludzkie CRP, o charakterze APP, zidentyfikowano pierwotnie jako białko osocza, które w obecności Ca_2+ wytrąca polisacharyd C (*C-polysaccharide* – PnC) wyizolowany ze ściany komórkowej dwoinki zapalenie płuc (*Streptococcus pneumoniae*), co jest spowodowane wiązaniem CRP z występującym w PnC ugrupowaniem fosfocholiny (PC); wymieniona reakcja zmniejsza się wraz ze zdrowieniem chorych. Natomiast PC będąca ligandem dla CRP występuje na powierzchni drobnoustrojów i komórek apoptotycznych.

CRP u ludzi, w przeciwieństwie do myszy, nie kontroluje jednak rozwiniętej sepsy pneumokokowej, o czym świadczy znaczne podwyższenie stężenia CRP w osoczu u osób zakażonych. Za wymieniony stan odpowiada brak związku pomiędzy klinicznym zakażeniem pneumokokami i niekodującymi polimorfizmami ludzkiego genomu CRP, skutkującymi zmniejszoną ekspresją omawianej pentraksyny.

Produkcja białka CRP ulega wysoce adaptacyjnej regulacji w odpowiedzi na uraz, infekcję lub stan zapalny. Ludzki CRP nie wiąże się ze zdrowymi żywymi komórkami, natomiast wiąże się selektywnie z komórkami martwymi lub uszkodzonymi, a także aktywuje dopełniacz, co może powodować nasilenie istniejącego wcześniej uszkodzenia tkanek, ale także wyznacza możliwą rolę CRP w usuwaniu resztek komórkowych z tkanek. Z kolei działanie fosfolipazy na błony plazmatyczne uszkodzonych komórek dezintegruje dwuwarstwę lipidową i w następstwie powoduje odsłonięcie rozpoznawanej przez CRP grupy fosfocholiny, czemu przeciwdziałają związki blokujące wiązanie proteiny z autologicznymi ligandami.

Izoformy strukturalne białka C-reaktywnego

CRP w organizmie występuje w co najmniej dwóch konformacyjnie i bioaktywnie zróżnicowanych izoformach, takich jak krążąca natywna pentameryczna izoforma CRP oraz zmodyfikowana monomeryczna izoforma CRP. Obydwie izoformy wiążą się z różnymi receptorami oraz tratwami lipidowymi i wykazują odmienne właściwości funkcjonalne, a także przeciwstawne efekty działania, zarówno promujące, jak i hamujące stan zapalny.

Natywna pentameryczna izoforma białka C-reaktywnego

Krążąca natywna pentameryczna izoforma CRP (*pentameric CRP* – pCRP) tworzy w surowicy stabilną strukturę pentameryczną o kształcie krążka. Na strukturę (upakowanie) pCRP wpływa bezpośrednio wiązanie dwóch jonów wapnia (Ca_2+) na podjednostkę białka. W zależności od ilości wapnia zawartego w roztworach z CRP zmienia się rozmiar (promień Stoke'a) podjednostki pCRP. W fizjologicznym stężeniu wapnia we krwi (2,15–2,5 mmol/l) pCRP migruje z pozorną masą cząsteczkową 115 kD. Przy wzroście stężenia wapnia cząsteczka pCRP staje się bardziej zagęszczona i mniejsza (z mniejszym promieniem Stoke'a), o średnicy w mikroskopii elektronowej wynoszącej 10,42 ± 0,08 nm, co skutkuje odpornością na proteolizę. Z kolei gdy wapń jest chelatowany EDTA lub cytrynianem, pCRP zwiększa pozorną masę cząsteczkową do 125–140 kD, czemu towarzyszy większy promień Stoke'a. Wapń może zatem wpływać na zdolność do zmiany trójwymiarowego upakowania strukturalnego (konformacji) białka, reguluje reaktywność wiązania CRP przez PC oraz wpływa na podatność proteolityczną omawianej pentraksyny.

W zależności od mechanizmów środowiskowych wymieniona forma CRP może być prekursorem zarówno działania przeciwzapalnego, jak i prozapalnego pentraksyn.

CRP stanowi cząsteczkę polipeptydową będącą klasycznym reagentem o strukturze trzeciorzędowej. Cząsteczka CRP, jako efektorowa cząsteczka odporności wrodzonej, odgrywa kilka ról związanych z obroną gospodarza. Pełni funkcję liganda rozpoznającego wzorce dla odsłoniętych grup fosfocholiny; proces może być wyrażany w kwasie teichojowym (*teichoic acid*) – będącym ważnym strukturalnym i funkcjonalnym składnikiem ściany komórkowej większości bakterii Gram-dodatnich – lub na błonach komórkowych, w których dwuwarstwy fosfolipidowe są aktywowane przez fosfolipazę A2 albo przez utlenianie łańcucha acylowego lipidów. Jako APP, CRP rozpoznaje antygeny, tworzy z nimi kompleksy i po aktywacji układu

dopełniacza współuczestniczy w eliminacji tych kompleksów. Do możliwości wiązania z unieruchomionymi, zdenaturowanymi i zagregowanymi białkami prowadzi także immobilizacja CRP lub mutageneza Glu^{42} w regionie kontaktu między podjednostkami w pentamerycznym CRP. Uważa się, że wymienione funkcje mogą być utworzone z udziałem pojedynczego nieuporządkowanego wewnętrznie regionu występującego w cząsteczce CRP – intronu rozdzielającego eksony. Białko wpływa również na neutrofile, monocyty i makrofagi, uczestniczy w procesie fagocytozy, a także działa chemotaktycznie i opsonizująco.

Jako opsonina CRP wchodzi w interakcje ze stanowiącymi potencjalne źródło autoantygenów antygenami jądrowymi uwalnianymi z komórek apoptotycznych lub nekrotycznych, co może zmniejszać odkładanie się tych antygenów w tkankach i łagodzić reaktywność autoimmunologiczną. Ponadto CRP może opsonizować patogeny drobnoustrojowe lub komórki apoptotyczne oraz skutecznie je usuwać w drodze aktywacji dopełniacza przez zależne od Ca_2+ wiązania z PC i promowanie fagocytozy. Po związaniu z PC CRP aktywuje – poza układem dopełniacza[1] – cząsteczki adhezji komórek śródbłonka, leukocyty i płytki krwi oraz uwalnia szereg zapalnych białek sygnałowych, co wpływa na odpowiedź zapalną stanowiącą najwcześniejszą linię obrony gospodarza przed zagrożeniami dla homeostazy tkanek.

CRP w postaci natywnej może występować w glikozylowanych wariantach molekularnych, w zależności od stanów chorobowych zróżnicowanych pod względem składu cukrów i wiązań. Glikozylowany ludzki CRP wykazuje brak kilku aminokwasów na obydwu końcach – N i C. Postać glikozylowana omawianej pentraksyny odgrywa ochronną rolę w usuwaniu uszkodzonych erytrocytów w różnych chorobach.

Poza rolą markera CRP może również współuczestniczyć w przedłużającym się pobudzeniu immunologicznym organizmu, wyrażonym przewlekłym utrzymywaniem się podwyższonego stężenia białka. CRP bowiem indukuje monocyty/makrofagi do syntezy prozapalnych cytokin, a jednocześnie wpływa inhibicyjnie na syntezę cytokin przeciwzapalnych. Stymulacja wytwarzania interleukiny 6, a także wzmacnianie prozapalnej odpowiedzi tej interleukiny, poza rolą interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworu (TNF), jest głównym induktorem syntezy CRP w hepatocytach.

W ostrej fazie odpowiedzi stężenie CRP może wielokrotnie wzrosnąć. Spośród białek dopełniacza podczas ostrej fazy odpowiedzi może wzrosnąć jedynie składowa C3, z tym że wzrost nie przekracza poziomu 50%. Wymieniona aktywność białka jest podobna do aktywności przeciwciał z tą różnicą, że rozwój przeciwciał *de novo* jest możliwy w okresie 1–2 tygodni (z wyjątkiem IgM, które mogą zostać zsyntetyzowane wcześniej), podczas gdy do wzrostu stężenia CRP dochodzi po 24–48 godzinach. W porównaniu z CRP naturalne przeciwciała wykazują często podobną swoistość, dotyczącą przede wszystkim możliwości wiązania się z fosfatydylocholiną lub fosfatydyloetanoloaminą. Wykazują także różnice; warunkiem interakcji CRP jest obecność wapnia, w przypadku IgM – nie.

[1] Aktywacja C1 przez pCRP jest możliwa dopiero po skompleksowaniu ze swoistym ligandem, którym jest fosfocholina (Biró i in. 2007).

Omawiana izoforma CRP jest wysoce rozpuszczalna w wodzie i wykazuje specyficzne powinowactwo do fosfocholiny zależnej od wapnia; wiąże się z grupami PC eksponowanymi na uszkodzonych błonach komórkowych pochodzenia zarówno autologicznego, jak i zewnętrznego, po czym ulega dysocjacji do postaci monomerycznej (*monomeric isoform of CRP* – mCRP).

Natywna, pentameryczna izoforma CRP jest zatem prekursorową postacią mCRP, charakteryzującą się wzmocnionym potencjałem prozapalnym.

Zmodyfikowana monomeryczna izoforma białka C-reaktywnego

Mimo dalece stabilnej struktury molekularnej pCRP może ulegać nieodwracalnej dysocjacji w miejscach zapalenia, co prowadzi do nieproteolitycznej zmiany konformacyjnej w strukturalnie, antygenowo i biologicznie odróżniającą się izoformę, określaną jako zmodyfikowana/monomeryczna podjednostka CRP (mCRP). W tym znaczeniu pCRP jest substratem do tworzenia mCRP, jako silnie bioaktywnej pochodnej prozapalnej związanej ze zmianami strukturalnymi cząsteczki. Zmiana strukturalna pCRP do mCRP zachodzi w dwu etapach. W etapie pierwszym pCRP związane z błoną komórkową pod wpływem wapnia zmienia konformację w cząsteczkę hybrydową, określaną jako mCRP związane z błoną (mCRPm). W następstwie inkubacji dochodzi do drugiego, całkowitego przekształcenia w izoformę mCRP.

Izoforma mCRP łączy się z lipidami błonowymi w bogate w cholesterol tratwy lipidowe, w czego wyniku nie jest łatwo rozpuszczalna w fazie wodnej, a jest zlokalizowana w płynach ustrojowych zawartych w mikropęcherzykach (mikrocząsteczkach) komórkowych; z kolei pęcherzyki, złuszczając się z aktywowanych komórek śródbłonka, dostarczają sygnały aktywujące szlaki prozapalne wyzwalające odpowiedź zapalną ostrej fazy.

Izoformy pCRP i mCRP różnią się także antygenowo. Odporny na proteolizę antygen pCRP znajduje się głównie we krwi. Częściowo jednak może być słabo związany z powierzchniami naczyń, ale stąd jest łatwo wypłukiwany. Natomiast antygen mCRP jest naturalnie występującą cząsteczką w różnych tkankach, takich jak błona wewnętrzna, środkowa oraz przydanka naczyń krwionośnych w stanie fizjologicznym, a także w tkankach włóknistych skóry; antygen ten może ulegać proteolizie przez peptydy pochodzące z neutrofili; peptydy powstające w wyniku proteolizy mCRP hamują aktywację trombocytów oraz granulocytów obojętnochłonnych, co skutkuje zmniejszaniem właściwego dla mCRP silnego działania prozapalnego. Różnice antygenowe rzutują na zróżnicowane właściwości fizjologiczne omawianych izoform CRP.

Obydwie izoformy CRP (pCRP i mCRP) wykazują odmienne właściwości funkcjonalne. mCRP jest krótko żyjącą izoformą o silnych aktywnościach prozapalnych, biologicznie związanych z najwcześniejszą odpowiedzią ostrej fazy o charakterze zapalnie korzystnym. Utrzymanie ostrego stanu zapalnego powoduje lokalizowanie się pCRP, a następnie przekształcanie w mCRP, co wzmacnia odpowiedź ostrej fazy. Po takim wzmocnieniu stan zapalny ulega zmniejszeniu i tempo konwersji pCRP do mCRP zwalnia, co skutkuje zwiększeniem stężenia pCRP w krążeniu.

mCRP powstaje w wyniku dysocjacji pCRP w warunkach, które destabilizują strukturę

białka. Należą do nich: mikrośrodowisko zapalne – w tym związana z bioaktywnymi lipidami miażdżyca, mikrośrodowisko kwaśne, chelacja wysokimi stężeniami mocznika, ekspozycja na ciepło oraz chroniczny niedobór jonów wapnia. Ponadto w dysocjacji pCRP do mCRP pośredniczą komórki monocytarne linii THP-1 i komórki Jurkat T oraz zależna od wapnia interakcja z fosfocholiną obecną na powierzchni aktywowanych płytek krwi.

W dysocjacji pCRP, zachodzącej w tkankach uszkodzonych lokalnie, bierze udział wiązanie podjednostek pCRP z eksponowanymi na błonach komórkowych lipidami błonowymi, w czym pośredniczy zależne od wapnia wiązanie dla ligandów wyrażających fosfocholinę. Wiązanie PC z pCRP warunkuje fosfolipaza A2 (*phospholipase A2*), która odcina łańcuch acylowy od fosfolipidu, w czego wyniku powstaje lipid, monoacylo (Lyso)-PC (*monoacyl [Lyso]-PC*). pCRP po związaniu z błoną komórkową lokalizuje się w apolarnych jej obszarach, zapewniając tym samym energię biochemiczną potrzebną do dysocjacji cząsteczek pCRP. Poza tym zachodząca w procesie łączenia pCRP z błoną komórkową zmiana strukturalna tworzy miejsca wiązania izoformy mCRP dla cholesterolu raft lipidowych. Wymienione mechanizmy tłumaczą 6–12-godzinne opóźnienie w wystąpieniu wysokiego stężenia CRP po urazie zapalnym.

Dysocjacja pCRP jest także możliwa w wyniku uwarunkowanego jonami wapnia wiązania z liposomami. Potencjalnie istnieje dysocjacja pCRP do mCRP w tkance mózgowej osób z chorobą Alzheimera; w tym procesie uczestniczą blaszki beta-amyloidowe. Odwracalne przejście mCRP w pCRP nie jest znane.

Zmodyfikowana monomeryczna izoforma CRP charakteryzuje się zmniejszoną rozpuszczalnością w wodzie, na co wpływają przesunięcia struktury drugorzędowej białka. Z tego powodu mCRP jest postacią białka generowaną głównie w tkankach całego ciała objętych zapaleniem i jest szybko usuwana z krążenia. W powstawaniu mCRP rolę pośrednią odgrywa ekspozycja na lizofosfatydylocholinę (*lysophosphatidylcholine* – LPC), która jest bioaktywnym lipidem powstającym w wyniku ekspresji fosfolipazy A2 na ulegających aktywacji błonach komórkowych. Wszystkie enzymy należące do nadrodziny PLA2 katalizują hydrolizę fosfolipidów w błonach komórkowych lub w obrębie lipoprotein, w czego wyniku na powierzchni komórki powstają wolne kwasy tłuszczowe, w tym kwas arachidonowy (*arachidonic acid*), który poprzez możliwość przekształcenia się w eikozanoidy i leukotrieny uczestniczy w wywoływaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego. W dalszych etapach CRP agreguje cząsteczki ligandów, wytrąca rozpuszczalne ligandy oraz aktywuje klasyczny szlak dopełniacza. W porównaniu z pCRP mCRP charakteryzuje się odrębną aktywnością antygenową, fizjologiczną i biologiczną, a także lokalizacją tkankową, może też przyczyniać się do lokalizacji odpowiedzi zapalnej.

Dysocjacja pCRP do mCRP charakteryzuje się odsłanianiem miejsc wiązania dla ligandów innych niż PC. Zmodyfikowana izoforma CRP wykazuje silne działanie prozapalne. mCRP jest ligandem dla receptora – 1 utlenionych lipoprotein o małej gęstości (*oxidized low-density lipoprotein* – ox-LDL) typu lektynowego (*lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor – 1* – LOX-1) zidentyfikowanego w komórkach śródbłonka; ligand wykazuje również indukowaną ekspresję w makrofagach i komórkach mięśni gładkich. LOX-1 jest

białkiem związanym ze strukturą błony biologicznej. Jako białko typu II wykazuje strukturę lektyny typu C na zewnątrzkomórkowym C-końcu. W zewnątrzkomórkowym regionie przybłonowym białko może ulec rozszczepieniu z uwolnieniem postaci rozpuszczalnej LOX-1. Powstałe reszty C-końcowe, poza dodatnio naładowanymi resztami zawierającymi domenę lektynową, wyznaczają możliwość wiązania się cząsteczki mCRP do ox-LDL. Przyłączenie ox-LDL skutkuje aktywacją LOX-1, w czego wyniku w komórkach śródbłonka dochodzi do aktywacji jądrowego czynnika kappaβ, co prowadzi do indukcji cząsteczek adhezyjnych i apoptozy komórek śródbłonka.

Do funkcji mCRP należy aktywacja klasycznego szlaku dopełniacza, obejmująca C1 (poprzez wiązanie z C1q), C4, C2 i C3, po związaniu białka z wielkocząsteczkowymi ligandami, co wyznacza rolę CRP w zaostrzaniu uszkodzeń tkanek. W wycinkach czołowej kory mózgowej osób cierpiących na chorobę Alzheimera kompleks C1q jest zlokalizowany w tym samym miejscu co mCRP. Podobną zbieżność lokalizacji wykazano również w tkance mięśnia sercowego w trakcie ostrej fazy zawału serca. Oddziaływanie mCRP z układem dopełniacza jest jednak zróżnicowane w zależności od stanu białka – wolnego od ligandów lub związanego z powierzchnią. mCRP związane z powierzchnią liganda samodzielnie lub łącznie z ox-LDL, albo też z enzymatycznie zmodyfikowaną lipoproteiną o małej gęstości (*enzymatically modified low-density lipoprotein* – E-LDL), aktywuje klasyczny szlak dopełniacza. Z kolei mCRP unieruchomiony na C1q rekrutuje dopełniacz białka FH (czynnik dopełniacza H) kontrolujący uszkodzenie tkanek. Modyfikatorem struktury i funkcji rozpoznawania ligandów omawianej postaci CRP jest nadtlenek wodoru (H_2O_2). Natomiast pH kwaśne stwarza możliwość wiązania się cząsteczki CRP – poza ox-LDL – do składowej C3b, IgG, amyloidu β, unieruchomionej na płytkach do mikromiareczkowania surowiczej albuminy wołowej (*bovine serum albumin* – BSA), a także czynnika H dopełniacza. Wiązanie CRP z czynnikiem H (*complement factor H* – CFH) – krążącą we krwi dużą glikoproteiną (155 kDa), wiąże składową C3b oraz wspomaga czynnik I (*complement factor I* – CFI) w hamowaniu enzymu konwertazy C3 drogi alternatywnej. Polimorfizm haplotypów Y402H w genie dopełniacza H leży u podstaw zwyrodnienia plamki żółtej oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej osób starszych, natomiast mutacje w genach regulatorów aktywności dopełniacza, takich jak CFH oraz błonowy kofaktor białkowy (CD46), powodują występowanie atypowej postaci zespołu hemolityczno-mocznicowego (*hemolytic uremic syndrome*).

W przeciwieństwie do mCRP związanego mCRP wolne od ligandów hamuje aktywność dopełniacza, prawdopodobnie poprzez hamowanie wiązania C1q z innymi aktywatorami dopełniacza. Wymieniona właściwość chroni niepożądaną aktywność dopełniacza w fazie płynnej.

Topoliczna lokalizacja monomerycznego białka C-reaktywnego determinuje prozapalną odpowiedź komórek śródbłonka wraz z komórkami progenitorowymi śródbłonka, neutrofilami, makrofagami oraz płytkami krwi; w przypadku neutrofili wzmocnieniu odpowiedzi zapalnej sprzyja wpływ zmodyfikowanej monomerycznej izoformy CRP na przeżycie tych krwinek.

mCRP odgrywa ważną rolę w patogenezie zapalenia, oddziałując z komórkami śródbłonka,

makrofagami, płytkami krwi oraz neutrofilami. Kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej indukowanej odgrywa oddziaływanie mCRP z Fcy-RIII (CD16) w neutrofilach oraz innych receptorach z rodziny Fcy, stanowiących komórkowe mediatory funkcji przeciwciał. mCRP w neutrofilach, poprzez sygnalizację Fcy-RIII (CD16), osłabia fragmentację DNA, który to proces zapobiega apoptozie – w mechanizmie aktywacji szlaków sygnałowych kinazy regulowanej sygnałami pozakomórkowymi (ERK) oraz kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszania apoptozy poprzez hamowanie aktywności kaspazy-3. Uczestnictwo omawianej pentraksyny w szlaku sygnałowym PI3K/Akt/mTOR warunkuje przeprogramowanie metaboliczne komórek, apoptozę i proliferację komórek nowotworowych wraz z przerzutami.

Do hamowania apoptozy przyczyniają się również: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – CSF), IFNy, glikokortykosteroidy, endotoksyczny lipopolisacharyd (*lipopolisaccharide* – LPS) i ludzki rekombinowany czynnik dopełniacza 5a. W tych mechanizmach mCRP, sprzyjając przeżyciu neutrofili, przyczynia się do wzmocnienia odpowiedzi zapalnej.

Poza powyższym utrata symetrii pentametrycznej w białku C-reaktywnym, prowadząca do powstania mCRP indukuje wydzielanie IL-8 w neutrofilach. Proces zachodzi w następstwie wewnątrzkomórkowej sygnalizacji przez peroksyazotyn (*peroxynitrite* – ONOO-). ONOO-, jako produkt reakcji tlenku azotu *(nitric oxide* – NO) z rodnikiem ponadtlenkowym (*superoxide anion* – O_2), jest potencjalnie toksycznym i prooksydacyjnym endogennym związkiem indukującym oksydacyjne uszkodzenia DNA i białek, co zwiększa ryzyko wystąpienie różnych patologii, w tym procesów nowotworowych. Kolejnym etapem wymienionej sygnalizacji jest aktywacja jądrowego czynnika – κB (NF-κB) oraz białka aktywującego AP-1, które jest głównym inicjatorem wynikającego z tlenku azotu stresu nitrozacyjnego.

Poza oddziaływaniem na leukocyty mCRP podwyższa aktywność produkowanej w komórkach śródbłonka i pełniącej funkcję głównego regulatora rekrutacji leukocytów chemotaktycznej IL-8, zwanej chemokiną CXC motyw ligant 8 (*chemokine CXC motif ligant 8* – CXCL8), a także wzmaga ekspresję cząsteczek adhezyjnych, takich jak E-selektyny, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1) i cząsteczka adhezyjna-1 komórki naczyniowej (*vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1) oraz białka chemoatraktanu monocytów-1 (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1). W wyniku regulacji w górę wymienionych cząstek dochodzi do zwiększonej adhezji neutrofili do komórek śródbłonka tętnic wieńcowych, w którym to procesie pośredniczy sygnalizacja kinaz białkowych aktywowanych mitogenem p38 (*p38 mitogen-activated protein kinases* – p38 MAPK).

Oddzielnym szlakiem są tratwy lipidowe na błonach komórkowych, których preferencyjne mikrodomeny, wzbogacone w cholesterol i sfingolipidy, wykazują właściwości prozapalnego kotwiczenia mCRP. Wiązanie mCRP zależy od błonowej zawartości cholesterolu. Interakcja mCRP – tratwy lipidowe stanowi istotny mechanizm pośredniczący w odpowiedziach komórkowych na mCRP w procesach zapalenia.

Poza wspomnianymi wyżej chorobami układu krążenia mCRP uczestniczy także

w chorobach nerek, przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych oraz w chorobach na podłożu reumatycznym.

W związku z powyższym stężenia pCRP wyrażające wartości diagnostyczne, nie odzwierciedlają toczącego się uogólnionego zapalenia, ale stopień stymulacji ostrego (korzystnego) stanu zapalnego. Wysokie wartości stężenia pCRP mogą wynikać z nieefektywnych procesów przekształcania się pCRP w mCRP. Przy braku mCRP stan zapalny nie przybiera cech fazy ostrej. Rozwija się odpowiedź przewlekła wraz z rozwijającymi się patologicznymi powikłaniami. Zatem dwie izoformy konformacyjne CRP (pCRP i mCRP) wyznaczają zróżnicowane, pro- lub przeciwzapalne właściwości CRP. CRP jako regulator stanu zapalnego ogrywa rolę markera diagnostycznego, a także parametru terapeutycznego wpływającego na ocenę stanu choroby oraz postępów leczenia.

Białko C-reaktywne jako marker diagnostyczny w chorobie

Spośród białek ostrej fazy ludzkie białko C-reaktywne należy do markerów diagnostycznych stanu zapalnego najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej. W stanie zdrowia CRP w surowicy występuje w stężeniu znikomym, zawierającym się w granicach od 1 do 3 μg/ml. Stężenie białka wzrasta w czasie 6–12 godzin po zadziałaniu czynników związanych z odpowiedzią zapalną i prowokujących uszkodzenie tkanki. Po zadziałaniu bodźca ostrej fazy, w czasie 24–48–72 godziny, stężenie CRP w surowicy może wzrosnąć 1000 razy, a w skrajnych wypadkach nawet 10 000 razy, koncentrując się w miejscach zapalenia.

Przedstawiony efekt sprawia, że CRP jest używane w charakterze biomarkera zapalenia i infekcji. Podwyższone stężenia CRP korelują dodatnio z początkiem, nasileniem i rozległością stanu zapalnego, a także z intensywnością odpowiedzi biochemicznej na uszkodzenie tkanki. Ekstremalnie wysokie stężenie CRP w surowicy ze skłonnością do utrzymywania się lub nawracania w czasie świadczy o progresji choroby i niepomyślne rokuje, szczególnie w przypadku chorób naczyniowo-sercowych i raka. Po zadziałaniu bodźca ostrej fazy (nawet pojedynczego) synteza wątrobowa CRP *de novo* rozpoczyna się bardzo szybko. Ponieważ okres półtrwania białka w osoczu (wynoszący około 19 godzin) jest stały zarówno w warunkach choroby, jak i zdrowia. Jedynym wyznacznikiem stężenia CRP krążącego, a zarazem ciężkości procesu patologicznego, jest szybkość syntezy białka, mierzona stopniem wzrostu jego stężenia. Ustanie bodźca sprawczego skutkuje szybkim obniżeniem stężenia krążącego CRP i jego powrotem do stanu wyjściowego.

Zapalenie o charakterze ostrym, występujące w okresie od kilku minut do kilku godzin po uszkadzającym urazie tkanki, jest uznawane za korzystne w kontekście obrony gospodarza. Natomiast przewlekły stan zapalny, utrzymujący się przez dni, tygodnie, miesiące lub lata, poprzez chroniczne uszkodzenie tkanki, osłabia obronę gospodarza. Przedstawione różnice są związane z występowaniem dwu izomerycznych form CRP; postacią CRP mierzoną we krwi jest natywna pentameryczna izoforma białka C-reaktywnego (pCRP).

Rola pCRP w mechanizmach leżących u podłoża stanów chorobowych nie jest poznana ostatecznie, na co może rzutować wspomniane wyżej działanie dwukierunkowe – przeciwzapalne, jak i prozapalne omawianych form pentraksyny.

CRP krążące jest traktowane jako ogólnoustrojowy marker stanu zapalnego, ale także jako mediator w ogniskach zapalnych. Krążące CRP jest jednym z głównych klinicznych wykładników infekcji oraz wskaźnikiem ryzyka w przewlekłych chorobach zapalnych, w których uczestniczą cytokiny. Z tego powodu stężenie CRP w surowicy jest rutynowo mierzone empirycznie w celach diagnostyki oraz monitorowania przebiegu wielu chorób człowieka (Tabela 2.7). W wyszczególnionych w tabeli chorobach omawiane białko może odgrywać kluczową rolę w odporności wrodzonej, ale także może wykazywać działanie patogenne. Natomiast niedoboru ludzkiego CRP – i jego następstw – nie odnotowano.

Tabela 2.7. Białko C-reaktywne jako wyznacznik zapalenia związany z chorobami ogólnymi

Odpowiedzi CRP w chorobie	Choroby	
	Grupy	**Jednostki**
odpowiedź duża	infekcje: ogólnoustrojowe/ciężkie	bakteryjne (prątkowe)
		wirusowe
		grzybicze
	poinfekcyjne reakcje alergiczne	rumień guzowaty
		gorączka reumatyczna
	choroby zapalne	reumatoidalne zapalenie stawów
		młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów
		polimialgia reumatyczna
		choroba Reitera
		zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
		choroba Leśniowskiego-Crohna
		ostre zapalenie trzustki
		układowe zapalenie naczyń
		rodzinna gorączka śródziemnomorska
	choroby neurodegeneracyjne	choroba Alzheimera
	choroby sercowo-naczyniowe	zawał mięśnia sercowego
	nowotwory złośliwe	rak, mięsak, chłoniak
	urazy	oparzenia, złamania, operacje
odpowiedź umiarkowana lub brak	nowotwory krwi i szpiku	białaczka
	choroby zapalne jelit	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
	niepożądana reakcja biorcy przeszczepu	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)

Pomiar stężenia CRP jest zróżnicowanym wyznacznikiem diagnostyczno-prognostycznym w rutynowej diagnostyce klinicznej dotyczącej monitorowania nieswoistej odpowiedzi ostrej fazy. W odniesieniu do niektórych chorób i stanów patologicznych wyniki pomiarów mogą wskazywać na znaczny wzrost stężenia, co klasyfikuje je w kategorii „odpowiedź duża". Z kolei w innych patologiach jest to „odpowiedź umiarkowana lub brak" (Tabela 2.7).

Przykładami różnego znaczenia stężenia CRP są choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W pierwszym przypadku wynik pomiaru stężenia CRP jest bardzo dobrym markerem, lepszym niż jakikolwiek inny pojedynczy pomiar, w tym ocena szybkości sedymentacji erytrocytów – odzwierciedla zakres oraz kliniczną ocenę aktywności choroby. Ponadto u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniki pomiarów CRP korelują z patologicznymi i klinicznymi wykładnikami nawrotów, remisji oraz odpowiedzi na leczenie. Natomiast w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, pomimo częściowo podobnych procesów patologicznych z porównywalnie rozległym stanem zapalnym oraz uszkodzeniem tkanek, wzrost stężenia krążącego CRP na ogół mieści się we wspomnianej kategorii „odpowiedź umiarkowana lub brak".

W interpretacji znaczenia diagnostycznego stężenia CRP Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wprowadziła rozróżnienie pojęciowe odnoszące się do „konwencjonalnego CRP" („*conventional CRP*") oraz „CRP o wysokiej czułości" (*high sensitivity CRP* – hsCRP). Według FDA stężenia konwencjonalne CRP są definiowane jako > 10 μg/ml, podczas gdy stężenia hsCRP – jako < 10 μg/ml. Wartościom hsCRP przypisuje się znaczenie badawcze, natomiast w odniesieniu do chorych są niespecyficzne i powinny być uwzględniane wyłącznie w powiązaniu z całościową oceną kliniczną.

Wśród możliwych wyjaśnień różnic w wyjściowych stężeniach hsCRP wskazuje się na genetyczny polimorfizm w regionie promotorowym transkrybowanego genu CRP. Polimorfizm genetyczny skutkuje niewielkimi zmianami stężenia CRP w osoczu, nie jest natomiast znany wpływ takiego polimorfizmu na ryzyko rozwoju choroby. Ponadto wskazuje się na pochodzenie etniczne, płeć oraz ogólną aktywność. Stężenia hsCRP są wyższe u kobiet oraz u obu płci czarnoskórych, natomiast niższe u mężczyzn pochodzenia latynoskiego o ponadprzeciętnej sprawności fizycznej.

Wartości pomiaru stężenia CRP mogą być zaburzone w stanach niewydolności wątroby.

Białko C-reaktywne jako cel terapeutyczny

Zwiększone stężenie wyjściowe CRP wykazuje związki przyczynowe z przyszłą zapadalnością na choroby naczyniowo-sercowe oraz z niekorzystnym rokowaniem w ostrych stanach wieńcowych, jednakże są to związki nieznamienne. Wyjątek stanowi prozapalna aktywność rekombinowanego CRP wytwarzanego w *Escherichia coli*. CRP natomiast uczestniczy w zaostrzaniu wcześniej istniejących zaburzeń niedokrwiennych różnych tkanek, co wynika ze zdolności omawianej pentraksyny do aktywacji dopełniacza po związaniu się z ligandami. Aktywowany dopełniacz jest zaangażowany w tworzenie zapalnego nacieku neutrofili, natomiast zniesienie aktywności składowej C3 znosi uszkodzenia wywołane przez CRP, w tym śmiertelność pozawałową.

Dysocjacja pCRP do mCRP wykazuje znamienny związek ze stanem zapalnym, a także możliwości jego modulowania. Niwelowanie wymienionego procesu stanowi potencjalną strategię chemioterapeutyczną rozmaitych stanów chorobowych związanych z odpowiedzią zapalną. Rozważane są możliwości realizacji tego celu na wielu poziomach, tak w odniesieniu do pCRP, jak i mCRP – od inhibicji początkowej ekspozycji reszt fosfocholinowych na powierzchni komórki po aktywację monocytów, płytek krwi oraz komórek śródbłonka. W powstawaniu mCRP pośrednią rolę odgrywa ekspresja fosfolipazy A2. Celem terapeutycznym w tym zakresie jest rozwój małych cząsteczek przeciwko PLA2, szczególnie inhibitorów różnych podgrup w obrębie nadrodziny PLA2, takich jak fosfolipaza sekrecyjna A2 (*secreted phospholipase A2* – sPLA2), cytozolowa fosfolipaza A2 (*cytosolic phospholipase A2* – cPLA2) oraz fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (*lipoprotein-associated phospholipase A2* – LpPLA2).

Wykorzystując trójwymiarową konformację strukturalną, ustaloną za pomocą rentgenowskich analiz krystalograficznych kompleksu CRP-fosfocholina, ujawniono główne aminokwasy zaangażowane w wiązanie liganda oraz zsyntetyzowano i oceniono skuteczność małocząsteczkowego inhibitora dysocjacji pCRP do mCRP, którym jest 1,6-bis(fosfocholiny)-heksan; pięć cząsteczek tego palindromowego związku jest związanych przez dwie pentameryczne cząsteczki CRP, co prowadzi do sieciowania i zamykania wiążącej ligandy fałdy lektynowej β CRP. To oddziaływanie znosi możliwość wiązania pCRP ze znanymi ligandami, w tym z lipoproteiną małej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL), a także blokuje pośredniczenie CRP w aktywacji C1q dopełniacza. Natomiast ustalenie struktury pCRP oraz kulistej domeny białka C1q dopełniacza, odpowiedzialnej za wszechstronne właściwości rozpoznawania tego białka, stanowi podstawę identyfikacji kluczowych interakcji CRP-C1q.

Z kolei identyfikacja potencjalnych miejsc wiązania mCRP z integrynami αvβ3 i α4β1 wskazuje na oddziaływanie na prozapalną aktywację przez mCRP monocytów, natomiast identyfikacja mikrodomen tratw lipidowych pozwala na ustalenie wiązania mCRP z wieloma celami, w tym ze śródbłonkiem.

Bazując na strukturze rentgenowskiej pCRP oraz strukturze leku miridesap, będącego ligandem SAP, opracowano bis(fosfocholiny)-alkan wykazujący zdolność oddziaływania na inhibitory wiązania ligandów przez CRP. Sieciowanie par CRP przez cząsteczki bis(fosfocholiny)-alkanu oddziałuje na natywny ludzki CRP, przez co zapobiega denaturacji oraz uwalnianiu protomerów, ale przy braku wapnia lub wiązaniu liganda zależnego od wapnia, zdenaturowany CRP może dysocjować i uwalniać zmodyfikowaną monomeryczną izoformę CRP, zawierającą nowe białka (neoepitopy), które układ immunologiczny może rozpoznawać jako obce, co z kolei wywołuje efekt prozapalny CRP. Pod wpływem bis(fosfocholiny)-alkanu nie dochodzi również do przyspieszenia usuwania CRP z krążenia.

Patogenne działanie CRP jest także znoszone przez bis(fosfocholiny)-heksan oraz poprzez hamowanie wydzielania CRP przy pomocy selektywnie blokujących ekspresję genów oligonukleotydów antysensownych (*antisense oligonucleotides*). Podobny efekt przynosi usunięcie krążącego CRP poprzez aferezę.

Pomiar stężenia białka C-reaktywnego w surowicy

Pomiar stężenia CRP w surowicy może być dokonywany dwoma testami: 1) testem standardowym, który pozwala na oznaczenie szerszych zakresów CRP, lecz jest mniej czuły w zakresach dolnych; 2) testem pomiaru hsCRP – bardziej czułym i pozwalającym na dokładne wykrycie niższych stężeń CRP, nawet w zakresie normalnych granic; test ten nie jest jednak wykonywany rutynowo.

Surowiczy składnik amyloidu P

Struktura surowiczego składnika amyloidu P

Surowiczy składnik amyloidu P (*serum amyloid P component* – SAP), znany również jako pentraksyna-2 (*pentraxin 2* – PTX2), jest drugą po CRP pentraksyną występującą w surowicy ludzkiej; w przeciwieństwie do ludzi u większości kręgowców i bezkręgowców rozróżnienie obydwu białek nie jest możliwe. Ludzki SAP wykazuje daleko idące podobieństwo strukturalne z elementami niektórych roślin strączkowych, konkanawaliną A (ConA) oraz lektyną grochu (mitogenami stymulującymi limfocyty T) – mimo ogólnej identyczności sekwencji między wymienionymi białkami i SAP wynoszącej jedynie 11%.

SAP jest niewłóknistą proteiną osocza wykazującą związek z odpowiedzią immunologiczną. Jest także uniwersalnym składnikiem ludzkich złogów amyloidowych każdego typu, co wynika z jego właściwości specyficznego wiązania z wszystkimi rodzajami włókienek amyloidowych.

Podłoże genetyczne

Ludzki gen SAP został zidentyfikowany jako bliski paralog (homolog, białko lub fragment DNA/RNA o wspólnym pochodzeniu ewolucyjnym) CRP. Gen jest również zmapowany na chromosomie 1q23.2. Ma długość około 1,1 kb, przy długości sekwencji liderowej (5'UTR) wynoszącej 0,1 kb i długości sekwencji przyczepnej (3'UTR) wynoszącej 0,15 kb. Geny SAP i CRP mają identyczną architekturę ekson/intron i kodują 51% identycznych sekwencji aminokwasów oraz 59% identycznych sekwencji nukleotydowych. Dotychczas nie obserwowano niedoboru genetycznego SAP ani polimorfizmu sekwencji w białkach.

Struktura molekularna

SAP, podobnie jak CRP, należy do krótkich pentraksyn i jest głównie syntetyzowany przez hepatocyty pod wpływem stymulacji przez IL-6, co jest zazwyczaj reakcją na prowokację mikrobiologiczną lub uszkodzenie tkanki. Również podobnie jak CRP, SAP jest wytwarzany w neuronach piramidowych, z wyraźną regulacją w górę w chorobie Alzheimera. Glikoproteina składa się z 5 lub 10 podjednostek łączących się w niekonwencjonalne dyski pentametryczne. W odróżnieniu od CRP ludzki SAP zawiera pojedyncze miejsce N-glikozylacji w Asn32. Miejsce glikozylacji jest wypełnione oligosacharydem typu złożonego.

SAP i CRP wykazują wspólne cechy strukturalne dotyczące organizacji w pięć identycznych podjednostek tworzących pentametryczną strukturę promieniową, z tym że każda z podjednostek SAP składa się z 204 aminokwasów oraz w odróżnieniu od CRP ma inne miejsca wiązania wapnia. Obydwa białka wiążą się także z fosfoetanoloaminą, stanowiącą związek pośredni w szklaku biosyntezy fosfolipidu tworzącego błony komórkowe, jednak w warunkach fizjologicznych w porównaniu z CRP fosfoetanoloamina jest wiązana z wyższym

powinowactwem przez SAP; wyszczególnioną różnicę uwidaczniają rentgenowskie struktury krystaliczne wykazujące resztę SAP Tyr 74, która – w porównaniu z równoważnym CRP Thr76 – umożliwia dodatkowe hydrofobowe oddziaływania białko-ligand. Z kolei w warunkach niedoboru wapnia SAP tworzy dekamery składające się z dwóch zwróconych ku sobie pentamerów, które oddziałują na aktywację zapalenia.

SAP tworzy kompleksy z ligandami 5'-monofosforanu deoksyadenozyny (*deoxyadenosine 5'-monophosphate* – dAMP) oraz acetalu 4,6-pirogronianowego β-D-galaktozy (*4,6-pyruvate acetal od β-D-galactose* – MoβDG). dAMP oraz MoβDG wiążą odpowiednio wapń i włókna amyloidu. SAP w kompleksie z MoβDG tworzy dwie jednoskośne postacie krystaliczne (P2/1). Struktura krystaliczna 1 zawiera pentamer w układzie asymetrycznym, w którego obrębie cztery z pięciu podjednostek wykazują związany ligand z dodatkowym wiązaniem H pomiędzy 01 galaktozy i łańcuchem bocznym Les79. Jedna jednostka (piąta) nie wiąże liganda. Struktura krystaliczna postaci 2 wykazuje dziesięć podjednostek w jednostce asymetrycznej; wszystkie podjednostki są związane z dwoma jonami wapnia i ligandem.

Cechy porównawcze CRP i SAP zestawiono w Tabeli 2.5.

Stężenie surowiczego składnika amyloidu P

Stężenie składnika amyloidu P w surowicy wynosi 20–40 mg/L i wykazuje ujemną korelację z poziomem witaminy D. Witamina D jest rozpuszczalnym w tłuszczach sekosteroidowym hormonem, zarówno autokrynnym, jak i endokrynnym. Poza główną rolą w homeostazie wapnia i metabolizmie kości witamina D pełni różne funkcje pozaszkieletowe, w tym moduluje szlaki zapalne. Wykazano, że suplementacja witaminy D, poza możliwością obniżenia stężenie białka C-reaktywnego, wpływa również modulująco na aktywność SAP.

Podobnie jak CRP, surowiczy składnik amyloidu P jest usuwany katabolitycznie przez hepatocyty *in vivo*, natomiast cząsteczki SAP zlokalizowane w złogach amyloidu nie ulegają degradacji.

Rola biologiczna surowiczego składnika amyloidu P

U ludzi oraz wszystkich badanych gatunków kręgowców SAP jest glikoproteiną osocza fazy nieostrej; wyjątek stanowią myszy, u których glikoproteina jest głównym białkiem ostrej fazy. SAP pośredniczy w odporności wrodzonej poprzez opsoniny, interakcję z układem dopełniacza oraz receptorem Fcy, co odgrywa istotną rolę w regulacji stanu zapalnego. W ludzkiej surowicy SAP jest powiązany z białkiem C4b (C4BP), stanowiącym kompleks białkowy zaangażowany w regulację kaskady dopełniacza.

Podobnie jak CRP, SAP bezpośrednio oddziałuje z izoformami FcyRI, FcyRIIa i FcyRIII aktywującego receptora FcyR oraz z receptorem hamującym FcyRIIb. Przy braku FcyR na SAP nadal oddziałują neutrofile, monocyty i makrofagi, co wynika z możliwości specyficznej reakcji między SAP a swoistą dla komórek dendrytycznych międzykomórkową cząsteczką adhezyjną-3-chwytającą nieintegryny (*dendritic cell-specific intercellular adhesion melecule-3--grabbing nonintegrin* – DC-SIGN). DC-SIGN jest receptorem lektynowym typu C obecnym na powierzchni makrofagów oraz komórek dendrytycznych. Wiązanie receptora z SAP jest zależne od glikozylacji.

SAP reguluje kluczowe mechanizmy stanu zapalnego i wpływa na aktywację komórek odpornościowych; przede wszystkim hamuje różnicowanie monocytów w fibrocyty, zmniejsza adhezję neutrofili do białek macierzy pozakomórkowej, hamuje rozprzestrzenianie się neutrofili i reguluje różnicowanie oraz polaryzację makrofagów przez szlak 3-kinazy fosfatydyloinozytolu/(Akt-ERK), w tym osłabia makrofagi profibrotyczne, aktywuje szlak dopełniacza oraz promuje fagocytozę resztek komórkowych.

Ponadto SAP wykazuje zależne od wapnia wiązanie się z DNA i chromatyną, z której wypiera histony typu H1 wchodzące w skład chromatyny i będące zasadowymi białkami, co prowadzi do rozpuszczania natywnej długiej chromatyny w warunkach fizjologicznych. Tym samym omawiana pentraksyna pokrywa zarówno komórki apoptotyczne, których pęcherzyki powierzchniowe zawierają fragmenty chromatyny, jak i szczątki jąder komórkowych uwolnionych przez martwicę. Wymienione mechanizmy wpływają na tolerancję immunologiczną, hamując tworzenie patogennych autoprzeciwciał przeciwko chromatynie i DNA.

Wchodzący w skład SAP kompleks dwóch dysków pentametrycznych jest prekursorem składnika amyloidu P. Jako niewłókniste prawidłowe białko osocza, SAP w połączeniu z Ca_2+ wiąże się z niektórymi ligandami lipoproteinowymi, przez co wpływa na rozwój miażdżycy.

Z kolei wiązanie się SAP, za pośrednictwem MoβDG, do włókienek amyloidowych odpowiada za powszechną obecność omawianej proteiny we wszystkich złogach amyloidowych. Krążący SAP jest prekursorem składnika amyloidu P w złogach amyloidowych, przez co przyczynia się do promowania amyloidozy, z udziałem omawianej glikoproteiny w przebudowie i włóknieniu tkanek poprzez stabilizację wszystkich rodzajów włókienek amyloidowych oraz regulację różnicowania monocytów do fibroblastów, w tym również opłaszczanie patologicznych, pozakomórkowych złogów włókienek amyloidu.

Poza mózgową angiopatią amyloidową, która jest najbardziej rozpowszechnioną postacią kliniczną amyloidozy, SAP jest związany ze złogami amyloidu Aβ w naczyniach mózgowych i w mózgu w chorobie Alzheimera. Również wyższe stężenie SAP w mózgu (hipokamp i kora czołowa) mają osoby z demencją, niezależnie od obecności neuropatologii związanej z chorobą Alzheimera.

SAP pełni funkcję markera diagnostycznego służącego do oceny postępu amyloidozy i zwłóknienia, a także markera diagnostycznego oraz celu terapeutycznego rozmaitych chorób związanych z zaburzeniami immunologicznymi – przede wszystkim należą do nich choroby autoimmunologiczne, choroby naczyniowo-sercowe (amyloidoza serca), płucne, neurologiczne i nerkowe. Pentraksyna-2 może mieć także znaczenie ochronne w rozwoju wczesnego stadium miażdżycy oraz zwłóknienia mięśnia sercowego i zwłóknienia tkanki płucnej.

SAP wykazuje ponadto związki z anemią sierpowatą (*sickle cell anemia*) i gruźlicą, jest również czynnikiem prognostycznym w niedrobnokomórkowym raku płuca (*non-small cell lung cancer*), w którego progresji pośredniczy receptor Fcγ. Poza tym omawiana pentraksyna jest integralnym składnikiem błony podstawnej kłębuszków nerkowych, a także płaszcza mikrowłóknistego pokrywającego włókna elastyczne występujące w całym ciele, co może wskazywać na jego rolę ochronną wobec wymienionych struktur.

Poza powyższymi SAP wykazuje zdolność rozpoznawania fosforyloetanoloaminy

(*phosphorylethanolamine* – PE) oraz innych cząsteczek związanych z drobnoustrojami. W sposób zależny od wapnia rozpoznaje także antygeny jądrowe. Podobnie jak CRP, może również opsonizować patogeny drobnoustrojowe oraz – poprzez aktywację dopełniacza – skutecznie je usuwać. Jednakże wiązanie ludzkiego SAP z lipopolisacharydem bakterii Gram-ujemnych blokuje aktywację klasycznego szlaku dopełniacza przez endotoksynę, co może wpływać na patofizjologię zakażenia tymi bakteriami.

Ludzki SAP jest wszechstronnie opracowywanym celem terapeutycznym w neurotoksyczności omawianej pentraksyny związanej z otępieniem, amyloidozą oraz chorobą Alzheimera.

Uważa się przy tym jednak, że mimo niezmiennej obecności SAP prawdopodobnie nie odgrywa niezbędnej roli w normalnym stanie zdrowia osób dorosłych.

Surowiczy składnik amyloidu P jako cel terapeutyczny

Do leczenia ogólnoustrojowej skrobiawicy, a także choroby Alzheimera, został opracowany lek miridesap *((R)-1-[6-[(R)-2-carboxypyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2--carboxylic acid* – CPHPC). Miridesap jest ligandem SAP wykazującym hamowanie i dysocjację wiązania SAP z fibrylami amyloidowymi i splotami amyloidu, ponadto sieciuje i dimeryzuje cząsteczki SAP, co prowadzi do ich szybkiego usuwania przez wątrobę wraz z 95–99% zmniejszeniem stężenia SAP w krążeniu. Wymieniony mechanizm działania miridesapu wyznacza podejście terapeutyczne w odniesieniu do amyloidozy układowej związanej z miejscowo odkładanym amyloidem choroby Alzheimera, a także cukrzycy typu 2.

PENTRAKSYNY O DŁUGIM ŁAŃCUCHU PEPTYDOWYM

Pentraksyna 3

Charakterystyka strukturalna pentraksyny 3

Pentraksyna 3 (*pentraxin 3* – PTX3), określana również jako indukowany czynnik martwicy nowotworu (TNF), białko genu 14 (*TNF-stimulated gene 14* – TSG 14), została po raz pierwszy zidentyfikowana na fibroblastach i komórkach śródbłonka naczyniowego przez Ferruccio Breviario i wsp. w 1992 roku. PTX3 jest prototypem rodziny pentraksyn długich. Jest to białko ostrej fazy, które – przeciwnie do białka C-reaktywnego – jest produkowane lokalnie, w miejscach stanu zapalnego. PTX3 jest ewolucyjnie konserwatywna, prawdopodobnie ze względu na jej rolę w wielu procesach biologicznych.

Podłoże genetyczne

Ludzki gen PTX3 jest zlokalizowany na chromosomie 3q25.32 i zorganizowany w trzy eksony, rozdzielone dwoma intronami. Dwa pierwsze eksony kodują w kolejności: peptyd liderowy (szkielet peptydowy) i długa domena N-końcowa, składającą się z aminokwasów od 18 do 178. Natomiast trzeci ekson koduje domenę C-końcową, w której skład wchodzą aminokwasy od 179 do 381.

Proksymalny promotor genu zawiera miejsca wiązania czynników niezbędnych do indukcji PTX3 – należą do nich czynniki transkrypcyjne, takie jak: kompleks białkowy określany jako jądrowy czynnik kappa – wzmacniacz łańcucha lekkiego aktywowanych komórek B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* – NF-κB), PU1 – krytyczny regulator komunikacji komórkowej w układzie odpornościowym, białko aktywujące-1 (*activating protein-1* – AP-1), które jest określeniem zbiorczym dotyczącym dimerycznych czynników transkrypcyjnych obejmujących podjednostki Jun, Fos lub ATF, czynnik jądrowy dla interleukiny 6 (*nuclear factor for interleukin-6* – NF-IL6) – uczestniczący w regulacji wolnych rodników oraz czynnik transkrypcyjny, znany również jako białko specyficzności 1 (*specificity protein 1* – Sp1) – białko zaangażowane w ekspresję wielu genów.

Transkrypcja PTX3 może być również aktywowana jako ścieżka sygnałowa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 3-kinase* – PI3K) i serynowo-treoninowej kinazy białkowej Akt – znanej również jako kinaza białkowa B (*protein kinase B* – PKB), będąca krytycznym regulatorem sygnału w szlaku PI3K – oraz kinaz c-Jun N-końcowych (*c-Jun N-terminal kinases* – JNK), a także poprzez translokację chromosomalną, w wyniku której dochodzi do regulacji w dół ekspresji białka fuzyjnego FUS/CHOP.

W regulacji ekspresji ludzkiego genu PTX3 mogą być także zaangażowane mechanizmy epigenetyczne, niezwiązane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA. Metylacja promotora PTX3 jest związana ze stężeniem białka w osoczu, a także ze stosunkiem liczbowym neutrofili do limfocytów. Głównie niższa metylacja promotora skutkuje niższymi stężeniami PTX3 w krążeniu u osób z chorobą wieńcową, natomiast hipermetylacja wzmacniacza PTX3 oraz regionu promotora PTX3 wpływa na wyciszanie genu PTX3 w raku.

Opisano dotychczas jeden eksonowy polimorfizm pojedynczego nukleotydu powodujący zmianę aminokwasów Asp-Ala w pozycji 48. Pozostałe opisane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów dotyczą głównie regionów niekodujących genu.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/komórkowe

PTX3 nie występuje w skórze normalnej. Natomiast jako prototypowa rozpuszczalna cząsteczka rozpoznawania wzorców jest wytwarzana szybko, ale – w przeciwieństwie do CRP – lokalnie, w miejscach infekcji i zapalenia. Wytwarzają ją – w odpowiedzi na interleukinę 1β, TNF-α oraz po stymulacji przez lipopolisacharyd (LPS) – zarówno komórki somatyczne, jak i odpornościowe, szczególnie komórki nabłonka płuc, mieloidalne komórki dendrytyczne, hematopoetyczne i zrębowe komórki naczyń krwionośnych, a także makrofagi, monocyty, adipocyty, komórki maziowe, chondrocyty i komórki mięśni gładkich (Tabela 2.8). Neutrofile uwalniają PTX3 po aktywacji, natomiast makrofagi lub komórki śródbłonka syntetyzują i podtrzymują produkcję pentraksyny przez dłuższy czas. Wytwarzanie PTX3 w wymienionych komórkach zachodzi w odpowiedzi na pierwotne lokalne sygnały prozapalne pojawiające się w miejscu zapalenia oraz zaangażowanie receptorów toll-podobnych. Sygnały prozapalne pochodzą z zapalnych cytokin, takich jak TNF-α – JNK, IL-1β (bez IL-6), lipopolisacharydu, ox-LDL oraz w odpowiedzi na

zaangażowanie należącego do rodziny receptorów rozpoznawania wzorców TLR.

PTX3 występuje także w obecności niektórych czynników drobnoustrojowych: 1) bakteryjnych – niektóre bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne; 2) grzybiczych – kropidlak (*Aspergillus fumigatus*) i grzyb dimorficzny (*Paracoccidioides brasiliensis*); 3) wirusowych – wirus cytomegalii (*cytomegalovirus* – CMV) oraz wirusy grypy typu A.

Czynniki stymulujące wytwarzanie PTX3 są wzmacniane przez IL-10 i hamowane przez IL-4, interferon-gamma (*interferon gamma* – IFNy), prostaglandynę E_2 i deksametazon.

Struktura molekularna

W porównaniu z pentraksynami krótkimi, jak CRP oraz SAP, PTX3 wykazuje szereg odmienności, do których należą: niespokrewniona, długa domena na końcu aminowym (N-koniec) sprzężona z domeną pentraksyny na końcu karboksylowym (C-koniec), organizacja genów i lokalizacja na chromosomie, komórkowe miejsca wytwarzania, czynniki indukujące ekspresję, a także specyfika rozpoznawania i wiązania ligandów.

PTX3 jest glikoproteiną złożoną z ośmiu identycznych jednostek strukturalnych (monomerów), z których każda jest zorganizowana w region N-końcowy i domenę C-terminalną. Unikalny region N-końcowy, utworzony przez 178 reszt aminokwasowych (prebiałka), nie wykazuje identyczności sekwencji z żadnym białkiem o znanej strukturze. Region N-końcowy składa się z czterech α-helis połączonych krótkimi pętlami; trzy z nich są prawdopodobnie zorganizowane w zwoje zaangażowane w tworzenie struktur zwiniętej spirali tworzącej supercewkę (strukturę superwtórną) typu *coiled-coil* – w ich skład wchodzą reszty aminokwasowe 78–97, 109–135 i 144–170. Kolejny fragment (α-helisa) regionu N-końcowego, w którego skład wchodzą reszty aminokwasowe 18–54 jest wewnętrznie nieuporządkowany, co wskazuje na strukturalną i funkcjonalną wszechstronność PTX 3.

Natomiast domena C-końcowa, utworzona przez aminokwasy 179–381, wykazuje 57% podobieństwo z pentraksynami krótkimi – CRP i SAP. Domena ta składa się z ośmiu nici wchodzących w skład dwóch antyrównoległych β-harmonijek, przyjmujących topologię β-*jelly roll*, podobną do występujących w lektynach roślin strączkowych. Fragmenty N- i C-końcowy są połączone mostkami dwusiarczkowymi między cysteiną w pozycjach 179 i 357. W domenie C-terminalnej PTX3 występuje pojedyncze miejsce N-glikozylacji, które jest zajęte przez oligosacharydy typu złożonego, zwłaszcza przez fukozylowane i sialowane cukry dwuantenowe oraz – w mniejszym stopniu – przez frakcję glikanów trój- i czteroantenowych. Połączenia N-glikozylowane jest niezbędne do wiązania PTX3 z selektyną, działa hamująco na rolowanie i wynaczynienie leukocytów w ostrym uszkodzeniu płuc i zapaleniu opłucnej.

Trójwymiarowe modele glikozylowanej domeny C-końcowej wykazują, że oligosacharydy PTX3 pozostają w kontakcie z aminokwasami polarnymi oraz zasadowymi na powierzchni białka, głównie poprzez terminalny kwas sialowy; do aminokwasów należą Lys214, Glu252, Lys255, i Arg 332. Kwas sialowy warunkuje powyższe interakcje. Wzór glikozylacji może jednak ulec modyfikacji w zależności od typu komórki oraz czynników indukujących. Niezależnie od charakteru modyfikacji, glikozylacja PTX3 moduluje oddziaływanie pentraksyny ze składowymi dopełniacza C1q oraz z czynnikiem H.

Tabela 2.8. Pochodzenie tkankowe/komórkowe oraz regulacja syntezy pentraksyny 3

Komórki syntetyzujące pentraksynę 3		Regulacja syntezy – modulatory	
struktura/narząd	**komórki**	**pozytywne**	**negatywne**
komórki prezentujące antygen	mieloidalne komórki dendrytyczne	interleukina 1β, interleukina 10, ligandy receptora toll-podobnego (ligand CD40)	interleukina 4, prostaglandyna e_2, interferon gamma, deksametazon, 25-dihydroksywitamia D3
komórki hematopoetyczne	komórki szpiku	pierwotne zapalne cytokiny	
	monocyty/makrofagi	interleukina 1β, lipopolisacharyd, lipoarabinomannan, czynnik martwicy nowotworów – A, receptor toll-podobny	interferon Gamma
płuca	komórki nabłonka	interleukina 1β, czynnik martwicy nowotworów – α; za pośrednictwem kinaz c-jun n-końcowych (jnk)	
nerki	komórki nabłonka	interleukina 17, klaster różnicowania 40 (CD40)	
	komórki mezangium	czynnik martwicy nowotworów – α, immunoglobulina A	
naczynia krwionośne	komórki śródbłonka	interleukina 1β, lipopolisacharyd, utlenione lipoproteiny o małej gęstości (oxLDL)	
	komórki mięśni gładkich	interleukina 1β, lipopolisacharyd, utlenione lipoproteiny o małej gęstości (oxLDL)	
tkanka tłuszczowa	różnicujące się adipocyty	czynnik martwicy nowotworów – α	
błona maziowa torebki stawowej	synowiocyty	czynnik martwicy nowotworów – α	interferon gamma, transformujący czynnik wzrostu beta
komórki nowotworowe		epigenetyczna regulacja ekspresji genów	

Wymienione protomery (monomery) tworzą wydłużony oktamer o masie cząsteczkowej 344 kDa. PTX 3 buduje łącznie 381 reszt aminokwasowych, w tym 17-aminokwasowy peptyd sygnałowy (*17-amino acid signal peptide*). Oktamer, jako główna forma cząsteczki PTX 3 – białka wykazującego złożoną strukturę czwartorzędową, obejmującą dwa tetramery połączone wiązaniami kowalencyjnymi – wiązania wykazuje wysoką aktywność funkcjonalną. Specyficzna struktura czwartorzędowa oraz ugrupowanie glikozydowe PTX3 wpływają na właściwości wiązania ligandu PTX3. W strukturze oktameru PTX3 znajdują się dwa miejsca wiązania angiogenetycznego FGF2, z tym że tetrametry domeny N-końcowej biorą udział w jego rozpoznawaniu i hamowaniu, ale także pośredniczą w wiązaniu PTX3 z kodowanym przez gen *TNFAIP6* białkiem genu 6 indukowanym przez czynnik martwicy nowotworu, znanym również jako stymulowane TNF białko genu 6 (*TNF-stimulated gene 6 protein* – TSG-6), a także z inhibitorem inter-alfa-trypsyny (*inter-α-trypsin inhibitor* – IαI) – białkiem tworzącym pochodzący z surowicy kompleks białka związanego z hialuronianem (*serum-derived hyaluronian-associated protein (SHAP)-hyaluronian (HA) complex* – SHAP-HA), który występuje w wysokim stężeniu w płynie maziowym u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, co wskazuje na jego udział w odpowiedzi zapalnej. Wiązania z wykazanymi czynnikami wskazują, że PTX3 w swojej oktamerycznej strukturze włączony do matryc hialuronianu i jako cząsteczka węzłowa sprzyja sieciowaniu kwasu hialuronowego w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej.

Z kolei interakcja PTX3 ze składnikiem klasycznego szlaku dopełniacza C1q oraz czynnikiem H (FH), jako głównym rozpuszczalnym białkiem regulatorowym szlaku alternatywnego, jest modulowana poprzez glikozylację PTX3. PTX3 zawiera pojedyncze miejsce glikozylacji zajęte przez złożone oligosacharydy, przede wszystkim przez fukozylowane i sialowane glikany. Glikozylacja jest zaangażowana w ukierunkowywanie aktywności biologicznej PTX3, w tym modulację układu dopełniacza oraz osłabienie rekrutacji leukocytów.

Rola biologiczna pentraksyny 3

Czynniki strukturalne PTX3 odpowiadają za szerokie spektrum ligandów omawianej pentraksyny oraz różnorodność jej ról biologicznych na styku odporności wrodzonej – od obrony gospodarza po płodność kobiet, biologię raka, autoimmunizację, regulację angiogenezy oraz naprawę tkanek.

Generalnie w aktywacji humoralnej odpowiedzi wrodzonej uczestniczą receptory komórkowe oraz rozpuszczalne cząsteczki rozpoznające wzorce:

- Receptory komórkowe:
  - receptory toll-podobne (TRL) – stanowią rodzinę białek odgrywających kluczową rolę w odpowiedzi nieswoistej, pośredniczą w rozpoznawaniu zakażenia wirusowego,
  - receptory NOD-podobne (NLR) – wewnątrzkomórkowe i związane z wzorcami molekularnymi,
  - receptory RIG-podobne (RLR) – receptory wewnątrzkomórkowe, pośredniczą w rozpoznawaniu zakażenia wirusowego,
  - receptory zmiatacze (*scavenger receptors* – SR) – receptory komórkowe, głównie na makrofagach, uczestniczą

w wiązaniu się i usuwaniu rozmaitych ligandów;

- Rozpuszczalne cząsteczki rozpoznające wzorce – członkowie rodzin:
  - kolektyny – składające się z dwóch elementów: 1) domeny lektynowej zależnej od wapnia, wiążącej węglowodany (mannoza), co skutkuje aktywacją układu dopełniacza oraz aktywacją nowych proteaz serynowych; 2) „ogonka" zbliżonego budową do kolagenu,
  - fikoliny – lektyny składające się z domen fibrynogenopodobnej oraz kolagenopodobnej – fikoliny (fikolina-1, fikolina – 2 i fikolina – 3), podobnie jak lektyna wiążąca mannozę, kolektyna – 10 i kolektyna – 11 należą do rozpuszczalnych cząsteczek rozpoznających wzorce w szlaku lektynowym dopełniacza,
  - pentraksyny – kluczowy składnik humoralnej części odporności wrodzonej, obejmującej także składniki dopełniacza, kolektyny i fikoliny.

PTX3, podobnie jak CRP, jest wielofunkcyjną rozpuszczalną cząsteczką rozpoznającą wzorce. Działając jako dodatkowy składnik humoralnej części odporności wrodzonej, wykazuje zdolność rozpoznawania drobnoustrojów, działa jako opsonina i promotor fagocytozy, reguluje aktywność dopełniacza oraz – oddziałując z efektorami komórkowymi – wchodzi w interakcję z białkami przeciwdrobnoustrojowymi i wpływa na regulację odpowiedzi zapalnej. Ponadto PTX3 uczestniczy w przebudowie i naprawie tkanek, w rozwoju procesów nowotworowych, a także w płodności kobiet.

Opsonizacja i promocja fagocytozy

W przestrzeni zewnątrzkomórkowej PTX3 opsonizuje obce i własne antygeny oraz przyczynia się do strukturalnej i funkcjonalnej sprawności macierzy zewnątrzkomórkowej.

Opsoniny – które stanowią przede wszystkim przeciwciała oraz składowe dopełniacza, a także niektóre białka, w tym fibrynogen, fibronektyna oraz białko wiążące mannozę – jako elementy odporności nieswoistej przyłączają się do powierzchni patogenu, co ułatwia fagocytozę. PTX3, mając właściwości opsoniczne pentraksyn, może wiązać się z wybranymi drobnoustrojami i wzmacniać aktywność fagocytarną komórek żernych – makrofagów i neutrofili.

W badaniach na modelu zwierzęcym (myszy) wykazano, że niedobór PTX3 jest związany z większą podatnością na zakażenie *A. fumigatus*; opsonizacja PTX3 powoduje bowiem bardziej skuteczne wchłanianie konidiów kropidlaka przez makrofagi pęcherzykowe w płucach. PTX3 oddziałuje bezpośrednio również z zymosanem, jako ligandem występującym na powierzchni ściany komórkowej drobnoustrojów: 1) bakteryjnych: uropatogenna *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*; 2) grzybiczych: *Paracoccidoides brasiliensis*; 3) wirusowych: wirus grypy, cytomegalowirus. W odniesieniu do wymienionych drobnoustrojów PTX3 działa jako opsonina, która – zależenie od receptora Fcy oraz dopełniacza – ułatwia rozpoznanie i fagocytozę patogenów. Za udziałem składowych dopełniacza w omawianym procesie przemawia zniesienie aktywności fagocytarnej zależnej od PTX3, gdy jest stosowana surowica inaktywowana termicznie.

W amplifikacji fagocytozy za pośrednictwem PTX3 biorą udział poszczególne składowe

dopełniacza; jest to jednak udział zróżnicowany. Uczestniczące w alternatywnym szlaku dopełniacza – biorącym główny udział w aktywności profagocytarnej realizowanej przez PTX3 – składowe C3, czynnik B, czynnik H, czynnik D oraz czynnik I promują opsonofagocytarny efekt PTX3. Natomiast brak składowej C1q, jako pierwszego składnika szlaku aktywacji klasycznej dopełniacza, a także składowej C4, zaangażowanej w szlak klasyczny i lektynowy aktywacji dopełniacza, nie wpływa na amplifikacją PTX3.

PTX3 oddziałuje z receptorami FcyR, szczególnie FcyRIII i FcyRIIa. Od receptora FcyRIIa oraz receptora dopełniacza 3 (CR3;CD11b/CD18) zależy aktywność opsoniczna PTX3. W aktywności opsonicznej PTX3 uczestniczą także neutrofile. W ziarnistościach tych krwinek jest magazynowana wstępnie uformowana PTX3, z możliwością natychmiastowego uwolnienia po stymulacji patogenami drobnoustrojowymi.

Regulacja aktywności dopełniacza

Układ dopełniacza (*complement system* – CS) jest to grupa około 40 termolabilnych białek (inaktywacja w temperaturze powyżej 56°C) wchodzących w skład wrodzonej odporności immunologicznej, zabezpieczającej organizm przed cząstkami patologicznymi, w tym drobnoustrojami. Głównie układ uczestniczy w chemotaksji komórek żernych w kierunku lokalizacji procesu zapalnego, opsonizacji i fagocytozie mikroorganizmów, lizie komórek drobnoustrojów, eliminacji uszkodzonych lub zmutowanych komórek gospodarza, inicjacji odpowiedzi zapalnej oraz w hamowaniu precypitacji kompleksów immunologicznych antygen–przeciwciało. Układ dopełniacza może być aktywowany trzema drogami: klasyczną, alternatywną oraz lektynową.

PTX3, podobnie jak CRP i SAP, wykazuje zdolność do wiązania składowej C1q i aktywacji klasycznego szlaku dopełniacza. W wyniku interakcji pentraksyn z cząsteczkami docelowymi i dopełniaczem łącznie, głównie składowymi C1q i C3b, dochodzi do opsonizacji drobnoustrojów lub wewnątrzpochodnych produktów resztkowych. W następstwie wymienione cząsteczki są rozpoznawane przez właściwe receptory neutrofili, makrofagów oraz komórek dendrytycznych. Oddziaływanie PTX3 z opsonizowanymi C3b komórkami apoptotycznymi, z udziałem receptora integryny CD11b/CD18, umożliwia syntezę i wydzielanie immunosupresyjnej IL-10 przez makrofagi, a także skutkuje brakiem wydzielania TGF-β. W konsekwencji opsonizowane komórki apoptotyczne pośredniczą w odpowiedzi przeciwzapalnej oraz w hamowaniu transkrypcji zależnej od NF-kappaB.

W wyniku aktywacji klasycznego szlaku dopełniacza dochodzi do zmiany konformacji składowej C1q, co skutkuje aktywacją przez rozszczepienie proteolityczne esteraz serynowych C1r i C1s w kompleksie C1 (C1qr2s2). Z kolei aktywowana C1s rozszczepia C4 i C2, przez co aktywuje konwertazę C3 C4b2a szlaku klasycznego. Stabilność konwertazy C4b2a jest kontrolowana przez białko wiążące C4b klasycznego inhibitora szlaku – C4bp. Białko wiążące C4bp jest wiązane przez pentraksyny, takie jak CRP, SAP oraz PTX3.

W modulacji szlaku lektynowego dopełniacza uczestniczą specyficzne interakcje PTX3 z fikoliną-1, fikoliną-2 oraz lektyną wiążącą mannan (*mannan binding lectin* – MBL), co zwiększa wrodzone właściwości rozpoznawania

odporności i odkładanie dopełniacza oraz moduluje produkcję IL-8.

Obydwa szlaki aktywacji dopełniacza – klasyczny i lektynowy – mogą aktywować alternatywny szlak dopełniacza; szlak ten może być aktywowany także po kontakcie bezpośrednim z obcą cząsteczką. W tym szlaku po kowalencyjnym wiązaniu C3b z docelową powierzchnią dochodzi do wytworzenia alternatywnej konwertazy C3 (C3bBb). Szlak alternatywny może wzmacniać własną aktywację.

Możliwe jest także oddziaływanie PTX3 z negatywnymi regulatorami dopełniacza. Związana PTX3 zwiększa rekrutację czynnika H (FH) dopełniacza oraz odkładanie iC3b, co modeluje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza oraz zapobiega nadmiernej odpowiedzi zapalnej na uszkodzenie tkanki, a także zwiększa odkładanie cząsteczek opsonicznych. Z czynnikiem H dopełniacza oddziałują obydwie domeny PTX3. Wiązanie się PTX3 z ligandami ułatwia rozpoznanie patogenów, działając jako poprzednik przeciwciał.

W ograniczaniu zapalenia z udziałem dopełniacza uczestniczy również właściwość PTX3 do wiązania się z klasycznym i lektynowym białkiem wiążącym C4b (C4BP) na komórkach apoptotycznych.

Oddziaływanie PTX3 z układem dopełniacza jest jednym z głównych mechanizmów, poprzez które omawiana pentraksyna wywiera funkcję w regulacji reakcji zapalnej oraz usuwaniu martwych komórek. W tym zakresie zasadniczą rolę odgrywa wiązanie PTX3 z C1q poprzez receptor III Fcy, który wiąże się z powierzchnią drobnoustroju.

Będąc modulatorem aktywacji składowej C1q dopełniacza, PTX3 odgrywa rolę regulacyjną w stanach dysmetabolicznych wywołujących stan zapalny, w tym w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym; domena N-końcowa łączy się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 2, który to czynnik, jako prototypowy członek rodziny FGF, moduluje indukowanie złożonego procesu angiogenicznego w komórkach śródbłonka *in vitro* oraz silnej odpowiedzi nowotworzenia naczyń w warunkach *in vivo*. W efekcie PTX3 działa hamująco na unaczynienie i wzrost guzów zależnych od FGF, proliferację komórek mięśni gładkich z udziałem FGF2, hamuje także restenozę tętnic.

Interakcja z białkami przeciwdrobnoustrojowymi

Związana z neutrofilami pierwsza linia obrony jest realizowana w sposób dwojaki: przez wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów w procesie fagocytozy lub w zewnątrzkomórkowym procesie degranulacji białek przeciwdrobnoustrojowych wraz z tworzeniem zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofili (*neutrophil extracellular traps* – NET), składających się ze zmodyfikowanych i stanowiących jednostki strukturalne chromatyny nukleosomów, a także dotychczas zidentyfikowanych 24 wyselekcjonowanych białek. Właściwością NET jest usidlanie i zabijanie drobnoustrojów.

Poza interakcją PTX3 z niektórymi składowymi dopełniacza oraz białkami macierzy zewnątrzkomórkowej omawiana pentraksyna tworzy także kompleksy z niektórymi białkami bakteriobójczymi połączonymi z NET. NET są związanymi z neutrofilami strukturami składającymi się z sieci zewnątrzkomórkowych łańcuchów DNA, wiążących patogenne drobnoustroje. Uwięzione mikroorganizmy są uszkadzane przez zasadowe białka wchodzące w skład chromatyny (histony) oraz niektóre białka związane

z ziarnistościami neutrofili, związane ze szkieletem DNA i wytwarzane przez neutrofile w odrębnym szlaku apoptozy zwanym NETosis. Do bodźców uwalniających NET należą liczne bakterie chorobotwórcze, natomiast do czynników niezbędnych do pośredniczenia w uwalnianiu NET są zaliczane reaktywne formy tlenu generowane przez neutrofilową oksydazę NADPH. Cząsteczki modulujące uwalnianie NET odgrywają rolę w ochronie immunologicznej, chorobach zapalnych i autoimmunologicznych oraz w raku. NET uczestniczą w patogenezie chorób zapalnych i autoimmunologicznych, w tym w kłębuszkowym zapaleniu nerek, przewlekłej chorobie płuc, posocznicy oraz zaburzeniach naczyniowych.

Do białek bakteriobójczych związanych z NET należą azurocidyna 1 (*azurocidin 1* – AZU1) oraz mieloperoksydaza (*myeloperoxidase* – MPO). PTX3 wiąże się – w sposób zależny od wapnia – z AZU1 poprzez N-końcową domenę PTX3. AZU1 stanowiąca białko wiążące heparynę/kationowe białko przeciwdrobnoustrojowe o masie 37 kD, podlega szybkiej mobilizacji z migrujących leukocytów wielojądrzastych. Białko uwalniane z pęcherzyków wydzielniczych granulocytów obojętnochłonnych lub pierwotnych granulek, oddziałuje na układ immunologiczny, głównie jako aktywator monocytów i makrofagów. W następstwie dochodzi do mobilizacji uwalniania cytokin oraz fagocytozy bakterii. AZU1 jako białko o charakterze kationowym i hydrofobowym, poza aktywacją komórek śródbłonka, charakteryzuje się aktywnością mikrobójczą wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, a także *Candida albicans* (*C. albicans*). Spośród białek NET uwalniana jest również heterodimeryczna kalprotektyna przeciwdrobnoustrojowa, stanowiąca główny składnik przeciwgrzybiczy; kalprotektyna jest uwalniana w trakcie infekcji *C. albicans*.

Z kolei aktywność bakteriobójcza wiązania MPO – PTX3 wynika z katalizowania produkcji kwasu podchlorawego (HOCl), w którym procesie uczestniczy nadtlenek wodoru (H_2O_2) oraz jony chlorkowe. HOCl wobec mikroorganizmów wykazuje właściwości toksyczne. Układ utleniający MPO we wrodzonej obronie gospodarza odgrywa jednak raczej rolę pomocniczą, aktywizując się, gdy ekspozycja na patogeny przewyższa możliwości innych mechanizmów obronnych.

PTX3 działa jak silny inhibitor wirusów grypy poprzez wiązanie się z wirusem oraz pośredniczenie w aktywności przeciwwirusowej na drodze hamowania hemaglutynacji, neutralizację zakażeń wirusa oraz hamowanie wirusowej neuraminidazy. PTX3 wiąże się także z ludzkim cytomegalowirusem (*human cytomegalovirus* – HCMV) oraz mysim cytomegalowirusem (*murine cytomegalovirus* – MCMV), co chroni przed nadkażeniem grzybiczym (*Aspergillus*), a w przypadku MCMV wpływa również na zmniejszenie jego wnikania do komórki oraz infekcyjności w odniesieniu zarówno do pierwotnej infekcji, jak i reaktywacji. Wymienione mechanizmy obronne są realizowane poprzez aktywację czynnika regulacyjnego interferonu 3 (*interferon regulatory factor 3* – IRF3) w komórkach dendrytycznych na drodze rozpoznawania wirusa niezależne od TLR9/pierwotna odpowiedź na białko różnicowania szpiku 88 (*myeloyd differentiation primary response 88* – MYD88), będąca białkiem wchodzącym w skład rodziny związanej z receptorem IL-1, kodowanym przez gen *MYD88*, a także poprzez promocję szlaku efektorowego zależnego od interleukiny 12 (IL-12)/IFN-γ.

Wzajemne oddziaływanie PTX3 i NET może odgrywać pewną rolę w ochronie gospodarza przed posocznicą. Ligandami PTX3, wpływającym na ciężkość przebiegu i śmiertelność z powodu posocznicy, są także zewnątrzkomórkowe histony – grupa globularnych białek zawierających reszty argininy i lizyny, co warunkuje ich właściwości zasadowe. Szczególną rolę – związaną z odpornością wrodzoną – wykazuje powiązanie PTX3 z histonem H1. Za pośrednictwem histonów zewnątrzkomórkowych PTX3 uczestniczy w przeciwdziałaniu występującej w posocznicy cytotoksyczności. U chorych z podwyższoną temperaturą ciała monitorowanie stężenia AZU1 w surowicy może być pomocne w identyfikowaniu osób z bezpośrednim ryzykiem rozwoju posocznicy wraz z niewydolnością krążenia.

Rola w stanie zapalnym

U osób zdrowych stężenia PTX3 w surowicy wynoszą około 2 ng/ml. Częściowa ilość PTX3 jest magazynowana w określonych ziarnistościach neutrofili. Pula ta jest przeznaczona na lokalną produkcję pentraksyny w odpowiedzi na rozpoznane drobnoustroje i sygnały zapalne; w fazie ostrego zapalenia uwalniane białko przechodzi do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wzrost stężeń osoczowych PTX3 w chorobach zapalnych wskazuje na jej zasadniczą rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej.

Pentraksyna 3 jest rozpuszczalnym receptorem rozpoznającym wzorce i odgrywającym rolę w odporności na rozmaite patogeny. Białko stanowi składową humoralnej odpowiedzi wrodzonej o działaniu opsonicznym przeciwko wybranym patogenom bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym. PTX3 zostaje uwalniana z ziarnistości neutrofili w odpowiedzi na zagrożenie drobnoustrojami oraz sygnały zapalne, po czym jest częściowo lokalizowana w pozakomórkowych pułapkach neutrofili, utworzonych przez DNA.

Stężenie PTX3 wzrasta w trybie natychmiastowym – do wartości rzędu nanogramów lub nawet mikrogramów w licznych chorobach i stanach patologicznych, zarówno zapalnych, jak i wynikających z wariantów genetycznych dotyczące polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) w genie PTX3, takich jak: rs2305619, 230rs3816527 i rs1840680. Wymienione polimorfizmy mogą mieć wpływ na podatność na choroby i/lub na stężenie PTX3 we krwi (Tabela 2.9). Polimorfizmy genu PTX3, poza związkiem ze stężeniem pentarksyny w surowicy, stanowią czynnik ryzyka rozwoju infekcji, szczególnie pochodzenia grzybiczego u chorych po przeszczepach różnych narządów.

Jako glikoproteina charakteryzująca się obecnością domeny pentaksynowej PTX3 wykazuje wielokierunkową aktywność biologiczną, która wynika z jej zależnej od wapnia zdolności do wiązania z wieloma ligandami poprzez wspólny kod glikanów; w tym mechanizmie zmiany statusu glikozylacji PTX3 stanowią strategię dostrajania aktywności biologicznej omawianej pentraksyny we wrodzonej odporności i stanach zapalnych. Z N-końcowym regionem białka wiążą się czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor 2* – FGF2), białko indukowane TNF-a (TNFAIP6 lub TSG-6), białko różnicowania mieloidu 2 (*myeloid differentiation protein 2* – MD-2), fibryna, IαI oraz konidia kropidlaka *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*).

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że myszy z niedoborem PTX3 są bardziej podatne na apergilozę płuc, do której

Tabela 2.9. Choroby ogólne, w których dochodzi do wzrostu stężenia PTX3 w surowicy

Choroby i stany patologiczne	Uwagi
wstrząs endotoksyczny	wzrost stężenia do setek nanogramów lub nawet mikrogramów na ml
posocznica (sepsa)	
zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	stężenia wysokie
aspergiloza płuc	
inwazyjna aspergiloza w przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych	
gruźlica	
leptospiroza	
choroba meningokokowa	
zakażenie wirusem dengi	
ostry zawał mięśnia sercowego	jedyny niezależny predyktor śmiertelności
miażdżyca tętnic	
udar mózgu	
resuscytacja po zatrzymaniu krążenia	
choroby nerek	korelacja stężenia ptx3 z klinicznymi parametrami nasilenia zakażenia
pacjenci hemodializowani	parametr prognostyczny śmiertelności
chorzy hospitalizowani	parametr prognostyczny śmiertelności
chorzy z nowotworami	marker zapalenia
ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepach hematopoetycznych komórek macierzystych u chorych hematoonkologicznych	wysoki wzrost stężenia PTX3 w surowicy na początku ostrej GvHD – predyktor ciężkości choroby oraz reakcji na terapię
predyktor śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny	związek ze stężeniem pTX3 w surowicy, ciężkością choroby i śmiertelnością
warianty genetyczne PTX3	związek z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek i zapaleniem pęcherza moczowego

rozwoju dochodzi na skutek wzmożonej odpowiedzi leukocytów pomocniczych T typu 2 (Th2) z jednoczesną niską odpowiedzią limfocytów Th1. Wymieniony stan ulega normalizacji (wraz z prawidłową odpowiedzią Th1) po traktowaniu rekombinowaną PTX3. W zapobieganiu zakażeniom *Asperillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz uropatogenna *Escherichia coli* PTX3 wykazuje aktywność opsoniczną, a także wzmaga fagocytozę

przez neutrofile, w drodze zależnej od dopełniacza interakcji z receptorem FcγRIIa. PTX3 ponadto, po rozpoznaniu dwoinki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*), pełni wobec niej funkcję endogennego adiuwanta odpowiedzi humoralnej, w którą są zaangażowane produkowane przez limfocyty B przeciwciała, z regulacyjnym uczestnictwem PTX3 w skomplikowanym układzie różnych komórek, w tym komórek prezentujących antygen, limfocytów Th oraz limfocytów B. W następstwie aktywacji limfocytów B, a także receptorów dopełniacza oraz receptorów toll-podobnych, limfocyty B strefy brzeżnej śledziony wytwarzają immunoglobuliny klasy M (IgM) i G (IgG) ze swoistością wobec antygenów węglowodanowych i lipidowych – w szlaku niezależnym od limfocytów T. W ten sposób PTX3, jako rozpuszczalny receptor rozpoznawania wzorców, łączy humoralną wrodzoną i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, wykorzystując pomocniczo komórki B strefy brzeżnej.

PTX3 uczestniczy także w zapobieganiu uwalniania endogennych czynników zapalnych oraz autoantygenów. Poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego w hamowaniu rekrutacji leukocytów PTX3 pełni funkcję regulatorową w zapaleniu.

Do wzrostu stężenia PTX3 w surowicy dochodzi już po godzinie od zadziałania czynnika uszkadzającego – wcześniej niż należącego również do pentraksyn białka C-reaktywnego, co wskazuje, że PTX3 jest bardzo wrażliwym markerem zapalenia. Poza infekcjami wartości stężenia PTX3 korelują dodatnio z ciężkością chorób układu krążenia, zwłaszcza zawału mięśnia sercowego, niektórych nowotworów oraz chorób autoimmunologicznych.

Niezależnie od aktywacji dopełniacza PTX3 uczestniczy w regulacji odpowiedzi zapalnej poprzez rekrutację komórek zapalnych w miejscach objętych stanem zapalnym, w czym pośredniczy zdolność pentraksyny do interakcji z cząsteczką adhezyjną P-selektyny – poprzez sialowane ugrupowanie N-glikozydowe PTX3. Oddziaływanie PTX3 z P-selektyną zmniejsza rekrutację leukocytów.

Przebudowa i naprawa tkanek

W sytuacji niedoboru PTX3 makrofagi i komórki mezenchymalne wykazują wadliwą okołokomórkową fibrynolizę oraz brak migracji w macierzy fibryny, z zaburzeniami jej przebudowy. W zranieniach skóry dochodzi do aktywacji receptorów TLR oraz IL-1, co indukuje ekspresję PTX3 w makrofagach i komórkach macierzystych, a także zlokalizowanego wokół wymienionych komórek białka tymczasowej macierzy fibryny; w następstwie dochodzi do promocji kierunkowej migracji komórek przebudowujących. PTX3 uwalniana z mezenchymalnych komórek zrębu (*mesenchymal stromal cells* – MSC) szpiku kostnego, poprzez rolę w organizacji i przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, a także w wyniku trójstronnej interakcji pomiędzy PTX3 – poprzez domenę N-końcową – z fibrynogenem/fibryną i plazminogenem w miejscu uszkodzenia tkanki oraz aktywację procesu fibrynolizy, sprzyja degradacji fibryny i uczestniczy w procesach naprawczej przebudowy tkanek i gojeniu ran.

W modelu mysim, w warunkach braku PTX3, wykazano, że nadmierna akumulacja fibryny – w wyniku niedoboru plazminogenu, jako zewnątrzkomórkowej proteazy serynowej zaangażowanej w usuwanie fibryny – i zwiększone odkładanie kolagenu stanowią istotne

mechanizmy, poza uszkodzeniami skóry, także w uszkodzeniach wątroby i płuc. Podobny mechanizm poprzez supresję szlaku IL-6/Stat3 wspiera hamowanie odpowiedzi fibrynogennej prowadzącej do zwłóknienia śródmiąższowego w ostrym uszkodzeniu nerek, które pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów ludzi w krajach rozwiniętych.

W interakcji z dopełniaczem pentraksyna może pełnić funkcję cząsteczki czujnikowej do szybkiego rozpoznawania wzorców na celach, których obecność musi być zlikwidowana przed rozpoczęciem gojenia.

Udział w nowotworach

Na oddziaływanie PTX3 w raku wskazuje rola, jaką w rozwoju nowotworu odgrywa stan zapalny podtrzymywany przez infekcje lub stan zapalny innego pochodzenia.

Podobnie jak większość członków nadrodziny pentraksyn, PTX3 może aktywować szlak sygnałowy PI3K/serynowo-treoninowa kinaza białkowa Akt (*serine-threonine protein kinase* Akt)/kinaza serynowo-treoninowa ssaków, której aktywność jest hamowana przez rapamycynę – ssaczy cel rapamecyny (*mammalian target of rapamycin* – mTOR) – PI3K/AKT/mTOR. Aktywacja szlaku powoduje zakłócenia fizjologicznego cyklu komórkowego. Poza tym PTX3, mając specyficzne receptory, pełni funkcję zewnętrznego onkosupresora wpływającego na regulację związanego z rakiem stanu zapalnego, poprzez rekrutację – łącznie z chemokinami – leukocytów w miejscu uszkodzenia tkanek. Z kolei przy kwaśnym pH PTX3 może oddziaływać z tymczasowymi składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej, co promuje przebudowę struktur zmienionych zapalnie.

PTX3, działając jako zewnętrzny gen onkosupresorowy, hamuje promocję guza za pośrednictwem dopełniacza i makrofagów. PTX3 oddziałuje z niektórymi czynnikami wzrostu fibroblastów, takimi jak czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF2) oraz czynnik wzrostu fibroblastów 8b (FGF8b), co hamuje zależną od tych czynników odpowiedź angiogeniczną i – w konsekwencji – wzrost guza. Niedobór PTX3 prowadzi do zwiększonej podatności na indukowaną chemicznie karcynogenezę nabłonkową i mezenchymalną. Guzy z niedoborem PTX3 wykazują nasilony stan zapalny związany z samym guzem, a także z aktywacją dopełniacza, które to zaburzenia charakteryzują się zwiększoną infiltracją makrofagów, produkcją cytokin prozapalnych, odkładaniem składowych C3 i C5a dopełniacza oraz wzmożoną angiogenezą. Niedobór PTX3 jest także związany ze zwiększonym uszkodzeniem DNA, wynikającym ze zwiększonych mutacji genu Trp53 kodującego białko p53 guza – czynnika transkrypcyjnego o charakterze supresora nowotworowego.

W badaniach na modelu zwierzęcym (myszy ptx-/-) wykazano, że niedobór PTX3 sprzyja podatności na karcynogenezę mezenchymalną i nabłonkową indukowaną 3-metylocholantrenem (3-MCA) oraz 7,12-dimetylobenz[α]antracenem/kwasem tereftalowym (DMBA/TPA). W zaostrzeniach stanu zapalnego w warunkach niedoboru PTX3 dochodzi do zwiększenia liczby związanych z nowotworem makrofagów i podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych. W konsekwencji dochodzi do stymulacji angiogenezy i odkładania składowej dopełniacza C3. Powstająca niestabilność genetyczna zwiększa oksydacyjne uszkodzenia DNA.

U ludzi polimorfizmy genu PTX3 wpływają na stężenie białka w krążeniu oraz ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego u osób

zakażonych wirusem zakażenia wątroby typu C, stanowiącego główną przyczynę marskości wątroby i wspomnianego typu raka. Poza tym ekspresja PTX3 jest zwiększona w raku płuc, raku prostaty, raku piersi z przerzutami do kości oraz tłuszczakomięsaku śluzowatym.

W niektórych przypadkach PTX3 odgrywa jednak rolę pronowotworową, między innymi poprzez promowanie migracji oraz inwazji komórek nowotworowych – takie efekty obserwowano w związanych z aktywacją genu PTX3 w indukowanych przez nadekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) przerzutach w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi, a także poprzez promowanie rekrutacji makrofagów, co przyczynia się do zapalenia związanego z rakiem żołądka.

W postępowaniu klinicznym PTX3 może być wykorzystywana jako ogólnoustrojowy lub miejscowy marker związany z rakiem zapalenia. Nadekspresję omawianej pentraksyny obserwowano głównie w takich nowotworach, jak rak płuc, rak trzustki, rak z komórek wątroby oraz glejak.

Rola PTX3 w płodności kobiet

PTX3 wpływa także na płodność kobiet. Poprzez oddziaływanie na białko TSG-6, należące do rodziny białek wiążących hialuronian, PTX3 – wytwarzana przez komórki wzgórka jajonośnego pod kontrolą związanych z owulacją hormonów (folikulotropina, gonadotropina kosmówkowa) – odgrywa kluczową rolę w organizacji bogatej w hialuronian macierzy zewnątrzkomórkowej kompleksu oocyt-wzgórek jajonośny (*cumulus oophorus* – CO) w przedowulacyjnych pęcherzykach jajnikowych, wpływając na ich dojrzewanie i zdolność do zapłodnienia *in vivo*. Rola PTX3 we wzgórku jajonośnym leży w unikalnej N-końcowej sekwencji protomeru pentraksyny.

Stężenie PTX3 w krążeniu u matki w czasie ciąży wzrasta nieznacznie, natomiast wyższe stężenia surowicze i tkankowe omawianej pentraksyny matczynej mogą występować w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym (*preeclampsia*), będącym konsekwencją typowych dla tego typu ciąży dysfunkcji śródbłonka oraz nadmiernej reakcji zapalnej matki na ciążę. Z kolei wyższe stężenie PTX3 w surowicy oraz wydzielinie z pochwy może także występować w ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem.

Zakończenie

PTX3 ma dwojakie znaczenie kliniczne: jako element diagnostyczny w odniesieniu do wielu wyszczególnionych wyżej stanów chorobowych, a także – lub łącznie – jako element terapeutyczny.

Pomiary stężenia PTX3 w stanach ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej mogą być przydatne w ocenie ryzyka rozwoju choroby. Potencjał terapeutyczny PTX3 odnosi się głównie do czynników zakaźnych, m.in. takich jak *Aspergillus fumigatus* i *Pseudomonas aeruginosa*. W procesach leczniczych PTX3 może wykazywać aktywność addytywną lub synergistyczną z konwencjonalnymi terapeutykami przeciwdrobnoustrojowymi.

Pentraksyna 4

Struktura pentraksyny 4

Pentraksyna 4 (*pentraxin 4* – PTX4) jest nowo zidentyfikowanym i odrębnym członkiem nadrodziny pentraksyn. Należy do pentraksyn długich, chociaż charakteryzuje się unikalnym

wzorcem ekspresji mRNA. W przeciwieństwie do pentraksyn neuronalnych pentraksyna 4 wykazuje niską ekspresję w tkance mózgowej. Z kolei względem CRP i SAP – mimo podobnej ekspresji w wątrobie – nie wykazuje cech ostrej fazy. Dalszą unikalną cechą omawianej pentraksyny jest jej wzmożona ekspresja w zrębie grasicy oraz w śledzionie. W rozwoju ewolucyjnym PTX4 jest zachowana od ssaków do kręgowców niższych.

Podłoże genetyczne pentraksyny 4

Gen PTX4 jest zlokalizowany na chromosomie 16p13.3 i składa się z trzech eksonów.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/komórkowe pentraksyny 4

Pentraksyna 4 wykazuje wzmożoną ekspresję w zrębie w grasicy oraz w śledzionie, wątrobie i jelicie cienkim. Natomiast ekspresja PTX4 w tkance mózgowej jest niska.

Struktura molekularna pentraksyny 4

Sekwencja białka PTX4 wykazuje wysoką homologię z pentraksynami krótkimi, co wskazuje na rolę omawianej pentraksyny w odporności wrodzonej lub progresji nowotworu.

Rola biologiczna pentraksyny 4

Rola biologiczna PTX4 jest mało poznana. Przede wszystkim nie ma dowodów na jej funkcje w odporności lub udział w procesie nowotworowym.

Charakterystykę zbiorczą PTX3 i PTX4 przedstawiono w Tabeli 2.10.

Apeksyna

Apeksyna (*Apexin*) została zidentyfikowana po pentraksynie 3. Występuje u świnki morskiej.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/komórkoweapeksyny

Apeksyna jest syntetyzowana w jądrach samców świnek morskich i jest zlokalizowana wewnątrzkomórkowo – występuje bowiem w macierzy akrosomów dojrzałych plemników – ciele szczytowym zlokalizowanym w przedniej części główki plemnika, zawierającym regulowaną ziarnistość wydzielniczą plemnika. Apeksyna wykazuje ekspresję w jądrach.

Struktura molekularna apeksyny

Apeksyna jest białkiem oligomerycznym o cząsteczce zbudowanej z podjednostek o masie 50 kDa, które są połączone mostkami dwusiarczkowymi. Domena C-końcowa apeksyny jest spokrewniona z pozostałymi pentraksynami; wykazuje 88% homologii z pentraksyną neuronalną 2. Natomiast domena N-końcowa nie wykazuje homologii z innymi białkami, szczególnie z CRP i SAP. W porównaniu z większością pentraksyn w surowicy, składających się z 200 do 250 reszt aminokwasowych, cząsteczka apeksyny jest większa – składa się z 425 reszt aminokwasowych.

Rola biologiczna apeksyny

Apeksyna, jako pentraksyna akrosomalna, współdziała z białkiem receptorowym dopełniacza nasienia samców świnki morskiej, które uczestniczy w fuzji plemników z błoną komórki jajowej. Z kolei wytwarzane w akrosomie enzymy hydrolityczne umożliwiają wniknięcie plemnika do komórki jajowej.

Pentraksyny neuronalne

Pentraksyny neuronalne (*neuronal pentraxins* – NPTXs lub NP) są długimi pentraksynami związanymi z ośrodkowym układem

Tabela 2.10. Charakterystyka zbiorcza pentraksyn długich: pentraksyny 3 (PTX3) i pentraksyny 4 (PTX4)

Porównywane parametry		PTX3	PTX4
podłoże genetyczne	gen	*PTX3*	*PTX4*
	lokalizacja genomowa	3q25.32	16p13.3
	sekwencja genu	5'UTR sekwencja liderowa 68 bp, 3"UTR sekwencja przyczepna 650 bp	-
białko	nazwa	PTX3	PTX4
	szlaki sygnałowe	Akt/ NF-kB	-
		JNK	-
		IL-6/STAT3	-
		PI3K	-
	główna ekspresja tkankowa	monocyty/makrofagi, fibroblasty, komórki nabłonkowe, mieloidalne komórki dendrytyczne, hematopoetyczne i zrębowe komórki naczyń krwionośnych, adipocyty, komórki maziowe, chondrocyty, komórki mięśni gładkich	grasica, śledziona, wątroba, jelito cienkie
	czynniki stymulujące ekspresję	TNF-α, IL-1β, ox-LDL, receptory toll-podobne, czynniki drobnoustrojowe	-
	rola biologiczna	opsonizacja i promocja fagocytozy regulacja aktywności dopełniacza interakcja z białkami przeciwdrobnoustrojowymi rola w stanie zapalnym przebudowa i naprawa tkanek udział w nowotworach rola w płodności kobiet	-

nerwowym (Tabela 2.11). NPTXs są wyrażane w obszarach mózgu, głównie zmienionych patologiami neurodegeneracyjnymi skutkującymi upośledzeniem funkcji poznawczych, ponadto są zaangażowane w procesach odpornościowych; uczestniczą w stanach zapalnych układu nerwowego. Miarodajne badanie dotyczy mierzenia stężenia omawianych pentraksyn w płynie mózgowo-rdzeniowym.

NPTXs stanowią rodzinę zewnątrzkomórkowych białek szkieletowych wykazujących cechy biomarkerów dysfunkcji synaptycznych w neurodegeneracji. Na drodze rekrutacji receptorów postsynaptycznych białka należące do rodziny NPTXs – poza innymi białkami neuronalnymi, takimi jak regulująca uwalnianie neuroprzekaźników α-synukleina, wiążąca kalmodulinę neurogranina, białko związane z synaptosomami, 25 kDa (SNAP-25), stanowiące główny motyw wiążący wapń białko synaptotagmina-1, stanowiąca substrat neuronalnej kinazy białkowej C neuromodulina (GAP43), wysoce

Tabela 2.11. Rola pentraksyn neuronalnych w ośrodkowym układzie nerwowym

Pentraksyny neuronalne	
Cechy	Oddziaływanie fizjologiczne i patologiczne
rozwój ośrodkowego układu nerwowego	indukcja neuronalna z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych
	różnicowanie neuronów
	synaptogeneza i rozwój specjalizacji postsynaptycznych
	plastyczność synaps
	bariera krew-mózg
nieprawidłowa ekspresja	przedwczesne dojrzewanie centralne
	depresja i lęk
	zaburzenia nastroju w dzieciństwie
	choroba afektywna dwubiegunowa
	schizofrenia
związek z chorobami neurodegeneracyjnymi	choroba Parkinsona
	choroba Alzheimera

homologiczna do α-synukleiny β-synukleina, a także występująca presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynnych glikoproteina pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A) – są zaangażowane w plastyczność synaptyczną dotyczącą zespołu synaps pobudzających, w którym pośredniczy kwas α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowy (*α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* – AMPA).

Receptory AMPA (AMPAR) są heterotetramerycznymi kanałami kationowymi, w których skład wchodzą połączone cztery podjednostki GluR1 – GluR4 (GluRA-D). AMPAR pełnią kluczową funkcję jako jonotropowe receptory glutaminianu w centralnym układzie nerwowym, a ich transport jest powiązany z różnymi procesami, w tym z plastycznością synaptyczną i szybką transmisją pobudzającą w mózgu. Za przemieszczanie się AMPAR są odpowiedzialne specyficzne interakcje podjednostek wewnątrzkomórkowych domen C-końcowych (*C-terminal domains*) z innymi białkami. Dostarczenie AMPAR do błony postsynaptycznej prowadzi do długotrwałego wzmocnienia (*long-term potentiaton*), natomiast usunięcie – do długotrwałej depresji (*long-term depression*). Regulacja aktywności synaptycznej omawianych receptorów jest zależna od układu podjednostek GluR1 – GluR4; kierowanie składowej GluR1 do synapsy wzmacnia transmisję.

Do NPTXs należą pentraksyna neuronalna 1, pentraksyna neuronalna 2 oraz neuronalny receptor pentraksyny; dwie pierwsze są wydzielanymi glikoproteinami, natomiast neuronalny receptor pentraksyny jest białkiem transbłonowym.

Charakterystykę zbiorczą pentraksyn neuronalnych przedstawiono w Tabeli 2.12.

Pentraksyna neuronalna 1

Pentraksyna neuronalna 1 (*neuronal pentraxins 1* – NPTX1 lub NP1) jest glikoproteiną o charakterze kompleksu wielopodjednostkowego (multimerycznego) i masie 47 kDa.

Podłoże genetyczne

Białko koduje gen *NPTX1* zmapowany w *locus* chromosomu 17q25.3. Sekwencja klonów cDNA genu jest złożona z 150 bp, eksonu kodującego region 5' niepodlegający translacji (*5' untraslated region* – 5'UTR) o długości 1,3 kb, eksonu kodującego region 3' niepodlegający translacji (*3' untraslated region* – 3'UTR) – 3,6 kb oraz czterech sekwencji niekodujących (intronów), rozdzielających kodujące eksony.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/komórkowe

Pentraksyna neuronalna 1, preferencyjnie wytwarzana w mózgu, występuje także w siatkówce i ciele szklistym, nadnerczach, odbytnicy i jądrach. W ludzkim mózgu NPTX1 występuje przede wszystkim w korze mózgowej (hipokamp), móżdżku i ciele migdałowatym.

W lokalizacji komórkowej NPTX1 jest wyrażana w neuronach, została wykryta także w ciałach komórek neuronalnych, korze śródwęchowej (*entorhinal cortex*) oraz komórkach glejowych.

Podobnie jak neuronalny receptor pentraksyny NPTX1 jest wyrażana głównie w neuronach pobudzonych, w których obydwie pentraksyny są zaangażowane w funkcję receptorów glutaminergicznych typu AMPA w synapsie. NPTX1 jest wydzielana presynaptycznie pod wpływem indukcji przez oligomery amyloidu-β (Aβ), co indukuje specyficzne zmiany w sygnalizacji neuronalnej, prowadzące do fosforylacji i agregacji występującego prawie wyłącznie w komórkach nerwowych, związanego z mikrotubulami białka tau (*microtubule associated protein tau* – MAPT).

NPTX1 uczestniczy w deficytach synaptycznych i mitochondrialnych, ujemnie reguluje funkcję mitochondriów, transport i aktywację kaspaz na drodze ścieżki apoptozy, także ujemnie reguluje gęstość synaps pobudzających i jest zaangażowana w internalizację receptora glutaminianu.

Struktura molekularna i funkcja biologiczna

Pentraksyna neuronalna 1 zawiera trzy główne domeny: miejsce wiązania liganda i wapnia, domenę pentraksyny oraz miejsce glikozylacji związane z asparaginą (Asn). NPTX1 uczestniczy w licznych szlakach (ścieżkach) sygnałowych jak poniższe.

- Substrat 1 fosforylowanego receptora insuliny (*phosphorylated insulin receptor substrate 1* – p-IRS-1)/kinaza 3-fosfoinozytydu (*phosphoinositide-3 kinase* – PI3K)/serynowo-treoninowa kinaza białkowa Akt (*serine-threonine protein kinase* Akt – AKT). Sygnał szlaku IRS-1/PIK3K/AKT jest zaangażowany w regulację zaburzeń metabolicznych glikolipidów w kierunku łagodzenia hiperglikemii.
- Kinazy c-Jun N-końcowa (JNK) i pełniąca funkcję głównego mediatora sygnalizacji kinazy syntazy glikogenu 3 (*glycogen synthase kinase 3* – GSK3).
- Sygnalizacja E2F-Rb. Uwolnienie czynnika E2F z kompleksu E2F – białko Rb

Tabela 2.12. Charakterystyka zbiorcza pentraksyn neuronalnych: pentraksyny neuronalnej 1 (NPTX1), pentraksyny neuronalnej 2 (NPTX2) i neuronalnego receptora pentraksyny (NPTXR)

Porównywane parametry		NPTX1	NPTX2	NPTXR
podłoże genetyczne	gen	*NPTX1*	*NPTX2*	*NPTXR*
	lokalizacja genomowa	17q25.3	7q22.1	22q13.1
	sekwencja genu	150 bp 5'UTR, region kodujący 1,3 kb (5 eksonów i 4 introny, 3,6 kb 3'UTR	Region kodujący 1,3 kb (5 egzonów i 4 introny), 1,2 kb 3'UTR	Region kodujący 1,5 kb (5 egzonów i 4 introny), 3,9 kb 3'UTR
białko	nazwa	NPTX1, NP1	NPTX2, NP2	NPTXR, NPR
	wielkość	47 kDa	47 kDa	53 kDa
	sekwencja	432 AA	431 AA	500 AA
	rodzaj	glikoproteina wydzielana	glikoproteina wydzielana	transmembranowe typu II
	domeny (struktura molekularna cząsteczki)	sygnał peptydowy (1-22 AA) dwa regiony o niskiej złożoności (98-108, 129-140 AA) domena pentraksyny (222-428 AA)	sygnał peptydowy (1-22 AA) motyw cewki zwojowej (121-199 AA) region o niskiej złożoności (96-109 AA) domena pentraksyny (219-424 AA)	domena wewnątrzkomórkowa (1-7 AA) domena przezbłonowa (7-29 AA) regiony o niskiej złożoności (38-52, 58-90, 106-118, 218-228 AA) motywy zwojów (188--214, 248-286 AA) domena pentraksyny (288–494 AA)
	szlaki sygnałowe	IRS-1/PI3K/Akt	NPTX2-PTEN-NF-κB	aktywacja szlaków sygnałowych przez wiązanie ze swoistymi ligandami (taipoksyna, TCBP49, NPTX1, NPTX2)
		JNK i GSK3		
		Rb/E2F		
		Nodal i BMP		
		HIF-1		
	główna ekspresja tkankowa	mózg, siatkówka, ciało szkliste, nadnercza, odbytnica, jądra	mózg, jądra, gruczoł krokowy, trzustka, ciało szkliste, okrężnica, przysadka, nadnercza, serce, mięśnie szkieletowe	mózg, nadnercza, odbytnica, limfocyty T pomocnicze

(E2F-Rb) uruchamia transkrypcję genów białek fazy S cyklu komórkowego, w tym cykliny A i cykliny E, a także stymuluje proliferacje komórki. Z kolei NP1 hamuje ekspresję cykliny A2, co hamuje rozwój komórek raka okrężnicy.

- Nodal i BMP. NPTX1 ulega regulacji w górę podczas indukcji neuronalnej z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (*human pluripotent stem cells* – hPSCs), co inicjuje lub redukuje zaangażowanie linii neuronalnej. We wczesnych embrionach sygnalizacja Nodala – jako członka nadrodziny transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor-beta* – TGF-β) – uczestniczy w różnych zdarzeniach krytycznych dla wczesnego rozwoju zarodka, w tym w układaniu listków zarodkowych endodermalnego, mezodermalnego i ektodermalnego. W tych procesach NP1 – poprzez wiązanie kofaktora receptora Nodal NPTX1 – moduluje sygnalizację Nodal, a także zasadowego białka mieliny (*myelin basic protein* – MBP).
- Czynnik indukowany niedotleniem 1 (*hypoxia-inducible factor 1* – HIF-1). HIF-1 należy do czynników transkrypcyjnych reagujących na niedobór środowiskowy dostępnego tlenu lub niedotlenienie komórek.
- Pentraksyna 1, jako jedyna spośród wszystkich pentraksyn neuronalnych, może ulegać akumulacji w mitochondriach, wywołując ich dysfunkcję na drodze interakcji z wywodzącymi się z mitochondriów szlakami sprzyjającymi śmierci komórki. Z kolei upośledzenie translokacji NPTX1 do mitochondriów przez kompleks NPTX1 w pierwotnych hodowlach korowych zmniejsza niedokrwienną śmierć neuronów. Zatem hamowanie ekspresji omawianej NPTX1 stanowi obiecującą strategię zapobiegania uszkodzeń mózgu, zwłaszcza niedojrzałego, wynikających z niedotlenienia spowodowanego niedokrwieniem. Ponadto NP1 może uczestniczyć w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona.

Stężenie surowiczej pentraksyny neuronalnej 1

Stężenie NPTX1 w osoczu jest podwyższone u osób w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*mild cognitive impairment* – MCI) oraz u nosicieli allelu ε4 genu *APOE* (*APOE4*) we wczesnym stadium choroby Alzheimera. U tych chorych NPTX1 może reprezentować potencjalny biomarker osocza, wskazujący na zmiany synaptyczne. NPTX1 wykazuje też wzmożoną ekspresję u chorych z grasiczakiem (*thymoma*), u których ma wartość diagnostyczną.

Pentraksyna neuronalna 2

Pentraksyna neuronalna 2 (*neuronal pentraxins* – NPTX2 lub NP2) jest znana również jako pentraksyna regulowana przez aktywność neuronalną (*neuronal activity-regulated pentraxin* – Narp). Podobnie jak NPTX1, NPTX2 istnieje jako kompleks wielopodjednostkowy, w którym wzajemny stosunek składowych jest dynamicznie zależny od aktywności neuronalnej.

Podłoże genetyczne

Białko koduje ludzki gen *NPTX2*, który ma długość 11 kb i jest zmapowany jako 7q22.1. Sekwencja klonów cDNA genu jest złożona z eksonu kodującego 5'UTR o długości 1,3 kb, eksonu 3'UTR – 1,2 kb oraz czterech sekwencji niekodujących (intronów), rozdzielających

kodujące eksony. Gen *NPTX2* odgrywa kluczową rolę w kierowaniu plastycznością synaptyczną.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/komórkowe

W przeciwieństwie do NPTX1 i NPTXR, NPTX2 jest wyrażana najszerzej, szczególnie w mózgu. W mózgu NPTX2 jest wyrażana głównie w komórkach przedniego płata przysadki mózgowej oraz w neuronach kory mózgowej, poza tym w hipokampie i zakręcie zębatym (*dentale gyrus*), móżdżku, a także wchodzącej w skład nadwzgórza uzdeczki (*habenula*) przyśrodkowej. Poza neuronami mózgu ekspresja NPTX2 jest wyrażana w różnych narządach i tkankach, takich jak wątroba, trzustka, jelito grube, serce, gruczoły dokrewne (przysadka mózgowa i nadnercza), gruczoł krokowy, jadra i mięśnie szkieletowe.

Ekspresję mRNA NPTX2 zidentyfikowano w warstwie komórek – szczególnie w aksonach – zwojowych siatkówki (*retinal gamglion cell*), a także w wątrobie, nerkach i jądrach.

Struktura molekularna i funkcja biologiczna pentraksyny neuronalnej 2

NPTX2 jest glikoproteiną o składzie 431 reszt aminokwasowych oraz masie około 47 kDa i zawiera zarówno domenę N-końcową, jak i C-końcową. Białko NPTX2 wykazuje 54% homologię sekwencji aminokwasowej z NPTX1, a także 69% homologię z NPTX1 szczurzym na końcu karboksylowym oraz 88% homologię z apeksyną. NPTX2 wiąże się z innymi ligandami w sposób zależny od wapnia, poza tym wraz z wariantami może tworzyć cykliczną strukturę pentameru.

NPTX2 – za pośrednictwem AMPA – wykazuje konsekwentny związek pobudzający synaptogenezę, co wynika z preferencyjnej kolokalizacji NPTX2 z GluR1 w synapsach pobudzających, a także indukowanego przez NPTX2 tworzenia skupisk GluR1, GluR2 i GluR3 w transferowanych komórkach HEK293 – swoistej linii komórek uzyskiwanych z ludzkich embrionalnych komórek nerki. Omawiana pentraksyna uczestniczy w szlakach (ścieżkach) sygnałowych:

- NPTX2-PTEN-NF-κB – Pentraksyna 2, jako cząsteczka uczestnicząca w metylacji, jest inhibitorem wzrostu komórek poprzez antagonizowanie szlaku NF-κB na drodze aktywacji p53 – PTEN (białko-czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresora nowotworowego – kodowany przez gen *PTEN* homolog fosfatazy i tensyny (PTEN), co wykazuje związek z glejakiem (*glioblastoma*);
- Wnt/β-catenina – NPTX2 poprzez aktywację szlaku sygnałowego Wnt/β-catenina promuje proliferację i przerzuty w raku jelita grubego (*colorectal carcinoma*).

Neuronalny receptor pentraksyny

Neuronalny receptor pentraksyny (*neuronal pentraxin receptor* – NPTXR lub NPR) jest transbłonowym białkiem typu II, zaangażowanym w funkcję receptorów AMPA w synapsie.

Podłoże genetyczne

Gen *NPR* (*NPTXR*) jest zmapowany na chromosomie 22q13.1. Sekwencja klonów cDNA, jako najdłuższa w grupie pentraksyn, zawiera ekson kodujący 3'UTR o długości 3,9 kb, a także otwartą ramkę odczytu o długości 1,5 kb.

Pochodzenie (ekspresja) tkankowe/ komórkowe

NPTXR jest wyrażany głównie w tkance mózgowej – w cytoplazmie i synapsach neuronów kory mózgowej i hipokampa. Poza mózgiem NPTXR jest zlokalizowany w nadnerczach, odbytnicy oraz limfocytach T pomocniczych.

Struktura molekularna i funkcja biologiczna

Neuronalny receptor pentraksyny jest złożony z 500 aminokwasów o łącznej masie około 53 kDa. NPTXR składa się z dwóch głównych domen – domeny związanej z pentraksyną oraz nadrodziny domeny glukanazy. Jako jedyny członek rodziny pentraksyn NPTXR jest związany z komórką poprzez domenę transbłonową. NPTXR wiąże się ze swoistymi ligandami, co aktywuje dalsze przekazywanie rozmaitych sygnałów. Do ligandów należą taipoksyna (myo- i neurotoksyna), związane z taipoksyną białko wiążące wapń (*taipoxin-associated calcium-binding protein 49* – TCBP49), NPYX1 i NPTX2. NPTXR wykazuje 49% homologię aminokwasów z NPTX1 oraz 48% – z NPTX2. Podobnie jak NPTX1 i NPTX2, NPTXR wiąże się z receptorami glutaminianu typu AMPA (AMPAR) i wzmaga synaptogenezę wraz z leżącą u podstaw uczenia się i pamięci plastycznością synaptyczną. Z kolei w przeciwieństwie do pozostałych pentraksyn neuronalnych NPTXR ma N-końcową domenę transbłonową oraz krótką (około 7 aminokwasów) sekwencję wewnątrzkomórkową. NPTXR ulega regulowanemu rozszczepieniu przez enzym konwertujący alfa czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor-alpha converting enzyme* – TACE), który jest aktywowany przez receptory metabotropowe glutaminianu (*metabotropic glutamate receptors* – mGluR) grup 1 i 5 (mGluR1/5) w neuronach. Zewnątrzkomórkowa proteaza TACE, jako metaloproteinaza macierzy (*matrix metalloproteases* – MMP), prowadzi do uwolnienia rozpuszczalnej postaci NPTXR. Ponadto MMP jest zaangażowana w migrację neuronalnych komórek prekursorowych, adhezję komórek nerwowych, kierowanie aksonami oraz przebudowę połączeń neuronalnych.

Uważa się, że NPTXR, NPTX1, NPTX2 oraz TCBP49 uczestniczą w szlaku odpowiedzialnym za transport taipoksyny do synaps, co może sprzyjać usuwaniu resztek synaptycznych.

Białko NPTXR w płynie mózgowo-rdzeniowym, jako specyficzne dla mózgu, jest potencjalnym biomarkerem progresji choroby Alzheimera, jest też użyteczne w monitorowaniu procesu leczenia choroby.

Piśmiennictwo

Pentraksyny

1. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., Barbagallo M., Magrini E., Garlanda C. i wsp.: *The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodeling*. J Hepatol. 2016, 64(6), 1416–1427.
2. Breviario F., d'Aniello E.M., Golay J., Peri G., Bottazzi B., Bairoch A. i wsp.: *Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component*. J Biol Chem. 1992, 267(31), 22190–22197.

3. Chapman G., Shanmugalingam U., Smith P.D.: *The role of neuronal pentraxin 2 (NP2) in regulating glutamatergic signaling and neuropathology*. Front Cell Neurosci. 2020, 13: 575. doi: 10.3389/fncel.2019.00575.
4. Chodkowski A., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J.: *Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018*. Clin Diabetol. 2018, 7(4), 203–206.
5. Daigo K., Inforzato A., Barajon I., Garlanda C., Bottazzi B., Meri S. i wsp.: *Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity*. Immunol Rev. 2016, 274(1), 202–217.
6. Deban L., Bottazzi B., Garlanda C., de la Torre Y.M., Mantovani A.: *Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation*. Biofactors. 2009, 35(2), 138–145. doi: 10.1002/biof.21.
7. Dodds D.C., Omeis I.A., Cushman S.J., Helms J.A., Perin M.S.: *Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membranę pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49*. J Biol Chem. 1997, 272(34), 21488–21494.
8. Doni A., Michela M., Bottazzi B., Peri G., Valentino S., Polentarutti N. i wsp.: *Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma*. J Leukoc Biol. 2006, 79(4), 797–802.
9. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX 3, a human pattern recognition melecule, in innate immunity, tissue reoair and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
10. Górka-Dynysiewicz J., Zuwała-Jagiełło J.: *Pentraksyna 3 i jej rola w odbudowie tkanek*. Farmacja Polska. 2020, 76(2), 65–72.
11. Han B., Mura M., Andrade C.F., Okutani D., Lodyga M., dos Santos C.C. i wsp.: *TNFalpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK*. J Immunol. 2005, 175(12), 8303–8311.
12. Hsu Y.C., Perin M.S.: *Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization*. Genomics. 1995, 28(2), 220–227.
13. Lu J., Marjon K.D., Mold C., Du Clos T.W., Sun P.D.: *Pentraxins and Fc receptors*. Immunol Rev. 2012, 250(1), 230–238.
14. Martinez de la Torre Y., Fabbri M., Jaillon S., Bastone A., Nebuloni M., Vecchi A. i wsp.: *Evolution of the pentraxin family: The new entry PTX4*. J Immunol. 2010, 184(9), 5055–5064.
15. Pepys M.B.: *The pentraxins 1975-2018: Serendipity, diagnostics and drugs*. Front Immunol. 2018. 9: 2382. doi: 10.3389/fimmu.2018.02382.
16. Reid M.S., Blober C.P.: *Apexin, an acrosomal pentaxin*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32615–32620.
17. Ridker P.M.: *From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection*. Circ Res. 2016, 18(1), 145–156.
18. Vilahur G., Badimon L.: *Biological actions of pentraxins*. Vascul Pharmacol. 2015, 73, 38–44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.

19. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11: 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.

Białko C-reaktywne

1. Agrawal A., Bhattacharya S.: *Binding property of rat and Limulus C-reactive protein (CRP) to mercury*. Experientia. 1989, 45(6), 567–570.
2. Agrawal A., Gang T.B., Rusinol A.E.: *Recognition functions of pentametric C-reactive protein in cardiovascular disease*. Mediators Inflamm. 2014, 319215. doi: 10.1155/2014/319215.
3. Agrawal A., Samols D., Kushner I.: *Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBPbeta to the promoter*. Mol Immunol. 2003, 40(6), 373–380.
4. Agrawal A., Shire A.K., Greenhough T.J., Volanakis J.E.: *Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein*. J Immunol. 2001, 166(6), 3998–4004.
5. Agrawal A., Volanakis J.E.: *Probing the C1q-binding site on human C-reactive protein by site-directed mutagenesis*. J Immunol. 1994, 152(11), 5404–5410.
6. Allin K.H., Nordestgaard B.: *Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer*. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011, 48(4), 155–170.
7. Alnaas A.A., Moon C.L., Alton M., Reed S.M., Knowles M.K.: *Conformation changes in C-reactive protein affect binding to curved membranes in a lipid bolayer model of the apoptotic cell surface*. J Phys Chem B. 2017, 121(12), 2631– 2639.
8. Anderson R.: *Manipulation of cell Surface macromolecules by flaviviruses*. Adv Virus Res. 2003, 59, 229–74. doi: 10.1016/s0065-3527(03)59007-8.
9. Ansar W., Mukhopadhyay S., Habit S.K.H., Basu S., Saha B., Sen A.K. i wsp.: *Disease-associated glucosylated molecular variants of human C-reactive protein activate complement-mediated hemolysis of erythrocytes in tuberculosis and Indian visceral leishmaniasis*. Glycoconj J. 2009, 26(9), 1151–1169.
10. Antonelli M., Kushner I.: *It's time to redefine inflammation*. FASEB J. 2017, 31(5), 1787–1791.
11. Aoki M., Fujishita T.: *Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis*. Curr Top Microbiol Immunol. 2017, 407, 153–189. doi: 10.1007/82_2017_6.
12. Ballou S.P., Lozanski G.: *Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein*. Cytokine. 1992, 4(5), 361–368.
13. Bang R., Marnell L., Mold C., Stein M.P., Du Clos K.T., Chivington-Buck C. i wsp.: *Analysis of binding sites in human C-reactive protein for Fc{gamma}RI, Fc{gamma}RIIA, and C1q by site-directed mutagenesis*. J Biol Chem. 2005, 280(26), 25095–25102.
14. Biró A., Rovó Z., Papp D., Cervenak L., Varga L., Füst G. i wsp.: *Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins*. Immunology. 2007, 121(1), 40–50.

15. Black S., Kushner I., Samols D.: *C-reactive protein*. J Biol Chem. 2004, 279(47), 48487–48490.
16. Bose R., Bhattacharya S.: *C-reactive protein in the hemolymph of Achatina fulica: interrelationship with sex steroids and metallothionein*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2000, 125(4), 485–495.
17. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., Barbagallo M., Magrini E., Garlanda C. i wsp.: *The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodeling*. J Hepatol. 2016, 64(6), 1416–1427.
18. Braig D., Nero T.I., Koch H.G., Kaiser B., Wang X., Thiele J.R. i wsp.: *TRansitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites*. Nat Commun. 2017, 8, 14188. doi: 10.1038/ncomms14188.
19. Calabro P., Chang D.W., Willerson J.T., Yeh E.T.H.: *Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular unflammation*. J Am Coll Cardiol. 2005, 46(6), 1112–1113.
20. Caprio V., Badimon L., Di Napoli M., Fang W.H., Ferris G.R., Guo B. i wsp.: *pCRP-mCRP dissociation mechanisms as potential targets for the development of small-moleule anti-inflammatory chemotherapeutics*. Front Immunol. 2018, 9, 1089. doi: 10.3389/fimmu.2018.01089.
21. Capsi D., Snel F.W., Batt R.M., Bennett D., Rutteman G.R., Hartman E.G. i wsp.: *C-reactive protein in dogs*. Am J Vet Res. 1987, 48(6), 919–921.
22. Carlson C.S., Aldred S.F., Lee P.K., Tracy R.P., Schwartz S.M., Rieder M. i wsp.: *Polymoephisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels*. Am J Hum Genet. 2005, 77(1), 64–77.
23. Chen M., Masaki T., Sawamura T.: *LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis*. Pharmacol Ther. 2002, 95(1), 89–100.
24. Chirco K.R., Potempa L.A.: *C-reactive protein as a mediator of complement actowation and inflammatory signaling in age-related macular degeneration*. Front Immunol. 2018, 9, 539. doi: 10.3389/fimmu.2018.00539.
25. Clark S.E., Weiser J.N.: *Microbial modulation of host immunity with the small molecule phosphorylcholine*. Infect Immun. 2013, 81(2), 392–401.
26. Chodkowski A., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J.: *Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018*. Clin Diabetol. 2018, 7(4), 203–206.
27. Colotta F., Re F., Polentarutti N., Sozzani S., Mantovani A.: *Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products*. Blood. 1992, 80(8), 2012–2020.
28. Crawford J.R., Trial J., Nambi V., Hoogeveen R.C., Taffet G.E., Entman M.I.: *Plasma levels of endothelial microparticles bearing monomeric C-reactive protein are increased in peripheral artery disease*. Cardiovasc Transl Res. 2016, 9(3), 184–193.
29. Das T., Sen A.K., Kempf T., Pramanik S.R., Mandal C., Mandal C.: *Induction of glycosylation in human C-reactive protein*

under different pathological conditions. Biochem J. 2003, 373(Pt 2), 345–355.
30. Dennis E.A., Cao J., Hsu Y.H., Magrioti V., Kokotos G.: *Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention*. Chem Rev. 2001, 111(1), 6130–6185.
31. Deraz T.E., Kamel T.B., El-Kerdany T.A., El-Ghazoly M.A.: *High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relations to clinical classification, induced sputum cellulary, and spirometry*. Pediatr Pulmonol. 2012, 47(3), 220–225.
32. Diehl E.E., Haines G.K.3rd, Radosevich J.A., Potempa I.A.: *Immunohistochemical localization of modified C-reactive protein antygen in normal vascular tissue*. Am J Med Sci. 2000, 319(2), 79–83.
33. Dragon-Durey M.A., Frémeaux-Bacchi V.: *Atypical haemolytic uraemic syndrome and mutations in complement regulator genes*. Springer Semin Immunopathol. 2005, 27(3), 359–374.
34. Du Clos T.W.: *The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens*. Mol Biol Rep. 1996, 23(3–4), 253–260.
35. Du Clos T.W., Mold C.: *C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity*. Immunol Res. 2004, 30(3), 261–277.
36. Eisenhardt S.U., Habersberger J., Murphy A., Chen Y.C., Woollard K., Bassler N. i wsp.: *Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerosis plaques*. Circ Res. 2009, 105(2), 128–137.
37. Eisenhardt S.U., Thiele J.R., Bannasch H., Stark G.B., Peter K.: *C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties*. Cell Cycle. 2009, 8(23), 3885–3892.
38. Eklund C.M.: *Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation*. Adv Clin Chem. 2009, 48, 11–36. doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3.
39. Eklund C., Huttunen R., Syrjänen K., Laine J., Vuento R., Hurme M.: *Polymorphism of the C-reactive protein gen eis associated with mortality in bacteriemia*. Scanf J Infect Dis. 2006, 38(11–12), 1069–1073.
40. Elliott P., Chambers J.C., Zhang W., Clarke R., Hopewll J.C., Peden J.F. i wsp.: *Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease*. JAMA. 2009, 302(1), 37–48.
41. Emering Risk Factor Collaboration; Kaptoge S., Di Angelantonio E., Pennells L., Wood A.M., White I.R., Gao P. i wsp.: *C-reactive protein, fibrynogen, and cardiovascular disease prediction*. N Engl J Med. 2012, 367(14), 1310–1320.
42. Enocsson H., Karlsson J., Li H.Y., Wu Y., Kushner I., Wetterö J. i wsp.: *The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus*. J Clin Med. 2021, 10(24), 5837. doi: 10.3390/jcm10245837.
43. Fagan E.A., Dyck R.F., Maton P.N., Hodgson H.J., Chadwick V.S., Petrie A. i wsp.: *Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Eur J Clin Invest. 1982, 12(4), 351–359.
44. Firan M., Bawdon R., Radu C., Ober R.J., Eaken D., Antohe F. i wsp.: *The MHC class I – related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of*

gamma-globulin in humans. Int Immunol. 2001, 13(8), 993–1002.

45. Fonseca F.A.H., Izar M.C.O.: *High-sensitivity C-reactive protein and cardiovasvular disease across countries and ethnicities*. Clinics (Sao Paulo). 2016, 71(4), 235–242.
46. Fridman W.H.: *Fc receptors and immunoglobulin binding factors*. FASEB J. 1991, 5(12), 2684–2690.
47. Fujita M., Takada Y.K., Izumiya Y., Takada Y.: *The binding of monomeric C-reactive protein (mCRP) to integrins αvβ3 and α4β1 is related to its pro-inflammatory action*. PLoS One. 2014, 9(4): e93738. doi: 10.1371/journal.pone.0093738.
48. Gaboriaud C., Juanhuix J., Gruez A., Lacroix M., Darnault C., Pignil D. i wsp.: *The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties*. J Biol Chem. 2003, 278(47), 46974–46982.
49. Górka-Dynysiewicz J., Zuwała-Jagiełło J.: *Pentraksyna 3 i jej rola w odbudowie tkanek*. Farmacja Polska. 2020, 76(2), 65–72.
50. Griselli M., Herbert I., Hutchinson W.I., Taylor K.M., Sohail M., Krausz T. i wsp.: *C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction*. J Exp Med. 1999, 190(12), 1733–1740.
51. Grudziński I.P.: *Biochemical targets of nitric oxide-induced toxicity*. Roczn. PZH. 2003, 54(1), 1–11.
52. Hammond D.J. Jr, Singh S.K., Thompson J.A., Beeler B.W., Rusinol A.E., Pangburn M.K. i wsp.: *Identyfication of acidic pH-dependent ligands of pentametric C-reactive protein*. J Biol Chem. 2010, 285(46), 36235–36244.
53. Harrington J.M., Chou H.T., Gutsmann T., Gelhaus C., Stahlberg H., Leippe M. i wsp.: *Membrane pore formation by pentraxin proteins from Limulus, the American horseshoe crab*. Biochem. 2008, 413(2), 305–313.
54. Harrison P.T., Davis W., Norman J.C., Hockaday A.R., Allen J.M.: *Binding of monomeric immynoglobulin G triggers Fc gamma RI-mediated endocytosis*. J Biol Chem. 1994, 269(39), 24369–24402.
55. Hurliman J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M.: *The liver as the site of C-reactive protein formation*. J Exp Med. 1966, 123(2), 365–378.
56. Hutchinson W.L., Noble G.E., Hawkins P.N., Pepys M.B.: *The pentraxins, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo*. J Clin Invest. 1994, 94(4), 1390–1396.
57. Indik Z.K., Park J.G., Hunter S., Schreiber A.D.: *The molecular dissection of Fc gamma receptor mediated phagocytosis*. Blood. 1995, 86(12), 4389–4399.
58. Jabs W.J., Lögering B.A., Gerke P., Kreft B., Wolber E.M., Klinger M.H.F. i wsp.: *The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo*. Eur J Immunol. 2003, 33(1), 152–161.
59. Ji S.R., Ma L., Bai C.J., Shi J.M., Li H.Y., Potempa L.A. i wsp.: *Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains*. FASEB J. 2009, 23(6), 1806–1816.
60. Ji S.R., Wu Y., Potempa L.A., Liang Y.H., Zhao J.: *Effect of modified*

C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerosis lesions. Atherioscler Thromb Vasc Biol. 2006, 26(4), 935–941.

61. Ji S.R., Wu Y., Zhu L., Potempa L.A., Sheng F.L., Lu W. i wsp.*: Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m)*. FASEB J. 2007, 21(1), 284–294.
62. Jones S.A., Novick D., Horiuchi S., Yamamoto N., Szalai A.J., Fuller G.M.*: C-reactive protein: a physiological activator of interleukin-6 receptor shedding*. J Exp Med. 1999, 189(3), 599–604.
63. Khreiss T., József L., Hossain S., Chan J.S.D., Potempa L.A., Filep J.G.: *Loss of pentameric symmetry of C-reactive proteins is associted with delayed apoptosis of human neutrophils*. J Biol Chem. 2002, 277(43), 40775–40781.
64. Khreiss T., József L., Potempa L.A., Filep J.G.: *Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells*. Circulation. 2004, 109(16), 2016–2022.
65. Khreiss T., József L., Potempa L.A., Filep J.G.: *Loss of pentametric symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secreting through peroxynitrite signaling in human neutrophils*. Circ Res. 2005, 97(7), 690–697.
66. Kodama H., Matsuoka Y., Tanaka Y., Liu Y., Iwasaki T., Watari S.: *Changes of C-reactive protein levels in rainbow trout (Onycorhynchus mykiss) sera after exposure to anti-ectoparasitic chemicals used in aquaculture*. Fish Shellfish Immunol. 2004, 16(5), 589–597.
67. Korczowska I., Hrycaj P., Łącki J.K.: *Białka ostrej fazy we współczesnej diagnostyce medycznej*. Postępy Nauk Medycznych. 2011, 2, 3–10.
68. Kresl J.J., Potempa L.A., Anderson B.E.: *Conversion of native oligomeric to a modified monomeric form of human C-reactive protein*. Int J Biochem Cell Biol. 1998, 30(12), 1415–1426.
69. Lagrand W.K., Niessen H.W., Wolbink G.J., Jaspars I.H., Visser C.A., Verheugt F.W. i wsp.: *C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction*. Circulation. 1997, 95(1), 97–103.
70. Lee A., Whyte M.K., Haslett C.: *Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators*. J Leukoc Biol. 1993, 54(4), 283–288.
71. Li H.Y., Wang J., Meng F., Jia Z.K., Su Y., Bai Q.F. i wsp.: *An instrinsically disordered motif mediates diverse actions of monomeric C-reactive protein*. J Biol Chem. 2016, 291(16), 8795–8804.
72. Li H.Y., Wang J., Wu Y.X., Zhang L., Liu Z.P., Filep J.G. i wsp.: *Topological localization of monomeric C-reactive protein determines proinflammatory endothelial cell responses*. J Biol Chem. 2014, 289(20), 14283–14290.
73. Liles W.C., Dale D.C., Klebanoff S.J.: *Glucocorticoids inhibit apoptosis if human neutrophils*. Blood. 1995, 86(8), 3181–3188.

74. Lin I., Liu T.Y.: *Isolation and characterization of C-reactive protein (CRP) cDNA and genomic DNA from Xenopus laevis. A species representing an intermediate stage in CRP evolution*. J Biol Chem. 1993, 268(9), 6809–6815.
75. Lu J., Marjon K.D., Mold C., Du Clos T.W., Sun P.D.: *Pentraxins and Fc receptors*. Immunol Rev. 2012, 250(1), 230–238.
76. Lu J., Marnell L., Marjon K.D., Mold C., Clos T.W.D., Sun P.D.: *Structural recognition and functional activation of FcgammaR by innate pentracins*. Nature. 2008, 456(7224), 989–992.
77. Majka D.S., Chang R.W., Vu T.H.T., Palmas W., Geffken D.F., Ouyang P. i wsp.: *Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Am J Prev Med. 2009, 36(1), 56–62.
78. Marques A.T., Nordio L., Lecchi C., Grilli G., Giudice C., Ceciliani F.: *Widespread extrahepatic expression of acute-phase proteins in healthy chicken (Gallus gallus) tissues*. Vet Immunol Immunopathol. 2017, 190, 10–17. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.06.006.
79. Martinez de la Torre Y., Fabbri M., Jaillon S., Bastone A., Nebuloni M., Vecchi A. i wsp.: *Evolution of the pentraxin family: The new entry PTX4*. J Immunol. 2010, 184(9), 5055–5064.
80. Maudsley S., Pepys M.B.: *Immunochemical cross-reactions betweeen pentraxins of different species*. Immunology. 1987, 62(1), 17–22.
81. Maudsley S., Rowe I.F., de Beer F.C., Munn E.A., Herbert J., Feistein A. i wsp.: *Identyfication and isolation of two pentraxins from bovine serum*. Clin Exp Immunol. 1987, 67(3), 662–673.
82. McFadyen J.D., Kiefer J., Braig D., Loseff-Silver J., Potempa L.A., Eisenhardt S.U. i wsp.: *Dissociation of C-reactive protein localizes and amplified inflammation: Evidence for a direct biological role of C-reaceive protein and its conformational changes*. Front Immunol. 2018, 9, 1351. doi: 10.3389/fimmu.2018.01351.
83. Migliorini A., Anders H.J.: *A novel pathogenesis concept – antiviral immunity in lupus nphritis*. Nat Rev Nephrol. 2012, 8(3), 183–189.
84. Mold C., Baca R., Du Clos T.W.: *Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcgamma receptors*. J Autoimmun. 2002, 19(3), 147–154.
85. Monadi M., Firouzjahi A., Hosseini A., Javadian Y., Sharbatdaran M., Heidari B.: *Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case--control study*. Caspian J Intern Med. 2016, 7(1), 37–42.
86. Mooijaart S.P., Koeijvoets K.M., Sijbrands E.J.G., Daha M.R., Westendorp R.G.J.: *Complement factor H polymorphism Y402H associates with inflammation, visual acuity, and cardiovascular mortality in the elderly population at large*. Exp Gerontol. 2007, 42(11), 1116–1122.
87. Mukamal K.J., Pai J.K., O'Meara E.S., Tracy R.P., Psaty B.M., Kuller L.H. i wsp.: *CRP gene variation and risk of community-acquired pneumonia*. Respirology. 2010, 15(1), 160–164.
88. Mukherjee S., Barman S., Mandal N.C., Bhattacharya S.: *Anti-bacterial activity of*

Achatina CRP and its mechanism of action. Indian J Exp Biol. 2014, 52(7), 692–704.
89. Murai T., Kodama H., Naiki M., Mikami T., Izawa H.: *Isolation and characterization of rainbow trout C-reactive protein*. Dev Comp Immunol. 1990, 14(1), 49–58.
90. Nakanishi Y., Kodama H., Murai T., Mikami T., Izawa H.: *Actovation of roinbow trout complement by C-reactive protein*. Am J Vet Res. 1991, 52(3), 397–401.
91. Nunomura W.: *C-reactive protein in eel: purification and agglutinating activity*. Biochim Biophys Acta. 1991, 1076(2), 191–196.
92. Ochiai K., Wang B., Rieger A., Kilgus O., Maurer D., Födinger D. i wsp.: *A review on Fc epsilon RI on human epidermal Langerhans cells*. Int Arch Allergy Immunol. 1994, 104 Suppl 1(1), 63–64.
93. Otten M.A., van Egmond M.: *The Fc receptor for IgA (FcalphaRI), CD89*. Immunol Lett. 2004, 92(1–2), 23–31.
94. Pathak A., Agrawal A.: *Evolution of C-reactive protein*. Front Immunol. 2019, 10, 943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
95. Pepys M.B.: *The pentraxins 1975–2018: Serendipity, diagnostics and drugs*. Front Immunol. 2018, 9, 2382. doi: 10.3389/fimmu.2018.02382.
96. Pepys M.B., De Beer F.C., Milstein C.P., March J.F., Feinstein A., Butress N. i wsp.: *C-reactive protein and serum amyloid P component in the plaice (Pleuronectes platessa L.), a marine teleost, are homlogous with their human counterparts*. Biochim Biophys Acta. 1982, 704(1), 123–133.
97. Pepys M.B., Gallimore J.R., Lloyd J., Li Z., Graham D., Taylor G.W. i wsp.*: Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use*. J Immnol Methods. 2012, 384(1–2), 92–102.
98. Pepys M.B., Herbert J., Hutchinson W.I., Tennent G.A., Lachmann H.J., Gallimore J.R. i wsp.: *Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amylidosis*. Nature. 2002, 417(6886), 254–259.
99. Pepys M.B., Hirschfield G.M.: *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest. 2003, 111(12), 1805–1812.
100. Pepys M.B., Hirschfield G.M., Tennet G.A., Gallimore J.R., Kahan M.C., Bellotti V. i wsp.: *Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular diease*. Nature. 2006, 440(7088), 1217–1221.
101. Potempa L.A., Yao Z.Y., Ji S.R., Filep J.G., Wu Y.: *Solubilization and purification of recombinant modified C-reactive protein from inclusion bodies using reversible anhydrite modification*. Biophys Rep. 2015, 1, 18–33. doi: 10.1007/s41048-015-0003-2.
102. Ramadan M.A.M., Shrive A.K., Holden D., Myles D.A.A., Volanakis J.E., DeLukas L.J. i wsp.: *The three-dimentional structire of calcium-depleted human C-reactive protein from perfectly twinned crystals*. Acta Crystalogr D Biol Crystalogr. 2002, 58 (Pt 6 Pt2), 992–1001.
103. Ramage L., Proudfoot L., Guy K.: *Expression of C-reactive protein in human lung epithelial cells and upregulation by cytokines and carbon particles*. Inhal Toxicol. 2004, 16(9), 607–613.
104. Rajab I.M., Hart P.C., Potempa L.A.: *How C-reactive protein structural isoforms*

with distinctive bioactivies affect disease progression. Front Immunol. 2020, 11, 2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.02126.

105. Reid M.S., Blober C.P.: *Apexin, an acrosomal pentaxin*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32615–32620.
106. Ridker P.M.: *From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection*. Circ Res. 2016, 118(1), 145–156.
107. Robey F.A., Tanaka T., Liu T.Y.: *Isolation and characterization of two major rerum proteins from the dogfish, Mustelus canis, C-reactive protein and amyloid P component*. J Biol Chem. 1983, 258(6), 3889–3894.
108. Saverymuttu S.H., Hodgson H.J., Chadwick V.S., Pepys M.B.: *Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Gut. 1986, 27(7), 809–813.
109. Sheriff A., Schindler R., Vogt B., Abdel--Aty H., Unger J.K., Bock C. i wsp.: *Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction?* J Clin Apher. 2015, 30(1), 15–21.
110. Shibuya A., Honda S.I.: *Molecular and functional characteristics of the Fcalpha/muR, a novel Fc receptor for IgM and IgA*. Springer Semin Immunopathol. 2006, 28(4), 377–382.
111. Shrive A.K., Cheetham G.M., Holden D., Myles D.A., Turnell W.G., Volanakis J.E. i wsp.: *Three dimentional structure of human C-reactive protein*. Nat Struct Biol. 1996, 3(4), 346–354.
112. Simons J.P., Loeffler J.M., Al-Shawi R., Ellmerich S., Hutchinson W.I., Tennent G.A. i wsp.: *C-reactive protein is essential fir innate resistance to pneumococcal infection*. Immunology. 2014, 142(3), 414–420.
113. Singh U., Devaraj S., Dasu M.R., Ciobanu D., Reusch J., Jiadal I.: *C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006, 26(11), 2469–2475.
114. Singh S.K., Thirumalai A., Pathak A., Ngwa D.N., Agrawal A.: *Functional transformation of C-reactive protein by hydrogen peroxide*. J Biol Chem. 2017, 292(8), 3129–3136.
115. Sinha S., Mandal C., Allen A.K., Mandal C.: *Acute phase response of C-reactive protein of Labeo rohita to aquatic pollutants is accompanied by the apperance of distinct molecular forms*. Arch Biochem Biophys. 2001, 396(2), 139–150.
116. Singh S.K., Suresh M.V., Voleti B., Agrawal A.: *The connection between C-reactive protein and atherosclerosis*. Ann Med. 2008, 40(2), 110–120.
117. Sproston N.R., Ashworth J.J.: *Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection*. Front Immunol. 2018, 9, 754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
118. Strang F., Scheichl A., Chen Y.C., Wang X., Htun N.M., Bassler N. i wsp.: *Amyloid plaques dissociate pentametric to monomeric C-reactive protein: a novel pathomechanism driving cirtical inflammation in Alzheimer's disease?* Brain Pathol. 2012, 22(3), 337–346.
119. Szalai A.J., Norcum M.T., Bly J.E., Clem I.W.: *Isolation of an acute-phase phosphorylcholine-reactive pentraxin from channel catfish (Ictalurus punctatus)*. Comp

Biochem Physiol B. 1992, 102(3), 535–543.

120. Takiguchi M., Fujinaga T., Naiki M., Mizuno S., Otomo K.: *Isolation, charakterization, and quantitative analysis of C-reactive protein from horses*. Am J Vet Res. 1990, 51(8), 1215–1220.
121. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A., Ueda T., Matsuoka H., Yamaguchi M. i wsp.: *High sensitivity C-reactive protein in asthma*. Eur Respir J. 2006, 27(5), 908–912.
122. Tennent G.A., Butler P.J., Hutton T., Woolfitt A.R., Harvey D.J., Rademacher T.W. i wsp.: *Molecular characterization of limulus polyphemus C-reactive protein. I. Subunit composition*. Eur J Biochem. 1993, 214(1), 91–97.
123. Theofilopoulos A.N., Baccala R., Beutler B., Kono D.H.: *Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity*. Annu Rev Immunol. 2005, 23, 307–36. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.02.1704.115843.
124. Thiele J.R., Zeller J., Bannasch H., Stark G.B., Peter K., Eisenhardt S.U.: *Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes*. Mediators Inflamm. 2015, Article ID 372432. doi: 10.1155/2015/372432.
125. Thompson D., Pepys M.B., Wood S.P.: *The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine*. Structure. 1999, 7(2), 169–177.
126. Trial J., Potempa L.A., Entman M.L.: *The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives*. Inflamm Cell Signal. 2016, 3(2), e1409.
127. Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N.: *Metabolic and scintigrphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease*. J Clin Invest. 1993, 91(4), 1351–1357.
128. Vilahur G., Badimon L.: *Biological actions of pentraxins*. Vascul Pharmacol. 2015, 73, 38–44.
129. von Bubnoff D., Novak N., Kraft S., Bieber T.: *The central role of FcepsilonRI in allergy*. Clin Exp Dermatol. 2003, 28(2), 184–187.
130. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.
131. Wang M.Y., Zhou H.H., Zhang C.M., Su H.X., Li S.L., Ji S.R. i wsp.: *A functional genetic variant at the C-reactive protein promoter (rs3091244) is not associated with cancer risk in a Chinese population*. Front Immunol. 2020, 11, 926. doi: 10.3389/fimmu.2020.00926.
132. Whitehead A.S., Zahedi K., Rits M., Mortensen R.F., Lelias J.M.: *Mouse C-reactive protein. Generation of cDNA clones, structural analysis, and induction of mRNA during inflammation*. Biochem J. 1990, 266(1), 283–290.
133. Winkelhake J.I., Vodicnik M.J., Taylor J.I.: *Induction in raibow trout of an acute phase (C-reactive) protein by chemicals of environmrntal concern*. Comp Biochem physiol C Comp Pharmacol Toxicol. 1983, 74(1), 55–58.
134. Woo P., Korenberg J.R., Whitehead A.S.: *Charecterization of genomic and*

complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparizon with the compelementary DNA sequence of serum amyloid P component. J Biol Chem. 1985, 260(24), 13384–13388.

135. Wu Y., Potempa L.A., El Kebir D., Filep J.G.: *C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function*. Biol Chem. 2015, 396(11), 1181–1197.
136. Yang J., Wezeman M., Zhang X., Lin P., Wang M., Qian J. i wsp.: *Human C-reactive prtein binds activating Fcgamma receptors and protects myeloma tumor cells from apoptosis*. Cancer Cell. 2007, 12(3), 252–265.
137. Yasoima K., Schwab C., McGeer E.G., McGeer P.I.: *Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease*. Brain Res. 2000, 887(1), 80–89.
138. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S., Joshi P.H., Blaha M.J., Nasir K. i wsp.: *High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?* J Am Coll Cardiol. 2013, 62(5), 397–408.
139. Zalewski A., Macphee C.: *Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target*. Atheroscler Tgromb Vasc Biol. 2005, 25(5), 923–931.
140. Zhang D., Sun M., Samols D., Kushner I.: *STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6*. J Biol Chem. 1996, 271(16), 9503–9509.
141. Zhu X., Meng G., Dickinson B.L., Li X., Micoguchi E., Miao I. i wsp.: *MHC class I-related neonatal Fc receptor for Ig Gis functionally expressed in monocytes, intestinal macrophages, and dendritic cells*. J Immunol. 2001, 166(5), 3266–3276.
142. Zipfel P.F., Skerka C., Hellwage J., Jokiranta S.T., Meri S., Brade V. i wsp.: *Factor H family proteins: on complement, microbes and human diseases. Biochem Soc Trans*. 2002, 30(Pt 6), 971–978.

Surowiczy składnik amyloidu P

1. Amer O.E., Khattak M.N.K., Alnaami A.M., Aljohani N.J., Al-Daghri N.M.: *Vitamin D correction down-regulates serum amyloid P component levels in vitamin D deficient Arab adults: A single-arm trial*. Nutriens. 2020, 12(9), 2880. doi: 10.3390/nu12092880.
2. Bickerstaff M.C., Botto M., Hutchinson W.I., Herbert J., Tennent G.A., Bybee A. i wsp.: *Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity*. Nat Med. 1999, 5(6), 694–697. doi: 10.1038/9544.
3. Borthwick N.J., Lane T., Moyo N., Crook A., Shim J.M., Baines I. i wsp.: *Randomized phase I trial HIV=CORE 003: Depletion of serum amyloid P component and immunogenicity of DNA caccination against HIV-1*. PLoS One. 2018, 13(5), e0197299. doi: 10.1371/journal.pone.0197299.
4. Chantrathammachart P., Mackman N., Sparkenbaugh E., Wang J.G., Parise L.V., Kirchhofer D. i wsp.: *Tissue factor promotes activation of coagulation and inflammation in a mouse model of sickle cell disease*. Blood. 2012, 120(3), 636–646.
5. Charidimou A., Gang Q., Werring D.J.: *Sporadic cerebral amyloid angiopathy*

revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012, 83(2), 124–137.

6. Christner R.B., Mortensen R.F.: *Specificity of the binding interaction between human serum amyloid P-component and immobolized human C-reactive protein*. J Biol Chem. 1994, 269(13), 9760–9766.
7. Cohen-Lahav M., Douvdevani A., Chaimovitz C., Shany S.: *The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitaminum D3 in macrophages*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007, 103(3–5), 558–562.
8. Cox N., Pilling D., Gomer R.H.: *Serum amyloid P: a systemic regulator of the innate immune response*. J Leukoc Biol. 2014, 96(5), 739–743.
9. Crawford J.R., Bjorklund N.I., Taglialatela G., Gomer R.H.: *Brain serum amyloid P levels are reduced in individuals that lack dementia while having Alzheimer's disease neuropathology*. Neurochem Res. 2012, 37(4), 795–801.
10. Deban L., Bottazzi B., Garlanda C., de la Torre Y.M., Mantovani A.: *Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation*. Biofactors. 2009, 35(2), 138–145. doi: 10.1002/biof.21.
11. de Haas C.J., van Leeuwen E.M., van Bommel T., Verhoef J., van Kessel K.P., van Strijp J.A.: *Serum amyloid P component bound to gram-negative bacteria prevents lipopolysaccharide-mediated classical ptahway complement activation*. Infect Immun. 2000, 68(4), 1753–1759.
12. Dowton S.B., McGrew S.D.: *Rat serum amyloid P component. Analysis of cDNA sequence and gene expression*. Biochem J. 1990, 270(2), 553–556.
13. Emsley J., White H.E., O'Hara B.P., Oliva G., Srinivasan N., Tickle I.J. i wsp.: *Structure of pentametric human serum amyloid P component*. Nature. 1994, 367(6461), 338–345.
14. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition melecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
15. Heaney R.P.: *Vitamin D in health and disease*. Clin J Am Soc Nephrol. 2008, 3(5), 1535–1541. doi: 10.2215/CJN.01160308.
16. Hutchinson W.L., Noble G.E., Hawkins P.N., Pepys M.B.: *The pentraxins, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo*. J Clin Invest. 1994, 94(4), 1390–1396.
17. Jacobs R., Tshehla E., Malherbe S., Kriel M., Loxton A.G., Stanley K. i wsp.: *Host biomerkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment*. Cytokine. 2016, 81, 50–6. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.004.
18. Lu J., Marjon K.D., Mold C., Du Clos T.W., Sun P.D.: *Pentraxins and Fc receptors*. Immunol Rev. 2012, 250(1), 230–238.
19. Lu J., Marnell L., Marjon K.D., Mold C., Clos T.W.D., Sun P.D.: *Structural recognition and functional activation of FcgammaR by innate pentracins*. Nature. 2008, 456(7224), 989–992.

20. Mikolajek H., Kolstone S.E., Pye V.E., Mangione P., Pepys M.B., Wood S.P. i wsp.: *Structural basis of ligand specificity in the human pentraxins, C-reactive protein and serum amyloid P component*. J Mol Recognit. 2011, 24(2), 371–377.
21. Pathak A., Agrawal A.: *Evolution of C-reactive protein*. Front Immunol. 2019, 10, 943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
22. Pepys M.B.: *The pentraxins 1975–2018: Serendipity, diagnostics and drugs*. Front Immunol. 2018. 9, 2382. doi: 10.3389/fimmu.2018.02382.
23. Pepys M.B., Gallimore J.R., Lloyd J., Li Z., Graham D., Taylor G.W. i wsp.*: Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use*. J Immnol Methods. 2012, 384(1–2), 92–102.
24. Pepys M.B., Herbert J., Hutchinson W.I., Tennent G.A., Lachmann H.J., Gallimore J.R. i wsp.: *Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amylidosis*. Nature. 2002, 417(6886), 254–259.
25. Reid M.S., Blober C.P.: *Apexin, an acrosomal pentaxin*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32615–32620.
26. Richards D., Bamford M., Liefaard L., Haque N., Lewis G., Storey J. i wsp.: *Identification, preclinical profile, and clinical proof of concept of ano rally bioavailable pro-drug of miridesap*. Br J Pharmacol. 2020, 177(8), 1853–1864.
27. Richards D.B., Cookson L.M., Barton S.V., Liefaard L., Lane T., Hutt D.F. i wsp.: *Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis*. Sci Transl Med. 2018, 10(422), eaan3128. doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128.
28. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C., Barton S.V., Lane T., Ritter J.M. i wsp.: *Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component*. N Engl J Med. 2015, 373(12), 1106–1114.
29. Thompson D., Pepys M.B., Tickle I., Wood S.: *The structures of crystalline complexes of human serum amyloid P component with its carbohydrate ligand, the cyclic pyruvate acetal of galactose*. J Mol Biol. 2002, 320(5), 1081–1086.
30. Vanchinathan V., Lim H.W.: *A dermatologit's perspective on vitamin D*. Mayo Clin Proc. 2012, 87(4), 372–380. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.010.
31. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.
32. Woo P., Korenberg J.R., Whitehead A.S.: *Charecterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparizon with the compelementary DNA sequence of serum amyloid P component*. J Biol Chem. 1985, 260(24), 13384–13388.
33. Xi D., Luo T.T., Xiong H., Liu J., Lu H., Li M. i wsp.: *SAP: structure, function, and its roles in immune-related diseases*. Int J Cardiol. 2015, 187, 20–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.179.

34. Yasoima K., Schwab C., McGeer E.G., McGeer P.I.: *Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease*. Brain Res. 2000, 887(1), 80–89.
35. Zhang W., Xu W., Xiong S.: *Macrophage differentiation and polarization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-ERK signaling, pathway conferred by serum amyloid P component*. J Immunol. 2011, 187(4), 1764–1777.
36. Zhao J., Chi A., Mao R., Hu G., Ji M.: *Serum amyloid P-component level may be a biomarker for lung toxicities and overall survival after thoracis radiotherapy for non-small cell lung cancer*. Clin Lab. 2016, 62(11), 2183–2190.

Pentraksyna 3

1. Ahmmed B., Khan M.N., Nisar M.A., Kampo S., Zheng Q., Li Y. i wsp.: *Tunicamycin enhances the suppressive effects of cisplastin on lung cancer growth through PTX3 glycosylation via AKT/NF-κB signaling pathway*. Int J Oncol. 2019, 54(2), 431–442. doi: 10.3892/ijo.2018.4650.
2. Amarilyo G., Verbovetski I., Atallah M., Grau A., Wiser G., Gil O. i wsp.: *iC3b-opsonized apoptotic cells mediate a distinct anti-inflammatory response and transcriptional NF-kappaB-dependent blockade*. Eur J Immunol. 2010, 40(3), 699–709.
3. Assandri R., Monari M., Colombo A., Dossi A., Montanelli A.: *Pentraxin 3 plasma levels and disease activity in systemic lupus erythematosus*. Autoimmune Dis. 2015, 354014. doi: 10.1155/2015/354014.
4. Assi F., Fruscio R., Bonardi C., Ghidini A., Allavena P., Mantovani A. i wp.: *Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery*. BJOG. 2007, 114(2), 143–147.
5. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., Diallo S., Peri G. i wsp.: *IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection*. Microbes Infect. 2005, 7(1), 1–8.
6. Baranova N.S., Inforato A., Briggs D.C., Tilakaratna V., Enghild J.J., Thakar D. i wsp.: *Incorporation of pentraxin 3 into hyaluronian matrices is tightly regulated and promotes matrix cross-linking*. J Biol Chem. 2014, 289(44), 30481–30498.
7. Bastrup-Birk S., Munthe-Fog L., Skjoedt M.O., Ma Y.J., Nielsen H., Kober L. i wsp.: *Pentraxin-3 level at admission is a strong predictor of short-term mortality in a community-based hospital setting*. J Intern Med. 2015, 277(5), 562–572.
8. Bastrup-Birk S., Skjoedt M.O., Monthe--Fog L., Strom J.J., Ma Y.J., Garred P.: *Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome*. PLoS One. 2013, 8(9), e73119. doi: 10.1371/journal.pone.0073119.
9. Bonavita E., Gentile S., Rubino M., Maina V., Papait R., Kunderfranco P. i wsp.: *PTX3 is an extrinsic oncosuppressor regulating complement- dependent inflammation in cancer*. Cell. 2015, 160(4), 700–714.
10. Bonnert T.P., Garka K.E., Parnet P., Sonoda G., Testa J.R., Sims J.E.: *The cloning and characterization of human MyD88: a member of an IL-1 receptor related family*. FEBS Lett. 1997, 402(1), 81–84.

11. Bottazzi B., Bastone A., Doni A., Garlanda C., Valentino S., Deban L. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, infalmmation, and female fertility*. J Leukoc Biol. 2006, 79(5), 909–912.
12. Bottazzi B., Doni A., Garlanda C., Mantovani A.*: An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm.* Annu Rev Immunol. 2010, 28, 157–183. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305.
13. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., Barbagallo M., Magrini E., Garlanda C. i wsp.: *The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodeling*. J Hepatol. 2016, 64(6), 1416–1427.
14. Bottazzi B., Santini L., Savino S., Giuliani M.M., Duenas Diez A.I., Mancuso G. i wsp.: *Recognition of Neisseria meningitidis by the long pentraxin PTX3 and its role as an endogenous adjuvant*. PLoS One. 2015, 10(3): e0120807. doi: 10.1371/journal.pone.0120807.
15. Bottazi B., Vouret-Craviari V., Bastone A., De Gioia I., Matteucci C., Peri G. i wsp.: *Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities ans differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component*. J Biol Chem. 1997, 272(52), 32817–32823.
16. Bozza S., Bistoni F., Gaziano R., Pitzurra L., Zelante T., Bonifazi P. i wsp.: *Pentraxin 3 protects from MCMV infection and reactivation through TLR sensing pathways leading to IRF3 activation*. Blood. 2006, 108(10), 3387–3396.
17. Bozza S., Campo S., Arseni B., Inforzato A., Ragnar L., Bottazzi B. i wsp.: *PTX3 binds MD-2 and promotes TRIF-dependent immune protection in aspergillosis*. J Immunol. 2014, 193(5), 2340–2348.
18. Braunschweig A., Józsi M.: *Human pentraxin 3 binds to the complement regulator C4b-binding protein*. PLoS One. 2011, 6(8), e23991. doi: 10.1371/journal.pone.0023991.
19. Brevario F., d'Aniello E.M., Golay J., Peri G., Bottazzi B., Bairoch A. i wsp.: *Interleukin-1 – inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component*. J Biol Chem. 1992, 267(31), 22190–22197.
20. Bristow C.I., Boackle R.J.: *Evidence for the binding of human serum amyloid P complement to C1q and Fab gamma*. Mol Immunol. 1986, 23(10), 1045–1052.
21. Bugge T.H., Kombrinck K.W., Flick M.J., Daugherty C.C., Danton M.J., Degen J.L.: *Loss of fibrynogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency*. Cell. 1996, 87(4), 709–719.
22. Caironi P., Masson S., Mauri T., Bottazzi B., Leone R., Magnoli M. i wsp.: *Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial*. Eur J Clin Invest. 2017, 47(1), 73–83.
23. Canti V., Castiglioni M.T., Rosa S., Franchini S., Sabbadini M.G., Manfredi A.A. i wsp.: *Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity*. Autoimmunity. 2012, 45(2), 169–175.
24. Cappuzzello C., Doni A., Dander E., Oasqualini F., Nebuloni M., Bottazzi B. i wsp.: *Mesenchymal stromal cell-derived*

PTX3 promotes wound healing via fibrin remodeling. J Invest Dermatol. 2016, 136(1), 293–300.

25. Carmo R.F., Aroucha D., Vasconcelos L.R.S., Pereira M.M.B., Moura P., Cavalcanti M.S.M.: Genetic variation in pTX3 and plasma levels associated with hepatocellular carcinoma in patients with MCV. J Viral Hepat. 2016, 23(2), 116–122.
26. Chang W.C., Wu S.L., Huang W.C., Hsu J.Y., Chan S.H., Wang J.M. i wsp.: *PTX3 gene activation in EGF-induced head and neck cancer cell metastasis*. Oncotarget. 2015, 6(10), 7741–7757.
27. Chen K.G., Sale S., Tan T., Ermoian R.P., Sikic B.I.: *CCAAT/enhancer-binding protein beta (nuclear factor for interleukin-6) transactivates the human MDR1 gene by interaction with an inverted CCAAT box in human cancer cells*. Mol Pharmacol. 2004, 65(4), 906–916.
28. Chodkowski A., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J.: *Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018*. Clin Diabetol. 2018, 7(4), 203–206.
29. Choi B., Lee E.J., Park Y.S., Kim S.M., Kim E.Y., Song Y. i wsp.: *Pentraxin-3 silencing suppresses gastric cancer-related inflammation by inhibiting chemotactic migration of macrophages*. Anticancer Res. 2015, 35(5), 2663–2668.
30. Choi B., Lee E.J., Song D.H., Yoon S.C., Chung Y.H., Jang Y. i wsp.: *Elevated pentraxin 3 in bone metastatic breast cancer is correlated with osteolytic function*. Oncotarget. 2014, 5(2), 481–492.
31. Chorny A., Casas-Recasens S., Sintes J., Shan M., Polentarutti N., Garcia-Escudero R. i wsp.: *The soluble pattern recognition receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells*. J Exp Med. 2016, 213(10), 2167–2185.
32. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.: *Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability*. Carcinogenesis. 2009, 30(7), 1073–1081.
33. Csincsi A.I., Koppp A., Zöldi M., Bánlaki Z., Uzonyi B., Hebecker M. i wsp.: *Factor H-related protein 5 interacts with pentraxin 3 and the extracellular matrix and modulates complement activation*. J Immunol. 2015, 194(10), 4963–4973.
34. Cunha C., Aversa F., Lacerda J.A., Busca A., Kurzai O., Grube M. i wsp.: *Genetics PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation*. N Engl J Med. 2014, 370(5), 421–432.
35. Cunha C., Monteiro A.A., Oliveira-Coelho A., Kühne J., Rodrigues F., Sasaki S.D. i wsp.: *PTX3-based genetic testing for risk of Aspergillosis after lung transplant*. Clin Infect Dis. 2015, 61(12), 1893–1894.
36. Daigo K., Inforzato A., Barajon I., Garlanda C., Bottazzi B., Meri S. i wsp.: *Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity*. Immunol Rev. 2016, 274(1), 202–217.
37. Daigo K., Yamaguchi N., Kawamura T., Matsubara K., Jiang S., Ohashi R. i wsp.: *The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and*

other components of neutrophil extracllular traps. Mol Cell Proteomics. 2012, 11(6): M111.015073. doi: 10.1074/mcp.M111.015073.

38. Dander E., De Lorenzo P., Bottazzi B., Quarello P., Vinci P., Balduzzi A. i wsp.: *Pentraxin 3 plasma levels at graft-versus-host disease onset predict disease severity and response to therapy in children given aemopoietic stem cell transplantation*. Oncotarget. 2016, 7(50), 82123–82138.
39. D'Angelo C., De Luca A., Zelante T., Bonifazi P., Moretti S., Giovannini G. i wsp.: *Exogenous pentraxin 3 restors antifungal resistance and restrains inflammation in murine chronic granulomatous disease*. J Immunol. 2009, 183(7), 4609–4618.
40. Deban L., Bottazzi B., Garlanda C., de la Torre Y.M., Mantovani A.: *Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation*. Biofactors. 2009, 35(2), 138–145. doi: 10.1002/biof.21.
41. Deban L., Jarva H., Lehtinen J., Bottazzi B., Bastone A., Doni A. i wsp.: *Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: interacting domains and function in the regulation of complement activation*. J Immunol. 2008, 181(12), 8433–8440.
42. Deban L., Castro Russo R., Sironi M., Moalli F., Scanziani M., Zambelli V. i wsp.: *Regulation of leukocyte recruiment by the long pentraxin PTX3*. Nat Immunol. 2010, 11(4), 328–334.
43. de Córdoba S.R., Esparza-Gordillo J., de Jorge E.G., Lopez-Trascasa M., Sánchez--Corral P.: *The human complement factor H: functional roles, genetic vaeiations and disease associations*. Mol Immunol. 2004, 41(4), 355–367.
44. Diamansis E.P., Goodglick L., Planque C., Thornquist M.D.: *Pentraxin-3 is a novel biomarker of lung carcinoma*. Clin Cancer Res. 2011, 17(8), 2395–2399.
45. Diniz S.N., Nomizo R., Cisalpino P.S., Teixeira M.M., Brown G.D., Mantovani A. i wsp.: *PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages*. J Leukoc Biol. 2004 75(4), 649–656.
46. Doni A., Mantovani G., Porta C., Tuckermann J., Reichardt H.M., Kleiman A. i wsp.: *Cell-specific rgulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells*. J Biol Chem. 2008, 283(44), 29983–29992.
47. Doni A., Michela M., Bottazzi B., Peri G., Valentino S., Polentarutti N. i wsp.: *Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma*. J Leukoc Biol. 2006, 79(4), 797–802.
48. Doni A., Peri G., Chieppa M., Allavena P., Pasqualini F., Vago L. i wsp.: *Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells*. Eur J Immunol. 2003, 33(10), 2886–2893.
49. Erreni M., Manfredi A.A., Garlanda C., Mantovani A., Rovere-Querini P.: *The long pentraxin PTX3: A prototypical sensor of tissue injury and a regulator of homeostasis*. Immunol Rev. 2017, 280(1), 112–125.
50. Fujita T.: *Evolution of the lecitin-complement pathway and its role in innate*

immunity. Nat Rev Immunol. 2002, 2(5), 346–353.
51. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition melecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
52. Garlanda C., Hirsch E., Bozza S., Salustri A., De Acetis M., Nota R. i wsp.: *Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response*. Nature. 2002, 420(6912), 182–186.
53. Garred P., Genster N., Pilely K., Bayarri-Olmos R., Rosbjerg A., Ma Y.J. i wsp.: *A journey through the lectin pathway of complement- MBL and beyond*. Immunol Rev. 2016, 274(1), 74–97.
54. Gaziano R., Bozza S., Bellocchio S., Perruccio K., Montagnoli C., Pitzurra L. i wsp.: *Anti-Aspergillus fumigatus efficacy of pentraxin 3 alone and in combination with antifungals*. Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(11), 4414–4421.
55. Germano G., Frapolli R., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Pesce S. i wsp.: *Anti-tumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells*. Cancer Res. 2010, 70(6), 2235–2244.
56. Gilmore T.D.: *Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives*. Oncogene. 2006, 25(51), 6680–6684.
57. Gout E., Miriscot C., Doni A., Dumestre-Pérard C., Lacroix M., Pérard J. i wsp.: *M-ficolin interacts with the long pentraxin PTX3: a novel cas of cross-talk between soluble pattern-recognition molecules*. J Immunol. 2011, 186(10), 5815–5822.
58. Górka-Dynysiewicz J., Zuwała-Jagiełło J.: *Pentraksyna 3 i jej rola w odbudowie tkanek*. Farmacja Polska. 2020, 76(2), 65–72.
59. Grčević D., Sironi M., Valentino S., Deban L., Cvija H., Inforzato A. i wsp.: *The long pentraxin 3 plays a role in bone turnover and repair*. Front Immunol. 2018, 9, 417. doi: 10.3389/fimmu.2018.00417.
60. Guo T.M., Huang L.L., Liu K., Ke L., Luo Z.J., Li Y.Q. i wsp.: *Pentraxin 3 (PTX3) promoter methylation assocuated with PTX3 plasma levels and neutrophi to lymhocyte ratio in coronary artery disease*. J Geriatr Cardiol. 2016, 13(8), 712–717.
61. Halil Yavuz I., Ozaydin Yavuz G.: *The role of pentraxin 3 in pemphigus vulgaris*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(4), 503–507. doi: 10.5114/ada.2019.81234.
62. Han B., Mura M., Andrade C.F., Okutani D., Lodyga M., dos Santos C.C. i wsp.: *TNFalpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK*. J Immunol. 2005, 175(12), 8303–8311.
63. Ievoli E., Lindstedt R., Inforzato A., Camaioni A., Palone F., Day A.J. i wsp.: *Implication of the oligomeric state of the N-terminal PTX3 domain in cu,ulus matrix assembly*. Matric Biol. 2011, 30(5–6), 330–337.
64. Infante M., Allavena P., Garlanda C., Nebuloni M., Morenghi E., Rahal D. i wsp.: *Prognostic and diagnostic potential of local and circulating levels of pentraxin 3 in lung cancer patients*. Int J Cancer. 2016, 138(4), 983–991.
65. Inforzato A., Baldock C., Jowitt T.A., Holmes D.F., Lindstedt R., Marcellini M. i wsp.: *The angiogenic inhibitor*

long pentraxin PTX3 forms an asymmetric octamer with two binding sites for FGF2. J Biol Chem. 2010, 285(23), 17681–17692.

66. Inforzato A., Peri G., Doni A., Garlanda C., Mantovani A., Bastone A. i wsp.: *Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation*. Biochemistry. 2006, 45(38), 11540–11551.
67. Inforzato A., Reading P.C., Barbati E., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *The „sweet" side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation*. Front Immunol. 2013, 3, 407. doi: 10.3389/fimmu.2012.00407.
68. Inforzato A., Rivieccio V., Morreale A.P., Bastone A., Salustri A., Scarchilli L. i wsp.: *Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cu,ulus matrix organization*. J Biol Chem. 2008, 283(15), 10147–10161.
69. Jabłońska A., Paradowska E.: *Rola receptorów RIG-1-podobnych w odpowiedz przeciwwirusowej*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2014, 68, 541–556.
70. Jaillon S., Moalli F., Ragnarsdottir B., Bonavita E., Puthia M., Riva F. i wsp.: *The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection*. Immunity. 2014, 40(4), 621–632.
71. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localized in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
72. Jakuszko K., Krajewska M., Weyde W., Grzegorczyk K., Klinger M.: *Pentraxins – their importance in pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Postepy Hig Med Dosw. 2011, 65, 597–605. doi: 10.5604/17322693.959276.
73. Jenny N.S., Blumenthal R.S., Kronmal R.A., Rotter J.I., Siscovick D.S., Psaty B.M.: *Association of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the multi-etnic study of atherosclerosis*. J Thromb Haemost. 2014, 12(6), 999–1005.
74. Jeannin P., Bottazzi B., Sironi M., Doni A., Rusnati M., Presta M. i wsp.: *Complexity and complementarity of outer membranę protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors*. Immunity. 2005, 22(5), 551–560.
75. Jiang H.X., Siegel J.N., Gewurz H.: *Binding and complement activation by C-reactive protein via the collagen-like region of C1q and inhibition of these reactions by monoclonal antibodies to C-reactive protein and C1q*. J Immunol. 1991, 146(7), 2324–2330.
76. Kaplan M.J., Radic M.: *Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity*. J Immunol. 2012, 189(6), 2689–2695.
77. Karin M., Liu Z., Zandi E.: *AP-1 function and regulation*. Curr Opin Cell Biol. 1997, 9(2), 240–246.
78. Klaska I., Nowak J.Z.: *Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii*. Postepy Hig Med. Dosw (online). 2007, 61, 167–177.
79. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., Winterbourn C.C., Nauseef W.M.:

Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. J Leucoc Biol. 2013, 93(2), 185–198.

80. Kondo S., Ueno H., Hosoi H., Hashimoto J., Morizane C., Koizumi F. i wsp.: *Clinical impact pf pentraxin family expression on prognosis of pancreatic carcinoma*. Br J Cancer. 2013, 109(3), 739–746.
81. Lachman P.: *Complement before molecular biology*. Mol Immunol. 2006, 43(6), 496–508.
82. Latini R., Maggioni A.P., Peri G., Gonzini L., Lucci D., Mocarelli P. i wsp.: *Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction*. Circulation. 2004, 110(16), 2349–2354.
83. Leali D., Inforzato A., Ronca R., Bianchi R., Belleri M., Coltrini D. i wsp.: *Long pentraxin 3/tumor necrosis factor- stimulated gene-6 interaction: a biological rheostat for fibroblast growth factor 2 – mediated angiogenesis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012, 32(3), 696–703.
84. Lee T.H., Wisniewski H.G., Vilcek J.: *A novel secretory tumor necrosis factor-inducible protein (TSG-6) is a member of the family of hyaluronate binding proteins, closely related to the adhesion receptor CD44*. J Cell Biol. 1992, 116(2), 545–557.
85. Linder A., Christensson B., Herwald H., Björck L., Akesson P.: *Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis*. Clin Infect Dis. 2009, 49(7), 1044–1050.
86. Locatelli M., Ferrero S., Martinelli Boneschi F., Boiocchi L., Zavanone M., Gaini S.M. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 as a correlate of cancer-related inflammation and prognosis of malignancy in gliomas*. J Neuroimmunol. 2013, 260(1–2), 99–106.
87. Lu J., Marnell L.L., Marjon K.D., Mold C., Clos T.W.D., Sun P.D.: *Structural recognition and functional activation of FcgammaR by innate pentraxins*. Nature. 2008, 456(7224), 989–992.
88. Ma Y.J., Doni A., Hummelshoj T., Honore C., Bastone A., Mantovani A. i wsp.: *Synergy between ficolin-2 and pentraxin 3 boosts innate immune recognition and complement deposition*. J Biol Chem. 2009, 284(41), 28263–28275.
89. Ma Y.J., Garred P.: *Pentraxns in complement activation and regulation*. Front Immunol. 2018, 9, 3046. doi: 10.3389/fimmu.2018.03046.
90. Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury*. Curr Opin Immunol. 2008, 20(5), 538–544.
91. Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B., Peri G., Doni A., de la Torre Y.M. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 in vascular pathology*. Vascul Pharmacol. 2006, 45(5), 326–330.
92. Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B.: *Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3*. J Clin Immunol. 2008, 28(1), 1–13.
93. Moalli F., Doni A., Deban L., Zelante T., Zagarella S., Bottazzi B. i wsp.: *Role of complement and Fc{gamma} receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against Aspergillus fumigatus*. Blood. 2010, 116(24), 5170–5180.
94. Moalli F., Paroni M., Véliz Rodriguez T., Riva F., Polentarutti N., Bottazzi B.

i wsp.: *The therapeutic potential of the humoral pattern recignition molecule PTX3 in chronic lung infection caused by Pseudomonas aeruginosa*. J Immunol. 2011, 186(9), 5425–5434.

95. Moreau C., Bally I., Chouquet A., Bottazzi B., Ghebrehiwet B., Gaboriaud C. i wsp.: *Structural and functional characterization of a single-chain form of the recognition domain of complement protein C1q*. Front Immunol. 2016, 7, 79. doi: 10.3389/fimmu.2016.00079.
96. Nauta A.J., Bottazzi B., Mantovani A., Salvatori G., Kishore U., Schwaeble W.J. i wsp.: *Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q*. Eur J Immunol. 2003, 33(2), 465–473.
97. Norata G.D., Marchesi P., Pirillo A., Uboldi P., Chiesa G., Maina V. i wsp.*: Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008, 28(5), 925–931.
98. Papayannopoulos V.: *Neutrophil extracellular traps in immunity and disease*. Nat Rev Immunol. 2018, 18(2), 134–147.
99. PrabhuDas M.R., Baldwin C.L., Bollyky P.L. Bowdish D.M.E., Drickamer K., Febbraio M. i wsp.: *A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease*. J Immunol. 2017, 198(10), 3775–3789.
100. Presta M., Camozzi M., Salvatori G., Rusnati M.: *Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology*. J Cell Mol Med. 2007, 11(4), 723–738.
101. Presta M., Foglio E., Churruca Schuind A., Ronca R.: *Long pentraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2*. Front Immunol. 2018, 9, 2327. doi: 10.3389/fimmu.2018.02327.
102. Rada B.: *Neutrophil extracellular traps*. Methods Mol Biol. 2019, 1982, 517–528. doi: 10.1007/978-1-4939-9424-3-31.
103. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135. doi: 10.3389/fimmu.2019.01135.
104. Reading P.C., Bozza S., Gilbertson B., Tate M., Moretti S., Job E.R. i wsp.: *Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses*. J Immunol. 2008, 180(5), 3391–3398.
105. Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L.: *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 1999, 180(2 Pt 1), 499–506.
106. Ristagno G., Varpula T., Masson S., Greco M., Bottazzi B., Milani V. i wsp. *Elevations of inflammatory markers PTX3 and sST2 after resuscitation from cardiac arrest are associated with multiple organ dysfunction syndrome and early death*. Clin Chem Lab Med. 2015, 53(11), 1847–1857.
107. Rodrigues P.F., Matarazzo S., Maccarinelli F., Foglio E., Giacomini A., Silva Nunes J.P. i wsp.: *Long pentraxin 3-mediated fibroblast growth factor trapping impairs fibrosarcoma growth*. Front Oncol. 2018, 8, 472. doi: 10.3389/fonc.2018.00472.
108. Ronca R., Alessi P., Coltrini D., Di Salle E., Giacomini A., Leali D. i wsp.: *Long pentraxin-3 as an epithelial-stromal fibroblast gowth factor-targeting inhibitor in*

prostatę cancer. J Pathol. 2013, 230(2), 228–238.

109. Ronca R., Di Salle E., Giacomini A., Leali D., Alessi P., Coltrini D. i wsp.: *Long pentraxin-3 inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma cells*. Mol Cancer Ther. 2013, 12(12), 2760–2771. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0487.
110. Ronca R., Tamma R., Coltrini D., Ruggieri S., Presta M., Ribatti D.: *Fibroblast growth factor modulates mast cell recroitment in a murine model of prostate cancer*. Oncotarget. 2017, 8(47), 82583–82592.
111. Rovere-Querini P., Antonacci S., Dell'Antonio G., Angeli A., Almirante G., Cin E.D. i wsp.: *Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia*. Obstet Gynecol. 2006, 108(1), 148–155.
112. Ryu W.S., Kim C.K., Kim B.J., Kim C., Lee S.H., Yoon B.W.: *Pentraxin 3: a novel and independent prognostic narker in ischemic stroke*. Atherosclerosis. 2012, 220(2), 581–586.
113. Salustri A., Garlanda C., Hirsch E., De Acetis M., Maccagno A., Bottazzi B. i wsp.: *PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in vivo fertilization*. Development. 2004, 131(7), 1577–1586.
114. Scarchilli L., Camaioni A., Bottazzi B., Negri V., Doni A., Deban L. i wsp.: *PTX3 interacts with inter-a[pha-trypsin inhibitor: implications for hyaluronan organization and cumulus oophorus expansion*. J Biol Chem. 2007, 282(41), 30161–30170.
115. Schwalbe R.A., Dahlbäck B., Nelsestuen G.I.: *Independent association of serum amyloid P component, protein S, and complement C4b with complement C4b-binding protein and subsequent association of the complex with membranes*. J Biol Chem. 1990, 256(35), 21749–21757.
116. Sjöberg A.P., Trouw L.A., McGrath F.D.G., Hack C.E., Blom A.M.: *Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein*. J Immunol. 2006, 176(12), 7612–7620.
117. Soehnlein O., Lindbom L.: *Neutrophil-derived azurocidin alarms the immune system*. J Leucoc Biol. 2009, 85(3), 344–351.
118. Sprong T., Peri G., Neeleman C., Mantovani A., Signorini S., van der Meer J.W.M. i wsp.: *Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease*. Shock. 2009, 31(1), 28–32.
119. Stallone G., Cormio L., Netti G.S., Infante B., Selvaggio O., Di Fino G. i wsp.: *Pentraxin 3: a novel biomarker for predicting progression from prostatic inflammation to prostatę cancer*. Cancer Res. 2014, 74(16), 4230–4238.
120. Szymkowiak M., Surmiak P., Baumert M.: *Pentraksyna 3 – możliwości zastosowania w neonatologii i pediatrii*. Pediart Med. Rodz. 2020, 16(3), 247–250.
121. Tong M., Carrero J.J., Qureshi A.R., Anderstam B., Heimbürger O., Bárány P. i wsp.: *Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality*. Clin J Am Soc Nephrol. 2007, 2(5), 889–897.
122. Turkistany S.A., DeKoter R.P.: *The transcription factor PU.1 is a critical regulator of cellular communication in the immune system*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz).

2011, 59(6), 431–440. doi: 10.1007/s00005-011-9.

123. Urban C.F., Ermert D., Schmid M., Abu-Abed U., Goosmann C., Nacken W. i wsp.: *Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involvd in host defense against Candida albicans*. PLoS Pathog. 2009, 5(10), e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
124. Usitalo-Seppälä R., Huttunen R., Aittoiemi J., Koskinen P., Leino A., Vahlberg T. i wsp.: *Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency room patients with susprcted infection: a prospective cohort study*. PLoS One. 2013, 8(1), e53661. doi: 10.1371/journal.pone.0053661.
125. Vilahur G., Badimon L.: *Biological actions of pentraxins*. Vascul Pharmacol. 2015, 73, 38–44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
126. Vizcaino C., Mansilla S., Portugal J.: *Sp1 transcription factor: A long-standing target in cancer chemotherapy*. Pharmacol Ther. 2015, 152, 111–24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.008.
127. Wagenaar J.F., Goris M.G.A., Gasem M.H., Isbandrio B., Moalli F., Mantovani A. i wsp.: *Long pentraxin PTX3 is associated with mortality and disease severity in severe Leptospirosis*. J Infect. 2009, 58(6), 425–432.
128. Wang J.X., He Y.L., Zhu S.T., Yang S., Zhang S.T.: *Aberrant methylation of the 3q25 tumor suppressor gene PTX3 in human esophageal squamous cell carcinoma*. World J Gastroenterol. 2011, 17(37), 4225–4230.
129. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.
130. Willeke F., Assad A., Findeisen P., Schromm E., Grobholz R., von Gerstenbergk B. i wsp.: *Overexpression of a member of the pentraxin family (PTX3) in human solt tissue liposarcoma*. Eur J Cancer. 2006, 42(15), 2639–2646.
131. Wójtowicz A., Lecompe T.D., Bibert S., Manuel O., Rüeger S., Berger C. i wsp.: *PTX3 polymorphisms and invasive mold infections after solid organ transplant*. Clin Infect Dis. 2015, 61(4), 619–622.
132. Xiao Y., Yang N., Zhang Q., Wang Y., Yang S., Liu Z.: *Pentraxin 3 inhibits acute renal injury-induced interstinal fibrosis through suppression of IL-6/Stat3 pathway*. Inflammation. 2014, 37(5), 1895–1901.
133. Xu J., Zhang X., Pelayo R., Monestier M., Ammollo C.T., Semeraro F. i wsp.: *Extracellular histones are major mediators of death in sepsis*. Nat Med. 2009, 15(11), 1318–1321.
134. Yamasaki K., Kurimura M., Kasai T., Sagara M., Kodama T., Inoue K.: *Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations*. Clin Chem Lab Med. 2009, 47(4), 471–477.
135. Zhuo L., Hascall V.C., Kimata K.: *Inter-alpha-trypsin inhibitor, a covalent protein-glycosaminoglycan-protein complex*. J Biol Chem. 2004, 279(37), 38079–38082.
136. Zhou Y., Zhang J., Zhu M., Lu R., Wang Y., Ni Z.: *Plasma pentraxin 3 is closely associated with peripheral arterial disease in*

hemodialysis patients and predicts clinical outcome: A 6-year follow-up. Blood Purif. 2015, 39(4), 266–273.

137. Zipfel P.F., Heinen S., Józsi M., Skerka C.: *Complement and diseases; defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases*. Mol Immunol. 2006, 43(1–2), 97–106.

Pentraksyna 4

1. Martinez de la Torre Y., Fabbri M., Jaillon S., Bastone A., Nebuloni M., Vecchi A. i wsp.: *Evolution of the pentraxin family: the new entry PTX4*. J Immunol. 2010, 184(9), 5055–5064.
2. Pepys M.B., Hirschfield G.M.: *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest. 2003, 111(12), 1805–1812.
3. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.

Apeksyna

4. Martinez de la Torre Y., Fabbri M., Jaillon S., Bastone A., Nebuloni M., Vecchi A. i wsp.: *Evolution of the pentraxin family: the new entry PTX4*. J Immunol. 2010, 184(9), 5055–5064.
5. Noland T.D., Friday B.B., Maulit M.T., Gerton G.I.: *The sperm acrosomal matrix contains a novel member of the pentraxin family of calcium-dependent binding proteins*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32607–32614.
6. Reid M.S., Blober C.P.: *Apexin, an acrosomal pentaxin*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32615–32620.

Pentraksyny neuronalne

1. Abad M.A., Enguita M., DeGregorio-Rocasolano N., Ferrer I., Trullas R.: *Neuronal pentraxin 1 contributes to the neuronal damage evoked by amyloid-beta and is overexpressed in dystrophic neurites in Alzheimer's brain*. J Nrurosci. 2006, 26(49), 12735–12747.
2. Amar F., Sherman M., Rush T., Larson M., Boyle G., Chang L. i wsp.: *The amyloid-β oligomer Aβ*56 induces specific alterations in neuronal signaling that lesd to tau phosphorylation and aggregation*. Sci Signal. 2017, 10(478): eaal2021. doi: 10.1126/scisignal.aal2021.
3. Begcevic I., Tsolaki M., Brinc D., Brown M., Morillo E.M., Lazarou I. i wsp.: *Neuronal pentraxin receptor-1 is a new cerebrospinal fluid biomarker of Alzheimer's disease progression*. F1000Res. 2018, 7, 1012. doi: 10.12688/f1000research.15095.1.
4. Bjartmar L., Huberman A.D., Ullian E.M., Renteria R.C., Liu X., Xu W. i wsp.: *Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system*. J Neurosci. 2006, 26(23), 6269–6281.
5. Boles N.C., Hirsch S.E., Le S., Corneo B., Najm F., Minotti A.P. i wsp.: *NPTX1 regulates neural lineage specification from human pluripotent stem cells*. Cell Rep. 2014, 6(4), 724–736.
6. Bredt D.S., Nicoll R.A.: *AMPA receptor trafficking at excitatory synapses*. Neuron. 2003, 40(2), 361–379.
7. Camporesi E., Nilsson J., Brinkmalm A., Becker B., Ashton N.J., Blennow K. i wsp.: *Fluid biomarkers for synapsis dysfunction and loss*. Biomark Insights. 2020, Aug 21, 15, doi: 10.1177/1177271920950319.

8. Chapman G., Shanmugalingam U., Smith P.D.: *The role of neuronal pentraxin 2 (NP2) in regulating glutamatergic signaling and neuropathology*. Front Cell Neurosci. 2020, 13, 575. doi: 10.3389/fncel.2019.00575.
9. Chen N., Bixby J.I.: *Neuronal pentraxin with chromo domain (NPCD) is a novel class of protein expressed in multiple neuronal domains*. J Comp Neurol. 2005, 481(4), 391–402.
10. Cho R.W., Park J.M., Wolff B.E., Xu D., Hopf C., Kim J.A. i wsp.: *mCluR1/5-dependent long-term depression required the regulated ectodomain cleavage of neuronal pentraxin NPR by TACE*. Neuron. 2008, 57(6), 858–871.
11. Clayton K.B., Podlesniy P., Gigueiro-Silva J., López-Doménech G., Benitez L., Enguita M. i wsp.: *NP1 regulates neuronal activity-dependent accumulation of BAX in mitochondria and mitochondrial dynamics*. J Neurosci. 2012, 32(4), 1453–1466.
12. Cummings D.M., Benway T.A., Ho H., Tedoldi A., Fernandes Freitas M.M., Shahab L. i wsp.: *Neuronal and peripheral pentraxins modify glutaminate release and may interact in blood-brain barier failure*. Cereb Cortex. 2017, 27(6), 3437–3448.
13. Deng N., Guo R., Zheng B., Li T., Liu R.H.: *IRS-1/PI3K/Akt pathway and miRNAs are incolved in whole grain highland barley (Horeum vulgare L.) ameliorating hyperglycemia of db/db mice*. Food Funct. 2020, 11(11), 9535–9546.
14. Dodds D.C., Omeis I.A., Cushman S.I., Helms I.A., Perin M.S.: *Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membranę pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin- associated calcium-binding protein 49*. J Biol Chem. 1997, 272(34), 21488–21494.
15. Du X., Yu L., Yang L., Cao D., Zhang Y.: *Expression and diagnostic value of NPTX1 in thymoma patients*. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2021, 24(1), 1–6. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.03.
16. Ethell I.M., Ethell D.W.: *Matrix metalloproteinases in brain dvelopment and remodeling: synaptic functions and targets*. J Neurosci Res. 2007, 85(13), 2813–2823.
17. Figueiro-Silva J., Gruart A., Bernrd Clayton K., Podlesniy P., Alba Abad M., Gasull X. i wsp.: *Neuronal pentraxin 1 negatively regulates excitatory synapsę density and synaptic plastocity*. J Neurosci. 2015, 35(14), 5504–5521.
18. Goodman A.R., Cardozo T., Abagyan R., Altmeyer A., Wisniewski H.G., Vilcek J.: *Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions*. Cytokine Growth Factor Rev. 1996, 7(2), 191–202.
19. Gómez de San José N., Massa F., Halbgebauer S., Oeckl P., Steinacker P., Otto M.: *Neuronal pentraxins as biomerkers of synaptic activity: from physiological functions to pathological changes in neurodegeneration*. J Neural Transm (Vienna). 2021. doi: 10.1007/s00702-021-02411-2.
20. Halbgebauer S., Oecki P., Steinacker P., Yilmazer-Hanke D., Andrel=Straub S., von Arnim C. i wsp.: *Beta-synuclein in cerebrospinal fluid as an early diagnostic marker of Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020, 324306. doi: 10.1136/jnnp-2020-324306.
21. Hollmann M., Heinemann S.: *Cloned glutamine receptors*. Annu Rev Neurosci.

1994, 17, 31–108. doi: 10.1146/annurev.ne.17.030194.000335.

22. Hsu Y.C., Perin M.S.: *Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization*. Genomics. 1995, 28(2), 220–227.
23. Huo L., Wang B., Zheng M., Zhang Y., Xu J., Yang G. i wsp.: *miR-128-3p inhibits cell proliferation and differentiation by targeting NPTX1 through IRS-1/PI3K/AKT signaling pthway*. Exp Ther Med. 2019, 17(4), 2921–2930.
24. Kirkpatrick I.I., Matzuk M.M., Dodds D.C., Perin M.S.: *Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP.) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2*. J Biol Chem. 2000, 275(23), 17786–17792.
25. Kovács R.A., Vadászi H., Bulyáki E., Török G., Tóth V., Mátyás D. i wsp.*: Identification of neuronal pentraxins as synaptic binding partners of C1q and the involvement of NP1 in synaptic pruning in adult mice*. Front Immunol. 2021, 11, 599771. doi: 10.3389/fimmu.2020.599771.
26. Kumar A., Novoselov V., Celeste A.J., Wolfman N.M., ten Dijke P., Kuehn M.R.: *Nodal signaling uses activin and transforming growth factor-beta receptor--regulated Smads*. J Biol Chem. 2001, 276(1), 656–661.
27. Lee S.J., Wei M., Zhang C., Maxeiner S., Pak C.H., Calado Botelho S. i wsp.: *Presynaptic neuronal pentraxin receptor organizes excitatory and inhubitory synapses*. J Neurosci. 2017, 37(5), 1062–1080.
28. Li J., Sun Y., Chen J.: *Transcriptome sequencing in a 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease*. Genes Genet Syst. 2019, 94(2), 61–69.
29. Liu H., Kong X., Chen F.: *Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation*. Oncotarget. 2017, 8(49), 85102–85109.
30. Ma Q.M., Teng E., Zuo X., Jones M., Teter B., Zhao E.Y. i wsp.: *Neuronal pentraxin 1: A synaptic-derived plasma biomarker in Alzheimer's disease*. Neurobiol Dis. 2018, 114, 120–128. doi: 10.1016/j.nbd.2018.02.014.
31. Manchia M., Piras I.S., Huentelman M.J., Pinna F., Zai C.C., Kennedy J.I. i wsp.: *Pattern of gene expression in different stages of schizophrenia: Down-regulation of NPTX2 gene revealed by a meta-analysis of microa5rray datasets*. Eur Neuropsychopharmacol. 2017, 27(10), 1054–1063.
32. Mariga A., Glaser J., Mathias L., Xu D., Xiao M., Worley P. i wsp.: *Definition of a bidirectional activity-dependent pathway involving BDNF and Narp*. Cell Rep. 2015, 13(9), 1747–1756.
33. McFarlane S.: *Metalloproteases: carving out a role in axon guidance*. Neuron. 2003, 37(4), 559–562.
34. Moran L.B., Hickey L., Michael G.J., Derkacs M., Christian L.M., Kalaitzakis M.E. i wsp.: *Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson's disease and a novel component of Lewy bodies*. Acta Neuropathol. 2008, 115(4), 471–478.
35. O'Brien R.J., Xu D., Petralia R.S., Steward O., Hunganir R.I., Worley P.: *Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp*. Neuron. 1999, 23(2), 309–323.

36. O'Brien R., Xu D., Mi R., Tang X., Hopf C., Worley P. i wsp.: *Synaptically targeted narp plays an essential role in the aggregation of AMPA receptors at excitatory synapses in cultured spinal neurons*. J Neurosci. 2002, 22(11), 4487–4498.
37. Oeckl P., Halbgebauer S., Andrel-Straub S., von Arnim A.F., Diehl-Schmid J., Froelich L. i wsp.: *Targeted mass spectrometry suggests beta-synuclein as synaptic blood marker in Alzheimer's disease*. J Proteome Res. 2020, 19(3), 1310–1318.
38. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S.: *Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization*. Genomics. 1996, 36(3), 543–545.
39. Passafaro M., Piëch V., Sheng M.: *Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons*. Nat Neurosci. 2001, 4(9), 917–926.
40. Peng X., Pan K., Zhao W., Zhang J., Yuan S., Wen X. i wsp.: *NPTX1 inhibits colon ceell proliferation through down-regulating cyclin Z2 and CDK2*. Cell Biol Int. 2018, 42(5), 589–597.
41. Qu Z., D'Mello S.R.: *Proteomic analysis identifies NPTX1 and HIP1R as potential targets of histone deacetylase-3-mediated neurodegeneration*. Exp Biol Med. (Maywood). 2018, 243(7), 627–638.
42. Rajkumar A.P., Christensen J.H., Mattheisen M., Jacobsen I., Bache I., Pallesen J. i wsp.: *Analysis of t(9;17)(q33-2;q25-3) chromosomal breakpoint regions and genetic association reveals novel candidate genes for bipolar disorders*. Bipolar Disord. 2015, 17(2), 205–211.
43. Reid M.S., Blobel C.P.: *Apexin, an acrosomal pentaxin*. J Biol Chem. 1994, 269(51), 32615–32620.
44. Reti I.M., Reddy R., Worley P.F., Baraban J.M.: *Prominent Narp expression in projection pathways and terminal fields*. J Neurochem. 2002, 82(4), 935–944.
45. Schlimgen A.K., Helms J.A., Vogel H., Perin M.S.: *Neuronal pentraxin, a secreted protein with homology to acute phase proteins of the immune system*. Neuron. 1995, 14(3), 519–526.
46. Schmidt T., Samaras P., Frejno M., Gessulat S., Barnert M., Kienegger H. i wsp.: *ProteomicDB*. Nucleic Acids Res. 2018, 46(D1), D1271-D1281. doi: 10.1093/nar/gkx1029.
47. Serulle Y., Zhang S., Ninan I., Puzzo D., McCarthy M., Khatri L. i wsp.: *A novel GluR1-cGKII interaction regulates AMPA receptor trafficking*. Neuron. 2007, 56(4), 670–688.
48. Shukla S., Pia Patric I.R., Thinagararjan S., Srinivasan S., Mondal B., Hegde A.S. i wsp.: *A DNA methylation prognostic signature of glioblastoma: identification of NPTX2-PTEN-NF-* κ*B nexus*. Cancer Res. 2013, 73(22), 6563–6573.
49. Sia G.M., Béïque J.C., Rumbaugh G., Cho R., Worley P.F., Huganir R.L.: *Interaction of the N-terminal domain of the AMPA receptor CluR4 subunit with the n euronal pentraxin NP1 mediates GluR4 synaptic recruiment*. Neuron. 2007, 55(1), 87–102.
50. Song I., Huganir R.I.: *Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity*. Trends Neurosci. 2002, 25(11), 578–588.
51. Strauss J., McGregor S., Freeman N., Tiwari A., George C.J., Kovacs M. i wsp.:

Association study of early-immediate genes in childhood-onset mood disorders and suicide attempt. Psychiatry Res. 2012, 197(1–2), 49–54.

52. Thatipamula S., Rahim M.D., Zhang J., Hossain M.A.: *Genetic deletion of neuronal pentraxin 1 expression prevents brain in a neonatal mouse model of cerebral hypoxia-ischemia*. Neurobiol Dis. 2015, 75, 15–30. doi: 10.1016/j.nbd.2014.12.016.
53. Tsui C.C., Copeland N.G., Gilbert D.J., Jenkins N.A., Barnes C., Worley P.F.: *Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity*. J Neurosci. 1996, 16(8), 2463–2478.
54. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A. i wsp.: *Proteomics. Tissue-based map of the human proteome*. Science. 2015, 347(6220), 1260419. doi: 10.1126/science.1260419.
55. Wang J.Q., Aroa A., Yang L., Parelkar N.K., Zhang G., Liu X. i wsp.: *Phosphorylation of AMPA receptors: mechanisms and synaptic plasticity*. Mol Neurobiol. 2005, 32(3), 237–249.
56. Wang Z., Wang X., Zou H., Dai Z., Feng S., Zhang M. i wsp.: *The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression*. Front Immunol. 2020, 11, 1757. doi: 10.3389/fimmu.2020.01757.
57. Warowicka A., Nawrot R., Broniarczyk J., Węglewska M., Goździcka-Józefiak A.: *Wirusy onkogenne a nowotwory*. Postępy Biochemii. 2020, 66(4), 336–355.
58. Wilkins S.E., Abboud M., Hancock R.I., Schofield C.J.: *Targeting protein-pratoein interactions in the HIF system*. ChemMedChem. 2016, 11(8), 773–786.
59. Xiao M.F., Xu D., Craig M.T., Pelkey K.A., Chien C.C., Shi Y. i wsp.: *NPTX2 and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease*. Elife. 2017, 6: e23798. doi: 10.7554/eLife.23798.
60. Xu C., Tian G., Jiang C., Xue H., Kuerbanijang M., Sun L. i wsp.: *NPTX2 promotes colorectal cancer and liver metastasis by the activation of the canonical Wnt/β-catenin pathway via FZD6*. Cell Death Dis. 2019, 10(3), 217. doi: 10.1038/s41419-019-7.
61. Xu D., Hopf C., Reddy R., Cho R.W., Guo L., Lanahan A. i wsp.: *Narp and NP1 form heterocomplexes that function in development and activity-dependent synaptic plasticity*. Neuron. 2003, 39(3), 513–528.

3. Choroby bakteryjne

RÓŻA

Róża (*Erysipelas*) jest chorobą zakaźną skóry i tkanki podskórnej wywoływaną najczęściej przez Gram-dodatnie β-hemolityczne paciorkowce grupy A (*Streptococcus pyogenes*), u ludzi często dające łagodne objawy, takie jak zapalenie gardła, ale też ropne zapalenie skóry z gorączką, natomiast w wyniku infekcji nawrotowych i przewlekłych może dochodzić do rozwoju stanów zagrażających życiu, w tym martwiczego zapalenia powięzi, paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego oraz chorób o podłożu poinfekcyjnym, do których należą paciorkowcowe zapalenie kłębuszków nerkowych, ostra gorączka reumatyczna oraz choroba reumatyczna serca.

Martwicze zapalenie powięzi (*necrotizing fascitis* – NF) jest rzadką infekcją skóry i tkanki podskórnej, łatwo rozprzestrzeniającej się na powięź. Podłoże etiologiczne NF może stanowić wiele bakterii, wśród których do najczęstszych należą paciorkowce β-hemolizujące grupy A. Poza tym mogą występować oporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus* – MRSA), Gram-dodatnia beztlenowa laseczka zgorzeli gazowej (*Clostridium perfringens*), bakterie Gram-ujemne, w tym beztlenowa Gram-ujemna pałeczka *Bacteroides fragilis*. Etiologia wielobakteryjna charakteryzuje typ I NF, natomiast typ II NF posiada etiologię monobakteryjną.

Paciorkowce grupy A są zazwyczaj patogenem róży twarzy, natomiast infekcje kończyn dolnych częściej wywołują paciorkowce spoza grupy A, w tym paciorkowce grup B, C, G. Sporadycznie różę mogą wywołać gronkowce (*Staphylococci*).

Róża charakteryzuje się ostrym oraz bolesnym rumieniem i obrzękiem dobrze odgraniczonym od otoczenia, z wygładzoną, lśniącą i ocieploną skórą, z wypustkami językopodobnymi, a także skłonnością do zajęcia układu limfatycznego. Zmianom miejscowym towarzyszy ogólnoustrojowa reakcja zapalna o nagłym początku, z objawami gorączki, dreszczy i powiększenia węzłów chłonnych; wymienione objawy mogą mieć charakter prodromalny, wyprzedzający o kilka godzin zmiany skórne. Zmiany mogą być zlokalizowane w każdej okolicy ciała, najczęściej jednak dotyczą podudzi, zwykle jednostronnie, a także kończyn górnych i twarzy.

Do głównych czynników predysponujących do wystąpienia róży w okolicy podudzi, w tym róży nawrotowej, należą: przewlekła niewydolność żylna, przewlekły obrzęk limfatyczny, zespół metaboliczny z otyłością i cukrzycą, immunosupresja, uszkodzenie bariery naskórkowej, róża przebyta, a także infekcje grzybicze stóp – ważny czynnik ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu oraz nawrotu róży. Otyłość prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi oraz krążenia żylnego w kończynach dolnych, a także promuje insulinooporność, w której

wyniku może dochodzić do rozwoju cukrzycy. Z kolei przewlekły wzrost stężenia glukozy we krwi skutkuje dysfunkcją komórek jednojądrzastych, zmniejsza odporność organizmu na patogeny ze zwiększeniem możliwości rozwoju infekcji. Do możliwych czynników ryzyka nawrotu róży należą nowotwory złośliwe; nowotwór złośliwy może prowadzić do nieprawidłowych funkcji układu immunologicznego, z kolei agresywna radioterapia zmniejsza liczbę leukocytów, a także indukuje uszkodzenia DNA w limfocytach krwi obwodowej.

Róża wykazuje charakter sezonowy oraz u 21–29% chorych możliwość nawrotów, zwłaszcza u osób starszych oraz z obrzękiem limfatycznym. U około 31% występują powikłania, głównie w postaci martwiczego zapalenia powięzi, zakrzepicy żył głębokich, owrzodzeń skóry, ropni, ropowicy i bakteriemii.

Białko C-reaktywne

Róża charakteryzuje się podwyższeniem stężenia CRP i przyspieszeniem sedymentacji erytrocytów, a także możliwym wzrostem liczby neutrofili w krwi obwodowej. Róża nawrotowa odznacza się silniejszą odpowiedzią zapalną, czego wynikiem jest znaczniejsze podwyższenie stężenia CRP, wzrost liczby granulocytów oraz poziomu fibrynogenu. Do dramatycznie podwyższonego stężenia CRP dochodzi u chorych z martwiczym zapaleniem powięzi. Wzrost pierwotnego stężenia CRP, a także liczby neutrofili, wpływają hamująco na odpowiedź terapeutyczną róży cefuroksymem lub klindamycyną; wymienione okoliczności zachodzą szczególnie u chorych z klinicznymi powikłaniami miejscowymi w postaci róży pęcherzowej, krwotocznej lub zastoinowego zapalenia skóry, a także w powikłaniach typu przewlekłej niewydolności żylnej oraz w powikłaniach ogólnych typu róży twarzy powikłanej ostrym wysiękowym zapaleniem osierdzia, charakteryzującym się tendencją do normalizacji stężenia CRP w miarę postępu skuteczności antybiotykoterapii. Róża z podwyższonym stężeniem CRP wymaga bardziej intensywnego oraz dłuższego procesu leczniczego. Właściwość szybkiej normalizacji stężenia CRP umożliwia wykorzystanie tego badania do monitorowania stanu zapalenia róży oraz oceny skuteczności jej leczenia.

Natomiast wzrost stężenia CRP nie stanowi czynnika ryza nawrotu róży.

Pentraksyna 3

Ryzyko nawrotu róży jest znacznie wyższe u osób z przebytym wcześniej epizodem nawrotu, w przeciwieństwie do pierwszego epizodu. Stężenia PTX3, podobnie jak CRP, podwyższone w ostrej fazie choroby nie stanowią czynników wskazujących na możliwość nawrotów choroby.

GRONKOWCOWY ZESPÓŁ OPARZONEJ SKÓRY

Gronkowcowy zespół oparzonej skóry (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* – SSSS), zwany też ostrą gronkowcową epidermolizą (*acute staphylococcal epidermolysis*), jest rzadką chorobą skóry wywołaną przez toksyny eksfoliatywne (*exfoliative toxin* – ET) wydzielane

przez patogenetyczny w SSSS gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) – bakterię kolonizującą bezobjawowo około 30–50% populacji oraz będącą główną przyczyną bakteriemii, infekcji kości i stawów oraz skóry. W około 80% SSSS wywołują szczepy gronkowca złocistego należące do grupy fagowej II, zwłaszcza szczep 71, które wytwarzają mającą strukturę proteazy serynowej toksynę ET-A oraz – w mniejszym stopniu – ET-B. Wymienione toksyny w swojej trójwymiarowej strukturze wykazują podobieństwo do innych trypsynopodobnych proteaz serynowych specyficznych dla glutaminianu. Toksyny mają dwie domeny wiążące substrat oraz tworzącą miejsce aktywne triadę katalityczną serynowo-histydynowo-asparaginową. Z kolei w przeciwieństwie do innych proteaz serynowych wymienione toksyny złuszczające mają wysoce aktywną N-końcową alfa-helisę oraz unikalną orientację krytycznego wiązania peptydowego, blokującego aktywne miejsce toksyn. Celem dla złuszczającej toksyny A jest desmogleina 1 – kadheryna desmosomalna pośredniczą-ca w adhezji komórka-komórka w powierzchownych warstwach naskórka, co powoduje uszkodzenia desmosomów i w następstwie utratę adhezji komórkowej w obrębie naskórka, z rozwojem powierzchownych pęcherzy. Dotarcie wymienionych toksyn z krwiobiegu do naskórka noworodka oraz ich miejscowe działanie umożliwiają niski poziom lub brak w tym okresie życia ochronnego przeciwciała – antytoksyny. W wyniku tego SSSS występuje głównie u noworodków i dzieci poniżej 5 roku życia, w tym wcześniaków, a tylko rzadko u osób dorosłych, zwykle predysponowanych z powodu współistnienia choroby podstawowej.

Zmiany skórne wynikają z histopatologicznego rozszczepienia podrogowego ważnego białka desmosomalnego – kompleksu desmogleiny 1, w obrębie komórek warstwy ziarnistej (akantoliza śródnaskórkowa).

Początek choroby jest szybki. Dochodzi do zapalenia spojówek lub bólu gardła. Skóra staje się tkliwa i zaczerwieniona, z nasileniem w obszarach zgięciowych. W czasie 24–48 godzin rozwijają się powierzchowne, wiotkie i rozległe pęcherze z rozległym spełzaniem naskórka (objaw Nikolskiego) przypominającym oparzenie z odsłanianiem powierzchownych, wysiękowych nadżerek. Ubytki naskórka na dużych powierzchniach mogą prowadzić do stanów krytycznych; do najczęstszych powikłań należy zapalenie płuc. Przebieg choroby jest gorączkowy. O rozpoznaniu decydują: wystąpienie powierzchownych pęcherzy, cechy akantolizy śródnaskórkowej w badaniu histopatologicznym oraz potwierdzenie zakażenia gronkowcowego.

Zmiany goją się bez pozostawienia blizn, jednak choroba wykazuje odporność na konwencjonalną antybiotykoterapię. Rokowanie w większości przypadków jest korzystne.

Białko C-reaktywne

Cechujące SSSS podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy jest znaczącym potwierdzeniem zespołu zapalnego. W porównaniu z populacją zdrową wzrost stężenia CRP oraz liczby krwinek białych u noworodków z SSSS występują w niektórych przypadkach. Wzrost stężenia CRP, podwyższenie ogólnej liczby krwinek białych oraz przyspieszenie sedymentacji krwinek czerwonych wykazują także zróżnicowanie indywidualne. Wzrost stężenia CRP występuje zwłaszcza u chorych

z przewlekłym zakażeniem gronkowcowym, u których wyznacza ciężkość przebiegu infekcji bakteryjnej. Z tych powodów wzrost stężenia CRP uznano za marker stanu zapalnego. Wielkość wzrostu stężenia CRP ma wartość pomocniczą w ocenie ciężkości uogólnionego SSSS, wskazującą na konieczność wydłużonego kursu dożylnej antybiotykoterapii.

Piśmiennictwo

Róża

1. Borschitz T., Schlicht S., Siegel E., Hanke E., von Stebut E.: *Improvement of a clinical score for necrotizing fascitis: 'Pain Out of Proportion' and high CRP levels aidthe diagnosis*. PLoS One. 2015, 10(7): e0132775. doi: 10.1371/journal.pone.0132775.
2. Brishkoska-Boshkovski V., Dimitrovska I., Kondova-Topuzovska I.: *Clinical presentation and laboratory characteristics in acute and recurrent erysipela*. Open Access Maced J Med. Sci. 2019, 7(5), 771–774.
3. Castro S.A., Dorfmueller H.C.: *A brief review on group A Streptococcus pathogenesis and vaccine development*. R Soc Open Sci. 2021, 8(3): 201991. doi: 10.1098/rsos.201991.
4. Crickx B.: *Erysipelas: evolution under treatment, complications*. Ann Dermatol Venereol. 2001, 128(3 Pt 2), 358–362.
5. Dupuy A., Benchikhi H., Roujeau J.C., Bernerd P., Vaillamt I., Chosidow O. i wsp.: *Risk factor for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study*. BMJ. 1999, 318(7198), 1591–1594.
6. Fokina E.G.: *Some features of primary facial erysipelas under the present conditions*. Ter Arkh. 2014, 86(11), 70–77.
7. Gabillot-Carré M., Roujeau J.C.: *Acute bacterial skin infection and cellulitis*. Curr Opin Infect Dis. 2007, 20(2), 118–123.
8. Gecaite A., Vainalaviciute A., Rekiene D.E., Jankauskiene L., Naudziunas A.: *Erysipelas complicated with acute exudative pericarditis*. Medicina (Kaunas). 2020, 56(11), 571. doi: 10.3390/medicina56110571.
9. Karppelin M., Siljander T., Vuopio-Varkila J., Kere J., Huhtala H., Vuento R. i wsp.: *Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prosprctive case--control study*. Clin Microbiol Infect. 2010, 16(6), 729–734.
10. Korecka K., Mikiel D., Banaszak A., Neneman A.: *Fungal infections of the feet in patients with erysipelas of the lower limb: i sit a significant clinical problem?* Infection. 2021, 49(4), 671–676.
11. Krasagakis K., Samonis G., Valachis A., Maniatakis P., Evangelou G., Tosca A.: *Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors*. Clin Exp Dermatol. 2011, 36(4), 351–354.
12. Lazzarini L., Conti E., Tositti G., de Lalla F.: *Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital*. J Infect. 2005, 51(5), 383–389.
13. Li A., Wang N., Ge L., Xin H., Li W.: *Risk factor of recurrent erysipelas in adult Chinese patients: a prospective cohort study*.

BMC Infect Dis. 2021, 21(1), 26. doi: 10.1186/s12879-020-05710-3.
14. Linke M., Booken N.: *Risk factor associated with a reduced response in the treatment of erysipelas*. J Dtsch Dermatol Ges. 2015, 13(3), 217–225.
15. Łyko M., Kaczmarek M., Nekrasova P., Hruncewicz-Gwóźdź A., Maj J., Jankowska-Konsur A.: *What factors affect the lengh of hospitalization in patients with erysipelas? A 10-year retrospective study of patients hospitalized Lower Silesia, Poland*. Adv Clin Exp Med. 2021, 30(9), 981–985.
16. Musiałkowska E., Jedynak M., Klepacki A., Musiuk T., Wilkowska-Trojniel M., Sicko Z. i wsp.: *Multifocal necrotizing fascitis – case report*. Adv Med. Sci. 2010, 55(1), 103–107.
17. Pavlotsky F., Amrani S., Trau H.: *Recurrent erysipelas: risk factors*. J Dtsch Dermatol Ges. 2004, 2(2), 89–95.
18. Roda A., Pinto A.M., Filipe A.R., Travassoss A.R., Freitas J.P., Filipe P.: *Clinical and laboratory factors associated with prolonged hospital stay among patients with cellulitis/erysipelas*. Acta Med Port. 2019, 32(6), 448–452.
19. Ryssel H., Germann G., Kloeters O., Radu C.A., Reichenberger M., Gazyakan E.: *Necrotizing fasciitis of the extremities: 34 cases at a single centre over the past 5 years*. Arch Orthop Trauma Surg. 2010, 130(12), 1515–1522.
20. Trell K., Ringér S., Wierzbicka M., Nilson B., Rasmussen M.: *Colonozation of β-hemolytic streptococci inpatients with erysipelas – a prospective study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019, 38(10), 1901–1906.
21. Tsitsilonis S., Druschel C., Wichlas F., Haas N.P., Schwabe P., Bail H.J. i wsp.: *Necrotizing fasciitis: is the bacterial spectrum changing?* Langenbecks Arch Surg. 2013, 398(1), 153–159.
22. Zhu H., Han S.Y., Li X.G., Zhou X.G., Zhang Q.F.: *DNA damage in peripheral blood lymphocytes of ovarian cancer patients after radiotherapy*. Eur J Gynaecol Oncol. 2013, 34(5), 450–452.

Gronkowcowy zespół oparzonej skóry

1. Amagai M., Matsuyoshi N., Wang Z.H., Andl C., Stanley J.R.: *Toxin in bullous impetigo and staphylococcal calded – skin syndrome targets desmoglein 1*. Nat Med. 2000, 6(11), 1275–1277.
2. Bennett M.R., Thomsen I.P.: *Epidemiological and clinical evidence for the role of toxins in S. aureus human disease*. Toxins (Basel). 2020, 12(6), 408. doi: 10.3390/toxins 12060408.
3. Healy B., Freedman A.: *Infections*. BMJ. 2006, 332(7545), 838–841.
4. Hohenthal U., Hurme S., Helenius H., Heiro M., Meurman O., Nikoskelainen J. i wsp.: *Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia*. Clin Microbiol Infect. 2009, 15(11), 1026–1032.
5. Johnston G.A.: *Treatment of bullous impetigo and the staphylococcal scalded skin syndrome in infants*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004, 2(3), 439–446.
6. Kapoor V., Travadi J., Braye S.: *Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely premature neonate: a case report with a brief*

review of literature. J Paediatr Child Health. 2008, 44(6), 374–376.

7. Kouakou K., Dainguy M.E., Kassi K.: *Staphylococcal scalded skin syndrome in neonate*. Case Rep Dermatol Med. 2015: 901968. doi: 10.1155/2015/901968.
8. Ladhani S.: *Understanding the mechanism of action the exfoliative toxins od Staphylococcus aureus*. FEMS Immunol Med. Microbiol. 2003, 39(2), 181–189.
9. Lamand V., Dauwalder O., Tristan A., Casalegno J.S., Meugnier H., Bes M. i wsp.: *Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of Staphylococcus aureus associated strains*. Clin Microbiol Infect. 2012, 18(12), E514-21. doi: 10.1111/1469-0691-12053.
10. Li M.Y., Hua Y., Wei G.H., Qiu L.: *Staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: an 8-year retrospective study in a single institution*. Pediatr Dermatol. 2014, 31(1), 43–47.
11. Mishra A.K., Yadar P., Mishra A.: *A systemic review on staphylococcus scalded skin syndrome (SSSS): A rare and critical disease of neonates*. Open Microbiol. 2016, 10, 150–9. doi: 10.2174/1874285801610010150.
12. Murono K., Fujita K., Yoshioka H.: *Microbiologic characteristics of exfoliative toxin – producing Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J. 1988, 7(5), 313–315.
13. Neubauer H.C., Hall M., Wallace S.S., Cruz A.T., Queen M.N., Foradori D.M. i wsp.: *Variation in diagnostic test use and associated outcomes in staphylococcal scalded skin syndrome at children's hospitals*. Hosp Pediatr. 2018, 8(9), 530–537.
14. Patel G.K., Finlay A.Y.: *Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management*. Am J Clin Dermatol. 2003, 4(3), 165–175.
15. Rieger-Fackeldey E., Plano L.R.W., Kramer A., Schulze A.: *Staphylococcal scalded skin syndrome related to an exfoliative toxin A – and B – peoducing strain in preterm infants*. Eur J Pediatr. 2002, 161(12), 649–652.
16. Sproston N.R., Ashworth J.J.: *Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection*. Front Immunol. 2018, 9: 754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
17. Yang T., Wang J., Cao J., Zgang X., Lai Y., Li L. i wsp.: *Antibiotic-resistant profile and the factors affecting the intravenous antibiotic treatment course of generalized staphylococcal scalded skin syndrome; a retrospective study*. Ital J Pediatr. 2021, 47(1), 169. doi: 10.1186/s13052-021-01120-6.

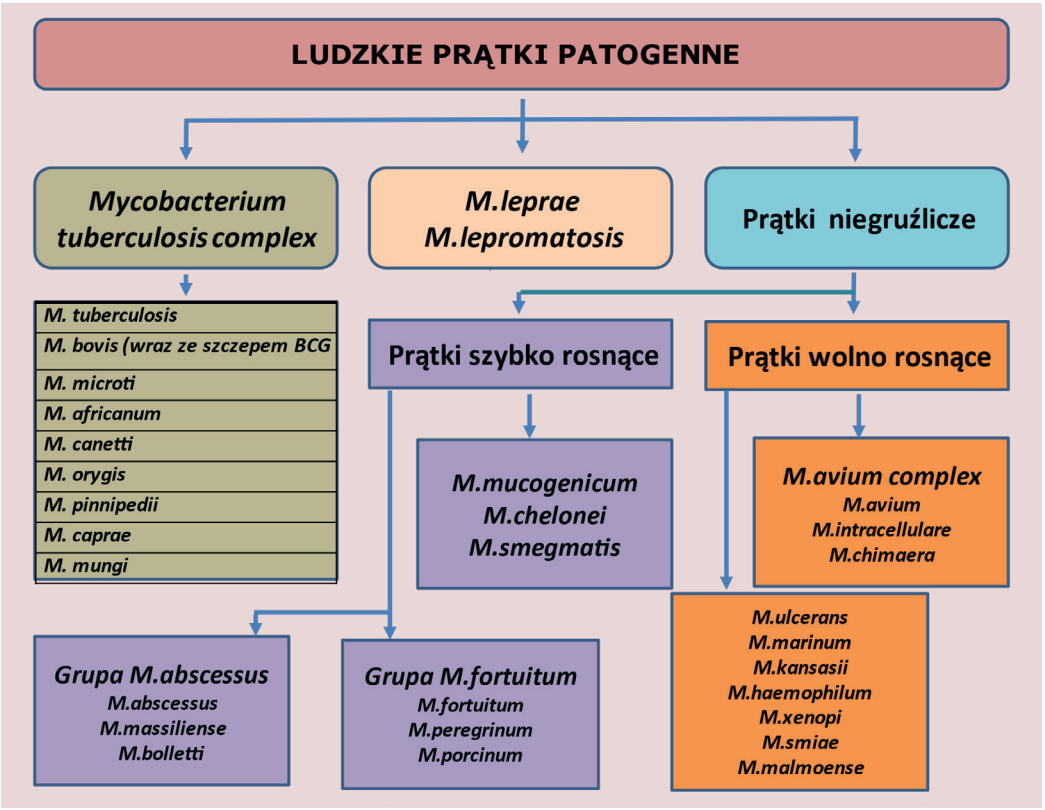
4. Zakażenia mikobakteriami

Prątki (*Mycobacterium*) są bakteriami obejmującymi 165 gatunków należących do klasy *Schizomycetes*, rzędu *Actinomycetes*, rodziny *Mycobacteriaceae* i rodzaju *Mycobacterium*. Są to wszechobecne w różnych niszach środowiskowych bakterie tlenowe. Nie wytwarzają otoczek, rzęsek i przetrwalników, a także nie mają możliwości ruchu. Tworzą formy rozgałęzione, które w hodowlach starszych łatwo się rozpadają. Błona komórkowa prątków zawiera warstwę peptydoglikanu, otoczoną woskową warstwą lipidową, której głównym składnikiem jest kwas mikolowy. Lipidy ściany komórkowej rodzaju *Mycobacterium* warunkują hydrofobowy charakter powierzchni komórki, oporność na środki chemiczne oraz antybiotyki, ochronę przed wysuszeniem, zmianami pH środowiska, a także podwyższoną temperaturą. Ściana komórkowa warunkuje również antygenowość prątków.

Ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych zakażenia skórne prątkami dzielą się na cztery główne kategorie chorób: 1) skórne objawy zakażenia prątkami gruźliczymi z kompleksu *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis complex* – MTC); 2) trąd wywołany przez prątki *Mycobacterium leprae* i *Mycobacterium lepromatosis*; 3) spokrewnione wolno rosnące prątki, w tym wrzód Buruli wywołany przez *Mycobacterium ulcerans*; 4) skórne zakażenia oportunistyczne wywołane przez szybko rosnące prątki (Rycina 4.1).

Prątki niegruźlicze (*nontuberculous mycobacteria* – NTM) są klasyfikowane na podstawie ich tempa wzrostu oraz zdolności do wytwarzania pigmentu w odpowiedzi na światło, a także na podstawie ich zdolności do wzrostu na stałych podłożach hodowlanych; według tej kategorii są wyróżniane: 1) prątki szybko rosnące (*rapidly growing mycobactria* – RGM); 2) prątki wolno rosnące (*slowly growing mycobacteria* – SGM). NTM wywołują choroby płuc lub choroby pozapłucne, szczególnie u osób z obniżoną odpornością. Rodzaje chorób wywoływanych przez NTM są zależne od drogi zakażenia oraz podatności gospodarza. Zmiany skórne rozwijają się w wyniku bezpośredniej inokulacji, zwłaszcza w miejscach utraty bariery naskórkowo-skórnej, w następstwach urazów, zabiegów chirurgicznych, akupunktury, zastrzyków, tatuaży, a także w wyniku technik z dziedziny chirurgii plastycznej, w tym liposukcji. Skórne zakażenia wykazują dalece zróżnicowane objawy kliniczne, takie jak zapalenie tkanki łącznej, trudno gojące się owrzodzenia, podostre lub przewlekłe zmiany guzkowe, ropnie, zapalenie powierzchownych węzłów chłonnych, zmiany brodawkowate i inne.

Prątki szybko rosnące, takie jak *M.abscessus*, *M.chelonae* i *M.fortuitum*, są związane głównie z oportunistycznymi zakażeniami skóry związanymi z chirurgią plastyczną oraz zabiegami kosmetycznymi. Przenoszenie RGM obserwowano w następstwie niektórych procedur kosmetycznych, w tym mezoterapii polegającej na wielokrotnym wstrzykiwaniu do tkanki podskórnej preparatów farmaceutycznych, ekstraktów roślinnych, witamin i innych.



Rycina 4.1. Prątki patogenne występujące u ludzi

Należący do grupy SGM *M. ulcerans*, odpowiedzialny za wrzód Buruli, został zidentyfikowany w 1947 roku, początkowo w Australii. Choroba występuje w krajach tropikalnych o niskich warunkach higieniczno-bytowych, szczególnie w obrębie wiejskich mokradeł, bagien i wolno płynących rzek. Zmiany kliniczne są zlokalizowane głównie w obrębie kończyn dolnych, rzadziej w obrębie kończyn górnych oraz innych okolicach ciała. *M. ulcerans* wytwarza toksynę mykolaktonową (poliketyd), która prowadzi do zniszczenia tkanki podskórnej oraz do immunosupresji, w czego wyniku dochodzi do rozwoju głębokich owrzodzeń prowadzących do niepełnosprawności.

Inne niegruźlicze prątki wolno rosnące (*M. kansasii*, *kompleks M. avium-intracellulare* i *M. haemophilum*) wywołują choroby rozsiane lub ograniczone do skóry. *M. marinum* są odpowiedzialne za skórne zmiany guzowate naczyń chłonnych.

Spośród wymienionych do klasycznych chorób ziarniniakowych XXI wieku zalicza się gruźlicę i trąd.

GRUŹLICA

W wyniku ewolucji genomowej dotyczącej głównie redukcji genomu, krytycznego pozyskiwania genów, transferu genów, mutacji i rekombinacji, liczne prątki środowiskowe ewoluowały w patogeny związane z gospodarzem. Niektóre gatunki stały się patogenami człowieka.

Głównym patogenem gruźlicy skóry jest prątek *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*). Patogenami sporadycznymi mogą być inne prątki gruźlicze, w tym patogen gruźlicy bydła *Mycobacterium bovis* (*M.bovis*) lub atenuowany, ale żywy szczep *M.bovis* używany w szczepionce BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). *M.tuberculosis* jest prątkiem kwasoopornym – zabarwia się na czerwono przez fuksynę i nie odbarwia się pod wpływem alkoholu. Za oporność na kwasy są w dużej mierze odpowiedzialne długołańcuchowe kwasy mykolowe w ścianach komórkowych. Prątki nie tworzą też zarodników. Do wzrostu i rozwoju *M.tuberculosis* wymaga ściśle określonych warunków: tlenu, składników odżywczych oraz określonego pH podłoża. Mechanizmy molekularne prowadzące do patogenności *M.tuberculosis* obejmują złożone interakcje między patogenem a gospodarzem. Prątek ma około 4000 genów, z których większość jest odpowiedzialna za omijanie układu immunologicznego organizmu człowieka. Wykazuje także cechy fakultatywnego pasożyta wewnątrzkomórkowego, co wynika z faktu, że jest zdolny do przeżycia i namnażania się zarówno pozakomórkowo, jak i wewnątrz komórek fagocytujących.

Według danych szacunkowych jedna trzecia światowej populacji cierpi na gruźlicę utajoną, co oznacza, że są to osoby zakażone wewnątrzkomórkowo prątkami gruźlicy bez cech choroby aktywnej, jednak – przy niewydolnym układzie odpornościowym – z zagrożeniem reaktywacji.

Zakażenie gruźlicze u człowieka może dotyczyć każdej tkanki lub narządu, ponieważ jednak prątki wnikają przez skórę i błony śluzowe, głównie dochodzi do infekcji płucnych i/lub skórnych. Płuca są lokalizacją najczęstszą. Natomiast gruźlica pozapłucna stanowi 5,8–44,4% wszystkich przypadków choroby. Do najczęstszych lokalizacji gruźlicy pozapłucnej (*extrapulmonary tuberculosis* – EPT) należą opłucna i węzły chłonne. Częstymi postaciami gruźlicy pozapłucnej EPT są także gruźlica opon mózgowo-rdzeniowych (23%), gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych (21%). Natomiast pozostałe postacie EPT, takie jak gruźlica żołądkowo-jelitowa, skórna, moczowo-płciowa, otrzewnowa, prosówkowa i kostna występują z częstością od 1% do 18%. Gruźlica pozapłucna jest obserwowana częściej u osób z obniżoną odpornością z powodu HIV lub chorób przewlekłych, w tym przewlekłych chorób nerek. Zachorowania na gruźlicę pozapłucną stanowią znaczącą przyczynę umieralności w krajach rozwijających się.

U chorych z gruźlicą jest uruchamiana odpowiedź immunologiczna, w której pośredniczy szlak Th1 ze znikomym udziałem szlaku Th2. Po inhalacji patogenu dochodzi do aktywacji makrofagów płucnych, które – w celu usunięcia prątków – wytwarzają związki azotu. W drugim etapie prątki, które przeżyły, dzielą

się w makrofagach. Zainfekowane makrofagi indukują produkcję cytokin, takich jak IL-6, IL-12, IL-1α oraz IL-1β. Wymienione cytokiny rekrutują neutrofile, limfocyty, monocyty i komórki dendrytyczne. Wytwarzane przez komórki dendrytyczne IL-12 i IL-18 stymulują limfocyty CD4+, CD8+ oraz NK, w czego wyniku dochodzi do produkcji reaktywnych produktów pośrednich azotu (*reactive nitrogen intermediates* – RIN), reaktywnych produktów pośrednich tlenu (*reactive oxygen intermediates* – ROI) oraz TNF-α. Ważnym markerem odpowiedzi immunologicznej przeciwko *M.tuberculosis* jest też IFN-γ. Kolejnym mechanizmem kontrolowania wzrostu prątków w organizmie człowieka jest tworzenie stymulowanych przez TNF-α ziarniniaków.

Spośród wymienionych gruźlica skóry (*Cutaneous tuberculosis* – CT) obejmuje 1–2% wszystkich przypadków gruźlicy pozapłucnej, do których rozwoju dochodzi w wyniku zakażenia *M.tuberculosis* lub *M.bovis*. Do infekcji skóry *M.tuberculosis* może dochodzić ze źródła endogennego poprzez rozsiew drogą limfatyczną lub krwiopochodną ogniska płucnego, a także poprzez rozsiew na drodze ciągłości lub regionalnego rozprzestrzeniania się głęboko umiejscowionej infekcji albo też bezpośredniej inokulacji do skóry z tkanek miękkich. Podanie szczepionki *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) z atenuowaną postacią *M.bovis* może także prowadzić do powikłań skórnych, w tym reakcji miejscowych, tworzenia ropni, owrzodzeń, skrofulodermii lub zakażenia rozsianego. W każdym przypadku po inokulacji rozpoczyna się od nowa cała wymieniona wyżej kaskada immunologiczna, aż do powstania ziarniniaków.

CT w stadium aktywnym jest związana z podwyższonym stężeniem motywu C-X-C ligandu chemokiny 10 (CXCL10), określanego również jako białko indukowane interferonem gamma 10 (IP-10), kodowane przez gen *CXCL10* i zaliczane do rodziny chemokin CXC. CXCL10 – wydzielane przez monocyty w odpowiedzi na IFN-γ, komórki śródbłonka oraz fibroblasty – pełni funkcję w chemotaksji monocytów/makrofagów, komórek T, komórek NK i komórek dendrytycznych, uczestniczy w promowaniu adhezji limfocytów T do komórek śródbłonka, aktywności przeciwnowotworowej, hamowaniu tworzenia kolonii szpiku kostnego i angiogenezy. Wymienione działania omawianej chemokiny są realizowane poprzez wiązanie się ze swoistym receptorem na powierzchni komórki.

Gruźlicę skóry charakteryzuje relatywnie łagodny i przewlekły przebieg, wynikający z niekorzystnych warunków do rozwoju prątków w skórze. Rozwój gruźlicy skóry zależy od przynależności gatunkowej i zjadliwości prątków, ilości materiału zakażającego, wrót wejścia patogenu oraz od stanu odpornościowego i odczynowości organizmu. CT jest klasyfikowana na podstawie: 1) klinicznych wzorców morfologicznych; 2) dróg nabycia: posiew egzogenny – bezpośrednie zewnętrzne wszczepienie prątków (pierwotna gruźlica skóry, gruźlica brodawkująca skóry, część przypadków gruźlicy toczniowej), transmisja krwiopochodna (rozsiana prosówkowa gruźlica skóry), rozszerzenie regionalne infekcji lub autozaszczepienie (wrzodziejąca gruźlica prosówkowa błon śluzowych i skóry, część przypadków gruźlicy toczniowej); 3) statusu immunologicznego gospodarza: brak reaktywności (anergia), prawidłowa odporność (normergia), negatywna anergia (szczególne postaci gruźlicy skóry) oraz stan nadwrażliwości (hiperergia) (Tabela 4.1).

Tabela 4.1. Postaci kliniczne gruźlicy skóry z uwzględnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu

Odpowiedź Immunologiczna	Postać kliniczna		Próba tuberkulinowa (PPD)	Liczba prątków
	Lokalizacja skórna	Lokalizacja podskórna		
postaci anergiczne	gruźlica skóry wrzodziejąca pierwotna		–	+++
	gruźlica po szczepieniu BCG (ziarniniak poszczepienny)		–	+++
postaci z anergią negatywną	wrzodziejąca gruźlica prosówkowa błon śluzowych i skóry		–	+++
	rozsiana prosówkowa gruźlica skóry		–	+++
	gruźlica grzybiasta pełzakowata		–	+++
postaci normergiczne	gruźlica brodawkująca skóry		+	+
	gruźlica toczniowa		+	+
		gruźlica rozpływna	+	+
postaci hiperergiczne	tuberkulid liszajowaty		+++	+/-
	tuberkulid grudkowo-zgorzelinowy		+++	+/-
		rumień stwardniały	+++	+/-

Anergia cechuje osoby wcześniej niewrażliwe w stosunku do *M.tuberculosis*, u których dochodzi do pierwotnej inokulacji patogenu, w czego następstwie dochodzi do uszkodzenia skóry analogicznego jak w kompleksie Ghona w płucach. Pierwotna zmiana grudkowa lub guzkowa, występująca najczęściej w obrębie kończyn lub twarzy, przekształca się w płytkie owrzodzenie, któremu towarzyszy regionalna limfadenopatia. Zmiana pozostawiona bez leczenia może ustąpić w ciągu 12 miesięcy, ale może też przejść w postać rozsianą drogą krwiopochodną.

U osób z ciężkim upośledzeniem odporności oraz zaawansowaną gruźlicą płuc, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego może dochodzić do rozwoju wrzodziejącej gruźlicy prosówkowej błon śluzowych i skóry (gruźlica skóry wokół otworów naturalnych). Zmiany lokalizują się na granicy skóry i błon śluzowych (skóra lub błona śluzowa nosa, jamy ustnej, okolicy odbytu lub narządów płciowych) i powstają w wyniku autoinokulacji z zajętych narządów wewnętrznych.

U osób z prawidłową odpornością (normergia) w wyniku rozprzestrzeniania się zakażenia na skórę i tkankę podskórną, głównie z węzłów chłonnych i płuc, stawów, kości lub najądrzy dochodzi do rozwoju gruźlicy rozpływnej skóry

(scrofuloderma), ze zmianami zlokalizowanymi najczęściej w obrębie szyi, okolicy pachowej lub pachwinowej. Postacią normergiczną jest także gruźlica toczniowa. Jest to przewlekła gruźlica skóry rozwijająca się głównie w wyniku regionalnego rozprzestrzenienia drogą limfatyczną lub krwionośną w warunkach reinfekcji albo reaktywacji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy bądź w wyniku szczepienia BCG. Zmiany występują najczęściej w obrębie głowy i szyi. Guzki o charakterze „galaretki jabłkowej" wykazują dodatni objaw diaskopii.

Postaci hipererergiczne wykazujące reakcje nadwrażliwości na antygeny prątków są reprezentowane przez tuberkulid liszajowaty, tuberkulid grudkowo-zgorzelinowy oraz rumień stwardniały Bazina.

Objawy skórne zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* są zróżnicowane – występują zapalne grudki, ropne guzki, wykwity brodawkowate oraz przewlekłe owrzodzenia. Z wysokim stopniem odporności komórkowej oraz zmniejszonym obciążeniem bakteryjnym są związane dobrze zorganizowane ziarniniaki epitelioidalne.

Rozpoznanie gruźlicy skóry jest trudne, wymaga badań klinicznych połączonych z testami badań laboratoryjnych, w tym histopatologicznych oraz mikrobiologicznych – jednak wyniki są często niejednoznaczne. Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy skóry jest hodowla prątków z bioptatów skóry lub badanie poprzez detekcję molekularną.

Immunodiagnostyka gruźlicy

Specyficzne dla *M.tuberculosis* testy pomiaru interferonu gamma przez limfocyty T (*interferon-gamma release assays*) – poza wykrywaniem *M.tuberculosis* z większą czułością i swoistością niż skórny test tuberkulinowy – pozwalają na odróżnienie zakażenia *M.tuberculosis* od szczepienia przy użyciu szczepionki BCG oraz ekspozycji na prątki niegruźlicze. U chorych z gruźlicą skóry IGRA wykazują czułość na poziomie 92% i swoistość 76%, podczas gdy próba tuberkulinowa z użyciem oczyszczonej pochodnej białka ma swoistość 63% oraz czułość od 33% do 96%. Wymienione testy nie są optymalnie użyteczne przy próbie zróżnicowania choroby aktywnej i utajonego zakażenia gruźlicą, a także w wykrywaniu chorych z immunosupresją.

Kolejnymi ważnymi cytokinami wykazującymi potencjał diagnostyczny w odniesieniu do *M.tuberculosis* są – w aktywnej gruźlicy – TNF-α oraz – promująca replikację komórek T i niezbędna dla odporności komórkowej oraz tworzenia ziarniniaków w zakażeniach *M.tuberculosis* – interleukina 2 (IL-2).

Aktualnie w immunodiagnostyce gruźlicy płuc do najczęściej stosowanych markerów laboratoryjnych w ocenie stanu zapalnego należą: liczba krwinek białych, neutrofili i płytek krwi, szybkość sedymentacji erytrocytów (OB), albumina, fibrynogen, globulina oraz białko C-reaktywne.

Z kolei do monitorowania skuteczności leczenia wykazują przydatność: białko indukowane interferonem gamma-10 (IP-10, CXCL10), które jest wydzielane przez neutrofile, monocyty, fibroblasty i komórki śródbłonka naczyniowego. Jego ekspresja może być indukowana przez IFN-y oraz przez IFN-α, IFN-β, TNF-α, IL-1b, IL-2, IL-17, IL-23 oraz IL-27. Poziom IP-10 w surowicy znacząco wzrasta w aktywnej postaci i obniża się po skutecznym leczeniu gruźlicy. Stymulowana przez antygen specyficzny dla *M.tuberculosis* podwyższona ekspresja IP-10 oraz IL-2 może być przydatna do wykrywania i diagnostyki różnicowej

gruźlicy aktywnej i gruźlicy utajonej. Przydatność w monitorowaniu skuteczności leczenia gruźlicy wykazuje także pentraksyna 3.

Białko C-reaktywne

CRP w porównaniu z innymi wyżej wymienionymi testami jest najsilniejszym markerem diagnozy aktywnej gruźlicy, szczególnie w odniesieniu do badań przesiewowych. Pomiary stężenia CRP w surowicy odznaczają się wysoką czułością i zmienną swoistością – na ogół wyższą wśród chorych ambulatoryjnych i niższą wśród chorych hospitalizowanych. U chorych z potwierdzoną gruźlicą wartości stężenia CRP wykazują też przydatną wartość prognostyczną. CRP jest wskaźnikiem nieswoistym, a jego stężenie ulega zmniejszeniu w trakcie skutecznego leczenia przyczynowego gruźlicy; wyniki mogą być przydatne we wczesnej ocenie odpowiedzi na leczenie przeciwgruźlicze, a także w identyfikacji ryzyka potencjalnych działań niepożądanych.

Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy podejrzanej klinicznie są zalecane u wszystkich osób zainfekowanych HIV. Pomiary stężenia CRP w surowicy wraz z oceną kliniczną stanowią użyteczny test wykluczenia gruźlicy u chorych ambulatoryjnych z ujemnym rozmazem w warunkach endemicznego znacznego rozpowszechnienia HIV. Programy HIV/AIDS dotyczą opartych na testach CRP punktowych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy osób żyjących z HIV, u których liczby komórek CD4 są mniejsze lub równe 350/µl i które rozpoczynają terapię antywirusową, po czym często dochodzi do rozwoju gruźlicy.

Pentraksyna 3

Aktywna gruźlica płuc jest związana ze wzrostem stężenia zarówno zaangażowanego w nadwrażliwość typu opóźnionego IP-10, jak i zaangażowanej we wrodzoną odpowiedź immunologiczną PTX3. Podwyższone jest także stężenie IFN-γ. Stężenia ulegają obniżeniu po skutecznej terapii gruźlicy. Jakkolwiek wymienione czynniki nie są specyficzne dla gruźlicy, pomiary ich stężeń mogą być użyteczne w monitorowaniu aktywności choroby oraz skuteczności leczenia zakażenia *M. tuberculosis*.

Odniesienia do gruźlicy skóry

Występowanie gruźlicy skóry wykazuje związki z gruźlicą o rozprzestrzenieniu ogólnoustrojowym, w tym z gruźlicą płuc. Również częstość występowania gruźlicy skóry wzrasta równolegle do wzrostu zachorowań na gruźlicę płuc, a jedną z głównych przyczyn rozwoju obydwu postaci klinicznych choroby jest współzakażenie prątkiem gruźlicy i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Najbardziej użytecznymi narzędziami diagnostycznymi w gruźlicy skóry są badanie histopatologiczne oraz izolacja *M. tuberculosis* w hodowlach biopsyjnych lub dodatni wynik reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR). Metodę szybką i specyficzną stanowią testy amplifikacji kwasów nukleinowych, jednak jej czułości jest niewystarczająca i wynik negatywny nie wyklucza diagnozy. Kolejne badania diagnostyczne to testy interferonowe oraz próba tuberkulinowa; badanie – ujawniające występujący po pierwotnej infekcji stan nadwrażliwości – ma wartość wspomagającą diagnozę podejrzewanej gruźlicy lub wykrywania utajonego zakażenia prątkami gruźlicy, wynik może jednak być również dodatni w wyniku szczepienia BCG lub zakażenia oportunistycznymi prątkami środowiskowymi. Mniejszą przydatność w ocenie gruźlicy pozapłucnej wykazuje diagnostyka serologiczna.

Badania stężeń CRP i/lub PTX3 mogą stanowić opcję kontroli rozprzestrzeniania się gruźlicy, w tym narzędzia służące przewidywaniu rozwoju aktywnej gruźlicy w wyniku aktywacji i rozsiewu zakażenia utajonego. Podwyższone stężenie CRP w surowicy – obok innych wykładników reakcji ostrej fazy, takich jak leukocytoza, w tym limfo- i monocytoza, trombocytoza, przyspieszony odczyn sedymentacji erytrocytów (OB) oraz podwyższenie stężenia aminotransferaz – występują u chorych z rozsianą gruźlicą prosówkową, rozwijającą się w wyniku uogólnionego, krwiopochodnego rozsiewu prątków gruźlicy – również rozsiewu do skóry z rozwojem współistniejącej gruźlicy prosówkowej skóry.

Generalnie gruźlica prosówkowa skóry występuje w efekcie krwiopochodnego rozprzestrzeniania się infekcji, szczególnie w zaawansowanej gruźlicy płuc lub gruźlicy rozsianej. Ta postać kliniczna, stanowiąca niewielki odsetek wszystkich przypadków gruźlicy skóry i trudna do zdiagnozowania, pojawia się zwykle u dzieci, osób HIV-dodatnich oraz u osób z obniżoną odpornością z innych przyczyn. Wysokie stężenia CRP u tych chorych korelują dodatnio ze śmiertelnością.

TRĄD

Trąd (*leprosy*) (choroba Hansena) jest chorobą przewlekłą, powodującą uszkodzenia nerwów obwodowych, utratę kończyn, ślepotę oraz rozległe zmiany skórne – w konsekwencji głęboką niepełnosprawność i oszpecenie. Szacuje się, że pomimo wdrażanej od lat 80. XX wieku terapii wielolekowej globalna liczba nowych zachorowań na trąd od roku 2000 do 2020 wyniosła o 4 miliony.

Trąd jest wywołany przez kwasooporną, słabo Gram-dodatnią bakterię *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*), wykazującą podobieństwa do prątków gruźlicy. Bakteria *M.leprae* została odkryta przez norweskiego lekarza Gerharda Henrika Hansena w 1873 roku, natomiast sekwencjonowanie genomu zostało przeprowadzone przez Stewarta T. Cole'a w 2001 roku.

Drogi szerzenia się trądu nie są poznane szczegółowo. Najbardziej prawdopodobne mechanizmy wiążą się z kontaktem człowieka z człowiekiem poprzez aerozol oddechowy. Zachorowania wskazują na ciągłą transmisję *M.leprae*, tak w odniesieniu do warunków endemicznych, jak i w kontekście migracji. Poza tym możliwe jest przenoszenie choroby przez transfuzję krwi. Wpływ na przenoszenie trądu mogą mieć także czynniki środowiskowe, takie jak urazy i ubytki naskórkowo-skórne w warunkach kontaktu z glebą i wodą, wektory owadów, wolno żyjące ameby oraz niektóre rezerwuary zwierzęce, w tym pancerniki, wiewiórki i koty.

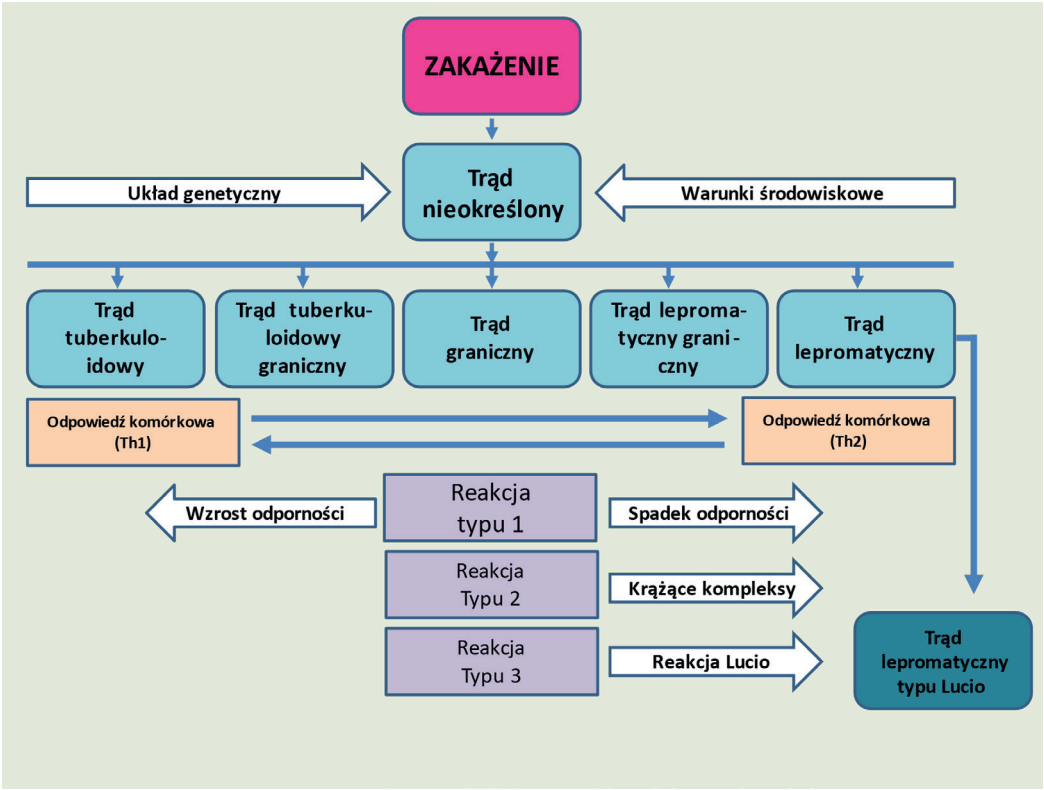
M.leprae jest obligatoryjnym patogenem wewnątrzkomórkowym, charakteryzującym się długim czasem podziału. Patogen infekuje nerwy obwodowe, głównie osłonkowe komórki Schwanna, a także histiocyty tkanki łącznej oraz naskórkowe keratynocyty. Za uszkodzenie nerwów w trądzie jest odpowiedzialna odpowiedź immunologiczna tkankowych makrofagów.

Szerokie spektrum kliniczne trądu jest wynikiem interakcji pomiędzy patogenem i układem odpornościowym gospodarza. W związku z tym wyróżnia się: trąd nieokreślony, dwie odmienne postaci skrajne – mniej zaraźliwy, ale gorzej rokujący trąd tuberkuloidowy oraz bardziej zaraźliwy trąd lepromatyczny, a także zgodnie z klasyfikacją Ridleya-Joplinga trzy formy pośrednie: trąd graniczny tuberkuloidowy, trąd graniczny i trąd graniczny lepromatyczny (Rycina 4.2).

Silnie wyrażone mechanizmy immunozapalne warunkują zarówno postać kliniczną choroby, jak i występowanie epizodów odczynowych. Trąd stanowi główną przyczynę zaburzeń neurologicznych wynikających z neuropatii zakaźnej, prowadzącej do licznych powikłań, takich jak deformacje i utrata kończyn oraz zmiany reaktywne typu trądowy rumień guzowaty (*erythema nodosum leprosum* – ENL).

ENL jest ciężkim, wieloukładowym, immunologicznozapalnym powikłaniem postaci lepromatycznej i granicznej trądu lepromatycznego. Na przebieg trądu i związaną z nim niepełnosprawność wpływają znacząco reakcje immunologiczne. Spośród 3 reakcji na trąd, które występują najczęściej u chorych z postacią lepromatyczna i graniczną lepromatyczną, takich jak reakcja odwrócona (typ 1), reakcja kompleksów immunologicznych (typ 2) i zjawisko Lucio (typ 3), ENL jest określany jako reakcja typu 2.

ENL dotyczy około 50% chorych z trądem lepromatycznym i 5–10% chorych z granicznym trądem lepromatycznym. Powikłanie jest zaburzeniem wieloukładowym i charakteryzuje



Rycina 4.2. Spektrum kliniczne trądu

się występowaniem rumieniowo-zapalnych guzków, zlokalizowanych w skórze pozornie niezmienionej lub w tkance podskórnej. Biopsja skóry ujawnia występowanie intensywnych okołonaczyniowych nacieków neutrofili w całej skórze właściwej i tkance podskórnej. Do częstych zmian pozaskórnych należy obrzęk tkanek wraz z martwicą włóknikowatą; obrzęk może stanowić marker nasilenia choroby. W badaniach immunofluorescencji bezpośredniej w skórze pokrywającej zmiany skórne są widoczne ziarniste złogi immunoglobuliny i dopełniacza. W skórze dochodzi także do aktywacji limfocytów T i makrofagów, a także ekspresji mRNA dla TNF-α oraz IL-12.

Ponadto u chorych z ENL występują zmiany zapalne nerwów, stawów, palców, oka, kości, jąder, węzłów chłonnych oraz nerek. U niektórych chorych zmiany guzowate mogą występować również w wielu narządach. Z wymienionymi objawami często współistnieją objawy ogólne, w tym gorączka i złe samopoczucie oraz częsta i nasilona bolesność zajętych okolic lub narządów, najczęściej w obrębie zmian skórnych. W badaniach laboratoryjnych występuje leukocytoza z przewagą neutrofili. ENL może występować przed, w trakcje lub po zakończeniu leczenia trądu i – jako powikłanie – prowadzi do nasilenia uszkodzenia nerwów oraz pogorszenia niepełnosprawności.

Z kolei patogen rozległego trądu lepromatycznego (*diffuse lepromatosus leprosy*) Lucio i Latapi jest niehodowlanym i spokrewnionym z *M.leprae* gatunkiem prątków *Mycobacterium lepromatosis* (*M.lepromatosis*). Genom *M.lepromatosis*, prawdopodobnie najmniejszy ze wszystkich znanych dotychczas genomów prątków, zawiera 3 215 823 nukleotydy, co odpowiada w przybliżeniu 87% genomowi *M.leprae*, a geny kodujące białka wykazują 93% identyczności sekwencji nukleotydowej.

DLL został pierwotnie rozpoznany w Meksyku przez Rafaela Lucio i Ygnacio Alvadoro w 1852 roku, a następnie opisany – również w Meksyku – przez Fernanda Latapiego i Agustína Chévez-Zamora w 1948 roku. Jest to postać trądu o wysokiej śmiertelności, występująca powszechnie w Meksyku, częściej niż trąd wywołany przez *M.leprae*, chociaż w warunkach endemicznych mogą występować infekcje podwójne, wywołane zarówno przez *M.lepromatosis*, jak i *M.leprae*.

Poza Meksykiem DLL występuje sporadycznie: w Azji (Indie, Iran, Malezja, Birma, Singapur), Afryce (Uganda, Tunezja), Ameryce Północnej (Stany Zjednoczone), Ameryce Południowej (Brazylia) i Europie (Francja).

Infekcja *M.lepromatosis* jest odpowiedzialna za objawy kliniczno-patologiczne określane jako fenomen (zjawisko) martwiczy Lucio, który charakteryzuje się rozlanym nieguzkowym naciekiem skórnym o charakterze nawrotowym. Występuje duże obciążenie bakteryjne, w zaawansowanych stadiach obejmujące wiele narządów oraz komórek w tkankach podskórnych. W następstwie dochodzi do niedrożności naczyń skórnych z możliwością zawałów, owrzodzeń i martwicy skóry. Zmiany goją się z pozostawieniem zanikowych blizn o obrazie gwiaździstym. Zmiany mogą się jednak uogólnić, prowadząc do wtórnej infekcji bakteryjnej i posocznicy – przeważnie śmiertelnej. Fenomen martwiczy Lucio jest bezpośrednim następstwem zaburzeń naczyniowych wywołanych przez masywną inwazję komórek śródbłonka naczyniowego przez prątki trądu, co prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka,

niedrożności naczyń i/lub zapalenia naczyń w skórze właściwej oraz tkance podskórnej.

Wczesna wykrywalność trądu wpływa na zmniejszenie dalszej transmisji choroby, a także na zmniejszenie ryzyka dysfunkcji neurologicznych i niepełnosprawności. Wykrywalność trądu w ogniskach epidemiologicznych zwiększają metody molekularne oraz wyniki serologiczne dotyczące glikolipidu fenolowego. W patogenezie i diagnostyce trądu rozważa się także rolę pentraksyn.

Białko C-reaktywne

U chorych z ENL stężenie białka C-reaktywnego w surowicy jest znacznie podwyższone i koreluje dodatnio z ciężkością wymienionej postaci trądu – w porównaniu z chorymi z niereaktywnym trądem lepromatycznym, trądem tuberkuloidowym oraz zdrowymi osobami kontrolnymi. Stężenie CRP jest równoległe ze stężeniem czynnika martwicy nowotworu (TNF), który może powodować uszkodzenie komórek poprzez ułatwianie aktywacji komórek jednojądrzastych wraz z produkcją cytokin, takich jak IL-6 i IL-1, co zwiększa ekspresję CRP w hepatocytach. Podwyższone stężenia CRP i TNF w surowicy nasilają ostry proces zapalny u chorych z ENL, przez co zwiększają aktywację makrofagów oraz fagocytozę, a w następstwie eliminację uszkodzonych komórek i patogenów trądu. Z kolei wynikająca ze wspomnianego mechanizmu redukcja komórek T-supresorowych poprawia odpowiedź immunologiczną chorych z ENL. ENP może zatem spełniać rolę biomarkera omawianej postaci trądu.

Surowiczy składnik amyloidu P

Podobnie jak CRP, stężenie SAP w surowicy chorych z trądem jest podwyższone, co wskazuje, że pomiary stężeń wymienionych wskaźników ostrej fazy są pomocne w diagnostyce klinicznej ENL.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 może uczestniczyć w immunopatogenezie trądu. PTX3 jest biomarkerem prognostycznym u chorych z układowym zapaleniem naczyń, korelującym z nasileniem choroby i zakażenia, często wskazującym na stan krytyczny chorych. Stężenie PTX3 jest podwyższone w ENL, co wskazuje, że poza uwalnianiem układowym pentraksyna jest uwalniana także lokalnie w zmianach guzowatych, stanowiąc cel molekularny w patogenezie ENL, za czym przemawia również fakt, że w wyniku leczeniu trądu talidomidem stężenie PTX3 ulega obniżeniu. Zatem PTX3 może również stanowić wskaźnik postępu leczenia trądu.

Z nasileniem objawów klinicznych trądu jest związany wzrost ekspresji CD64 na neutrofilach. Ponieważ ekspresja CD64 na neutrofilach koreluje dodatnio ze stężeniem PTX3 w surowicy, uważa się, że CD64/PTX3 bierze udział w zaostrzaniu stanu zapalnego u chorych z ENL.

Zakażenia mikobakteriami

1. Boritsch E.C., Supply P., Honoré N., Seemann T., Stinear T.P., Brosch R.: *A glimpse into the past and predictions for the future: the molecular evolution of the tuerculosis agent*. Mol Microbiol. 2014, 93(5), 835–852.
2. Doig K.D., Holt K.E., Fyfe J.A.M., Lavender C.J., Eddyani M., Portaels F. i wsp.: *On the origin of Mycobacterium ulcerans, the causative agent of Buruli ulcer*. BMC Genomics. 2012, 13, 258. doi: 10.1186/1471-2164-13-258.
3. Forbes B.A., Hall G.S., Miller M.B., Novak S.M., Rowlinson M.C., Salfinger M. i wsp.: *Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria*. Clin Microbiol Rev. 2018, 31(2): e00038-17. doi: 10.1128/CMR.00038-17.
4. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp.: *Cutaneous Mycobacterial infections*. Clin Microbiol Rev. 2018, 32(1): e00069-18. doi: 10.1128/CMR.00069-18.
5. Garchitorena A., Guégan J.F., Léger L., Ryangoh S., Marsoller L., Roche B.: *Mycobacterium ulecerans dynamics in aquatic ecosystems are driven by a complex interplay of abiotic and biotic factors*. Elife. 2015, 4: e07616. doi. 10.7554/eLife.07616.
6. Merritt R.W., Walker E.D., Small P.L.C., Wallace J.R., Johnson P.D.R., Benbow M.E. i wsp.: *Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: a systematic review*. PLoS Negl Trop Dis. 2010, 4(12): e911. doi.10.1371/journal.pntd.0000911.
7. Röltgen K., Syinear T.P., Pluschke G.: *The genome, evolotion and diversity of Mycobacterium ulcerans*. Infect Genet Evol. 2012, 12(3), 522–529.
8. Santos J.B.D., Figueiredo A.R., Ferraz C.E., de Oliveira M.H., da Silva P.G., de Medeiros V.L.S.: *Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects – part I*. An Bras Dermatol. 2014, 89(2), 219–228.
9. Scollard D.M., Dacso M.M., Abad-Venida M.L.: *Tuberculoisis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century*. Dermatol Clin. 2015, 33(3), 541–562.
10. Seneczko F.: *Choroby spowodowane czynnikami infekcyjnymi (bakteryjnymi)*. W: Kaszuba A. (red.): *Zmiany skórne w chorobach ogólnoustrojowych*. Tom III. Wyd. I. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2018, 579–669.
11. Szymanski E.P., Leung J.M., Fowler C.J., Haney C., Hsu A.P., Chen F. i wsp.: *Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. A multisystem, multigenic disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2015, 192(5), 618–628.
12. Wang S.H., Pancholi P.: *Mycobacterial skin and soft tissue infection*. Curr Infect Dis Rep. 2014, 16(11): 438. doi: 10.1007/s11908-014-0438-5.
13. Wu U.I., Holland S.M.: *Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections*. Lancet Infect Dis. 2015, 15(8), 968–980.

14. Yotsu R.R., Murase C., Sugawara M., Suzuki K., Nakanaga K., Ishii N. i wsp.: *Revisiting Buruli ulcer*. J Dermatol. 2015, 42(11), 1033–1041.

Gruźlica

1. Almaguer-Chávez J., Ocampo-Candiani J., Rendón A.: *Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis*. Actas Dermatosifiliogr. 2009, 100(7), 562–570.
2. Angiolillo A.L., Sgadari C., Taub D.D., Liao F., Farber J.M., Maheshwari S. i wsp.: *Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo*. J Exp Med. 1995, 182(1), 155–162.
3. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., Diallo S., Peri G. i wsp.: *IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection*. Microbes Infect. 2005, 7(1), 1–8. doi: 10.1016/j.micinf.2004.09.004.
4. Barbagallo J., Tager P., Ingleton R., Hirsch R.J., Weinberg J.M.: *Cutaneous tuberculosis: diagnosis and tratment*. Am J Clin Dermatol. 2002, 3(5), 319–328.
5. Booth V., Keizer D.W., Kamphuis M.B., Clark-Lewis I., Sykes B.D.: *The CXCR3 binding chemokine IP-10/CXCL10: structure and receptor interactions*. Biochemistry. 2002, 41(33), 10418–10425.
6. Bottai D., Stinear T.P., Supply P., Brosch R.: *Mycobacterial pathogenomics and evolution*. Microbiol Spectr. 2014, 2(1): MGM2-0025-2013.
7. Bravo F.G., Gotuzzo E.: *Cutaneous tuberculosis*. Clin Dermatol. 2007, 25(2), 173–180.
8. Chen Q., Chen W.C., Hao F.: *Cutaneous tubeculosis: A great imitator*. Clin Dermatol. 2019, 37(3), 192–199.
9. Daido-Horiuchi Y., Kikuchi Y., Kobayashi S., Fujii T., Oshima S., Kondo T.: *Tuberculosis cellulitis in a patient with chronic kidney disease and polymyalgia rheumatica*. Intern Med. 2012, 51(22), 3203–3206.
10. Degitz K.: *Zakażenia mikobakteriami*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*. Wyd. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2010. T.II. 181–202.
11. Drain P.K., Mayeza L., Bartman P., Hurtado R., Moodley P., Varghese S. i wsp.: *Diagnostic accuracy and clinical role of rapid C-reactive protein testing in HIV-infected individuals with presumed tuberculosis in South Africa*. Int J Tuberc Lung Dis. 2014, 18(1), 20–26.
12. Farr K., Ravindran R., Strnad L., Chang E., Chaisson L.H., Yonn C. i wsp.: *Diagnostic performance of blood inflammatory markers for tuberculosis screening in people living with HIV*. PLoS One. 2018, 13(10): e0206119.
13. Forbes B.A., Hall G.S., Miller M.B., Novak S.M., Rowlinson M.C., Salfinger M. i wsp.: *Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria*. Clin Microbiol Rev. 2018, 31(2): e00038. doi: 10.1128/CMR.00038-17.
14. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp.: *Cutaneous Mycobacterial infections*. Clin

Microbiol Rev. 2019, 32(1): eooo69-18. doi: 10.1128/CMR.00069-18.
15. del Giudice P., Bernerd E., Perrin C., Bernardin G., Fouché R., Boissy C. i wsp.: *Unusual cutaneous manifestations of miliary tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2000, 30(1), 201–204.
16. Harari A., Rozot V., Bellutti Enders F., Perreau M., Mazza Stalder J., Nicod L.P. i wsp.: *Dominant TNF-α+ Mycobacterium tuberculosis-specific CD$+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease*. Nat Med. 2011, 17(3), 372–376. doi: 10.1038/nm.2299.
17. Jasmer R.M., Nahid P., Hopewell P.C.: *Clinical practice. Latent tuberculosis infection*. N Engl J Med. 2002, 347(23), 1860–1866.
18. Kaimal S., Aithal V., Kumaran M.S., Abraham A.: *Cutaneous tuberculosis of the punna: a report of two cases*. Int J Dermatol. 2013, 52(6), 714–717.
19. Ketata W., Rekik W.K., Ayadi H., Kammoun S.: *Extrapulmonary tuberculosis*. Rev Pneumol Clin. 2015, 71(2–3), 83–92.
20. Lai C.C., Tan C.K., Lin S.H., Liu W.L., Liao C.H., Huang Y.T. i wsp.: *Diagnostic value of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-y in cutaneous tuberculosis*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011, 70(1), 60–64.
21. Lai-Cheong J.E., Perez A., Tang V., Martinez A., Hill V., Menage H.P.: *Cutaneous manifestations of tuberculosis*. Clin Exp Dermatol. 2007, 32(4), 461–466.
22. Laidler N.: *Cutaneous infection with paucibacillary Mycobacterium tuberculosis treated successfully with a modified antituberculous drug regiment*. BMJ Case Rep. 2017: bcr2017221938. doi: 10.1136/bcr-2017-221938.
23. Lawn S.D., Kerkhoff A.D., Vogt M., Wood R.: *Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein for screening for HIV-associated tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2013, 17(5), 636–643.
24. Lighter-Fisher J., Peng C.H., Tse D.B.: *Cytokine response to QuantiFERON® peptides, purified protein derivate and recombinant ESAT-6 in children with tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2010, 14(12), 1548–1555.
25. Luster A.D., Jhanwar S.C., Chaganti R.S., Kersey J.H., Ravetch J.V.: *Interferon-inducible gene maps to a chromosomal band associated with a (4;11) translocation in acute leukemia cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987, 84(9), 2868–2871.
26. Luster A.D., Unkeless J.C., Ravetch J.V.: *Gamma-interferon transciptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins*. Nature. 1985, 315(6021), 672–676.
27. Marcoval J., Alcaide F.: *Evolution of cutaneous tuberculosis over the past 30 years in a tertiary hospital on the European Mediterranean coast*. Clin Exp Dermatol. 2013, 38(2), 131–136.
28. Matulis G., Jüni P., Villiger P.M., Gadola S.D.: *Detection of latent tuberculosis in immunosppressed patients with autoimmune disease: performance of a Mycobacterium tuberculosis antygen-specific interferon gamma assay*. Ann Rheum Dis. 2008, 67(1), 84–90.
29. Mehta P.K., Raj A., Singh N., Khuller G.K.: *Diagnosis of extraulmonary*

tuberculosis by PCR. FEMS Immunol Med. Microbiol. 2012, 66(1), 20–36.
30. Menzies D., Pai M., Comstock G.: *Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann Intern Med. 2007, 146(5), 340–354.
31. Petruccioli E., Scriba T.J., Petrone L., Hatherill M., Cirillo D.M., Joosten S.A. i wsp.: *Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis*. Eur Respir J. 2016, 48(6), 1751–1763.
32. Raja A.: *Immunology of tuberculosis*. Indian J Med. Res. 2004, 120(4), 213–232.
33. Ridruechai C., Sakurada S., Yanai H., Yamada N., Kantipong P., Piyaworawong S. i wsp.: *Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment*. Southeast Asian J Trop Med. Public Health. 2011, 42(4), 876–889.
34. Riou C., Peixoto B.P., Roberts L., Ronacher K., Walzl G., Manca C. i wsp.: *Effect of standard tuberculosis treatment on plasma cytokine levels on patients with active pulmonary tuberculosis*. PLoS One. 2012, 7(5): e36886. doi: 10.1371/journal.pone.0036886.
35. Röltgen K., Syinear T.P., Pluschke G.: *The genome, evolotion and diversity of Mycobacterium ulcerans*. Infect Genet Evol. 2012, 12(3), 522–529.
36. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M.J.: *Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011*. Euro Surveill. 2013, 18(12): 20431.
37. Santos J.B.D., Figueiredo A.R., Ferraz C.E., de Oliveira M.H., da Silva P.G., de Medeiros V.L.S.: *Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects – part I*. An Bras Dermatol. 2014, 89(2), 219–228.
38. Scollard D.M., Dacso M.M., Abad-Venida M.L.: *Tuberculoisis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century*. Dermatol Clin. 2015, 33(3), 541–562.
39. Sehgal V.N., Verma P., Bhattacharya S.N., Sharma S., Singh N., Verma N.: *Cutaneous tuberculosis: a diagnosis dilemma*. Skinmed. 2012, 10(1), 28–33.
40. Semaan R., Traboulsi R., Kanj S.: *Primary Mycobacterium tuberculosis complex cutaneous infection: report of two cases and literature review*. Int J Infect Dis. 2008, 12(5), 472–477.
41. Seneczko F.: *Gruźlica*. W: Kaszuba A., Szepietowski J., Adamski Z. (red.): *Dermatologia Geriatryczna*. Tom I. Wyd. I. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2016, 71–84.
42. Seneczko F.: *Choroby spowodowane czynnikami infekcyjnymi (bakteryjnymi)*. W: Kaszuba A. (red.): *Zmiany skórne w chorobach ogólnoustrojowych*. Tom III. Wyd. I. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2018, 579–669.
43. Sevgi D.Y., Derin O., Alpay A.S., Gündüz A., Konuklar A.S., Bayraktar B. i wsp.: *Extrapulmonary tuberculosis: 7 year-experience of a tertiary center in Istambul*. Eur J Intern Med. 2013, 24(8), 864–867.
44. Seyahi N., Apaydin S., Kahveci A., Mert A., Sariyar M., Erek E.: *Cellulitis as a manifestation of miliary tuberculosis in a renal transplant recipient*. Transpl Infect Dis. 2005, 7(2), 80–85.

45. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., Mitra D.K.: *Miliary tuberculosis: new insights into an old disease*. Lancet Infect Dis. 2005, 5(7), 415–430.
46. Smith I.: *Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence*. Clin Microbiol Rev. 2003, 16(3), 463–496.
47. Stefanescu S., Cocos R., Turcu-Stiolica A., Shelby E.S., Matei M., Subtirelu M.S. i wsp.: *Prediction of treatment outcome with infammatory biomerkers after 2 monts of therapy in pulmonary tuberculosis patients: Preliminary results*. Pathogens. 2021, 10(7), 789. doi: 10.3390/pathogens.10070789.
48. Suraprasit P., Silpa-Archa N., Triwongwaranat D.: *Cutaneous miliary tuberculosis in a chronic kidney disease patient*. Case Rep Dermatol. 2014, 6(3), 253–257. doi: 10.1159/000369156.
49. Tenforde M.W., Gupte N., Dowdy D.W., Asmuth D.M., Balagopal A., Pollard R.B. i wsp.: *C-reactive protein (CRP), inerferon gamma- inducible protein 10 (IP-10), and lipopolysaccharide (LPS) are associated with risk of tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in resource-limited settings*. PLoS One. 2015, 10(2): e0117424. doi: 10.1371/journal.pone.0117424.
50. Terao I., Tanozaki R., Fujino T., Saitou T., Watanabe S., Tamai S.: *A case of miliary tuberculosis with cutaneous lesion*. Kekkaku. 1990, 65(12), 821–825.
51. Underwood J., Cresswell F., Salam A.P., Keeley A.J., Cleland C., John L. i wsp.: *Complications of miliary tuberculosis: low mortality and predictive biomarkers from a UK cohort*. BMC Infect Dis. 2017, 17(1), 295. doi: 10.1186/s12879-017--2397-6.
52. Van Zyl L., Du Plessis J., Viljoen J.: *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regomens*. Tuberculosis (Edinb). 2015, 95(6), 629–638.
53. Wang S., Diao N., Lu C., Wu J., Gao Y., Chen J. i wsp.: *Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomerkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population*. PLoS One. 2012, 7(12): e51338. doi: 10.1371/journal.pone.0051338.
54. Wang S.H., Pancholi P.: *Mycobacterial skin and soft tissue infection*. Curr Infect Dis Rep. 2014, 16(11), 438. doi: 10.1007/s11908-014-0438-5.
55. Wilson D., Badri M., Maartens G.: *Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population*. PLoS One. 2011, 6(1): e15248. doi: 10.1371/journal.pone.0015248.
56. Wilson D., Moosa M.Y.S., Cohen T., Cudahy P., Aldous C., Maartens G.: *Evaluation of tuberculosis treatment response with serial C-reactive protein measurements*. Open Forum Infect Dis. 2018, 5(11): ofy253. doi: 10.1093/ofid/ofy253.
57. Todmalai S., Chiewchanvit S., Mahanupab P.: *Cutaneous miliary tuberculosis in a renal transplant patients: a case report and literaturę review*. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011, 42(3), 674–678.
58. Yoon C., Semitala F.C., Atuhumuza E., Katende J., Mwebe S., Asege L. i wsp.: *Point-of-care C-reactive protein-besed*

tuberculosis wsreening for people living with HIV: a diagnostic accuracy study. Lancet Infect Dis. 2917, 17(12), 1285–1292.
59. Zuniga J., Torres-Garcia D., Santos--Mendoza T., Rodriguez-Reyna S., Granados J., Yunis E.J.: *Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis*. Clin Dev Immunol. 2012: 193923. doi: 10.1155/2012/193923.

Trąd

1. Araujo S., Freitas L.O., Goulart L.R., Goulart I.M.B.: *Molecular evidence for the aerial route of infection of Mycobacterium laprae and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy*. Clin Infect Dis. 2016, 63(11), 1412–1420.
2. Avanzi C., Del-Pozo J., Benjak A., Stevenson K., Simpson V.R., Busso P. i wsp.: *Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli*. Science. 2016, 354(6313), 744–747.
3. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., Diallo S., Peri G. i wsp.: *IFN-gamma--inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection*. Microbes Infect. 2005, 7(1), 1–8. doi: 10.1016/j.micinf.2004.09.004.
4. Balamayooran G., Pena M., Sharma R., Truman R.W.: *The armadillo as an animal model and reservoir host for Mycobacterium leprae*. Clin Dermatol. 2015, 33(1), 108–115.
5. Barreto J.G., Bisanzio D., Frade M.A.C., Moraes T.M.P., Gobbo A.R., de Souza Guimaraes L. i wsp.: *Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy*. BMC Infect Dis. 2015, 15, 527. doi: 10.1186/s12879-015--1254-8.
6. Britton W.J., Lockwood D.N.J.: *Leprosy*. Lancet. 2004, 363(9416), 1209–1219.
7. Choon S.E., Tey K.E.: *Lucio's phenomenon: a report of three cases seen in Johor, Malaysia*. Int J Dermatol. 2009, 48(9), 984–988.
8. Cole S.T., Eiglmeier K., Parkhill J., James K.D., Thomson N.R., Wheeler P.R. i wsp.: *Massive gene Decay in the leprosy baillus*. Nature. 2001, 409(6823), 1007–1011.
9. Costa I.M.C., Kawano L.B., Pereira C.P., Nogueira L.S.C.: *Lucio's phenomenon: a case report and review of the literature*. Int J Dermatol. 2005, 44(7), 566–571.
10. Ezzedine K., Malvy D., Beylot C., Longy--Boursier M.: *Autochtonous leprosy in metropolitan France presenting with a diffuse infiltration of the face and febrile illness*. Int J Dermatol. 2009, 48(1), 69–72.
11. Fenniche S., Benmously R., Sfia M., Daoud L., Debbiche A., Ben Ayed M. i wsp.: *Late-occurring cutaneous vasculitis after successful treatment of diffuse lepromatous leprosy: Lucio's phenomenon*. Med. Trop (Mars). 2007, 67(1), 65–68.
12. Foss N.T., de Oliveira E.B., Silva C.L.: *Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppresion of T lymhocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum*. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1993, 61(2), 218–226.
13. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao--Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp.: *Cutaneous Mycobacterial infections*. Clin

Microbiol Rev. 2019, 32(1): e00069-18. doi: 10.1128/CMR.00069-18.
14. Franco-Paredes C., Rodriguez-Morales A.J.: *Unsolved matters in leprosy: a descriptive review and call for further research*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016, 15(1), 33.
15. Golchai J., Zargari O., Maboodi A., Maboodi A., Granmayeh S.: *Lepromatous leprosy with extensive unusual ulcerations and cachexia. Is it the first case of Lucio's phenomenon from Iran?* Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2004, 72(1), 56–59.
16. Goulart I.M.B., Araujo S., Filho A.B., de Paiva P.H.R., Goulart L.R.: *Asymptomatic leprosy infection among blood donors may predict disease development and suggest a potential mode of transmission*. J Clin Microbiol. 2015, 53(10), 3345–3348.
17. Han X.Y., Aung F.M., Choon S.E., Werner B.: *Analysis of the leprosy agents Mycobacterium leprae and Mycobacterium lepromatosis in four countries*. Am J Clin Pathol. 2014, 142(4), 524–532.
18. Han X.Y., Mistry N.A., Thompson E.J., Tang H.L., Khanna K., Zhang L.*: Draft genome sequence of new leprosy agent Mycobacterium lepromatosis*. Genome Announc. 2015, 3(3): e00513-15. doi: 10.1128/genomeA.00513-15.
19. Han X.Y., Sizer K.C., Velarde-Félix J.S., Frias-Castro L.O., Vargas-Ocampo F.: *The leprosy agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico*. Int J Dermatol. 2012, 51(8), 952–959.
20. Hussain R., Lucas S.B., Kifayet A., Jamil S., Raynes J., Uqaili Z. i wsp.: *Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENL reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP*. Int J Lepr Mycobact Dis. 1995, 63(3), 222–230.
21. Job C.K., Jayakumar J., Kearney M., Gillis T.P.: *Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR*. Am J Trop Med Hyg. 2008, 78(3), 518–521.
22. Kahawita I.P., Lockwood D.N.J.: *Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum*. Trans R Soc Trop Med. Hyg. 2008, 102(4), 329–337.
23. Kamath S., Vaccaro S.A., Rea T.H., Ochoa M.T.: *Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy*. J Am Acad Dermatol. 2014, 71(4), 795–803.
24. Kowalska M., Kowalik A.: Mycobacterium leprae*: pathogenic agent in leprosy. Discovery of new species* Mycobacterium lepromatosis*. Perdpectives in research and diagnosis of leprosy*. Int Marit Health. 2012, 63(4), 213–218.
25. Kumari R., Thappa D.M., Basu D.: *A fatal case of Lucio phenomenon from India*. Dermatol Online J. 2008, 14(2), 10.
26. Madigan C.A., Cambrier C.J., Kelly-Scumpia K.M., Scumpia P.O., Cheng T.Y., Zailaa J. i wsp.: *A macrophages response to myobacterium leprae phenolic glycolipid initites nerve damage in leprosy*. Cell. 2017, 170(5), 973–985.
27. Malik R., Hughes M.S., James G., Martin P., Wigney D.I., Canfield P.J. i wsp.: *Feline leprosy: two different clinical syndromes*. J Feline Med. Surg. 2002, 4(1), 43–59.
28. Matsuoka M., Izumi S., Budiawan T., Nakata N., Saeki K.: *Mycobacterium leprae DNA in daily using water as a possible sourse of leprosy infection*. Indian J Lepr. 1999, 71(1), 61–67.

29. Mendes M.A., de Carvalho D.S., Amadeu T.P., de Andrade Solva B.J., da Silva Prata R.B., Oliveira da Silva C. i wsp.: *Elevated pentraxin – 3 concentrations in patients with leprosy: Potential biomarker of erythema nodosum leprosum*. J Infect Dis. 2017, 216(12), 1635–1643.
30. Moraes M.O., Sarno E.N., Almeida A.S., Saraiva B.C., Nery J.A., Martins R.C. i wsp.: *Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and unterleukin-12 in reactions (RR and ENL)*. Scand J Immunol. 1999, 50(5), 541–549.
31. Muller B., Peri G., Doni A., Torri V., Landmann R., Bottazzi B. i wsp.: *Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients*. Crit Care Med. 2001, 29(7), 1404–1407.
32. Pocaterra L., Jain S., Reddy R., Muazffarullah S., Torres O., Suneetha S. i wsp.: *Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India*. Am J Trop Med Hyg. 2006, 74(5), 868–879.
33. Rea T.H., Jerskey R.S.: *Clinical and histologic variations among thirty patients with Lucio's phenomenon and pure and promitive diffuse lepromatosis (Latapi's lepromatosis)*. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2005, 73(3), 169–188.
34. Rodrigues L.S., Hacker M.A., Illarramendi X., Miguens Castelar Pinheiro M.F., da Costa Nery J.A., Sarno E.N. i wsp.: *Circulating levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) correlate with disease status in leprosy*. BMC Infect Dis. 2011, 11, 339. doi: 10.1186/1471-2334-11-339.
35. Seghal V.N.: *Lucio's phenomenon/erythema necroticans*. Int J Dermatol. 2005, 44(7), 602–605.
36. Seghal V.N., Bhattacharya S.N., Shah Y., Sharma V.K., Gupta C.K.: *Reaction in leprosy: acute phase reactant response during and after renission*. Int J Dermatol. 1992, 31(9), 632–634.
37. Seneczko F.: *Choroby spowodowane czynnikami infekcyjnymi (bakteryjnymi)*. W: Kaszuba A. (red.): *Zmiany skórne w chorobach ogólnoustrojowych*. Tom III. Wyd. I. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2018, 579–669.
38. Singh P., Benjak A., Schuenemann V.J., Herbig A., Avanzi C., Busso P. i wsp.: *Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of Mycobacterium lepromatosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015, 112(14), 4459–4464.
39. Smith C.S., Noordeen S.K., Richardus J.H., Sansarricq H., Cole S.T., Soares R.C. i wsp.: *A strategy to halt leprosy transmission*. Lancet Infect Dis. 2014, 14(2), 96–98.
40. Smith W.C., van Brakel W., Gillis T., Saunderson P., Richardus J.H.: *The missing millions: a threat to the elimination of leprosy*. PLoS Negl Trop Dis. 2015, 9(4): e0003658. doi: 10.1371/journal.pntd.0003658.
41. Sotiriou M.C., Stryjewska B.M., Hill C.: *Two cases of leprosy in siblings caused by Mycobacterium lepromatosis and review of the literature*. Am J Trop Med. Hyg. 2016, 95(3), 522–527.
42. Truman R.W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A. i wsp.: *Probable zoonotic leprosy in the soythern United States*. N Engl J Med. 2011, 364(17), 1626–1633.

43. Turankar R.P., Lavania M., Singh M., Silva Sai K.S.R., Jadhav R.S.: *Dynamics of Mycobacterium leprae trasmission in environmental context: deciphering the role of environment as a potential reservoir*. Infect Genet Evol. 2012, 12(1), 121–126.
44. Vargas-Ocampo F.: *Diffuse leprosy of Lucio and Latapi: a histologic study*. Lepr Rev. 2007, 78(3), 248–260.
45. Voorend C.G.N., Post E.B.: *A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction*. PLoS Negl Trop Dis. 2013, 7(10): e2440. doi: 10.1371/journal.pntd.0002440.
46. Walker S.L., Balagon M., Darlong J., Doni S.N., Hagge D.A., Halwai V. i wsp.: *ENLIST 1: an internetional multi-centre cross-sectional study of the clinical features of erythema nodosum leprosum*. PLoS Negl Trop Dis. 2015, 9(9): e0004065. doi: 10.1371/journal.pntd.0004065.
47. Walker S.L., Lockwood D.N.J.: *Leprosy*. Clin Dematol. 2007, 25(2), 165–172.
48. Wheat W.H., Casali A.L., Thomas V., Spencer J.S., Lahiri R., Williams D.L. i wsp.: *Long-term survival and virulence of Mycobacterium leprae in amoebal cysts*. PLoS Negl Trop Dis. 2014, 8(12): e3405. doi: 10.1371/journal.pntd.0003405.
49. White C.: *Leprosy and stigma in the context of international migration*. Lepr Rev. 2011, 82(2), 147–154.
50. White C., Franco-Paredes C.: *Leprosy in the 21st century*. Clin Microbiol Rev. 2015, 28(1), 80–94.

5. Reakcje nietolerancji

POKRZYWKA

Pokrzywka (*urticaria*) jest chorobą, której fenotyp charakteryzuje pojawienie się bąbli, świądu i/lub obrzęku naczynioruchowego. W skali globalnej wskaźnik jednokrotnego zachorowania na pokrzywkę wśród osób dorosłych wynosi około 10%. Szczyt zachorowań u osób dorosłych następuje między 20 a 40 rokiem życia.

Ze względu na czas trwania i cechy kliniczne choroby pokrzywkę dzieli się na 2 fenotypy (podtypy): 1) pokrzywkę ostrą (*acute urticaria* – AU), zwykle ustępującą w czasie do 6 tygodni – ten typ pokrzywki jest związany z aktywacją komórek tucznych i bazofili przez różne czynniki wyzwalające, w tym IgE (mediacja), ostrą infekcję wirusową lub bakteryjną, pokarm oraz reakcję alergiczną lub pseudoalergiczną na leki; 2) pokrzywkę przewlekłą (*chronic urticaria* – CU), która może trwać ponad 6 tygodni. Etiopatogeneza CU jest bardziej złożona. Do czynników wyzwalających zalicza się przewlekłe i uporczywe infekcje, bodźce fizyczne, leki oraz mechanizmy autoimmunologiczne. CU jest zaburzeniem skóry o charakterze zapalnym, któremu towarzyszy odpowiedź ostrej fazy (*acute phase response* – APR), definiowana jako skoordynowana reakcja ogólnoustrojowa lub miejscowa na patologiczne bodźce zewnętrzne. Do głównych cech biochemicznych APR są zaliczane niektóre białka krążące, takie jak CRP, surowiczy amyloid A, haptoglobiny i fibrynogen.

Z kolei ze względu na etiopatogenezę pokrzywkę przewlekłą dzieli się na: 1) przewlekłą pokrzywkę indukowaną (*chronic inducible urticaria* – CIndU) – bąble i obrzęk naczynioruchowy są wywoływane wyłącznie przez określone czynniki wyzwalające; 2) przewlekłą pokrzywkę spontaniczną (*chronic spontaneous urticaria* – CSU) – bąble pokrzywkowe i obrzęk naczynioruchowy rozwijają się samoistnie (spontanicznie) (Rycina 5.1).

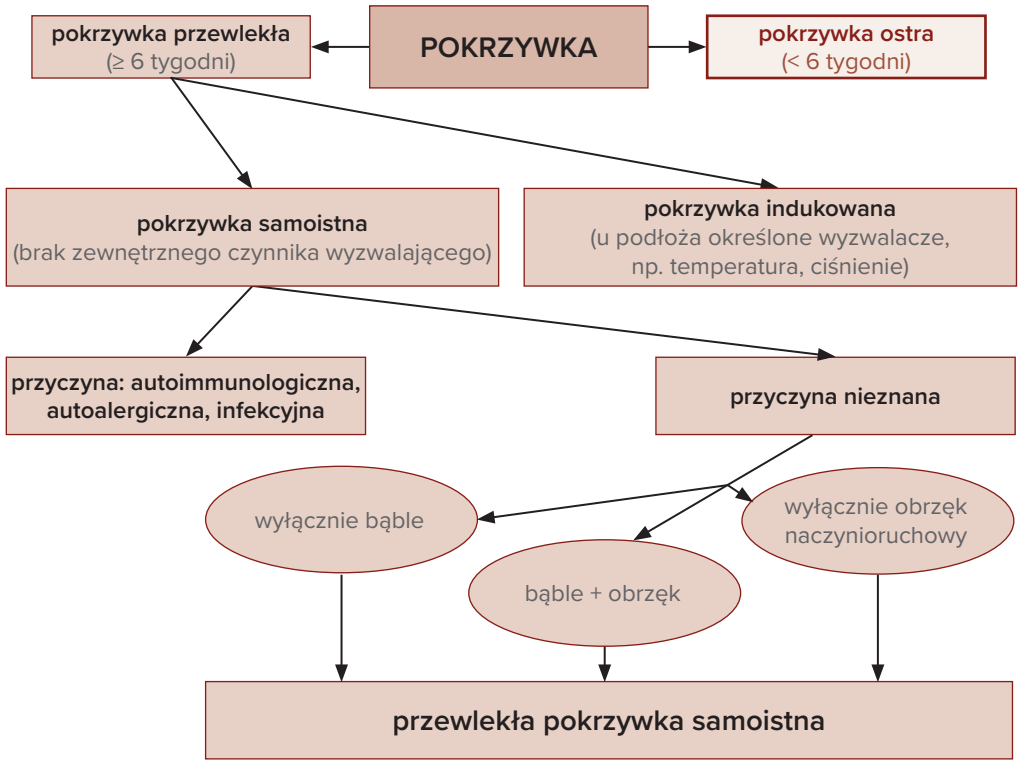
Pokrzywka przewlekła

Pokrzywka przewlekła występuje u 1–2% populacji, częściej u kobiet. Choroba pogarsza jakość życia i często jest związana z zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja i/lub lęki.

Pokrzywka przewlekła charakteryzuje się często szerokim spektrum objawów klinicznych. U około 50% chorych z przewlekłą pokrzywką jest rozważana potencjalna etiologia autoimmunologiczna wskazująca na możliwość udziału autoprzeciwciał swoistych zarówno dla IgG, jak i IgE przeciwko rozmaitym antygenom, niezależnie od występujących na powierzchni komórek tucznych i bazofilów.

Pokrzywka przewlekła samoistna

Najczęstszą postacią pokrzywki przewlekłej jest przewlekła pokrzywka samoistna



Rycina 5.1. Klasyfikacja pokrzywki

(spontaniczna, idiopatyczna). CSU jest chorobą dermatologiczną charakteryzującą się brakiem możliwości zidentyfikowania czynnika prowokującego, nawracającym pojawianiem się bąbli i świądu skóry, a także obrzęku naczynioruchowego przez okres co najmniej sześć tygodni; u około 30–40% chorych występuje izolowana postać pokrzywki, u około 10% izolowany obrzęk naczynioruchowy, natomiast u około 30% – pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy łącznie. U około 80% chorych objawy ustępują ostatecznie w ciągu roku, a u około 10% – czas trwania przedłuża się do 5 lub więcej lat.

CSU jest przewlekłą zapalną chorobą skóry. W jej patogenezie centralną rolę odgrywają zaburzenia regulacji komórek tucznych. Jednym z głównych szlaków aktywacji komórek tucznych jest szlak autoimmunologiczny. Aktywacja komórek tucznych, ich degranulacja i uwalnianie mediatorów, w tym histaminy, są procesami odpowiedzialnymi za kliniczną manifestację pokrzywki, z rozwojem swędzących bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego. Ponadto w patofizjologii choroby są rozważane dysfunkcje granulocytów zasadochłonnych z ich aktywacją i degranulacją, rola granulocytów kwasochłonnych, limfocytów T i B, komórek nabłonkowych i śródbłonkowych, a także płytkowy stres oksydacyjny – w znaczeniu czynnika wyzwalającego i podtrzymującego, a także skorelowana z kliniczną aktywnością przewlekłej pokrzywki spontanicznej aktywacja układu krzepnięcia. Dyskutowany jest także związek cytokin zapalnych, zakażenia gronkowcowego, a także białek szoku cieplnego, które odgrywają

złożoną rolę w cytoprotekcji, zapaleniu oraz funkcjonowaniu układu odpornościowego.

Umiejscowione w tkankach komórki tuczne mogą być aktywowane przez rozmaite czynniki o charakterze immunologicznym i nieimmunologicznym (Tabela 5.1). Aktywacja prowadzi do rozregulowania wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych w komórkach tucznych oraz w bazofilach, w czego następstwie dochodzi do zaburzeń dotyczących ich transportu i funkcji.

Kolejny mechanizm patogenetyczny pokrzywki dotyczy udziału autoprzeciwciał IgG odpowiedzialnych za autoimmunizację typu I i/lub autoalergię, a także za autoimmunizację typu II. W autoimmunizacji typu I i/lub autoalergii uczestniczą autoprzeciwciała IgE przeciwko autoantygenom, w autoimmunizacji typu II – autoprzeciwciała IgG przeciwko receptorowi o wysokim powinowactwie do immunoglobuliny E (FcεRIa) lub do IgE na mastocytach i bazofilach; występujące u chorych z CSU krążące autoprzeciwciała przeciwko podjednostce FcεRIa odgrywają rolę w mechanizmach patogenetycznych omawianego typu pokrzywki.

Występuje także ustalony związek między CSU a obecnością – w części przypadków – przeciwciał przeciwjądrowych (*antynuclear*

Tabela 5.1. Pokrzywka – czynniki aktywujące komórki tuczne

Czynniki aktywujące i wywołujące degranulację komórek tucznych	Receptor (i inne)	Powinowactwo do receptora (i/lub funkcja *)
aktywowane białka błonowe, receptory błonowe komórek tucznych	receptor C5aR	anafilotoksyna składowej 5a dopełniacza
	receptor CRTh2 (PGD2)	prostaglandyna D2 (PGD2)
	receptor X2 sprzężony z białkiem G związany z receptorem Mas (MRGPRX2)	neuropeptydy (substancja P)
	receptor limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP-R)	cytokiny
	receptor interleukiny 4α	
	receptory toll-podobne (TLR)	*rozpoznawanie wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMP) oraz struktur molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMP)
białka transbłonowe	wiążąca kwas sialowy lektyna Ig-podobna 8 (SIGLEC-8)	*hamowanie szlaków aktywacji
szlak krzepnięcia	receptory aktywowane protezą (PAR)	*tworzenie D-dimerów i trombiny
inne	główne białko zasadowe (MBP), białko kationowe eozynofili (ECP), protoonkogen cKit	czynniki komórek macierzystych (SCF)

antybody – ANA). Na tej podstawie w obrębie CSU wyróżniono przypadki: ANA(+) CSU(+), ANA(+) CSU(-) oraz ANA(-) CSU(+). W grupie ANA(+) CSU(+) występują z większą częstotliwością przeciwciała zespołu Sjögrena: SS-A/Ro 52, SS-A/Ro 60 i SS-B/La. Ponadto w tej grupie chorych z pokrzywką występują częściej choroby autoimmunologiczne tarczycy.

Szlak autoimmunologiczny, dotyczący około połowy chorych z ciężką lub długotrwałą pokrzywką przewlekłą, należy do głównych szlaków aktywacji komórek tucznych. W rekrutacji komórek do ognisk pokrzywkowych biorą także udział uczestniczące w rozwoju objawów pokrzywki mediatory, takie jak histamina, czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor* – PAF), leukotrieny oraz cytokiny uwalniane z komórek tucznych skóry, a także wykazująca właściwości wskaźnika aktywacji komórek tucznych tryptaza.

W patogenezie oraz ocenie przebiegu pokrzywki, szczególnie przewlekłej, wykazują przydatność wyniki biomarkerów, spośród których szczególną istotność wykazuje całkowite stężenie IgE w surowicy. Stężenie IgE w surowicy jest podwyższone u około połowy chorych z CSU, u których wykazuje rolę potencjalnego markera ciężkości przebiegu choroby, korelującego dodatnio z odpowiedzią terapeutyczną, czasem leczenia oraz możliwością nawrotów.

Stężenia IgE u chorych z CSU są jednak zróżnicowane w odniesieniu do płci, wieku, a także do statusu genetycznego populacji oraz jej narażenia na czynniki środowiskowe. Ponadto podwyższenie stężenia IgE w surowicy chorych z CSU, wahające się od 66 do 1037 IU/ml, jest znacznie niższe od przeciętnie występującego u osób z alergią lub chorobami atopowymi.

CSU charakteryzuje się degranulacją komórek tucznych (mastocytów) skóry, a także napływem granulocytów zasadochłonnych i kwasochłonnych do zajętych obszarów skóry. Do markerów wzmożonej aktywności w CSU należy zmniejszenie liczby krążących bazofili (występujące u 14% chorych). Na podstawie liczby bazofili i ich reaktywności chorzy z CU dzielą się na trzy różne fenotypy immunologiczne: 1) chorzy z bazofilami reagującymi na stymulację FcεRI; 2a) chorzy z bazofilami niereagującymi na stymulację FcεRI; 2b) chorzy z wyraźną bazopenią. Wymienione powiązania ze zróżnicowanymi cechami klinicznymi wskazują na istotną rolę bazofili w patogenezie CU. Bazopenia wykazuje związek z ciężkim przebiegiem CSU, autoimmunizacją typu IIb oraz opornością na leki przeciwhistaminowe.

Poza wykazanym zachowaniem się bazofili u około 10% chorych z CSU występuje zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych. Eozynopenia wiąże się płcią żeńską, wzmożoną aktywnością choroby, dodatnim wynikiem testu uwalniania histaminy z bazofili i autologicznym testem skórnym surowicy, niskim stężeniem całkowitej IgE, wysoką aktywnością anty-tyreoperoksydazy IgG oraz bazopenią. Znacząco niższe liczby eozynofili występują także u chorych z CSU niereagujących na niesedatywną terapię lekami przeciwhistaminowymi H1 oraz omalizumabem.

Do kolejnych markerów pokrzywki należą autologiczny test skórny z surowicy (*autologous serum skin test* – ASST) – korelacja z nasileniem choroby – autoprzeciwciała IgG przeciwko peroksydazie tarczycowej (*anti-thyroid peroxidase autoantibodies* – Anti-TPO) (korelacja z przewlekłością pokrzywki), interleukiny IL-17, IL-31 i IL-33 (korelacja z aktywnością

choroby oraz z nasileniem świądu), wartość D-dimeru we krwi, średnia objętość płytek krwi (*mean platelet volume* – MPV) (związek z aktywnością CSU) oraz stężenie IL-6 (podniesienie poziomu transsygnalizacji), wartości metaloproteinazy macierzy 9 (*matrix metaloproteinase-9* – MMP-9), wartość czynnika VIIa, fragmentu protrombiny 1+2 (F1+2), TNF i witaminy D oraz białko C-reaktywne.

Białko C-reaktywne

CRP jest markerem aktywności CSU, będącym wykładnikiem działania związanych z chorobą ogólnoustrojowych mediatorów zapalnych, szczególnie IL-6, która – mediowana klasycznym szlakiem sygnalizacyjnym receptora oraz szlakiem transsygnalizacyjnym – odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej.

Podwyższenie stężenia CRP jest powszechne u chorych z CSU, u których koreluje też dodatnio z ciężkością choroby, wynikami autologicznego surowiczego testu skórnego (*autologous serum skin test* – ASST), nadciśnieniem tętniczym, aktywnością pokrzywki, pogorszeniem jakości życia, markerami stanu zapalnego (OB) oraz aktywacją kaskady układu krzepnięcia i aktywności fibrynolizy (D-dimer jako produkt degradacji fibryny). Chorzy z dodatnim ASST charakteryzują się podwyższonym nasileniem klinicznym CSU, któremu – poza podwyższeniem stężenia CRP – towarzyszy podwyższona średnia objętość płytek krwi (MPV). Zdecydowane podwyższenie stężenia CRP występuje także u chorych z CSU ANA-dodatnich.

Ponadto podwyższonemu stężeniu CRP towarzyszy wzrost stężenia globulin alfa 1, alfa 2, beta i gamma oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (*superoxide dismutase* – SOD). Podwyższone stężenia CRP korelują z obniżeniem liczby eozynofili. U chorych z CSU, wykazujących ciężki przebieg choroby, są podwyższone poziomy osoczowej metaloproteinazy macierzy 9 (MMP-9) – endopeptydazy wytwarzanej przez wiele komórek zapalnych. Z kolei stężenia CRP nie korelują z całkowitym stężeniem IgE u chorych z CSU, natomiast wykazują istotne ujemne korelacje z obniżonymi w surowicy omawianych chorych stężeniami krążącego rozpuszczalnego receptora produktów końcowych zaawansowanej glikacji (*soluble receptor for advances glycation* – sRAGE).

Wyraźnie wyższe stężenia CRP występują u chorych z CSU z pokrzywką przewlekłą o ciężkim przebiegu niż u chorych o lżejszym przebiegu choroby. Chorzy o wyższym stężeniu CRP nie reagują lub słabo reagują na leczenie przeciwhistaminowe. Natomiast chorzy z niższymi stężeniami CRP wykazują lepszą odpowiedź na leczenie przeciwhistaminowe H1 za pomocą omalizumabu i cyklosporyny; u tych chorych, stanowiących około 35% chorych z CSU, występuje wyraźnie normalizujący spadek stężenia CRP wraz z remisją kliniczną pokrzywki. Omalizumab (*Xolair*) – humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1/κ przeciwko immunoglobulinie E – charakteryzujący się silną skutecznością terapeutyczną w CSU, obniża stężenie CRP w surowicy tych chorych z silną dodatnią korelacją ze spadkiem wartości wskaźnika aktywności pokrzywki (*urticaria activity score* – UAS), co następuje szczególnie wyraźnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, z możliwym utrzymywaniem się efektu działania w dłuższej perspektywie. Działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne u chorych z CSU z podwyższonym CRP, wraz z remisją

kliniczną i synergistycznym obniżeniem stężenia CRP, wykazuje także desloratadyna.

Wysokie stężenie CRP u chorych z ciężką CSU, a także otyłość, nadciśnienie tętnicze i wysokie wartości C3 dopełniacza oraz wysokie wartości D-dimeru, są silnymi predyktorami słabej odpowiedzi lub jej braku na leczenie CSU wymienionymi wyżej lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji.

U chorych z CU wartości pomiarów stężeń CRP i D-dimerów jako produktów degradacji fibryny w osoczu (*plasma fibrin degradation products* – FDP) są podwyższone i dobrze skorelowane ze sobą; mogą pełnić funkcje markerów w ocenie nasilenia CU oraz optymalizacji leczenia choroby.

CRP, jako białko biorące udział w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie CSU, jest kodowane przez gen *CRP*. Odpowiedź na leczenie przeciwhistaminowe jest zależna od genotypu *CRP*; chorzy z CSU i genotypem rs3093059TT wykazują niższe stężenia CRP, IL-6 oraz TNF-α w surowicy, a także lepszą odpowiedź na leczenie, niż genotypy CT/CC. Remisja pokrzywki koresponduje z występującym po leczeniu przeciwhistaminowym obniżeniu stężenia CRP, co wskazuje na znaczenie omawianej pentraksyny w ocenie klinicznej CSU. Natomiast chorzy z CSU będący nosicielami allelu rs3093059C oraz z podwyższonym stężeniem CRP w surowicy mogą słabo reagować na leki przeciwhistaminowe II generacji będące antagonistami receptora H1 (mizolastyna). Wykazano mianowicie doświadczalnie, że wyższe stężenia CRP w szczurzych komórkach tucznych linii hodowlanej RBL-2H3 osłabiają hamujące działanie degranulacji komórek tucznych przez mizolastynę.

U chorych z pokrzywką podwyższone stężenie CRP wykazuje istotną dodatnią korelację ze stężeniem kolejnego białka ostrej fazy, jakim jest surowiczy amyloid A (*serum amyloid A* – SAA). SAA jest małym białkiem o składzie 104 aminokwasów, syntetyzowanym głównie, ale nie wyłącznie w wątrobie w odpowiedzi na prozapalne cytokiny, takie jak IL-1, IL-2 i TNF-α. Białka SAA są lipofilne i przyczyniają się do transportu lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) oraz cholesterolu z martwych komórek do hepatocytów, a także oddziałują ze specyficznymi receptorami i biorą udział w przebudowie tkanek poprzez metaloproteinazy. Podtypy SAA (SAA1 i SAA2), wraz z CRP, są najważniejszymi członkami odpowiedzi ostrej fazy, podczas której ich stężenie wzrasta. Wyższe stężenia SAA występują w pokrzywce ostrej oraz w pokrzywce przewlekłej o umiarkowanym/ciężkim przebiegu.

Pomiary stężenia CRP oraz D-dimerów w surowicy, a także produktów degradacji fibryny w osoczu mogą być wykorzystane jako obiektywne parametry do oceny ciężkości CSU. Natomiast podwyższone u chorych z CSU stężenie krążącej IL-17 może stanowić niezależny wskaźnik ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej u tych chorych, niezwiązany ze wzrostem stężenia CRP.

Z kolei podwyższone stężenie CRP oraz IL-6 w pokrzywce i/lub obrzęku naczynioruchowym u chorych z ostrą pokrzywką może stanowić odpowiedź ostrej fazy wynikającą z samej choroby, bez współistniejącej infekcji lub innych procesów zapalnych.

Pentraksyna 3

Podobnie jak CRP, stężenie PTX3 w surowicy jest znacząco podwyższone u chorych z CSU

o ciężkim przebiegu niż u chorych z CSU o przebiegu łagodnym, a także u osób zdrowych. Stężenia obydwu wymienionych pentraksyn wykazują istotną korelację dodatnią, co wskazuje na podobne mechanizmy związane z odpowiedzią ostrej fazy u chorych z CSU. Natomiast stężenie PTX3 w przeciwieństwie do CRP, jako pentraksyny wytwarzanej w miejscach zapalenia, może charakteryzować aktywację komórek zaangażowanych w miejscowe procesy pokrzywkowe.

CSU wykazuje znaczące związki z chorobami współistniejącymi, zwłaszcza autoimmunologicznymi, psychiatrycznymi oraz atopowymi. Spośród wymienionych do chorób dermatologicznych, w których przebiegu są rozpatrywane stężenia pentraksyn, należą; 1) choroby o podłożu autoimmunologicznym: toczeń rumieniowaty układowy i bielactwo nabyte; 2) choroby atopowe: atopowe zapalenie skóry, w tym astma oraz nieżyt alergiczny błony śluzowej nosa i spojówek.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis* – AD/AZS), znane również jako wyprysk atopowy (*atopic eczema*), jest najczęstszą przewlekłą zapalną chorobą skóry, często rozpoczynającą się w okresie niemowlęcym, a w okresie późniejszym rozwijającą się jako choroba ogólnoustrojowa. Jakkolwiek nie wywołuje skutku śmiertelnego, AZS stanowi główne obciążenie zdrowotne spowodowane współistniejącymi chorobami skóry, ponadto zwiększa ryzyko alergii pokarmowej, astmy, alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek i eozynofilowego zapalenia przełyku, nawracających infekcji, a także innych chorób zapalnych o podłożu immunologicznym oraz zaburzeń zdrowia psychicznego.

AZS uznaje się za chorobę trwającą całe życie, z tym że ze zmiennymi objawami klinicznymi i ich ekspresją. W rozwoju choroby centralne znaczenie odgrywają defekty bariery naskórkowej. Chorzy z AZS charakteryzują także się aktywacją immunologiczną we krwi obwodowej oraz skłonnością do infekcji tak skórnych, jak i ogólnych. Ponadto omawiani chorzy wykazują wzrost częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym otyłości, a także wykazywanym w badaniach populacyjnych związkiem z chorobami sercowo-naczyniowymi i neuropsychiatrycznymi. U chorych z AZS, w przeciwieństwie do osób zdrowych, występuje wyższy odsetek choroby wieńcowej.

U omawianych chorych występują wysoce stymulowane limfocyty T systemowe oraz zasiedlające skórę. Ich pomiarów dokonuje się za pomocą: 1) markerów aktywacji limfocytów, takich jak indukowany kostymulator limfocytów T (*inducible T-cell costimulatory* – ICOS), który występuje wraz z białkiem występującym na powierzchni limfocytów T (*cluster of differentiation* 28 – CD28), gdzie odpowiada za kostymulujący sygnał niezbędny do pełnej aktywności limfocytu oraz występujący na powierzchni komórek plazmatycznych, gdzie pełni funkcje aktywatora w warunkach zapalnych i regulatora negatywnego produkcji przeciwciał w warunkach homeostazy, a także wraz z antygenem

4 limfocytów cytotoksycznych (*cytotoxic T-cell antygen 4* – CTLA–4) należy do rodziny receptorów kostymulatorowych wpływających na odporność komórek T i B; 2) kompleksu HLA-DR (*Human Leukocyte Antigen* – DR izotypu) – receptor powierzchniowy komórki MHC klasy II. Na przebieg kliniczny wraz z ciężkością AZS wpływają również zapalne biomarkery krwi, takie jak cytokina CCL17, znana również jako TARC (*thymus and activation regulated chemokine*), a także związana ze skórą chemokina, która preferencyjnie przyciąga naprowadzające się na skórę komórki T pamięci (CTACK) oraz sE-selektyna, chemokina pochodząca z makrofagów (*macrophage-derived chemokine* – MDC), dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase* – LDH) i interleukina 18 (IL-18).

AZS dzieli się na typ zewnętrzny i wewnętrzny. Typ zewnętrzny lub alergiczny AZS, klasyczny i o znacznej częstości występowania, wykazuje wysokie stężenie IgE w surowicy chorych, znacznie wyższe niż u chorych z pokrzywką. Ponadto w typie zewnętrznym są obecne IgE swoiste dla alergenów pokarmowych i środowiskowych. Natomiast typ wewnętrzny AZS, czyli wrodzony lub niealergiczny, charakteryzuje normalne stężenie całkowitej IgE, a także brak IgE swoistych. Częstość występowania AZS niealergicznego wynosi około 20% z ogólnej liczby zachorowań na AZS i występuje częściej u kobiet. Chorzy z typem wewnętrznym AZS charakteryzują się niższą ekspresją interleukin IL-4, IL-5 oraz IL-13, natomiast wyższą ekspresją interferonu gamma. Wymienieni chorzy nie są też uczuleni na antygeny białkowe, które indukują odpowiedź Th2-zależną. U chorych z AZS wrodzonym nie występują także mutacje genu filagryny. Objawy kliniczne AZS wrodzonego charakteryzują się późnym początkiem, łagodniejszym przebiegiem dotyczącym również występowania fałdów Dennie-Morgana i objawów typu rybia łuska.

Białko C-reaktywne

U chorych dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego występuje podwyższone stężenie CRP w surowicy, które koreluje dodatnio z ciężkością i wieloletnią aktywnością choroby przewlekłej, niezależnie od współistnienia astmy; CRP jest markerem ciężkości choroby, a także wskazuje na przewlekły charakter ogólnoustrojowy AZS. U podłoża podwyższenia stężenia CRP leży znaczna ogólnoustrojowa składowa zapalna, która wykazuje bezpośredni związek z ogólnym obciążeniem zapalnym skóry. Wraz ze zwiększoną ogólnoustrojową aktywacją immunologiczną u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego profil proteomiczny surowicy u tych chorych wykazuje unikalną sygnaturę zapalną – zarówno w odniesieniu do skóry zmienionej, jak i skóry bez klinicznych zmian chorobowych – co umożliwia wgląd w patogenezę choroby, diagnozę oraz postępowanie terapeutyczne. U chorych z AZS występuje znaczna regulacja w górę takich czynników, jak limfocyty T pomocnicze Th2/interleukina 1 (IL-1) motyw CCL17; motyw Th1/C-X-C chemokina 10; Th17/Th22/Pi3, CCL20, S100A12. Spośród wymienionych profil Th2 dominuje w chorobie ostrej, a przejście na profil Th1 jest charakterystyczne dla choroby o przebiegu przewlekłym. Ponadto w skórze chorych z AZS występuje wzrost stężenia białek związanych z układem sercowo-naczyniowym, w tym E-selektyny, metaloproteinazy macierzy, czynnika wzrostu płytek krwi, mieloperoksydazy, białka wiążącego kwasy tłuszczowe 4 (*fatty*

acid binding protein 4) oraz czynnika wzrostu śródbłonka naczyń A. Wyszczególniona proteomika skóry stanowi opcję monitorowania biomarkerów AZS.

Przewlekły charakter ogólnoustrojowy AZS może stwarzać ryzyko występowania schorzeń współistniejących, takich jak choroby układu krążenia, w tym choroby sercowo-naczyniowe. Wzrost stężenia CRP koreluje z ciężkością występującego u chorych z AZS aktywnego zapalenia aorty i tętnic szyjnych, jako substytutu aktywności miażdżycowej; nasilenie zapalenia wymienionych naczyń koreluje także z ciężkością przebiegu AZS. Z tych powodów CRP jest powszechnie akceptowanym biomarkerem miażdżycy w znaczeniu prognostycznym w stosunku do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, prawdopodobnie wywodzących się z mechanizmów silnego zapalenia skóry, szczególnie u osób starszych.

Jakkolwiek CRP jest wytwarzany głównie przez hepatocyty, u chorych z AZS występuje także w naskórku, w którym jego ekspresja reaguje na emolient zawierający ceramid i magnez.

Natomiast u dzieci i młodzieży z aktywnym AZS stężenie CRP nie odbiega od występującego u zdrowych rówieśników. Niskie stężenia CRP wskazują na związek omawianej pentraksyny ze zmniejszonym ryzykiem wyprysku u dzieci ze skłonnością do alergii, cechującej się przewlekłym zapaleniem o niskim stopniu nasilenia, które odzwierciedlają niskie stężenia CRP. Funkcję modulatora immunologicznego chroniącego przed alergią może pełnić przewlekła ekspozycja na probiotyczne drobnoustroje; wywołane probiotykami zapalenie niskiego stopnia charakteryzuje się podwyższeniem stężenia IgE, IgA oraz IL-10, co indukuje wpływające na ryzyko alergii mechanizmy regulacyjne związane z infestacją robakami. Zgodnie z sugerowaną hipotezą higieniczną narażenie na drobnoustroje, również probiotyczne, we wczesnym wieku, manifestujące się słabą odpowiedzią zapalną predysponującą do wzrostu uczulenia IgE-zależnego wraz ze wzrostem stężenia CRP, wykazuje związek ze zmniejszeniem narażenia na uczulenie alergiczne w wieku późniejszym.

Przebieg atopowego zapalenia skóry jest jednak niejednorodny, nawet we wczesnym dzieciństwie; może bowiem wykazywać różnice zależne od fenotypu i/lub endotypu. Na podstawie analizy 11 predyktorów, spośród których do najsilniejszych należały: wiek zachorowania, wiek w momencie rozpoznania choroby, liczba białych krwinek – w tym eozynofili, stężenie białka C-reaktywnego oraz całkowite stężenie IgE w surowicy, AZS u dzieci zakwalifikowano do 4 grup (klastrów): 1) grupa A: AZS o wczesnym początku, duża liczba eozynofili we krwi obwodowej, obecność całkowitej IgE w surowicy oraz wysoka podatność uczuleniowa na alergeny pokarmowe; 2) grupa B: AZS o wczesnym początku, mała liczba eozynofili we krwi obwodowej, obecność IgE w surowicy, podatność na szybkie uczulenie alergenami zarówno pokarmowymi, jak i wziewnymi; 3) grupa C: AZS o wczesnym początku, wysokie stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, wysoki poziom liczby krwinek białych; 4) grupa D: AZS o średnim początku, wysokie stężenie całkowitej IgE w surowicy, wysokie uczulenie na alergeny wziewne.

Pentraksyna 3

Stężenie PTX3 w surowicy u dzieci z atopowym zapaleniem skóry jest podwyższone oraz wykazuje znamienną korelację dodatnią ze stopniem nasilenia choroby (*scoring atopic*

dermatitis – SCORAD). Związek między stężeniem PTX3 w surowicy a ciężkością choroby wskazuje na rolę omawianej pentraksyny w charakterze białka odpowiedzi ostrej fazy. Stężenie PTX3 w surowicy jest także podwyższone u dzieci z alergicznym nieżytem nosa; w tym przypadku również wykazuje dodatnią korelację z nasileniem nieżytu. PTX3 może być wiarygodnym markerem stopnia nasilenia AZS u dzieci z alergią oddechową.

ASTMA

Jakkolwiek astma nie jest zaliczana do chorób skóry w ścisłym znaczeniu, to jednak w celu uwzględnienia jej związków patogenetycznych i klinicznych z chorobami skóry rozwijającymi się na bazie reakcji nietolerancji, w tym jako jeden z możliwych objawów atopowego zapalenia skóry, zamieszczono ją w tymże rozdziale.

Astma (*asthma*) jest definiowana jako choroba zależna od adaptacyjnego układu odpornościowego. Jednak w inicjacji alergicznej odpowiedzi immunologicznej znaczną rolę wydaje się odgrywać interakcja między wrodzonym i nabytym układem odpornościowym. Główną fizjologiczną cechą astmy jest ogólnoustrojowe zapalenie oraz odwracalne utrudnienie przepływu powietrza w drogach oddechowych. Dochodzi także do stanu zapalnego ściany dróg oddechowych, nieprawidłowej akumulacji komórek zapalnych, a także nadreaktywności dróg oddechowych. Procesy przebudowy mogą prowadzić do zmian strukturalnych z nieodwracalnym zwężeniem dróg oddechowych. Jedną z najważniejszych komórek w astmie jest eozynofil; eozynofilię plwociny wykorzystuje się do diagnostyki choroby.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w skali świata astma dotyczy ponad 300 milionów osób, przy czym częstość występowania choroby zwiększa się o około 50% co dekadę. W Polsce choroba występuje u 11% dzieci i 9% dorosłych. Na zwiększoną częstość występowania astmy wpływają predyspozycje genetyczne i uwarunkowania rodzinne, czynniki środowiskowe, w tym urbanizacja, narażenie zawodowe i zanieczyszczenie środowiska wraz z kurzem domowym (roztocza), a także interakcje gen–środowisko. Na częstość zachorowań na astmę wpływają także czynniki osobiste, takie jak wcześniactwo, urodzenie przez cesarskie cięcie, niska masa urodzeniowa, mikrobiom jelitowy, nikotynizm czynny i bierny, otyłość oraz infekcje wirusowe. Ponadto ze wzrostem zachorowań na astmę wiąże się towarzyszący wzrost częstości występowania innych chorób alergicznych, takich jak atopowe zapalenie skóry oraz alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, a także alergie pokarmowe. Objawy te, tworząc sekwencję określaną jako „marsz atopowy", mogą poprzedzać wystąpienie astmy pełnoobjawowej.

Do głównych objawów klinicznych astmy zalicza się duszność, świszczący oddech, kaszel i uczucie ucisku w klatce piersiowej. Wymienione objawy wraz ze spirometrią i próbą rozkurczową decydują o rozpoznaniu choroby.

Aktualnie uważa się, że astma jest zespołem klinicznym o różnych fenotypach i endotypach. Wśród podziałów wyróżnia się astmę alergiczną

lub niealergiczną albo astmę o późnym początku z utrwaloną obturacją i astmę towarzyszącą otyłości. W ostatnim przypadku, w odniesieniu do ogólnoświatowej populacji dziecięcej, uznaje się nawet rozwój fenotypu „astmy otyłej".

Częstość występowania alergii pokarmowych na białka jaja dotyczy 0,5–2,5% dzieci. Spośród zidentyfikowanych pięciu głównych frakcji białka jaja: owomukoidu (Gal d1), owoalbuminy (Gal d2), owotransferyny (Gal d3), lizozymu z białka (Gal d4) i albuminy jaja kurzego (Gal d5), główną frakcję stanowi owoalbumina. Większość reakcji alergicznych na jaja rozwija się w I mechanizmie IgE-zależnym.

Do grupy astmy niealergicznej należą osoby z astmą, u których nie jest możliwe wykazanie uczulenia alergicznego. Osoby te mają także ujemny wynik punktowego testu skórnego lub testu IgE swoistego *in vitro* na panel alergenów sezonowych i całorocznych. Astma niealergiczna występuje u 10% do 33% chorych na astmę, częściej u kobiet i ma późniejszy początek oraz generalnie cięższy przebieg i mniejszą podatność na standardowe leczenie. Osoby z astmą niealergiczną charakteryzuje autoreaktywność, podobnie jak u chorych z przewlekłą pokrzywką. U tych chorych występuje zwiększona krzepliwość oraz markery angiogenezy, takie jak wchodzący w skład ważnych białek sygnalizacyjnych czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), poza tym podwyższone są powstające jako produkty procesu fibrynolizy D-dimery oraz osoczowy fragment protrombiny F1+2. Markery angiogenezy zwiększają przepuszczalność naczyń.

W niejednorodnym charakterze astmy klasycznie główną rolę patogenetyczną odgrywają stany zapalne, w tym limfocyty T helper CD4T (Th2) oraz związane z nimi cytokiny, a także eozynofile. Wśród astmatyków pojawiają się i tacy, których cechy kliniczne różnią się od cech klasycznej astmy alergicznej. Astma eozynofilowa jest klinicznie zapalnym fenotypem astmy, w którym występuje znaczna eozynofilia plwociny, dróg oddechowych i/lub krwi. Jednak w dużej grupie chorych z astmą występuje okresowe, przetrwałe lub trwałe nieeozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Osoby z astmą nieeozynofilową mogą także wykazywać niską liczbę eozynofili, z tym że dominującymi komórkami zapalnymi mogą być neutrofile, mieszane komórki zapalne granulocytów lub bardzo nieliczne komórki zapalne, co jest określane jako zapalenie „pauci-granulocytowe".

Określenie fenotypu astmy na podstawie biomarkerów stanu zapalnego jest warunkiem ustalenia indywidualnego postępowania leczniczego, szczególnie u chorych z ciężką astmą. Przełom w tej kwestii stanowi wprowadzenie pojęcia astmy typu 2, która jest powiązana z podwyższonymi biomarkerami typu 2 (Th2): 1) zapalnymi, takimi jak IgE, IL-4, IL-5 i IL-13; 2) klinicznymi – eozynofile we krwi/plwocinie oraz frakcja wydychanego tlenku azotu. Obydwa parametry wykazują dodatnią korelację z ciężkim zapaleniem dróg oddechowych, częstymi zaostrzeniami oraz odpowiedzią na leki biologiczne ukierunkowane na ten typ astmy. Zapalenie typu 2 wynika częściowo z patogenezy astmy. Niektóre zapalenia eozynofilowe są kontrolowane przez wrodzone komórki limfoidalne typu 2 (komórki ILC2) oddziałujące wspólnie z bazofilami.

W związku z możliwością zwiększonego występowania neutrofili w plwocinie uznaje się, że niektóre stany zapalne związane z astmą

wykazują fenotyp astmy neutrofilowej, kontrolowanej przez podzbiór limfocytów pomocniczych Th17 i interleukinę 17 (IL-17), a nawet podtypy „pauci-granulocytowe". Ze względu jednak na możliwą reakcję neutrofili na rozmaite wzorce drobnoustrojów w drogach oddechowych, które mogą wywoływać endotypy astmy z neutrofilowym lub eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych, a także ze względu na zanieczyszczenia, jak również możliwość wpływu na nie stosowanych u chorych z ciężką astmą kortykosteroidów, które mogą przedłużać przeżycie neutrofili i pełnią funkcję inhibitorów apoptozy – rozpoznanie astmy neutrofilowej w ujęciu indywidualnym może nie mieć charakteru „istotnego klinicznie".

Białko C-reaktywne

U chorych z astmą o ciężkim przebiegu, według klasyfikacji Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczania Astmy (Global Initiative for Asthma recomendation – GINA), występuje podwyższenie stężenia CRP; uważa się powszechnie, że astma jest chorobą związaną z podwyższonym stężeniem surowiczego CRP niezależnie od innych czynników.

Postępy w leczeniu astmy są oceniane na podstawie wyników badania klinicznego oraz próby czynnościowej płuc, a także poprzez wyniki obniżenia typowego dla astmy stanu zapalnego, którego miarą jest stężenie wysokiej czułości CRP (hsCRP) w surowicy, pozwalające na dokładne wykrycie niższych stężeń CRP, nawet w zakresie normalnych granic, a którego wiarygodność pomiaru jako markera stanu zapalnego astmy została potwierdzona w korelacji z eozynofilami w plwocinie.

U chorych z astmą występuje podwyższone stężenie hsCRP w surowicy, ponadto stężenie to wykazuje dodatnią korelację z nasileniem choroby. Pomiar hsCRP w surowicy u chorych z astmą może być użyteczny w kontroli przebiegu choroby, jak i w odpowiedzi na jej leczenie. Terapia kortykosteroidami wziewnymi powoduje częściowe zmniejszenie stężenia hsCRP w surowicy u chorych z astmą, jednak stężenie to jest nadal wyższe niż u osób zdrowych, co wskazuje na poprawę stanu miejscowego, ale utrzymywanie się ogólnoustrojowego stanu zapalnego nawet w astmie dobrze kontrolowanej. Odzwierciedlające stan zapalny płuc utrzymujące się podwyższone stężenie CRP w surowicy u chorych z astmą niesterydową ma potencjalną użyteczność jako marker rozwoju pogrubienia ścian dróg oddechowych, jest także czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych. Podwyższone stężenie CRP w surowicy może powodować uszkodzenie tkanki płuc. Następnie uszkodzona tkanka płuc może pobudzać syntezę CRP, co z kolei może odgrywać rolę w podtrzymywaniu astmy.

Poza zmianami stężenia CRP w surowicy u chorych z astmą występuje istotny dodatni związek z kolejnymi czułymi markerami ogólnoustrojowego zapalenia, takimi jak surowiczy amyloid A oraz fibrynogen osocza. U chorych z astmą wartości wymienionych parametrów są podwyższone, niezależnie od innych czynników, w tym nikotynizmu i otyłości. Podobnie jak podwyższone stężenie CRP w surowicy u chorych z astmą, podwyższone stężenia SAA i fibrynogenu u tych chorych są istotnie dodatnio związane z ryzykiem choroby niedokrwiennej serca.

Osobne zagadnienie stanowi potencjalny biomarker ciężkiej astmy neutrofilowej – surowiczy amyloid A1 (*serum amyloid A1* – SAA1). SAA1 jest białkiem ostrej fazy, będącym

rozpuszczalnym receptorem rozpoznającym wzorce. Stężenie białka we krwi ulega podwyższeniu na skutek infekcji, urazu, zawału tkanki, zapalenia, neoplazji i stresu. Podwyższenie stężenia SAA1 w surowicy występuje również w astmie, w tym w astmie neutrofilowej, w której wykazuje związki z obniżeniem natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV1), ciężkim przebiegiem astmy i wyższą liczbą neutrofili w plwocinie. Stężenie SAA1 w surowicy jest jednak również podwyższone u chorych z ostrym zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z zapaleniem neutrofilowym, a także może się wiązać z alergenami roztoczy kurzu domowego. SAA1 jako białko ostrej fazy wykrywa alergeny grupy 13 roztoczy wchodzące w skład rodziny białek wiążących kwasy tłuszczowe (*fatty acid-binding protein* – FABP) i – poprzez bezpośrednie oddziaływanie z alergenami FABP – promuje odporność płuc typu 2 poprzez indukcję wydzielania interleukiny 33 (IL-33) przez komórki nabłonka dróg oddechowych.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 reguluje liczne aspekty wrodzonej odporności i zapalenia tkanek. Delecja genu PTX3 zaostrza zapalenie alergiczne wywołane przez owoalbuminę białka jaja. W mysim modelu astmy doświadczalnej wywołanej albuminą jaja brak PTX3 skutkuje nadmiernym zapaleniem płuc wywołanym alergenem. Zapalenie charakteryzuje się zwiększoną rekrutacją granulocytów obojętnochłonnych oraz kwasochłonnych, zwiększonym wydzielaniem śluzu, a także wyższym wydzielaniem immunoglobulin IgE/IgG2a. Niedobór PTX3 wywołuje nadreaktywność dróg oddechowych oraz zapalenie płuc z dominacją wydzielanej przez limfocyty T Ptx3-/-CD4 interleukiny 17A (IL-17A). Zmianom towarzyszy wzrost fosforylacji STAT3, należącego do rodziny czynników transkrypcyjnych odgrywających ważną rolę w regulowaniu różnych funkcji biologicznych, takich jak proliferacja komórek, apoptoza, odpowiedź zapalna, angiogeneza i odporność. Dochodzi także do zmniejszenia wytwarzania IL-2, która jest najważniejszym czynnikiem wzrostu dla limfocytów T cytotoksycznych oraz komórek NK, a także wzrostu liczby komórek dendrytycznych wytwarzających IL-6 – cytokinę oddziałującą wielokierunkowo na komórki układu odporności wrodzonej i nabytej – w tym wpływającą na proliferację i cytotoksyczność limfocytów T IL-23.

Jednakże podawanie rekombinowanej PTX3 w wyżej wyszczególnionym fenotypie astmy, zarówno eozynofilowej, jak i neutrofilowej wywołuje nadreaktywność dróg oddechowych wraz ze wzrostem cytokin zapalnych IL-4 i IL-17, oddziałujących na eozynofile, na działającą na eozynofile i biorącą udział w patogenezie alergii eotaksynę oraz na transformujący czynnik wzrostu (TGF-β1), a także nasiloną akumulację w drogach oddechowych komórek zapalnych, szczególnie eozynofili i neutrofili. Ponadto egzogenna PTX3 sprzyjała naciekaniu tkanki płucnej komórkami zapalnymi, wydzielaniu śluzu, odkładaniu kolagenu i zwiększaniu fosforylacji STAT3 w tkance płucnej. Egzogenna PTX3 może tym samym nasilać wiele parametrów astmatycznych w układzie doświadczalnym.

PTX3 jest prototypowym receptorem rozpoznającym wzorce, uczestniczącym w mechanizmach humoralnej odporności wrodzonej. Odziaływanie pentraksyny jest jednak

niejednoznaczne. PTX3 wykazuje działanie ochronne w uszkodzeniach tkanek, w których pośredniczą infekcje wywołane przez wybrane czynniki drobnoustrojowe, bakteryjne, grzybicze i wirusowe, szczególnie w przewlekłych zakażeniach płuc wywoływanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, oportunistyczny patogen grzybiczy *Aspergillus fumigatus*. PTX3 moduluje indukowane przez lipopolisacharyd (LPS) zapalenie w ludzkich pierwotnych makrofagach wątroby i obwodowych monocytach – poprzez wzmocnienie odpowiedzi indukującej interferon, odgrywa ochronną rolę w patogenezie wywołanego przez lipopolisacharyd (LPS) ostrego uszkodzenia płuc, zapobiegając rekrutacji neutrofili, śmierci komórek, aktywacji kaskad krzepnięcia oraz reakcji zapalnych w płucach. Miejscowe uwalnianie PTX3 z subpopulacji wewnątrznerkowych fagocytów jednojądrzastych ogranicza jałowy stan zapalny oraz ostre i przewlekłe uszkodzenie nerek po ich niedokrwieniu-reperfuzji.

Z drugiej strony PTX3, w niektórych okolicznościach, może wykazywać potencjalne działanie szkodliwe. Dotyczy to szczególnie uszkodzenia niedokrwiennego i reperfuzyjnego, zakażenia wirusem Ross River – wiązanie N-końcowej domeny PTX3 z wirusem ułatwia jego wejście do komórki i replikację, a – w następstwie – rozwój choroby wirusowej określanej jako gorączka rzeki Ross, a także dysfunkcji śródbłonka naczyniowego poprzez szlak P-selektyna/cynkozależna metaloproteinaza macierzy 1. W tych okolicznościach PTX3 może odgrywać potencjalnie sprzeczne role w regulacji procesów stanu zapalnego, oporności na preparaty przeciwdrobnoustrojowe.

Ekspresja PTX3 u chorych z astmą jest zróżnicowana, co odzwierciedla heterogeniczność wrodzonej odporności u tych chorych. W porównaniu ze zdrowymi dawcami PTX3 wykazuje zwiększoną ekspresję w tkankach oskrzeli osób z ciężką astmą alergiczną. U tych osób pentraksyna jest produkowana przez komórki nabłonka i mięśni gładkich dróg oddechowych – po stymulacji przez cytokiny prozapalne, takie jak TNF oraz IL-1β. Natomiast omawiana pentraksyna nie stymuluje odpowiedzi Th2-zależnej (IL-4, IL-9, IL-13), Th1-zależnej (IFN-y) oraz Th17-zależnej (IL-17), a ekspresja PTX3 wykazuje odwrotną korelację ze szlakiem zależnym od IL-17A. Stężenie IL-17A jest istotnie podwyższone w drogach oddechowych chorych z astmą, wykazuje także ścisłą korelację z głównymi parametrami klinicznymi choroby. IL-17A przyczynia się do naciekania komórek zapalnych, nadmiernego wydzielania śluzu w drzewie oskrzelowym, przebudowy tkanek oraz do nadreaktywności dróg oddechowych.

Również w kontekście grupy kontrolnej stężenie PTX3 jest znamiennie wyższe w plwocinie u dzieci z astmą. Stężenie to korelują dodatnio z ciężkością atopii, a także z odpowiedzią na lek rozszerzający oskrzela, natomiast ujemnie z FEV1 oraz natężoną pojemnością życiową płuc (*forces vital capacity* – FVC), które to parametry są wskaźnikami niedrożności dróg oddechowych i stanu zapalnego. Ujemna korelacja stężenia PTX3 z FEV1 utrzymuje się także po zastosowaniu leków bronchodilatacyjnych, co przemawia za utrzymującym się ograniczeniem przepływu powietrza, do którego dochodzi na skutek przebudowy dróg oddechowych. W związku z powyższym uważa się, że stężenie PTX3 w plwocinie może służyć do oceny stanu zapalenia i przebudowy dróg oddechowych w astmie wieku dziecięcego.

PTX3 wykazuje też rolę immnoregulatora w zapaleniu, gruźlicy i aspergillozie płuc; w tych przypadkach ekspresja omawianej pentraksyny w tkance płucnej zostaje zwiększona.

Generalnie omawianej pentraksynie przypisuje się krytyczny udział w przyczynie zapalenia alergicznego. Poza regulacją wrodzonych mechanizmów zapalnych niedobór lub brak PTX3 prowadzi do rozregulowania programowania limfocytów T CD4, co skutkuje nadmiernym stanem zapalnym wywołanym przez alergen. Z ciężką astmą oporną na steroidy wiążą się wysokie immunofenotypy IL-17A oraz – również wysokie – immunofenotypy IFN-γ.

PTX3, jako pentraksyna charakteryzująca się złożoną patofizjologią, pełni funkcję kluczowego składnika homeostazy w odniesieniu do odporności wrodzonej, zapalenia, naprawy tkanek oraz nowotworu. Jako cząsteczka rozpoznająca wzorce PTX3 może również odgrywać rolę wszechstronnego regulatora homeostatycznego w odniesieniu do chorób o podłożu alergicznym. W tym znaczeniu niedobór lub lecznicze podawanie PTX3 może prowadzić do zaburzenia regulacji immunologicznej w astmie.

Piśmiennictwo

Pokrzywka

1. Akdogan N., Demirel Ogut N., Dogan S., Atakan N.: *Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria*. Dermatol Ther. 2019, 32(4): e12966. doi: 10.1111/dth.12966.
2. Altrichter S., Fok J.S., Jiao Q., Kolkhir P., Pyatilova P., Romero S.M. i wsp.: *Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria*. Allergy Asthma Immunol Res. 2021, 13(2), 206–218.
3. Antia C., Baquerizo K., Korman A., Bernstein J.A., Alikhan A.: *Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up*. J Am Acad Dermatol. 2018, 79(4), 599–614.
4. Baek Y.S., Jeon J., Kim J.H., Oh C.H.: *Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE*. Clin Exp Dermatol. 2014, 39(7), 795–800.
5. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M., Dignetti P., Guerra I., Specchia C. i wsp.: *Allergy*. 2003, 58(7), 621–623.
6. Baioumy S.A., Esawy M.M., Shabana M.A.: *Assessment of circulating FcεRIa in chronic spontaeous urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables*. Immunobiology. 2018, 223(12), 807–811.
7. Baysak S., Kecici A.S., Dogan B.: *Long-term follow-up effect of omalizumab in chronic spontaneous urticaria and its association with serum C-reactive protein levels*. Dermatol Ther. 2020, 33(4): e13663. doi: 10.1111/dth.13663.
8. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S.: *Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria*. Front Immunol. 2019, 29, 10.627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.

9. Campos A., Reyes J., Blanquer A., Linares T., Torres M.: *Total serum IgE: adult reference values in Valencia (1981–2004). Usefulness in the diagnosis of allergic asthma and rhinitis*. Allergol Immunopathol (Madr). 2005, 33(6), 303–306.
10. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M.: *The role and relevance of mast cells in urticaria*. Immunol Rev. 2018, 282(1), 232–247.
11. Coutinho I.A., Regateiro F.S., Fernandes R.A., Pita J.S., Gomes R., Coelho V. i wsp.: *Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020; 16(1), 97. doi: 10.1186/s13223-020-00496-0.
12. Criado R.F., Bensi C.G., Criado P.R., Henriques M.T., de Espindola B.A.R., Filho C.D.M.: *Evaluation of serum levels of C-reactive protein, D-dimer and autologous serum skin test in patients with chronic spontaneous urticaria in a Brazilian tertiary center: a cross-sectional study*. An Bras Dermatol. 2021, 96(2), 148–154.
13. Demirkan S., Baccioglu A.: *Rationale for the autologous serum skin test in acute versus chronic urticaria*. Postepy Dermatol Alergol. 2019, 36(6), 703–706.
14. De Montjoye L., Darrigade A.S., Goménez-Arnau A., Herman A., Dumoutier L., Baeck M.: *Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria*. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2021, 53(2), 55–66.
15. Dodig S., Richter D., Benko B., Zivić J., Raos M., Nogalo B. i wsp.: *Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north--west Croatia*. Clin Chem Lab Med. 2006, 44(5), 639–647.
16. Ensina L.F., Cusato-Elsina A.P., Cardona R.: *Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019, 19(3), 193–197.
17. Fok J.S., Kolkhir P., Church M.K., Maurer M.: *Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2021, 76(10), 2965–2981.
18. Fricke J., Avila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M. i wsp.: *Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: DSystematic review with meta-analysis*. Allergy. 2020, 75(2), 423–432.
19. Ghazanfar M.N., Kibsgaard L., Thomsen S.F., Vestergaard C.: *Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study*. World Allergy Organ J. 2020, 13(1), 100097. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100097.
20. Grzanka A., Damasiewicz-Bodzek A., Kasperska-Zając A.: *The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2017; 13, 25. doi: 10.1186/s13223-017-0197-6.
21. Gür T.F., Erdogan S.S., Özcelik F., Gürel M.S., Dogan B.: *Plasma matrix metalloproteinase-9 level change with omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria*. Int J Clin Pract. 2021, 75(12): e14942. doi: 10.1111/iJcp.14942.
22. Kasperska-Zając A., Damasiewicz-Bodzek A., Bieniek K., Skrzypulec-Frankel A., Tyrpień-Golder K., Grzanka A.:

Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria. Int J Immunopathol Pharmacol. 2018, 31. doi: 10.1177/0394632017750440.

23. Kasperska-Zając A., Damasiewicz-Bodzek A., Tyrpień-Golder K., Zamłyński J., Grzanka A.: *Circulating soluble receptor for advances glycation end products is decreased and inversely associated with acute phase response in chronic spontaneous urtucaria*. Inflamm Res. 2016, 65(5), 343–346.
24. Kasperska-Zając A., Grzanka A., Damasiewicz-Bodzek A.: *IL-6 transsignaling in patients with chronic spontaneous urticaria*. PLoS One. 2015, 10(12): e0145751. doi: 10.1371/journal.pone.0145751.
25. Kasperska-Zając A., Grzanka A., Misiołek M., Mazur B., Machura E.: *Pentaxin-3 as a local inflammatory marker in chronic spontaneous urticaria*. Cytokine. 2015, 76(2), 566–568.
26. Kasperska-Zając A., Grzanka A., Czecior E., Misiołek M., Rogala B., Machura E.: *Acute phase inflammatory markers in patients with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – induced acute urticaria/angioedema and after aspirin challenge*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013, 27(8), 1048–1052.
27. Kessel A., Helou W., Bamberger E., Sabo E., Nusem D., Panassof J. i wsp.: *Elevated serum total IgE – a potential marker for sevee chronic urticaria*. Int Arch Allergy Immunol. 2010, 153(3), 288–293.
28. Kim H.Y., Choi J., Ahn K., Hahm M II., Lee S.Y., Kim W.K. i wsp.: *Reference values and utility of serum total immunoglobulin E for predicting atopy and allergic diseases in Korean Schoolchildren*. J Korean Med. Sci. 2017, 32(5), 803–809.
29. Kolkhir P., Altrichter S., Hawro T., Maurer M.: *C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronić spontaneous urticaria*. Allergy. 2018, 73(4), 940–948.
30. Kolkhir P., André F., Church M.K., Maurer M., Metz M.: *Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria*. Clin Exp Allergy. 2017, 47(1), 19–36. doi: 10.1111/cea.12870.
31. Kolkhir P., Church M.K., Altrichter S., Skov P.S., Hawro T., Frischbutter S. i wsp.: *Eosinophenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020, 8(1), 318–325.
32. Kolkhir P., Metz M., Altrichter S., Maurer M.: *Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review*. Allergy. 2017, 72(10), 1440–1460.
33. Kolkhir P., Pogorelov D., Olisova O.: *CRP, D-dimer, fibrynogen and ESR as predictive markers of response to standatd doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria*. Aur Ann Allergy Clin Immunol. 2017, 49(4), 189–192.
34. Lu W., Chen B., Wang C., Yang X., Zhou C.: *Serum amyloid A levels in acute and chronic urticaria*. An Bras Dermatol. 2019, 94(4), 411–415.
35. Magen E., Chikovani T., Waitman D.A., Kahan N.R.: *Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urtucaria*. Allergy Asthma Proc. 2019, 40(4), 273–278.

36. Magen E., Mishal J., Zeldin Y., Feldman V., Kidon M., Schlesinger M. i wsp.: *Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test*. Am J Med Sci. 2010, 339(6), 504–508.
37. Magen E., Mishal J., Zeldin Y., Schlesinger M.: *Clinical and laboratory features of antohistamine-resistant chronic idiopathic urticaria*. Allergy Asthma Proc. 2011, 32(6), 460–466.
38. Magen E., Waitman D.A., Dickstein Y., Davidovich V., Kahan N.R.: *Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria*. Allergy Asthma Proc. 2015, 36(2), 138–144.
39. Maouia A., Youssef M., Leban N., Ben Chibani J., Helal A.N., Kassab A.: *CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients*. Cutan Ocul Toxicol. 2017, 36(4), 387–392.
40. Maurer M., Zuberbier T., Metz M.: *The classification, pathogenesis, diagnostic workup, and management of urticaria: An update*. Handb Exp Pharmacol. 2022, 268, 117–133. doi: 10.1007/164_2021_506.
41. Ohtsuka T.: *Response to oral cyclosporine therapy wnd high sensitivity-CRP level in chronic idiopathic urticaria*. Int J Dermatol. 2010, 49(5), 579–584.
42. Okino A.M., Bürger C., Cardoso J.R., Lavado E.L., Lotufo P.A., Campa A.: *The acute-phase proteins serum amyloid A and C reactive protein in transudates and exudates*. Mediators Inflamm. 2006, 1: 47297. doi: 10.1155/MI/2006/47297.
43. Ott H., Stanzel S., Ocklenburg C., Merk H.F., Baron J.M., Lehman S.: *Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children*. Acta Derm Venereol. 2009, 89(3), 257–261.
44. Powell R.J., Leech S.C., Till S., Huber P.A.J., Nasser S.M., Clark A.T. i wsp.: *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema*. Clin Exp Allergy. 2015, 45(3), 547–565.
45. Rabelo-Filardi R., Daltro-Oliveira R., Campos R.A.: *Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review*. Int Arch Allergy Immunol. 2013, 161(3), 197–204.
46. Rajappa M., Chandrashekar L., Sundar I., Munisamy M., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M. i wsp.: *Platelet oxidative stress and systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria*. Clin Chem Lab Med. 2013, 51(9), 1789–1794.
47. Rauber M.M., Pickert J., Holiangu L., Möbs C., Pfützner W.: *Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria*. Allergy. 2017, 72(12), 1904–1911.
48. Sack G.H. Jr: *Serum amyloid A (SAA) proteins*. Subcell Biochem. 2020, 94, 421–436. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_17.
49. Saini S.S.: *Basophil responsivenes in chronic urticaria*. Curr Allergy Asthma Rep. 2009, 9(4), 286–290.
50. Sánchez-Borges M., Ansotegui I.J., Baiardini I., Bernstein J., Canonica G.W., Ebisawa M. i wsp.: *The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comrbidities, quality of life, and management*. World Allergy Organ J. 2021, 14(6). doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533.

51. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M., Vonend A., Metz M., Magerl M. i wsp.: *Quality og life in patients with chronic urticaria is differetially impaired and determined by psychiatric comorbidity*. Br J Dermatol. 2006, 154(2), 294–298.
52. Stepaniuk P., Kan M., Kanani A.: *Natural history, prognostic factors and patients perceived response to treatment in chronic spontaneous urtucaria*. Allegy Asthma Clin Immunol. 2020, 16, 63. doi: 10.1186/s13223-020-00459-5.
53. Takahagi S., Mihara S., Iwamoto K., Morioke S., Okabe T., Kameyoshi Y. i wsp.: *Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria*. Allergy. 2010, 65(5), 649–656.
54. Tedeschi A., Asero R., Lorini M., Marzano A.V., Cugno M.: *Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria petients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulatin histamine-releasing factors*. Clin Exp Allergy. 2010, 40(6), 875–881.
55. Thomsen S.F., Priitzier E.C., Anderson C.D., Vaugelade-Baust N., Dodge R., Dahlborn A.K. i wsp.: *Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE studty*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(6), 1048–1055.
56. Tokura Y.: *Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis*. J Dermatol Sci. 2010, 58(1), 1–7.
57. Volanakis J.E.: *Human C-reactive protein: expression, structure, and function*. Mol Immunol. 2001, 38(2–3), 189–197.
58. Wertenteil S., Strunk A., Garg A.: *Prevalence estimates for chronic urticaria in the Unites States: A sex-and age-adjusted population analysis*. J Am Acad Dermatol. 2019, 81(1), 152–156.
59. Yaldiz M., Asil K.: *Evaluation of carotid intima media thickness and hematologic inflammatory markers in patients with chronic spontaneous urticaria*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(2), 214–220.
60. Yan S., Chen W., Peng C., Zhu W., Chen M., Zhang J. i wsp.: *C-reactive protein (CRP) rs3093059C predicts poor mizolastine response in chronic sponataneous urticaria patients with elevated serum CRP level*. Exp Dermatol. 2019, 28(3), 240–246.
61. Yan S., Chen W., Su J., Chen M., Zhu W., Zhang J. i wsp.: *Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017, 42(2), 168–172.
62. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. i wsp.: *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definitione, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy. 2014, 68(7), 868–887.
63. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. i wsp.: *The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definitione, classification, diagnosis and management of urticaria*. Allergy. 2018, 73(7), 1393–1414.
64. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Mauer M.: *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey*. Clin Exp Dermatol. 2010, 35(8), 869–873.

Atopowe zapalenie skóry

1. Brunner P.M., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Paller A.S., Kabashima K., Amagai M. i wsp.: *Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder*. J Invest Dermatol. 2017, 137(1), 18–25.
2. Brunner P.M., Suárez-Farinas M., He H., Malik K., Wen H.C., Gonzalez J. i wsp.: *The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk protein*. Sci Rep. 2017, 7(1), 8707. doi: 10.1038/s41598-017-09207-z.
3. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A., Malajian D., Xu H., Zheng X. i wsp.: *Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2.TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population*. J Allergy Clin Immunol. 2015, 136(1), 104–115.e7.
4. Czarnowicki T., Malajian D., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Gonzalez J., Suárez-Farinas M. i wsp.: *Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis*. J Allergy Clin Immunol. 2015, 136(1), 208–211.
5. Damle N.K., Doyle L.V., Grosmaire L.S., Ledbetter J.A.: *Differential regulatory signals delivered by antibody binding to the CD28 (Tp44) molecule during the activation of human T lemphocytes*. J Immunol. 1988, 140(6), 1753–1761.
6. Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Gulewicz K.J., Wang C.Q.F. i wsp.: *Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol. 2012, 130(6), 1344–1354.
7. He H., Li R., Choi S., Zhou L., Pavel A., Estrada Y.D. i wsp.: *Increased cardiovascular and atherosclerosis markers in blood of older patients with atopic dermatitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020, 124(1), 70–78.
8. Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard C., Deleuran M., Raaby L., Botker H.E. i wsp.: *Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis*. Am J Med. 2015, 128(12), 1325–1334.e2.
9. Koppes S.A., Brans R., Ljubojevic Hadzavdic S., Frings-Dresen H.W., Rustemeyer T., Kezic S.: *Stratum corneum tape stripping: Monitoring of inflammatory mediators in atopic dermatitis patients using topical therapy*. Int Arch Allergy Immunol. 2016, 170(3), 187–193.
10. Marschan E., Kuitunen M., Kukkonen K., Poussa T., Sarnesto A., Haahtela T. i wsp.: *Probiotics in infacy induce protective profiles that are characteristics for chronic low-grade inflammation*. Clin Exp Allegy. 2008, 38(4), 611–618.
11. Marseglia G.I., De Amici M., Leonardi S., Miraglia Del Giudice M., Salpietro A., La Rosa M.: *Pentraxin 3 in children suffering from allergic rhinitis*. J Biol Regul Homeost Agents. 2012, 26(1 Suppl), 109–112.
12. Marseglia G.I., De Amici M., Marseglia A., Caimmi S., Miraglia Del Giudice M., Leoni M.C. i wsp.: *Pentraxin 3 serum levels in children with atopic dermatitis*. J Biol Regul Homeost Agents. 2012, 26(1 Suppl), 105–108.

13. Morales J., Homey B., Vicari A.P., Hudak S., Oldham E., Hedrick J. i wsp.: *CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999, 96(25), 14470–14475.
14. Mustonen K., Orivuori L., Keski-Nisula L., Hyvärinen A., Pfefferle P.I., Riedler J. i wsp.: *Inflammatory response and IgE sensitization at early age*. Pediatr Allergy Immunol. 2013, 24(4), 395–401.
15. Njau M.N., Jacob J.: *The CD28/B7 pathway: a novel regulator of plasma cell function*. Adv Exp Med Biol. 2013, 785, 67–74. doi: 10.1007/978-1-4614-6217-0_8.
16. Pavel A.B., Zhou L., Diaz A., Ungar B., Dan J., He H. i wsp.: *The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients show san unflammatory signature*. J Am Acad Dermatol. 2020, 82(3), 690–699.
17. Rudd J.H.F., Myers K.S., Bansilal S., Machac J., Woodward M., Fuster V. i wsp.: *Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study*. Circ Cardiovasc Imaging. 2009, 2(2), 107–115.
18. Seo E., Yoon J., Jung S., Lee J., Hee Lee B., Yu J.: *Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood*. J Dermatol. 2019, 46(2), 117–123.
19. Thijs J., Krastev T., Weidinger S., Buckens C.F., de Bruin-Weller M., Bruijnzeel-Koomen C. i wsp.: *Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015, 15(5), 453–460.
20. Tokura Y.: *Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis*. J Dermatol Sci. 2010, 58(1), 1–7.
21. Ungar B., Pavel A.B., Robson P.M., Kaufman A., Pruzan A., Brunner P. i wsp.: *A preliminary ^{18}F-FDG-PET/MRI study shows increased vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020, 8(10), 3500–3506.
22. Vekaria A.S., Brunner P.M., Aleisa A.I., Bonomo L., Lebwohl M.G., Israel A. i wsp.: *Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity*. F1000Res. 2017, 6, 1712. doi: 10.12688/f1000research.12422.2.
23. Wang J., Suárez-Fariñas M., Estrada Y., Parker M.L., Greemlees L., Stephens G. i wsp.: *Identification of unique proteomic signatures in allergic and non-allergic skin disease*. Clin Exp Allergy. 2017, 47(11), 1456–1467.
24. Weidinger S., Novak N.: *Atopic dermatitis*. Lancet. 2016, 387(10023), 1109–1122.
25. Wu J.J., Amand C., No D.J., Mahajan P., Gadkari A., Ghorayeb E. i wsp.: *The use of real-world data to evaluate the association between atopic dermatitis and cardiovascular disease: A retrospective claims analysis*. Dermatol Ther (Heidelb). 2021, 11(5), 1707–1715.
26. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S., Joshi P.H., Blaha M.J., Nasir K. i wsp.: *High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elisive link?* J Am Coll Cardiol. 2013, 62(5), 397–408.

27. Zhang A., Silverberg J.I.: *Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis*. J Am Acad Dermatol. 2015, 72(4), 606–616.
28. Zhang X., Schwartz J.C.D., Guo X., Bhatia S., Cao E., Lorenz M. i wsp.: *Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1*. Immunity. 2004, 20(3), 337–347.

Astma

1. Asero R., Tedeschi A., Cugno M.: *Markers of autoreactivity, coagulation and angiogenesis in patients with nonallergic asthma*. Allergy. 2011, 66(10), 1339–1344.
2. Balhara J., Koussih L., Zhang J., Gounni A.S.: *Pentraxin 3: an immuno-regulator in the lungs*. Front Immunol. 2013, 4, 127. doi: 10.3389/fimmu.2013.00127.
3. Balhara J., Shan L., Zhang J., Muhuri A., Halayko A.J., Almiski M.S. i wsp.: *Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a Th 17-dominant phenotype and enhanced CD4 T-cell survival*. J Allergy Clin Immunol. 2017, 139(3), 950–963.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.063.
4. Beasley R., Semprini A., Mitchell E.A.: *Risk factors for asthma: is prevention possible?* Lancet. 2015, 386(9998), 1075–1085.
5. Bozinovski S., Uddin M., Vlahos R., Thompson M., McQualter J.L., Merritt A.S. i wsp.: *Serum amyloid A opposes lipoxin A4 to mediate glucocrticoid refractory lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012, 109(3), 935–940.
6. Braman S.S.: *The global burden of asthma*. Chest. 2006, 130(1 Suppl), 4S–12S. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl4S.
7. Carr T.F., Zeki A.A., Kraft M.: *Eosinophilic and noneosinophilic asthma*. Am J Respir Crit Care Med. 2018, 197(1), 22–37.
8. Carrizzo A., Lenzi P., Procaccini C., Damato A., Biagioni F., Ambrosio M. i wsp.: *Pentaxin 3 induces vascular endothelial dysfunction Through a P-selectin/matrix metalloproteinase–1 pathway*. Circulation. 2015, 131(17), 1495–1505.
9. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F., Timms P.M., Martineau A.R. i wsp.: *Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A (high) and IFN-y (high) immunophenotypes: Potential benefits of calcipotriol*. Allergy Clin Immunol. 2015, 136(3), 628–637.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.026.
10. Cox G.: *Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes*. J Immunol. 1995, 154(9), 4719–4725.
11. Crisford H., Sapey E., Rogers G.B., Taulor S., Nagakumar P., Lokwani R. i wsp.: *Neutrophil in asthma: the good, the bad and the bacteria*. Thorax. 2021, 76(8), 835–844.
12. Deraz T.E., Kamel T.B., El-Kerdany T.A., El-Ghazoly M.A.: *High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relations to clinical classification, induced sputum cellulary, and spirometry*. Pediatr Pulmonol. 2012, 47(3), 220–225.
13. Duffy D.L., Martin N.G., Battistutta D., Hopper J.L., Mathews J.D.: *Genetics of asthma and hay fever in Australian twins*.

Am Rev Respir Dis. 1990, 142(6 Pt 1), 1351–1358.
14. Fahy J.V., Corry D.B., Boushey H.A.: *Airway inflammation and remodeling in asthma*. Curr Opin Pulm Med. 2000, 6(1), 15–20.
15. Foo S.S., Chen W., Taylor A., Sheng K.C., Yu X., Teng T.S. i wsp.: *Role of pentraxin 3 in shaping arthritogenic alphaviral disease: from enhanced viral replication to immunomodulation*. PLoS Pathog. 2015, 11(2): e1004649. doi: 10.1371/journal.ppat.1004649.
16. Fujisawa T., Chang M.M.J., Velichko S., Thai P., Hung L.Y., Huang F. i wsp.: *NF-κB mediates IL-1β- and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011, 45(2), 246–252.
17. Gao P., Tang K., Lu Y., Huang Z., Wang S., Wang M. i wsp.: *Pentraxin 3 promotes airway inflammation in experimental asthma*. Respir Res. 2020, 21(1), 237.
18. Gao P., Tang K., Wang M., Yang Q., Xu Y., Wang J. i wsp.: *Pentraxin levels in non-eosinophilic versus eosinophilic asthma*. Clin Exp Allergy. 2018, 48(8), 981–989.
19. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition melecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
20. Garlanda C., Hirsch E., Bozza S., Salustri A., De Acetis M., Nota R. i wsp.: *Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response*. Nature. 2002, 420(6912), 182–186.
21. Góngora-Meléndez M.A., Magana-Cobos A., Montiel-Herrera J.M., Pantoja-Minguela C.L., Pineda-Maldonado M.L., Pineyro-Beltrán E.E.: *Allergy to egg proteins in children*. Rev Alerg Mex. 2015, 62(3), 234–250.
22. Halvani A., Tahghighi F., Nadooshan H.H.: *Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients*. Lung India. 2012, 29(2), 143–146.
23. Han B., Haitsma J.J., Zhang Y., Bai X., Rubacha M., Keshavjee S. i wsp.: *Long pentraxin PTX3 deficiency worsens LPS-induced acute lung injury*. Intensive Care Med. 2011, 37(2), 334–342.
24. Hoshito M., Ohtawa J., Akitsu K.: *Increased C-reactive protein is associated with airway wall thickness in steroid-naive asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014, 113(1), 37–41.
25. Jensen M.E., Collins C.E., Gibson P.G., Wood L.G.: *The obesity phenotype in children with asthma*. Paediatr Respir Rev. 2011, 12(3), 152–159.
26. Jensen L.E., Whitehead A.S.: *Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response*. Biochem J. 1998, 334(Pt3), 489–503.
27. Jousilahti P., Salomaa V., Hakala K., Rasi V., Vahtera E., Palosuo T.: *The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002, 89(4), 381–385.
28. Jousilahti P., Salomaa V., Rasi V., Vahtera E., Palosuo T.: *The association os C-reactive protein, serum amyloid a and fibrynogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project*. Atherosclerosis. 2001, 156(2), 451–456.
29. Jovicić S., Ignjatović S., Dajak M., Kangrga R., Majkić-Singh N.: *Association*

of lipid and inflammatory markers with C-reactive protein in cardiovascular risk assessment for primary prevention. Clin Lab. 2009, 55(11–12), 411–419.

30. Kang N., Song W.J.: *Discovering biomarkers of neutrophilic asthma: A clinician's perspective*. Allergy Asthma Immunol Res. 2022, 14(1), 1–4.
31. Kasayama S., Tanemura M., Koga M., Fujita K., Yamamoto H., Miyatake A.: *Asthma i san independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels*. Clin Chim Acta. 2009, 399(1–2), 79–82.
32. Kim M.J., Lee H.S., Sol I.S., Kim M.N., Hong J.Y., Lee K.E. i wsp.: *Sputum pentraxin 3 as a candidate to assess airway inflammation and remodeling in childhood asthma*. Medicine (Baltimore). 2016, 95(51): e5677. doi: 10.1097/MD.0000000000005677.
33. Kudo M., Melton A.C., Chen C., Engler M.B., Huang K.E., Ren X. i wsp.: *IL-17A produced by* αβ *T cells drives airway hiper-responsivenes in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contaction*. Nat Med. 2012, 18(4), 547–554.
34. Lambrecht B.N., Hammad H.: *The immunology of asthma*. Nat Immunol. 2015, 16(1), 45–56.
35. Lan R.Y., Selmi C., Gershwin M.E.: *The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2)*. J Autoimmun. 2008, 31(1), 7–12.
36. Lech M., Römmele C., Gröbmayr R., Susanti H.E., Kulkarni O.P., Wang S. i wsp.: *Endogenous and exogenous pentraxin – 3 limits posischemic acute and chronic kidney injury*. KIdney Int. 2013, 83(4), 647–661.
37. Lee Y., Quoc Q.L., Park H.S.: *Biomarkers for severe asthma: lessons from longiyudinal cohort studies*. Allergy Asthma Immunol Res. 2021, 13(3), 375–389.
38. Likońska A., Kowalski M.L., Chałubiński M.: *Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczania Astmy (GINA) 2019 – ważne modyfikacje sposobu leczenia*. Alergia Astma Immunologia. 2019, 24(3), 112–118.
39. Locksley R.M.: *Asthma and allergic inflammation*. Cell. 2010, 140(6), 777–783.
40. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A., Lazarus S.C., Sutherland E.R., Chinchilli V.M. i wsp.: *A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently nonesosinophilic*. Am J Respir Crit Care Med. 2012, 185(6), 612–619.
41. Moalli F., Paroni M., Véliz Rodriguez T., Riva F., Polentarutti N., Bottazzi B. i wsp.: *The therapeutic potential of the humoral pattern recognition molecule PTX3 in chronic lung infection caused by Pseudomonas aeruginosa*. J Immunol. 2011, 186(9), 5425–5434.
42. Monadi M., Firouzjahi A., Hosseini A., Javadian Y., Sharbatdaran M., Heidari B.: *Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study*. Caspian J Intern Med. 2016, 7(1), 37–42.
43. Ozseker F., Buyukozturk S., Depboylu B., Yilmazbayhan D., Karayigit E., Gelincik A. i wsp.: *Serum amyloid A (SAA) in induced sputum of asthmatics: a new look to an old marker*. Int Immunopharmacol. 2006, 6(10), 1569–1576.
44. Palmer L.J., Burton P.R., Faux J.A., James A.L., Musk A.W., Cookson W.O.:

Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsivenes. Am J Respir Crit Care Med. 2000, 161(6), 1836–1843.

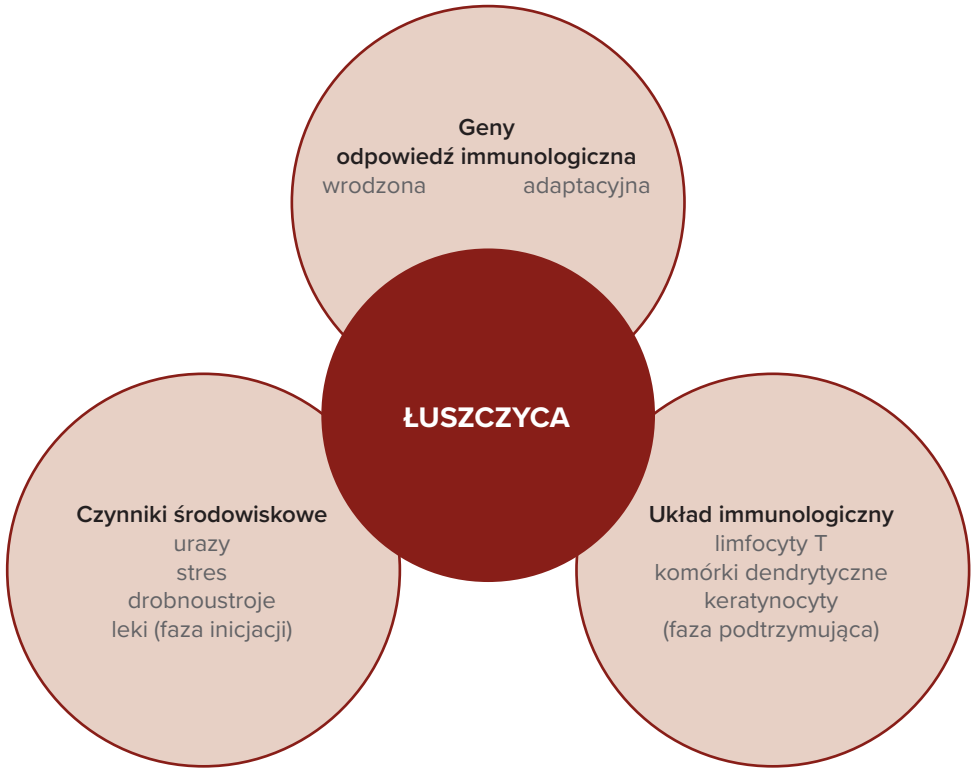
45. Papierska K., Krajka-Kuźniak V.: *STAT3 jako terapeutyczny punkt uchwytu*. Farmacja Współczesna. 2020, 13, 29–34.
46. Perea L., Coll M., Sanjurjo L., Blaya D., El Taghdouini A., Rodrigi-Torres D. i wsp.: *Pentraxin-3 modulated lipopolisccharide-induced inflammatory response and attenuates liver injury*. Hepatology. 2017, 66(3), 953–968.
47. Peters S.P.: *Asthma phenotypes: nonallergic (instrinsic) asthma*. Allergy Clin Immunol Pract. 2014, 2(6), 650–652.
48. Shimoda T., Obase Y., Kishikawa R., Iwanaga T.: *Serum high-sensitivity C-reactive protein can be an airay inflammation predictor in bronchial asthma*. Allergy Asthma Proc. 2015, 36(2): e23-8. doi: 10.2500/aap.2015.36.3816.
49. Smole U., Gour N., Phelan J., Hofer G., Köhler C., Kratzer B. i wsp.: *Serum amyloid A is a soluble pattern recognition receptor that drives type 2 immunity*. Nat Immunol. 2020, 21(7), 756–765.
50. Son J.H., Kim J.H., Chang H.S., Park J.S., Park C.S.: *Relationship of microbial profile with airway immune response in eosinophilic or neutrophilic inflammation of asthmatics*. Allergy Asthma Immunol Res. 2020, 12(3), 412–429.
51. Souza D.G., Soares A.C., Pinho V., Torloni H., Reis L.F.L., Teixeira M.M. i wsp.: *Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury*. Am J Pathol. 2002, 160(5), 1755–1766.
52. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A., Ueda T., Matsuoka H., Yamaguchi M. i wsp.: *High sensitivity C-reactive protein in asthma*. Eur Respir J. 2006, 27(5), 908–912.
53. Wenzel S.E.: *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes*. Lancet. 2006, 368(9537), 804–813.
54. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee*. Lancet. 1998, 351(9111), 1225–1232.
55. Wouters E.F.M., Reaynaert N.L., Dentener M.A., Vernooy J.H.J.: *Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection?* Proc Am Thorac Soc. 2009, 6(8), 638–647.
56. Zhang J., Shan L., Koussih L., Redhu N.S., Halayko A.J., Chakir J. i wsp.: *Pentraxin 3 (PTX3) expression in allergic asthmatic Airways: role in airway smooth muscle migration and chemokine production*. PLoS One. 2012, 7(4): e34965.

6. Choroby zapalne

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca (*psoriasis*) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą zapalną o złożonej patogenezie, w której skład wchodzą silne predyspozycje genetyczne, patogenetyczne cechy autoimmunologiczne i autozapalne oraz czynniki środowiskowe (Rycina 6.1).

Choroba atakuje skórę, błonę śluzową i podśluzową, przydatki i stawy, a także wykazuje związek z funkcją układu nerwowego. Według danych Międzynarodowej Federacji Stowarzyszeń Łuszczycowych (International Federation of Psoriasis Assiciations – IFPA) w skali globalnej na łuszczycę choruje 125 milionów ludzi, co czyni średnio około 2–3% populacji świata. Częstość występowania łuszczycy jest jednak zróżnicowana w zależności od regionu – od około 0,1% w populacjach azjatyckich i niektórych afrykańskich do około 11% w populacjach kaukaskiej i skandynawskiej. Poza wypryskiem, łysieniem



Rycina 6.1. Czynniki patogenetyczne łuszczycy

i grzybicą łuszczyca należy do najczęstszych chorób skóry.

Patogenetyczne podłoże łuszczycy stanowi spaczona funkcja układu immunologicznego polegająca na zaburzeniu fizjologicznego cyklu rozwoju komórek naskórka, w czego wyniku dochodzi do przyspieszenia cyklu naskórkowego z 28–30 dni do 4–7 dni.

Łuszczycę charakteryzuje szerokie i zróżnicowane spektrum kliniczne. Do głównych postaci klinicznych choroby należą: 1) łuszczyca zwyczajna (określana również jako łuszczyca) z podtypami (łuszczyca plackowata, kropelkowa, odwrócona i erytrodermia łuszczycowa); 2) łuszczyca krostkowa (uogólniona oraz ograniczona); 3) łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca zwyczajna

Łuszczyca zwyczajna (*psoriasis vulgaris* – PV) jest najbardziej rozpowszechnionym typem łuszczycy. PV stanowi ogólnoustrojową, przewlekłą i nawrotową chorobę zapalną. Około 85–90% przypadków tej postaci choroby odpowiada przewlekłej łuszczycy plackowatej (*plaque psoriais*). Do innych podtypów należą łuszczyca kropelkowata (*guttate psoriasis*), łuszczyca odwrócona (*inverse psoriasis*) oraz erytrodermia łuszczycowa (*erythrodermic psoriasis*).

W postaci klasycznej do objawów łuszczycy zwyczajnej należą ostro odgraniczone, rumieniowe, zazwyczaj swędzące blaszki pokryte srebrzystymi łuskami. Częste lokalizacje to powierzchnie prostowników kończyn górnych i dolnych, tułów i owłosiona skóra głowy. Wykwity mogą się zlewać i obejmować rozległe powierzchnie skóry.

W patogenezie choroby uczestniczą:

Podłoże genetyczne. Genetyka łuszczycy jest procesem złożonym i niejednoznacznym. Za podłożem genetycznym przemawiają wzorce rodzinne. Krewni pierwszego i drugiego stopnia chorych na łuszczycę mają zwiększone ryzyko jej rozwoju. Z kolei bliźnięta jednojajowe są dwa do trzech razy bardziej narażone na rozwój choroby niż bliźnięta dwuzygotyczne. Podłoże genetyczne jest zaangażowane w interakcje obejmujące procesy immunologiczne, mutacje genetyczne, rolę *loci* PSOR, polimorfizmy pojedynczych nukleotydów oraz transkryptom skóry i zapalenie, a także czynniki środowiskowe. Związki z łuszczycą wykazują:

- Geny antygenów leukocytów ludzkich (*human leukocyte antygen* – HLA) klasy I w głównym układzie zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC) zidentyfikowanym jako pierwotny *locus* podatności na łuszczycę, w którym znajdują się główne genetyczne determinanty choroby, określane jako „miejsca podatności na łuszczycę" (*psoriasis susceptibility locus* – *PSORS*). Dotychczas opisano co najmniej 13 głównych *loci* podatności na łuszczycę: *PSORS1-13*. Z rozwojem łuszczycy jest związany głównie gen zlokalizowany w chromosomie 6p21; gen ten został udokumentowany jako *PSORS1*. *PSORS1* jest odpowiedzialny za około 35–50% dziedziczenia łuszczycy, a głównym allelem, a zarazem najsilniejszym czynnikiem podatności na łuszczycę jest występujący w obrębie *PSORS1 HLA-Cw6*, który jest odpowiedzialny za prezentowanie antygenów cytoplazmatycznych limfocytom T CD8+ odgrywającym główną rolę efektorową w łuszczycy. Infiltracja naskórka przez T CD8+ oraz przez T CD4+ skóry właściwej jest cechą przewlekłych zmian łuszczycowych,

wskazującą na reakcje wymienionych komórek na określone antygeny. Ponadto komórki T CD8+, poprzez złożoną wzajemną zależność między limfocytami T CD4+, T CD8+ oraz prezentującymi krzyżowo antygen komórkami dendrytycznymi, są zaangażowane w kontrolę polaryzacji komórek Th1. Z kolei równowaga pomiędzy efektorowymi i supresorowymi komórkami T CD4+ i T CD8+ może prowadzić do spontanicznych remisji choroby.

HLA-Cw6 jest czynnikiem indywidualnie odpowiedzialnym za podatność na łuszczycę i odgrywa rolę szczególnie u chorych, u których łuszczyca ujawnia się w młodym wieku oraz u chorych z podtypem łuszczycy kropelkowej, która jest specyficznym podtypem łuszczycy często związanym z zakażeniem gardła wywołanym przez paciorkowce beta-hemolizujące grupy A. Genetyczna heterogeniczność regionu *PSORS1* wykazuje związki z fenotypami łuszczycy.

- Zaangażowane w prezentację antygenu geny *ERAP1* i *ERAP2*; geny kodują aminopeptydazy zlokalizowane w retikulum endoplazmatycznym. *REAP1* odgrywa ważną rolę w przetwarzaniu peptydów MHC klasy I i wykazuje interakcję z *loci HLA-Cw6*, co znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy, a zarazem wskazuje na szlaki integrujące dysfunkcję bariery naskórkowej z wrodzoną i adaptacyjną dysregulacją mechanizmów immunologicznych w patogenezie łuszczycy.
- Geny wykazujące powiązania inne niż z MHC: 1) Odgrywający przypuszczalną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej gen kodujący białko palca cynkowego 313 (*ZNF313* znany również jako *RNF114*), którego ekspresja jest silnie wyrażona w skórze, limfocytach T i komórkach dendrytycznych. *ZNF313* jest paralogiem ligazy ubikwityny regulującej aktywację komórek T, zaangażowanym w regulację aktywności (NF-κB), która przyczynia się do kontroli szlaków sygnałowych modulujących odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem limfocytów T; 2) Gen *TNFAIP3* kodujący białko alfa 3 TNFAIP3 (TNIP1) lub A20 indukowane przez TNFα (TNFAIP3) w szlaku czynnika jądrowego B (NF-κB) oraz w regionie genetycznym uczestniczącym w regulacji wrodzonego układu odpornościowego, a także apoptozy.

Epigenetyka. Badania mechanizmów epigenetycznych łuszczycy, modyfikujących ekspresję genów bez zmiany sekwencji genomowej, skupiają się między innymi na długich (co najmniej 200 nukleotydów i białko nieulegające transkrypcji) niekodujących RNA (IncRNA), wyciszaniu małego, ewolucyjnie konserwatywnego i niekodującego RNA (miRNA), a także na metylacji DNA – obejmującej głównie kowalencyjną modyfikację sekwencji cytozyny i guaniny (CpG). Badania te wymagają jednak dalszych ustaleń.

Czynniki autoimmunologiczne. Łuszczyca wykazuje patomechanizmy autoimmunologiczne. W patogenezie choroby jest rozważana rola autoantygenów, takich jak:

- Keratyna 17 pochodząca z mieszków włosowych – wykazuje homologię do paciorkowcowych białek M. Aminokwasowe paciorkowcowe M-peptydy dzielą sekwencje z ludzką keratyną. Na wymienione sekwencje aminokwasowe odpowiadają występujące w zwiększonej częstotliwości limfocyty Th1, które ulegają normalizacji

po remisji klinicznej łuszczycy wywołanej promieniowaniem ultrafioletowy B (UVB). Wspólne sekwencje aminokwasowe epitopu na keratynie 17 i paciorkowcowego białka M mogą być głównym celem dla autoreaktywnych limfocytów T w łuszczycy; paciorkowce należą do środowiskowych czynników sprzyjających rozwojowi łuszczycy, zwłaszcza kropelkowej.

Jednak ekspozycja na keratynę 17 prowadzi do proliferacji limfocytów T CD8+ wyłącznie u chorych z allelem HLA-Cw6.

- Peptyd przeciwdrobnoustrojowy LL-37 – jest jednym z dwóch znanych autoantygenów komórek T w łuszczycy. LL-37 ulega nadmiernej ekspresji w skórze łuszczycowej, gdzie aktywuje wrodzone komórki odpornościowe. Dwie trzecie chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego charakteryzuje się obecnością limfocytów T CD4+ i/lub T CD8+ specyficznych dla LL37, które wytwarzają IFN-y, a limfocyty T CD4+ także cytokiny profilu Th17: IL-17, IL-21 i IL-22. Limfocyty T swoiste dla LL-37 mogą naciekać zmiany skórne, a także występować we krwi, gdzie ich obecność jest dodatnio skorelowana z aktywnością łuszczycy. LL-37 odgrywa zatem rolę we wrodzonej i adaptacyjnej aktywacji układu immunologicznego.

  Z kolei komórki T CD8+ aktywowane przez LL-37 są zaangażowane w epidermotropizm, rozpoznawanie antygenów oraz dalsze wydzielanie cytokin profilu Th17.

Autoimmunizacja jest także wyzwalana przez antygen melanocytowy. W rozwoju łuszczycy uczestniczą naskórkowe limfocyty T CD8+ zależne od HLA-Cw6. Specyficznymi dla skóry komórkami docelowymi dla wymienionych komórek T są melanocyty. Receptor komórek T (*T cell receptor* – TCR) Vα3S1/Vβ13S1 rozpoznaje HLA-Cw6-dodatnie melanocyty. Autoantygenem melanocytowym Vα3S1/Vβ13S1 prezentowanym przez HLA-Cw6 jest białko zawierające domenę trombospondyny typu 1 motyw 5 (ADAMTSL5). U chorych z łuszczycą stymulacja autoantygenami ADAMTSL5 indukuje w limfocytach T CD8+ charakterystyczną dla łuszczycy cytokinę IL-17A. Autoantygeny ADAMTSL5 i LL-37 są zlokalizowane w keratynocytach, komórkach dendrytycznych oraz leukocytach i znacznie podwyższone u chorych z aktywną łuszczycą.

Poza powyższym u chorych z łuszczycą do kandydatów na autoantygeny są zaliczane antygeny neolipidowe generowane z komórek tucznych przez fosfolipazę A2 (PLA2) z grupy IVD (PLA2G4D).

Czynniki autoimmunologiczne obejmują aktywację adaptacyjnego układu odpornościowego, w tym komórki B i T, natomiast w reakcjach autozapalnych uczestniczą endogenne sygnały zagrożenia, a także mediatory metaboliczne i/lub cytokiny. Procesy odpornościowe obejmują uczestniczące w procesach zapalnych cytokiny i ich receptory, prezentację antygenu, sygnalizację komórkową oraz regulację transkrypcji. W stymulowanej czynnikami genetycznymi patogenezie łuszczycy odgrywają rolę elementy zarówno wrodzonego układu odpornościowego, jak i układu odpornościowego nabytego; do aktywacji obydwu układów dochodzi w skórze łuszczycowej, chociaż w stopniu zróżnicowanym. Generalnie immunologiczna odpowiedź adaptacyjna dominuje w przewlekłej łuszczycy plackowatej, natomiast w łuszczycy krostkowej dominują odpowiedź wrodzona

i autozapalna. Natomiast wypadkowe wymienionych mechanizmów uczestniczą w patogenezie pozostałych postaci klinicznych łuszczycy, a równowaga pomiędzy nimi odgrywa zasadniczą rolę w kształtowaniu obrazu klinicznego choroby.

Czynniki autozapalne. Uczestniczące w patogenezie łuszczycy czynniki autozapalne stanowią tło dla czynników autoimmunologicznych; obydwa mechanizmy nakładają się na siebie i wzmacniają. Rozwój (inicjacja) i podtrzymywanie stanu zapalnego są uwarunkowane zaburzeniami wrodzonej i adaptacyjnej skórnej odpowiedzi immunologicznej. W tym procesie odgrywa zasadniczą rolę interakcja keratynocytów z wieloma komórkami immunokompetentnymi, takimi jak limfocyty T, neutrofile, komórki dendrytyczne i makrofagi.

Najliczniejszymi leukocytami niezbędnymi do wywołania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom są granulocyty obojętnochłonne. Umiarkowany naciek neutrofili w naskórku stanowi charakterystyczną cechę histologiczną wykwitów chorobowych w przewlekłej łuszczycy plackowatej. Chemoatraktantami neutrofili w łuszczycy plackowatej są ligand CXCL1 zdolny do wiązania receptora chemokin CXCL2 oraz interleukina 8 (IL-8/CXCL8). CXCL1 jest produkowany przez różne komórki odpornościowe, w tym makrofagi, neutrofile i komórki nabłonkowe, a także limfocyty Th17, a jego ekspresja może być indukowana pośrednio przez IL-1, TNF-α lub IL-17 wytwarzane ponownie przez limfocyty Th17; w procesie uczestniczy aktywacja szlaków sygnałowych, takich jak NF-κB lub C/EBPβ. CXCL1, odgrywający podobną rolę jak IL-8, jest szczególnie wyrażany w warunkach odpowiedzi zapalnych.

Do mediatorów stanu zapalnego w łuszczycy należy wchodząca w skład rodziny IL-1 podrodzina cytokin IL-36, składająca się z 11 cytokin i 9 komórkowych receptorów powierzchniowych. W podrodzinie IL-36 występują trzy cytokiny prozapalne: IL-36α (IL1-F6), IL-36-β (IL1-F8) oraz IL-36-y (IL1-F9), a także antagonista receptora IL-36RA (IL1-F5) o charakterze cytokiny przeciwzapalnej. Cytokiny z podrodziny IL-36 mają wspólną homologię sekwencji i struktury, ale każda jest kodowana przez indywidualne geny zlokalizowane na chromosomie 2 pomiędzy IL-1b oraz IL-1br. Wymienione izoformy cytokiny IL-36 wykazują nadekspresję w skórze z łuszczycą plackowatą, w której mogą prowadzić do odpowiedzi zapalnych keratynocytów, wchodzić w synergistyczne reakcje z innymi cytokinami prozapalnymi, a także promować naciekanie, aktywację i działanie zapalne komórek szpikowych w skórze.

Większość cytokin z rodziny IL-1, aby stać się biologicznie aktywnymi, musi zostać przetworzona. Cytokiny podrodziny IL-36 zyskują aktywność prozapalną po rozszczepieniu N-końcowego peptydu: obróbka post-translacyjna polegająca na skróceniu IL-36α, IL-36-β oraz IL-36-y zwiększa ich aktywność, z kolei aktywność antagonisty IL-36RA jest zależna od usunięcia jego N-końcowej metioniny. W tym procesie u chorych z łuszczycą kluczową rolę odgrywają aktywowane neutrofile, których proteazy uwalniane w zewnątrzkomórkowych pułapkach neutrofili (NET), służących jako platformy do przetwarzania i aktywacji cytokin z rodziny IL-1, na różne sposoby przetwarzają i rozszczepiają IL-36α, IL-36-β oraz IL-36-y do form skróconych i aktywnych biologicznie. W aktywacji cytokin podrodziny IL-36, szczególnie związanej ze stanem zapalnym naskórka

łuszczycowego IL-36y, uczestniczą także proteazy naskórkowe, głównie elastyna i katepsyna S.

Cytokiny z podrodziny IL-36 wykazują silną ekspresję w łuszczycy plackowatej, innych chorobach zapalnych skóry, a także w zapaleniach płuc; ich ekspresja u chorych z łuszczycą występuje głównie w keratynocytach oraz mieloidalnych komórkach dendrytycznych, natomiast nie dotyczy limfocytów T. Cytokiny IL-36 promują naciekanie, aktywację i działanie zapalne komórek szpikowych w skórze, są też induktorami chemokin neutrofili takich jak CXCL1 i IL-8 (CXCL8) – i w następstwie propagują stan zapalny skóry poprzez aktywację keratynocytów, komórek prezentujących antygen oraz pośrednio limfocytów T.

Kluczową rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa oś immunologiczna interleukiny (IL)-23/Th17. Szlak zapalny TNF-α – IL-23 – Th17 charakteryzuje łuszczycę typu plackowatego. Wymienione cytokiny leżą także u podstaw ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w łuszczycy. Poza tym u chorych z łuszczycą występują podwyższone stężenia całkowitej i aktywnej macierzy metaloproteinazy 9 (MMP-9), które jednak nie korelują z aktywnością choroby.

Proliferacja naskórka. Cechą charakterystyczną łuszczycy jest utrzymujący się stan zapalny, który prowadzi do dysfunkcyjnego różnicowania i niekontrolowanej proliferacji keratynocytów, łącznie z wyzwalaniem ich odpowiedzi. W obrazie histologicznym jest widoczna akantoza (rozrost naskórka) oraz nacieki zapalne złożone z komórek dendrytycznych skóry, makrofagów limfocytów T oraz neutrofili. Cechą skóry właściwej jest neowaskularyzacja.

W fazie początkowej (inicjacji) keratynocyty uwalniają peptyd przeciwdrobnoustrojowy LL-37. Znany jest on również jako katelicydyna, stanowi ważny element ludzkiego układu immunologicznego odpornego na wielorakie patogeny. Poza działaniem przeciwdrobnoustrojowym LL-37 wykazuje wielofunkcyjne działanie regulacji odpornościowej. Peptyd może się wiązać z fragmentami własnego DNA i własnego RNA, uwalnianych przez komórki skóry ulegające śmierci. Powstałe kompleksy immunologiczne wpływają na komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DC); spośród dwu podstawowych typów komórek dendrytycznych występujących u człowieka – komórek mieloidalnych (mDC) i plazmatycznych (pDC) – kompleksy aktywują pDC do produkcji interferonów typu I (IFN), zwłaszcza IFN-α. Ponadto kompleksy immunologiczne wraz z IFN typu I, oddziałując na receptor toll-podobny 8 (TLR8), aktywują zapalne szpikowe komórki dendrytyczne (mDC). Uwalniane z aktywowanych mDC cytokiny, takie jak IL-23 i IL-12, mogą aktywować limfocyty T wytwarzające IL-17, a także limfocyty Th1 i Th22, co skutkuje wytwarzaniem kolejnych cytokin, w tym IL-17, IL-22, IFN-y oraz TNF, które aktywują keratynocyty do nasilania charakterystycznego dla zmian łuszczycowych stanu zapalnego. Kluczowe znaczenie w omawianym procesie odgrywają IL-23, TNF oraz IL-17.

Czynniki środowiskowe. W pierwszej fazie patogenezy łuszczycy, określanej jako faza inicjacji, w rozwoju choroby mogą uczestniczyć czynniki zewnętrzne, takie jak uraz fizyczny (fenomen Koebnera), stres, infekcje, niektóre leki (lit, beta-blokery, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny i inne).

W odpowiedzi na uraz dochodzi do nadmiernej produkcji i wydzielania przez keratynocyty związanych z łuszczycą peptydów

przeciwdrobnoustrojowych (*antimicrobial peptides* – AMP), szczególnie białka LL-37, β-defensyny i S100. Uwalniany LL-37 tworzy kompleksy z materiałem genetycznym z innych uszkodzonych komórek i związany z DNA stymuluje TLR 9 w plasmacytoidalnych komórkach dendrytycznych, co jest warunkiem inicjacji rozwoju blaszki łuszczycowej, prowadząc jednocześnie do wytwarzania INF-α i INF-β, których sygnalizacja jest powiązana z dojrzewaniem szpikowych komórek dendrytycznych oraz różnicowaniem i funkcją wydzielniczą Th1 z indukcją autologicznych odpowiedzi Th17 – IL-23 i IL-12.

W następstwie rozwija się faza podtrzymująca w postaci przewlekłej progresji klinicznej.

Mikrobiom skóry. Flora drobnoustrojowa skóry odgrywa istotną rolę w patogenetycznej regulacji immunologicznej. U chorych z łuszczycą, szczególnie w obrębie wykwitów skórnych, podobnie jak w trądziku pospolitym i atopowym zapaleniu skóry, mikroflora skóry wykazuje zróżnicowanie w stosunku do skóry osób zdrowych, co dotyczy przede wszystkim wzrostu liczby: 1) drobnoustrojów bakteryjnych należących do rodzajów *Corynebacterium*, *Propionibacterium* (*P.acnes*), *Staphylococcus* (*S.epidermidis*, *S.aureus*) i *Streptococcus*; 2) grzybiczych, z rodzajów *Malassezia*; 3) wirusowych – wirus brodawczaka ludzkiego (*Human Papillomavirus* – HPV).

Choroby współistniejące. Stan zapalny w łuszczycy nie ogranicza się do skóry zajętej zmianami chorobowymi, ale wpływa także na inne układy i narządy. W związku z tym uznaje się, że łuszczyca jest chorobą ogólnoustrojową. Związki między chorobami współistniejącymi a łuszczycą wynikają z korelacji transkryptomu skóry i białek surowicy. Chorzy z łuszczycą są podatni na występowanie różnych układowych chorób współistniejących (Tabela 6.1), takich jak otyłość i zespół metaboliczny, insulinooporność (*insulin resistance* – IR), zwłaszcza u chorych z typem 2 łuszczycy, cukrzyca, nadciśnienie, nieswoiste zapalenia jelit, zaburzenia sercowo-naczyniowe, udary mózgu, nieprawidłowości w metabolizmie lipidów, stres oksydacyjny i miażdżyca. U chorych z łuszczycą wykazano wywołane blaszkami miażdżycowymi zapalenie aorty, które ulega poprawie po leczeniu ukierunkowanym na łuszczycę. Wspólną cechę łuszczycy z niektórymi dermatologicznymi i niedermatologicznymi chorobami współistniejącymi stanowi zwiększenie ekspresji cytokin w wyniku przewlekłego ogólnoustrojowego stanu zapalnego, określane mianem „marszu łuszczycowego". U chorych z łuszczycą wzmożoną ekspresję cytokin, chemokin oraz innych mediatorów o właściwościach prozapalnych wyrażają keratynocyty, zmienione zapalnie neutrofile, monocyty, makrofagi, hepatocyty, komórki nabłonkowe i śródbłonkowe. Rozległość zmian skórnych oraz związki między zmianami skórnymi a chorobami współistniejącymi zależą od stopnia ogólnoustrojowego zapalenia.

Biomarkery łuszczycy jako choroby autoimmunologicznej. Zdefiniowano niektóre markery łuszczycy na poziomach konwencjonalnym, genomowym, transkryptomicznym, proteomicznym i metabolomicznym:

Biomarkery konwencjonalne: niespecyficzne biomarkery stanu zapalnego w surowicy, w których skład wchodzą białko C-reaktywne, w tym stosunek CRP do albuminy, pentraksyna 3, haptoglobina, składowe dopełniacza C3 i C4, cytokiny prozapalne podwyższone w łuszczycy – TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 i surowiczy inhibitor peptydazy 3 (elafin).

Tabela 6.1. Łuszczyca oraz dermatologiczne i niedermatologiczne choroby współistniejące

Choroby współistniejące z łuszczycą		
Kategorie	**Grupy**	**Jednostki chorobowe**
systemowe choroby zapalne	zespół metaboliczny	otyłość
		cukrzyca typu 2
		hiperglicerydemia
		dyslipidemia
	układ krążenia	nadciśnienie
		choroba wieńcowa
		zawał mięśnia sercowego
		udar mózgu
		migotanie przedsionków
		choroby zastawek serca
		zastoinowa niewydolność serca
		zapalenia naczyń
		choroba zakrzepowo-zatorowa
		tętniaki aorty brzusznej
		przejściowy atak niedokrwienny
	ośrodkowy układ nerwowy	udar mózgu
	układ oddechowy	przewlekła obturacyjna choroba płuc
	przewlekłe choroby wątroby	niealkoholowe stłuszczenie wątroby
	choroby przemiany materii / niewydolność nerek	dna moczanowa
		hiperurykemia
	błony śluzowe	przewlekłe zapalenie przyzębia
choroby autoimmunologiczne	grupa łuszczycy	łuszczycowe zapalenie stawów
	choroby pęcherzowe skóry	grupa pęcherzycy
		grupa pemphigoidu
	choroby tkanki łącznej	toczeń rumieniowaty układowy
		reumatoidalne zapalenie stawów
	zaburzenia barwnikowe skóry	bielactwo nabyte
	choroby włosów	łysienie plackowate

Choroby współistniejące z łuszczycą		
Kategorie	**Grupy**	**Jednostki chorobowe**
choroby autoimmunologiczne	choroby zapalne jelit	choroba Leśniowskiego-Crohna
		wrzodziejące zapalenie jelita grubego
	choroba trzewna	celiakia
	choroby tarczycy	zapalenie tarczycy Hashimoto
	inne	zespół Sjögrena
inne	ogniska zapalne	skóra, stawy, ścięgna
	zapalenie subkliniczne	wątroba, śledziona, aorta
	nowotwory	związki z łuszczycą lub jej leczeniem
	choroby neurologiczne i psychiczne	choroba Parkinsona
		depresja
		stany lękowe
		demencja

Do niespecyficznych biomarkerów łuszczycy należą także wykazujące nieprawidłowości czynniki fibrynolizy i krzepnięcia, w tym podwyższone stężenia fibrynogenu, D-dimeru i obniżone stężenia białka C, alfa 2-antyplazminy i plazminogenu. Ponadto znajdują zastosowanie wskaźniki wyrażające stosunek granulocytów obojętnochłonnych do limfocytów (*neutrophil-lymphocyte ratio*) oraz stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-lymphocyte ratio*).

Poza biomarkerami konwencjonalnymi uwzględniane są biomarkery: 1) genomowe – określają mechanizmy wyzwalające objawy kliniczne łuszczycy u osób genetycznie podatnych, przy współudziale zależnych od układu genetycznego procesów immunologicznych i zapalnych; 2) transkryptomiczne – określające mechanizmy molekularne i szlaki sygnałowe zaangażowane w patogenezę łuszczycy; 3) proteomiczne – określanie struktury i funkcji białek; 4) metabolomiczne – porównawcze wzorce metaboliczne między skórą niezmienioną i łuszczycową. Wymienione biomarkery przyczyniają się do określenia potencjalnych mechanizmów molekularnych i szlaków sygnałowych w patogenezie, a także wykazują przydatność w diagnostyce łuszczycy i prognozowaniu jej przebiegu – wymagane są jednak dalsze badania.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne, podobnie jak fibrynogen, należy do grupy reagentów oddziałujących na zaangażowane w patogenezę łuszczycy induktory odpowiedzi ostrej fazy, takie jak mediowana przez TNF-α interleukina 6 (IL-6), która prowadzi do stymulacji komórek wątroby w kierunku wydzielania CRP uznawanego za biomarker stanu zapalnego.

Podwyższone stężenie CRP w surowicy może odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy. Stężenie CRP wzrasta w surowicy chorych z aktywną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego

do ciężkiego, a także koreluje z wynikami PASI; chorzy z indeksem PASI > 12 wykazują średnio wyższą wartość CRP. Podwyższenie stężenia CRP w surowicy u chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z łuszczycowym zapaleniem stawów lub bez, świadczy o nasileniu ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Z kolei podwyższenie stężenia CRP u chorych z łuszczycą bez łuszczycowego zapalenia stawów odzwierciedla aktywność choroby skóry, w tym zależną od wykładników zespołu metabolicznego, takich jak wskaźnik masy ciała BMI i nadciśnienie, a także od wieku i płci.

Chorzy z łuszczycą o ciężkim przebiegu są predysponowani do rozwoju zmian wątrobowych, między innymi wynikających z zaburzeń profilu kwasów tłuszczowych i sfingolipidów, które – poza funkcjami strukturalnymi – odgrywają rolę cząsteczek sygnałowych. W metabolizmie wątrobowym uczestniczą również aminotransferazy: aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz aminotransferaza alaninowa (ALT). U chorych z łuszczycą o wysokich wartościach wskaźnika PASI występuje podwyższone stężenie ALT, któremu towarzyszy podwyższenie stężenia CRP w surowicy, co wskazuje na udział zaburzeń metabolizmu i dysfunkcji wątroby w patomechanizmie łuszczycy.

Średnia wartość stężenia CRP jest około 20-krotnie wyższa u chorych z łuszczycą i współistniejącą hiperurykemią, która jest wynikiem zwiększonego katabolizmu puryn z powodu przyspieszonego cyklu naskórkowego (*epidermal cell turnover*). Wymienione wyniki mogą także sugerować pewien stopień dysfunkcji wątroby związany z postępującym jej uszkodzeniem wywołanym cechującym łuszczycę stanem zapalnym. Ponieważ u prawie 25% z tych chorych pojawia się również zapalenie stawów, uważa się, że chorzy z łuszczycą wymagają monitorowania zarówno stężenia CRP, jak i kwasu moczowego. Stężenie CRP i wartość wskaźnika PASI mogą być użyteczne jako globalny wskaźnik ciężkości łuszczycy.

U chorych z łuszczycą stężenie CRP w surowicy wykazuje związki z układem naczyniowym, w znaczeniu miejscowej angiogenezy towarzyszącej zapaleniu skóry łuszczycowej, jak i w odniesieniu ogólnym do naczyń krwionośnych. Istotny wzrost stężenia CRP w surowicy chorych z łuszczycą – odwrotnie niż u osób zdrowych – koreluje ze stężeniem czynników proangiogennych, takich jak angiostatyna i czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, którego wartości korelują z kolei dodatnio z wartościami wskaźnika PASI, co wskazuje, że w łuszczycy odgrywa rolę zmieniona ogólnoustrojowa równowaga między czynnikami pro- i antyangiogennymi. Chorzy z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej wykazują również wyższe stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości, a także wyższą średnią grubość warstwy wewnętrznej i środkowej ściany tętnicy szyjnej wspólnej (*mean intima-mediana thickness of the common caritid artery* – MIMT-CCA), w związku z tym chorzy z omawianą postacią łuszczycy mają wyższe ryzyko subklinicznej miażdżycy. Z kolei stężenie CRP w surowicy, stężenia białka chemeryny, fetuiny-A (jako biomarkera rozwoju otyłości) i osteopontyny (sialoproteina I kości) mogą stanowić użyteczny marker przyszłego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą zwyczajną.

Stężenie CRP w surowicy, w powiązaniu z PASI, zmniejsza się znacząco po leczeniu wąskopasmowym ultrafioletem B (*narrow-band ultraviolet B* – NB-UVB) – w najwyższym stopniu u chorych, którzy lepiej odpowiadają na leczenie. Obniżenie stężenia CRP łącznie

z obniżeniem wartości wskaźnika określającego stosunek neutrofili do limfocytów (*neutrophil-lymphocyte ratio*) występuje także po systemowym leczeniu łuszczycy lekami biologicznymi (etanercept, infliksymab), metotreksatem i acytretyną. Etanercept obniża stężenie CRP u chorych z łuszczycą, z wyjątkiem chorych z prawidłową masą ciała bez łuszczycowego zapalenia stawów. Z kolei trzy cechy kliniczne, takie jak wskaźnik masy ciała (BMI), hemoglobina glikowana (HbA1c) i CRP w surowicy przed leczeniem są predyktorami odpowiedzi na leczenie infliksymabem; do wtórnego niepowodzenia po odstawieniu infliksymabu przyczynia się poprawa warunków metabolicznych.

Pomiar CRP w surowicy może być przydatnym markerem ciężkości choroby, a wraz z wynikami wskaźnika ciężkości łuszczycy (PASI) i wydzielaną przez aktywowane granulocyty obojętnochłonne elastazą – może służyć za globalny wskaźnik ciężkości choroby, używany również do monitorowania przebiegu łuszczycy oraz postępów w jej leczeniu. Rolę biomarkera zapalenia ogólnoustrojowego u chorych z łuszczycą leczonych lekami biologicznymi może także odgrywać oznaczanie wskaźnika wyrażającego stosunek CRP do albuminy (*C-reactive protein to albumin ratio* – CAR) – głównego białka osocza wytwarzanego w wątrobie. CAR, wskazujący na zapalenie skuteczniej niż izolowane stężenie CRP w surowicy, może być niezależnym czynnikiem prognostycznym w towarzyszących procesach zapalnych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, w tym choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego, zapalenie tętnic Takayasu (wraz z parametrami pełnej morfologii krwi) i udar niedokrwienny mózgu.

Powyższe rozważania mają jednak pewne ograniczenia. Przedstawione dane dotyczą łuszczycy o średnim i ciężkim przebiegu, natomiast podobne odniesienia do łagodnych postaci choroby są niepewne. Ponadto wartości stężenia CRP w surowicy mogą być uznawane za zamienne z wartościami wskaźnika PASI, jako miary ciężkości choroby, jedynie u chorych z łuszczycą bez zapalenia stawów. U pozostałych chorych miarą ciężkości łuszczycy pozostaje jednak dokładnie wyliczony wskaźnik PASI.

Pentraksyna 3

Układ odporności wrodzonej, w którego skład wchodzą ramię komórkowe i humoralne, jako pierwsza linia obrony gospodarza, może rozpoznawać mikroorganizmy lub cząsteczki endogenne, co odgrywa zasadniczą rolę we wczesnym rozpoznawaniu i następowym wyzwalaniu odpowiedzi prozapalnych na inwazyjne patogeny. W wymienionym procesie, poza cząsteczkami kaskady dopełniacza, kluczową rolę odgrywają rozpuszczalne cząsteczki będące receptorami rozpoznawania wzorców (PRR). Do grupy PRR są zaliczane kolektyny, fikoliny oraz pentraksyny.

Pentraksyna 3, jako rozpuszczalna cząsteczka rozpoznająca wzorce, odgrywa kluczową rolę we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zapaleniu oraz w uszkodzeniu i przebudowie tkanek. PTX3 jest wytwarzana w odpowiedzi na pierwotne bodźce zapalne, takie jak IL-1 i TNFα i wykazuje ekspresję w bioptatach skóry chorych z ciężką łuszczycą. Poza tym PTX3 wykazuje plejotropowe działania w rozwoju chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (*rheumatoid arthritis* – RA), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (*ankylosing spondylitis* – AS), stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis* – MS), twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc), toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus*

erythematosus – SLE) i nieswoiste zapalenie jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD).

U chorych z łuszczycą stężenie PTX3 wykazuje znamienną korelację dodatnią między komórkową produkcją pentraksyny a jej wartościami w surowicy, co świadczy o aktywacji monocytów/makrofagów, które jako pierwsze naciekają ogniska łuszczycowe. Ponadto wyniki badań immunohistochemicznych oraz immunofluorescencyjnych ujawniają wzmożone barwienie PTX3 w fibroblastach, komórkach śródbłonka oraz monocytach/makrofagach w skórze chorych z ciężkimi zmianami łuszczycowymi. Stwierdzono także podwyższoną produkcję PTX3, zarówno w supernatancie oczyszczonych monocytów, jak i w surowicy chorych z ciężką łuszczycą; produkcja komórkowa pentraksyny koreluje z jej stężeniami w surowicy. U chorych z ciężką łuszczycą odzwierciedlająca stan zapalny ekspresja PTX3 koreluje dodatnio z nasileniem i aktywnością choroby mierzoną wartościami wskaźnika PASI, stężeniem TNFα oraz IL-6. Ponadto u wymienionych chorych stężenie PTX3 koreluje znacząco z wartościami wskaźnika określającego proporcje między stężeniem glukozy a wytwarzaną przez trzustkę insuliną (*homeostatic model assessment – insulin resistance* – HOMA-IR = aktywność insuliny na czczo [μU/ml] x stężenie glukozy na czczo [mg/dl]), stężeniem insuliny we krwi, stężeniem triglicerydów (*triglyceride* – TG), stężeniem frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low-density lipoprotein* – VLDL), wartością wskaźnika masy ciała (BMI), stężeniem glukozy w surowicy oraz stężeniem cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC). Wskazane cechy zespołu metabolicznego wraz z insulinoopornością są generalnie uznawane za cechy biochemiczne łuszczycy.

W związku z powyższym PTX3 może być użyteczna w roli kolejnego markera aktywności łuszczycy. Natomiast występujące u chorych z łuszczycą i związane z jej nasileniem podwyższone stężenia PTX3, CRP, a także współwystępujące podwyższone stężenia wisfatyny, fetuiny-A i insuliny oraz wartości HOMA-IR mogą odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy.

PTX3 wykorzystywana jest także w patogenezie chorób współistniejących z łuszczycą, takich jak insulinooporność, miażdżyca oraz niewydolność naczyniowo-sercowa. Poza echokardiografią dopplerowską PTX3 może być również użytecznym narzędziem do oceny skriningowej ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci z łuszczycą.

Podobnie jak stężenie CRP, podwyższone stężenie PTX3 w surowicy jest łagodzone leczeniem chorych z łuszczycą metodą Goeckermana (dziegcie + UV).

Łuszczyca krostkowa uogólniona

Łuszczyca krostkowa uogólniona (*generalized pustular psoriasis* – GPP) jest rzadkim klinicznym podtypem łuszczycy, opisanym po raz pierwszy w roku 1910 przez Leopolda von Zumbuscha, zajmującego się chorym z łuszczycą plackowatą, u którego w okresie 20 lat ujawniło się dziewięć nawrotów uogólnionych wykwitów krostkowych. Choroba występuje głównie u osób dorosłych, z przewagą kobiet, ale może występować także u dzieci. W jej patogenezie dominują odpowiedzi wrodzona i autozapalna.

GPP wykazuje charakter zróżnicowany, zarówno w odniesieniu do poszczególnych chorych, jak i w odniesieniu do zaostrzeń u tych chorych. Ostry i szybko postępujący przebieg, charakteryzuje się epizodycznymi naciekami neutrofili do powłok skórnych wraz z rozwojem

podrogowych krost na podłożu rumieniowym i złuszczania, zlokalizowanych pozaakralnie, przy obecności lub braku objawów łuszczycy plackowatej. Zaostrzeniom często towarzyszą objawy ogólnoustrojowe w postaci wysokiej gorączki i hiperleukocytozy (neutrofilia), złego samopoczucia, zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oka oraz neutrofilowe zapalenie dróg żółciowych. Możliwe jest zejście śmiertelne z powodu powikłań. Do głównych powikłań należą infekcje bakteryjne, posocznica, niewydolność nerek, wątroby, układu oddechowego i serca. Śmiertelność wynosi od 2% do 16%.

GPP może wykazywać charakter uogólniony lub zlokalizowany. W postaci zlokalizowanej wyróżnia się dwa odrębne podtypy: łuszczycę krostkową dłoni i podeszew (*psoriasis pustulosa palmoplantaris* – PPP), ograniczoną do dłoni i podeszew oraz ciągłe krostkowe zapalenie skóry palców (*acrodermatitis continua of Hallopeau*) – zmiany są zlokalizowane na dystalnych powierzchniach palców rąk oraz nóg i obejmują aparat paznokciowy.

W etiopatogenezie łuszczycy krostkowej uogólnionej uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe, zakaźne oraz immunologiczne; w porównaniu z łuszczycą plackowatą mechanizm patogenetyczny GPP jest odmienny.

Podłoże genetyczne. Z patogenezą uogólnionej łuszczycy krostkowej są powiązane mutacje genetyczne wpływające na strukturę i funkcję antagonisty receptora IL-36 (IL36RN/IL1F5). Mutacje zmiany sensu w IL36RN prowadzą do nieograniczonej aktywności IL-36 i – w następstwie – do indukcji wytwarzania IL-1β, IL-6 i IL-8 oraz infiltracji neutrofili. Mutacje zmiany sensu IL36RN odpowiadają za 46–82% przypadków uogólnionej łuszczycy krostkowej występującej samodzielnie, bez towarzyszących jednoczesnych objawów łuszczycy zwyczajnej, co wskazuje na rozbieżność mechanizmów patogenetycznych obydwu fenotypów łuszczycy. Ponadto nosicielstwo zmutowanych alleli IL36RN skutkuje wcześniejszym wiekiem zachorowania oraz cięższym przebiegiem choroby z ryzykiem zmian zapalnych ogólnoustrojowych.

Do następnych mutacji genetycznie związanych z łuszczycą krostkową należą występujące w CARD14, odpowiadające za region podatności PSORS2, mutacje kodujące jądrowy czynnik wzmacniacza łańcucha lekkiego kappa w aktywatorze komórek B (NF-κB) w komórkach naskórka, wraz z ekspresją mRNA dla cytokin CXCL8 i IL-36, a także mutacje AP1S3, w genie kodującym podjednostkę kompleksu AP-1 σ1C, prowadzące do zakłócenia translokacji endosomalnej wrodzonego receptora toll-podobnego 3 (TLR-3) do rozpoznawania wzorców. Mutacje w CARD14 oraz w APIS3 uczestniczą także w mechanizmach leżących u podstaw łuszczycy krostkowej.

Wyzwalające czynniki środowiskowe. Czynnikami wyzwalającymi GPP mogą być stres, ciąża i menstruacja, odstawienie kortykosteroidów systemowych, a także infekcje bakteryjne. Do najczęstszych infekcji bakteryjnych należą zakażenia dróg moczowych, zapalenia płuc oraz zakażenia bakteryjne skóry i tkanek miękkich. Do rozwoju wymienionych infekcji, a także ciężkości ich przebiegu mogą predysponować zaburzenia immunologiczne lub terapie immunosupresyjne związane z chorobą podstawową.

Czynniki immunologiczne. W przeciwieństwie do układu odpornościowego nabytego w patogenezie GPP przeważa wrodzony układ odpornościowy. W rozwoju choroby

uczestniczą głównie keratynocyty, neutrofile i monocyty. U podłoża procesów zapalnych leżą IL-36, IL-1 oraz TNF-α/IL-17A. Łuszczycę krostkową charakteryzuje zwiększona ekspresja transkryptów IL-1β, IL-36α i IL-36γ. IL-1 i IL-36 są cytokinami dominującymi. Przetwarzanie i aktywacja IL-36 stanowi główny mechanizm indukujący ekspresję chemokin, sprzyjający akumulacji neutrofili w naskórku, z tworzeniem nacieków i krost. W patogenezę choroby jest także zaangażowana sygnalizacja IL-17, w tym limfocyty Th17 wraz z wydzielaną przez nie interleukiną 17 (IL-17). Utrata funkcji antagonisty receptora IL-36 (IL36RN/IL1F5) powoduje zwiększenie aktywności podrodziny cytokin IL-36 ze stymulacją wydzielania neutrofilowej IL-8. W dalszej kolejności cytokiny podrodziny IL-36 indukują ekspresję mRNA i kolejne wydzielanie cytokin IL-36, co z kolei leży u podłoża procesu o charakterze autozapalnym. Zakłócenia translokacji endosomalnej TLR-3 wpływają na znaczne zahamowanie sygnalizacji NF-κB oraz indukcji ekspresji IL-1B, IL-36 i chemokin neutrofili, w tym CXCL8.

GPP charakteryzuje się nagłym początkiem i zajęciem rozległych powierzchni skóry. Śródnaskórkowe i podrogowe gromadzenie neutrofili może tworzyć rozległe skupiska. Chemoatraktantami neutrofili w GPP są CXCL1, CXCL2 oraz CXCL8 (IL-8), w przeciwieństwie do łuszczycy plackowatej wyrażonymi 5–10 razy silniej.

Problem diagnostyczny GPP stanowi podobieństwo możliwych objawów klinicznych zakażenia bakteryjnego oraz zaostrzenia choroby, które może naśladować infekcję z gorączką, dreszczami i leukocytozą. Obydwa stany wymagają jednak odmiennego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego; współistniejące z łuszczycą zakażenie często wymaga antybiotykoterapii oraz redukcji leków immunosupresyjnych, z kolei aktywne GPP wymaga wzmocnienia immunosupresji. W tym znaczeniu istotnej roli w procesie terapeutycznym chorych z GPP nabiera możliwie szybka diagnostyka zakażeń.

Do różnicowania infekcji bakteryjnych i niebakteryjnych lub zaostrzeń chorób autoimmunologicznych, takich jak układowe choroby reumatyczne, w tym toczeń rumieniowaty układowy, choroba Behçeta oraz plamica Schönleina-Henocha są stosowane markery biologiczne, w tym prokalcytonina i białko C-reaktywne.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne jako białko ostrej fazy jest wytwarzane głównie w komórkach wątroby. Stężenie CRP w surowicy wzrasta w okresie od 6 do 8 godzin po stymulacji przez IL-6, z okresem półtrwania od 20 do 24 godzin.

Z kolei prokalcytonina (*procalcitonin* – PCTN), jako białko o 116 aminokwasach i masie cząsteczkowej 13 kDa, jest prekursorem syntezy hormonu kalcytoniny (*calcitonin* – CTN), wydzielanej przez komórki C tarczycy, a także przez komórki neuroendokrynne w płucach lub jelitach, w odpowiedzi na cytokiny, w tym IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-α). Peptyd odgrywa rolę w homeostazie wapnia. Jego poziom we krwi osób zdrowych jest niski. Podwyższenie stężenia PCTN w surowicy należy do wczesnych markerów infekcji bakteryjnej oraz pomiaru jej ciężkości, natomiast w przebiegu infekcji wirusowych lub niezakaźnych stanów gorączkowych, poziomy prokalcytoniny są niskie.

Wymienione markery, zarówno PCTN, jak i CRP, mogą być stosowane do różnicowania zaostrzenia samego GPP od potencjalnej infekcji bakteryjnej u wymienionych chorych. U chorych z GPP dodatkowo zakażonych, w przeciwieństwie do niezakażonych, stężenia obydwu markerów są bowiem podwyższone, z tym że CRP wykazuje wyższą czułość (91,7%) niż PCTN (75%), natomiast PCTN – wyższą specyficzność (100% vs 42,9%). CRP zatem jest raczej biomarkerem zapalenia niż zakażenia, do podwyższenia jego stężenia dochodzi bowiem w rozmaitych patologiach związanych ze stanem zapalnym, do których są zaliczane zakażenia bakteryjne i wirusowe, urazy, zaostrzenia ogólnoustrojowych chorób o podłożu immunologicznym oraz w okresach pooperacyjnych; w tym znaczeniu CRP należy interpretować w kontekście klinicznym. Poza tym u chorych w aktywnej fazie GPP, zarówno dodatkowo zakażonych, jak i niezakażonych, wartości PCTN i CRP są generalnie wyższe niż w innych chorobach autoimmunologicznych. Częściowy wpływ na ten stan przypisuje się indukowanym w procesie odpowiedzi immunologicznej Th2 w GPP niektórym cytokinom, głównie IL-6, mogącym stymulować stężenia obydwu omawianych markerów. Natomiast u chorych niezakażonych wartości PCTN i CRP korelują dodatnio z liczbami leukocytów oraz liczbami neutrofili.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Poza zmianami skórnymi u chorych na łuszczycę może rozwinąć się łuszczycowe zapalenie stawów (*psoriatic arthritis* – PsA). PsA występuje u około 11–40% chorych z łuszczycą, spośród których u 5% wykazuje przebieg postępujący z nieodwracalnym niszczeniem kości prowadzącym do deformacji i dysfunkcji stawów. U około 25% chorych z PsA współistnieje hiperurykemia; do zapalenia stawów może prowadzić podwyższony poziom kwasu moczowego powiązany ze zmianami łuszczycowymi w skórze.

Etiopatogeneza PsA, jakkolwiek niepoznana ostatecznie, nie jest tożsama z łuszczycą zwyczajną.

Podłoże genetyczne. U chorych z PsA ze współistniejącą łuszczycą zwyczajną, niektóre zidentyfikowane geny są również związane z podatnością na łuszczycę. Należą do nich geny obejmujące: 1) odrębne szlaki sygnalizacyjne wykazujące wpływ na funkcje bariery skórnej: *LCE3*, *DEFB4*, *GJB2*; 2) elementy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej dotyczące sygnalizacji jądrowego czynnika κB: *TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *REL*, *FBXL19*, *TYK2*, *CARD14*, *NOS2*; 3) elementy odpowiedzi immunologicznej adaptacyjnej obejmującej limfocyty T CD8 oraz mediujące sygnalizację limfocytów interleukiny IL-23/IL-17: *HLA-C*, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*. Jednak podatność genetyczna na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów nie jest identyczna. Większość zmienności genetycznych predysponujących do PsA jest mapowanych do regionu głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I – wspólnie z różnymi chorobami autoimmunologicznymi. Z podatnością na PsA są związane geny *HLA-C*, *HLA-B*, *FBXL19*, *NOS2* oraz *IL12B*. Poza PsA powiązania z HLA-B i HLA-C zwiększają znacząco ryzyko podatności genetycznej innych chorób autoimmunologicznych oraz zapalnych na podłożu immunologicznym (Tabela 6.2).

Ryzyko genetyczne niezwiązane z HLA dotyczy 50 genów podatności, między innymi

I*L12B*, *IL-23A*, *IL23R*, *IL13*, *TNIP1* i *TYK2*, *STAT4*, *RUNX3*. Niektóre z wymienionych genów są wspólne z innymi chorobami. Z kolei większość z nich jest związana z podatnością PsA na drodze aktywacji lub hamowania rozmaitych szlaków sygnałowych, między innymi takich jak szlak sygnałowy IL23/Th17 oraz szlak sygnałowy NF-κB, a także szlaki sygnałowe JAK-STAT i MAPK.

Ponadto PsA wykazuje związki z wewnątrzgenowymi wariantami *TRAF3IP2*. Silnie pozwiązany z PsA jest wariant kodujący – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) rs33980500 jest obecny we wszystkich haplotypach ryzyka.

Aspekty patofizjologiczne i kliniczne. PsA jest chorobą zapalną o podłożu immunologicznym z cechami autoimmunologicznymi i autozapalnymi; choroba dotyczy stawów i charakteryzuje się seronegatywnością dla czynnika reumatoidalnego.

Chorzy z PsA często charakteryzują się wielochorobowością autoimmunologiczną z częstszym – w porównaniu z populacją ogólną – współwystępowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak autoimmunologiczne choroby tarczycy, SLE, zespół Sjögrena, celiakia, bielactwo nabyte i łysienie plackowate, zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka.

Patofizjologia łuszczycowego zapalenia stawów wykazuje pewien stopień podobieństwa z patofizjologią łuszczycy. U podłoża leżą predyspozycje genetyczne oraz wyzwalacze, spośród których do najważniejszych należą stres, uraz mechaniczny, otyłość oraz infekcje. W następstwie dochodzi do nieprawidłowej aktywacji komórek odpornościowych i wydzielania przez nie prozapalnych cytokin. W obydwu postaciach choroby mechanizmy patogenetyczne są podtrzymywane przez aktywację szlaków zapalnych, które mogą się częściowo nakładać, a w części jednak wykazywać odrębność. Wyjściowe stężenia cytokin szlaku IL-23/IL-17 w surowicy, które korelują z aktywnością zmian skórnych w łuszczycy zwyczajnej, nie korelują z ciężkością zmian stawowych w łuszczycowym zapaleniu stawów, co sugeruje odmienność specyficzną dla tkanek oraz chronologii choroby. Cechą charakterystyczną dla PsA jest proces zapalny zależny od Th1 oraz Th/c17, natomiast do kluczowych cytokin należą TNF-α, IL-1β, IL-9, IL-17, IL-23 i IL-22.

Dominującymi komórkami naciekającymi w płynie maziowym i przyczepach ścięgnistych są limfocyty T CD8+. W niektórych przypadkach w zajętej błonie maziowej mogą tworzyć

Tabela 6.2. Związki HLA-B i HLA-C z chorobami autoimmunologicznymi oraz zapalnymi na podłożu immunologicznym

Choroby		HLA
Grupy chorób	**Jednostki chorobowe**	
autoimmunologiczne choroby pęcherzowe	pęcherzyca zwykła	klasa II: HLA-DR
	pemfigoid pęcherzowy	klasa II: HLA-DR, HLA – DQ

ośrodki namnażania limfocyty B (tzw. ektopowa neogeneza limfoidalna). Uważa się, że wykazujące oligiklonalność komórki T CD8+ mogą uczestniczyć w odpowiedzi sterowanej antygenem w PsA. Jakkolwiek nie zidentyfikowano autoantygenu dla limfocytów T CD8+ z homologicznymi regionami determinującymi komplementarność, komórki te, jako występujące w fenotypie choroby, są obecne także w krążeniu ogólnoustrojowym.

W tkance maziowej u chorych z PsA występują cytokiny prozapalne IL-1, IFN-γ i IFN-α. W mechanizmie niszczenia kości częściowo pośredniczy sygnalizacja IL-17A, która sprzyja aktywacji osteoklastów. Wymienione komórki i cytokiny wykazują autoreaktywność, która może odzwierciedlać utratę tolerancji immunologicznej.

W surowicach niektórych chorych z PsA mogą występować autoprzeciwciała, takie jak czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF), przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (*antineutrophilic cytoplasmic* – ANCA) oraz przeciwciała antycytrulinowe (*anti-citrulinated protein antibodies* – ACPA). ACPA występują u 0,9% do 17,5% chorych z PsA. W występującym w trakcie zapalenia procesie cytrulinacji, obecne w niektórych białkach pozostałości argininy przekształcają się w reszty cytruliny. W następstwie dochodzi do drastycznej zmiany kształtu białka, przez co pozostaje ono rozpoznawane przez układ immunologiczny jako antygen indukujący produkcję przeciwciał ACPA. Są one związane z fenotypami wielostawowymi i nadżerkowymi. Jednak rola pozostałych wymienionych autoprzeciwciał w patogenezie PsA pozostaje niejasna.

Natomiast u około jednej trzeciej chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów występują przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom (*anti-carbamylated protein* – anti-CarP) oraz wchodzące w skład szerszej rodziny ACPA autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanej wimentynie (*anti-mutated citrullinated vimentin* – anti-MCV), stanowiącej jeden z cytrulinowanych autoantygenów błony maziowej. Obydwa typy przeciwciał są wytwarzane w procesie analogicznym. Karbamylowane proteiny występują głównie w surowicy chorych z PsA w fazie aktywnej i powstają w wyniku potranslacyjnych przemian białek, w mechanizmie przekształcenia aminokwasu lizyny do homocytruliny – dłuższej o jedną grupę metylenową od cytruliny. Obydwa autoprzeciwciała zaproponowano jako markery diagnostyczne/prognostyczne PsA. Poza PsA anti-CarP występują również u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, co czyni je mało specyficznymi. Z kolei do bardziej specyficznych, mogących odgrywać rolę patogenetyczną z PsA, należy autoprzeciwciało przeciwko peptydowi PsA (*anti-PsA peptide antibody* – anti-PsA), które występuje w surowicy u 85% chorych z PsA i tylko u 8% chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i u 3,3% chorych z łuszczycą, a nie występuje u chorych ze SLE, twardziną układową, zespołem Sjögrena oraz z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, a także u osób zdrowych. Autoprzeciwciała występujące w surowicy chorych z PsA reagują krzyżowo z epitopem wspólnym dla antygenów stawów i skóry.

W większości przypadków PsA rozwija się później niż zmiany skórne łuszczycy. U niektórych chorych zapalenie stawów może jednak

rozwijać się jednocześnie lub nawet przed wystąpieniem zmian skórnych.

PsA, jako wysoce niejednorodna choroba zapalna układu mięśniowo-szkieletowego, charakteryzuje się zapaleniem i postępującą destrukcją stawów obwodowych, w tym krzyżowo-biodrowych, stawów szkieletu osiowego, ścięgien, przyczepów ścięgnistych (obszary przyczepu do kości ścięgna, więzadła lub torebki stawowej) oraz stawów międzypaliczkowych (co wiąże się z obrzękiem palców). Zmiany chorobowe mogą być wielostawowe lub nielicznostawowe; w wariancie wielostawowym zmiany często wiążą się z zajęciem narządu paznokciowego. U większości chorych z PsA występuje łuszczyca skóry, w części przypadków z zajęciem płytek paznokciowych.

Heterogeniczny charakter PsA stanowi duże wyzwanie dla badań klinicznych, diagnostycznych i terapeutycznych. Do czynników prognostycznych choroby zalicza się liczbę zajętych stawów, poziom ogólnoustrojowego stanu zapalnego, zmiany radiologiczne oraz sprawność funkcjonalną. Zalecanym wykładnikiem oceny ciężkości PsA jest wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów (*disease activity index for psoriatic arthritis* – DAPSA). DAPSA stanowi liczbową sumę: 1) stawów tkliwych (w liczbie 0–68); 2) staw obrzękniętych (0–66); 3) wartości stężenia CRP w surowicy (mg/dl); 4) subiektywnej oceny aktywności choroby w ciągu ostatniego tygodnia (w skali 0–10); 5) subiektywnej oceny nasilenia bólu stawów w ciągu ostatniego tygodnia (w skali 0–10).

Aktywność choroby: ≤ 4 remisja, > 4 i ≤ 14 aktywność niska, > 14 i ≤ 28 aktywność umiarkowana, > 28 aktywność wzmożona. DAPSA i USG służą do oceny różnych aspektów aktywności PsA.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne, jako istotny nieswoisty marker zapalenia zarówno ostrego, jak i przewlekłego, może być podwyższone u części chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wiąże się z większym nasileniem choroby i bardziej wyraźnymi objawami. Podwyższone stężenia CRP na początku choroby należy do niekorzystnych czynników prognostycznych wiążących się z wysokim ryzykiem progresji strukturalnej w stawach, co wskazuje na przyspieszony rozwój choroby i w związku z tym stanowi istotny cel kompleksowej terapii PsA.

W rzadkich przypadkach chorzy z PsA we wczesnym stadium choroby mogą – wraz z nieobecnością zmian radiologicznych – wykazywać prawidłowe stężenie CRP w surowicy oraz metaloproteinazy macierzy 3 (MMP-3), co wskazuje na łagodniejszą postać choroby i mniejsze uszkodzenia strukturalne, ale utrudnia rozpoznanie. Generalnie zarówno zapalenia kliniczne, jak i biochemiczne mają wpływ na progresję strukturalną w PsA; progresja jest najmniejsza przy braku obydwu wymienionych zaburzeń, wyższa, gdy występuje zapalenie kliniczne lub biologiczne, a najwyższa przy obydwu postaciach zapalenia.

Powiązania wartości stężenia CRP w surowicy ze stanami zapalnymi są złożone. Podwyższone stężenia CRP wiążą się z ryzykiem wielu patologii, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami płuc, zespołem metabolicznym, cukrzycą, a także depresją. Również nadwaga i otyłość z jednej strony są związanę z podwyższonymi wartościami CRP, a z drugiej z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. Stan zapalny uczestniczy w procesie zakrzepowo-miażdżycowym na każdym etapie jego patogenezy – od mechanizmów wstępnych

prowadzących do dysfunkcji śródbłonka, do rozwoju miażdżycy, destabilizacji blaszki miażdżycowej oraz trombogenezy. Podwyższone stężenie CRP w surowicy chorych z PsA, związane z wymienionymi mechanizmami, stanowi czynnik ryzyka wystąpienia, a także nasilenia chorób sercowo-naczyniowych u wymienionych chorych.

Niezależnie od powyższych rozbieżności oznaczanie stężenia CRP wschodzi w skład kilku kluczowych wskaźników stanowiących kryteria Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (American College Rheumatology) w badaniach klinicznych oraz wskaźników DAPSA.

Podwyższone stężenie CRP w surowicy chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, poza podwyższeniem wartości wskaźnika masy ciała (BMI), dziennym spożyciem alkoholu, większą liczbą zajętych stawów, stosowaniem metotreksatu, leflunomidu lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworów, należy do niezależnych czynników związanych z dysfunkcją wątroby oraz stopniem nasilenia PsA. Podwyższenie stężenia CRP w surowicy u chorych z PsA zależy także od wielkości i anatomicznej lokalizacji stawów; jest najwyższe w przypadku dużych stawów kończyn dolnych.

Wyniki (wzrost) stężenia CRP wysokiej czułości (hsCRP), a także metaloproteinazy 3 (MMP3) i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) wykazują przydatność do wczesnego wykrywania PsA i monitorowania postępu choroby. Z kolei wzrost stężenia CRP wysokiej czułości (hsCRP) wraz z takimi parametrami, jak starszy wiek, nadużywanie alkoholu oraz obecność cech stłuszczenia wątroby w wieku powyżej 45 lat zwiększają ryzyko przejścia PsA z fazy subklinicznej do klinicznej.

Także u chorych z PsA i hiperurykemią średnia wartość stężenia CRP jest około 20-krotnie wyższa, co wraz z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego może stanowić wartość predykcyjną ryzyka rozwoju dalszych powikłań ogólnych, w tym choroby wieńcowej. Wysokie stężenie CRP podwyższa ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie produkcji tlenku azotu w komórkach śródbłonka naczyniowego, to z kolei może prowadzić do zwężenia naczyń i upośledzenia przepływu krwi, również do stawów. W następstwie dochodzi do wynikającego z niedotlenienia upośledzenia funkcji i rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów.

Stężenia CRP w surowicy (remisja) mogą być także przydatne do oceny odpowiedzi terapeutycznej w PsA, również lekami biologicznymi, takimi jak certolizumab, komórkami macierzystymi z krwi pępowinowej, a także niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Składnik surowiczy amyloidu P

Łuszczyca jest jedną z przyczyn wtórnej skrobiawicy, która wikła głównie zmiany stawowe o przedłużonej progresji. Spondyloatropatia łuszczycowa jest związana z HLA-B27. Częstość występowania klinicznej skrobiawicy u wszystkich chorych ze zidentyfikowanymi spondyloartiopatiami (1125 chorych zdiagnozowanych w latach 1984–2013) wynosi 1,3% – spośród nich: 33,3% stanowili chorzy z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 33,3% – z zapaleniem stawów kręgosłupa związanym z chorobami zapalnymi jelit (IBD), 26,7% – z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) oraz 6,7% – z reaktywnym zapaleniem stawów (*reactive arthritis*). Skrobiawica kliniczna stanowi stosunkowo późne powikłanie spondyloartiopatii. Patologicznym

bodźcem antygenowym do tworzenia amyloidu jest ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów o szczególnie wysokiej aktywności klinicznej.

PSA może być powikłana wtórną reaktywną amyloidozą narządową, w tym skrobiawicą nerek (*renal amyloidosis* – RAs) – jako zaburzeniem fałdowania białek, w którym białka rozpuszczalne odkładają się jako nieprawidłowe – z towarzyszącym zespołem nerczycowym oraz białkomoczem z powodu kłębuszkowego odkładania amyloidu, a także spowodowaną odkładaniem amyloidu dysfunkcją wątroby i serca. Generalnie powikłania te wiążą się ze złym rokowaniem.

W rozpoznaniu RA jest pomocne badanie histopatologiczne bioptatu zajętego narządu. Wartość potwierdzającą ma badanie immunohistochemiczne na obecność złogów amyloidu oraz znakowana radioizotopem scyntygrafia wykazująca obecność składnika surowiczego amyloidu P (SAP). SAP, jako pentraksyna krótka, jest normalnym krążącym białkiem osocza, które odkłada się na włókienkach amyloidu, co jest uwarunkowane powinowactwem do tych włókienek. W związku z tym radioznakowany ludzki SAP jest swoistym, nieinwazyjnym, ilościowym wskaźnikiem *in vivo* złogów amyloidowych, wykazującym zdolność do wiązania występujących w różnych chorobach włókien amyloidowych z niektórymi niespokrewnionymi białkami.

Pentraksyna 3

U chorych z PsA stężenie PTX3 w surowicy jest znamiennie podwyższone, co może odzwierciedlać utrzymujący się proces odpornościowy, również czynnik sprawczy zapalenia; w tym sensie PsA jest prawdopodobnym czynnikiem uczestniczącym w etiopatogenezie łuszczycowego zapalenia stawów. Podwyższone stężenie PTX3 w surowicy u omawianych chorych, podobnie jak u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, nie jest jednak hamowane w wyniku standardowego leczenia przeciwreaumatycznego za pomocą metotreksatu (MTX) lub terapii przeciw czynnikowi martwicy nowotworów alfa (anty-TNF-α).

Podwyższone stężenie PTX3 może być także wynikiem procesu miażdżycowego obserwowanego często u chorych z PsA, o czym świadczy obecność tej pentraksyny w blaszkach miażdżycowych. Zatem podobnie jak CRP, PTX3 wykazuje właściwości predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego. Odwrotnie niż CRP, które jest syntetyzowane w wątrobie po stymulacji IL-6, PX3 jest wytwarzana bezpośrednio w tkance zmienionej zapalnie i deponowana w ziarnistościach neutrofili, skąd może być szybko uwalniana w następstwie stymulacji mikrobiologicznej. To sprawia, że – w przeciwieństwie do CRP – odpowiedź PTX3 jest szybsza. PTX3 może być wytwarzana w ścianie naczynia w odpowiedzi na prozapalne cytokiny, w tym IL-1β oraz TNF-α, co odzwierciedla stan zapalny naczyń wraz z tworzeniem blaszek miażdżycowych i rozwojem zespołu wieńcowego.

Łuszczyca

1. Aijaz S.F., Khan S.J., Azim F., Shakeel C.S., Hassan U.: *Deep learning application for effective classification of different types of psoriasis*. J Healthhc Eng. 2022: 7541583. doi: 10.1155/2022/7541583.
2. Boehncke W.H., Schön M.P.: *Psoriasis*. Lancet. 2015, 386(9997), 983–994.
3. Christophers E.: *Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum*. Clin Exp Dermatol. 2001, 26(4), 314 –320.
4. Christophers E., Mrowietz U.: *Łuszczyca*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.), *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.II. 526–546.
5. Danielsen K., Olsen A.O., Wilsgaard T., Furberg A.S.: *Is the prevalnce of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort*. Br J Dermatol. 2013, 168(6), 1303–1310.
6. Furue K., Ito T., Tsuji G., Kadono T., Nakahara T., Furue M.: *Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis*. Immunology. 2018, 154(1), 21–27.
7. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E.: *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol. 2017, 49, 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
8. Parisi R., Symmons D.P.M., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M.: *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence*. J Invest Dermatol. 2013, 133(2), 377–385.
9. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W.: *Psoriasis prevalence among adults in the United States*. J Am Acad Dermatol. 2014, 70(3), 512–516.
10. Rendon A., Schäkel K.: *Psoriasis pathogenesis and treatment*. Int J Mol Sci. 2019, 20(6), 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
11. Rodriguez-Cerdeira C., Cordeiro-Rodriguez M., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Martinez-Herrera E., Fabbrocini G. i wsp.: *Biomarkers of inflammation in obesity-psoriatic patients*. Mediators Inflamm. 2019. doi: 10.1155/2019/7353420.
12. Schön M.P., Boehncke W.H.: *Psoriasis*. N Engl J Med. 2005, 352(18), 1899–1912.
13. Tamer F., Avci E.: *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*. Croat Med J. 2020, 61(4), 333–337.

Łuszczyca zwyczajna

1. Ainscough J.S., Macleod T., McGonagle D., Brakefield R., Baron J.M., Alase A. i wsp.: *Cathepsin S is the major activator of the psoriasis-associated proinflammatory cytokine UL-36y*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017, 114(13), E2748-E2757.
2. Aktas Karabay E., Aksu Cerman A., Demir D., Kivanc Altunay I.: *The effects of systemic psoriasis therapies in the*

C—reactive protein and the neutrophil--lymphocyte ratio. Ann Dermatol. 2019, 31(6), 601–610.

3. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Sousa A., Strober B., Gao Z., Bihan M. i wsp.: *Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis*. Microbiome. 2013, 1(1), 31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31.
4. Allen M.H., Ameen H., Veal C., Evans J., Ramrakha-Jones V.S., Marsland A.M. i wsp.: *The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late--onset psoriasis*. J Invest Dermatol. 2005, 124(1), 103–106.
5. Altrichter S., Boodstein N., Maurer M.: *Matrix metalloproteinase-9: a novel biomarker for monitoring disease activity in patients with chronic urticaria patients?* Allergy. 2009, 64(4), 652–656.
6. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J., Besgen P., Kim S.M., Rühl G. i wsp.: *Melanocyte antygen triggers autoimmunity in human psoriasis*. J Exp Med. 2015, 212(13), 2203–2212.
7. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.: *Psoriasis and metabolic syndrome: a sustematic review and meta--analysis of observational studies*. J Am Acad Dermatol. 2013, 68(4), 654–662.
8. Asahina A., Kubo N., Umezawa Y., Honda H., Yanaba K., Nakagawa H.: *Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics*. J Dermatol. 2017, 44(10), 1112–1121.
9. Asahina A., Umezawa Y., Yanaba K., Nakagawa H.: *Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Ling-term differentia effects of biologics*. J Dermatol. 2016, 43(7), 779–784.
10. Becker S., Quay J., Koren H.S., Haskill J.S.: *Constitutive and stimulated MCP-1, GRO alpha, beta, and gamma expression in human airway epithelium and bronchoalveolar macropheges*. Am J Physiol. 1994, 266(3 Pt 1), 278–286.
11. Bevelacqua V., Libra M., Mazzarino M.C., Gangemi P., Nicotra G., Curatolo S. i wsp.: *Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untrated psoriatic patients*. Int J Mol Med. 2006, 18(3), 415–423.
12. Beygi S., Lajevardi V., Abedini R.: *C-reactive protein in psorisis: a review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014, 28(6), 700–711.
13. Biljan D., Situm M., Kostović K., Batinac T., Matisić D.: *Acute phase proteins in psoriasis*. Coll Antropol. 2009, 33(1), 83–86.
14. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.: *The „psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity*. Exp Dermatol. 2011, 20(4), 303–307.
15. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R.J., Ackermann H., Badenhoop K. i wsp.: *Psoriasis patients show signs of insulin resistance*. Br J Dermatol. 2007, 157(6), 1249–1251.
16. Boesky P., Fiala Z., Andrys C., Beranek M., Hamakova K., Kremlacek J. i wsp.: *C-reactive protein, chemerin, fetuin--A and osteopontin as predictors of cardiovascular risk in persons with psoriasis vulgaris*. Physiol Res. 2021, 70(3), 383–391.

17. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A.: *The human skin microbiome*. Nat Rev Microbiol. 2018, 16(3), 143–155.
18. Capon F., Bijlmakers M.J., Wolf N., Quaranta M., Huffmeier U., Allen M. i wsp.: *Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene*. Hum Mol Genet. 2008, 17(13), 1938–1945.
19. Cetin M., Yavuz I.H., Yavuz G.Ö., Karaman K.: *Evaluation of pentraxin 3 level and cardiac functions in psoriatic children*. Turk J Pediatr. 2020, 62(1), 39–45.
20. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S., Salimi M., Gutowska-Owsiak D., Chen Y.L. i wsp.: *Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell pgospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a*. J Exp Med. 2016, 13(11), 2399–2412.
21. Chodorowska G., Wojnowska D., Juszkiewicz-Borowiec M.: *C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2004, 18(2), 180–183.
22. Chu S.H., Park J.H., Lee M.K., Jekal Y., Ahn K.Y., Chung J.Y. i wsp.: *The association between pentraxin 3 and insulin resistace in obese children at baseline and after physical activity intervention*. Clin Chim Acta. 2012, 413(19–20), 1430–1437.
23. Clancy D.M., Henry C.M., Sullivan G.P., Martin S.J.: *Neutrophil extracellular traps canserve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines*. FEBS J. 2017, 284(11), 1712–1725.
24. Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A. i wsp.: *C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy*. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2010, 24(7), 789–796.
25. Ctirad A., Lenka B., David P. Zdenek F., Kveta H., Karel E. i wsp.: *Goeckerman's therapy for psoriasis with special reference to serum pentraxin 3 level*. Int J Dermatol. 2008, 47(10), 1011–1014.
26. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O.: *Psoriasis*. Cold Sprong Harb Perspect Med. 2014, 4(8), a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354.
27. Elgharib I., Khashaba S.A., Elsaid H.H., Sharaf M.M.: *Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis*. Int J Dermatol. 2019, 58(2), 205–209.
28. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L.: *Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin*. Arch Dermatol Res. 2012, 304(1), 15–22.
29. Fan X., Yang S., Huang W., Wang Z.M., Sun L.D., Liang Y.H. i wsp.: *Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PRORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population*. PLoS Genet. 2008, 4(3), e1000038. doi: 10.1371/journal.pgen.1000038.
30. Farber E.M., Nall M.L.: *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*. Dermatologica. 1974, 148(1), 1–18.
31. Farber E.M., Nall M.L., Watson W.: *Natural history of psoriasis in 61 twin pairs*. Arch Dermatol. 1974, 109(2), 207–211.
32. Farshchian M., Ansar A., Sobhan M., Hoseinpoor V.: *C-reactive protein serum level in psoriais with psoriasis before and after treatment with narrow-band ultraviolet B*. An Bras Dermatol. 2016, 91(5), 580–583.

33. Foster A.M., Baliwag J., Chen C.S., Guzman A.M., Stoll S.W., Gudjonsson J.E. i wsp.: *IL-36 promotes myeloid cell infiltration, actovation, and inflammatory activity in skin*. J Immunol. 2014, 192(12), 6053–6061.
34. Fry L., Baker B.S.: *Triggering psoriasis: the role of infections and medications*. Clin Dermatol. 2007, 25(6), 606–615.
35. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K.M., Hawkes J.E., Kunjravia N., Cueto I., Li X. i wsp.: *Autoantigens ADAMTSL5 and LL-37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratynocytes, dendritic cells and other leukocytes*. Exp Dermatol. 2017, 26(11), 1075–1082.
36. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J.: *The IL-23-IL-13 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing*. Nat Rev Immunol. 2014, 14(9), 585–600.
37. Garbaraviciene J., Diehl S., Varwig D., Bylaite M., Ackermann H., Ludwig R.J. i wsp.: *Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment sfficacy in psoriasis*. Exp Dermatol. 2010, 19(8), 736–741.
38. Garlanda C., Bottazzi B., Moalli F., Deban L., Molla F., Latini R. i wsp.: *Pentraxins and atherosclerosis: the role of PTX3*. Curr Pharm Des. 2011, 17(1), 38–46.
39. Gregorio J., Meller S., Conrad C., Di Nardo A., Homey B., Lauerma A. i wsp.: *Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons*. J Exp Med. 2010, 207(13), 2921–2930.
40. Groenendyk J.W., Shukla P., Dey A.K., Elnabawi Y.A., Aksentijevich M., Choi H. i wsp.: *Association of aortic vascular uptake of ^{18}FDG by PET/CT and aortic wall thickness by MRI in psoriasis: a prospective observational study*. Eur J Nucl Med. Imagong. 2019, 46(12), 2488–2495.
41. Grozdev I., Korman N., Tsankov N.: *Psoriasis as a systemic disease*. Clin Dermatol. 2014, 32(3), 343–350.
42. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H.: *Immunopathogenic mechanisms in psoriasis*. Clin Exp Immunol. 2004, 135(1), 1–8.
43. Gudmundsdottir A.S., Sigmundsdottir H., Sigurgeirsson B., Good M.F., Valdimarsson H., Jonsdottir I.: *I san epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis?* Clin Exp Immunol. 1999, 117(3), 580–586.
44. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M.: *The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review*. J Autoimmun. 2015, 64, 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
45. Hébert H.L., Ali F.R., Bowes J., Griffiths C.E.M., Barton A., Warren R.B.: *Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy*. Br J Dermatol. 2012, 166(3), 474–482.
46. Henry C.M., Sullivan G.P., Clancy D.M., Afonina I.S., Kulms D., Martin S.J.: *Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines*. Cell Rep. 2016, 14(4), 708–722.
47. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B., Bowes J., Giardina E., Korendowych E. i wsp.: *Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriasis arthritis and psoriasis*. Nat Genet. 2010, 42(11), 996–999.

48. Iida N., Grotendorst G.R.: *Cloning and sequencing of a new gro transcript from activated human monocytes: expression in leukocytes and wound tissue*. Mol Cell Biol. 1990, 10(10), 5596–5599.
49. Isha, Jain V.K., Lal H.: *C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis*. Indian J Clint Biochem. 2011, 26(3), 309–311.
50. Jiang S., Hinchliffe T.E., Wu T.: *Biomarkers of an autoimmune skin diseae-psoriasis*. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015, 13(4), 224–233.
51. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E., Aphale A., Sigmarsdottir A.A., Gunnarsson S.I. i wsp.: *Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation*. Br J Dermatol. 2008, 159(2), 342–350.
52. Johnston A., Xing X., Guzman A.M., Riblett M.B., Loyd C.M., Ward N.L. i wsp.: *IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression*. J Immunol. 2011, 186(4), 2613–2622.
53. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D,H., Yin Z.Q., Reingold L. i wsp.: *IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis*. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(1), 109–120.
54. Joshi A.A., Lerman J.B., Dey A.K., Sajia A.P., Belur A.D., Elnabawi Y.A. i wsp.: *Association between aortic vascilar inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis*. JAMA Cardiol. 2018, 3(10), 949–956.
55. Kalyoncuoglu M., Durmus G.: *Relationship between C-reactive protein-to-albumin ratio and the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction*. Coron Artery Dis. 2020, 31(2), 130–136.
56. Karadag A.S., Yavuz B., Ertugrul D.T., Akin K.O., Yalcin A.A., Deveci O.S. i wsp.: *Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis*. Int J Dermatol. 2010, 49(6), 642–646.
57. Khunger N., Gupta D., Ramesh V.: *Is psoriasis a new cutaneous marjer for metabolic syndrome? A study in Indian patients*. Indian J Dermatol. 2013, 58(4), 313–314.
58. Ko H.C., Jwa S.W., Song M., Kim M.B., Kwon K.S.: *Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study*. J Dermatol. 2010, 37(10), 894–899.
59. Kobayashi S.D., DeLeo F.R.: *Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach*. Wilwy Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2009, 1(3), 309–333.
60. Kocatürk M., Kocatürk Ö.: *Assessment of relationship between C-reactive protein to albumin ratio and 90-day mortality in patients with acute ischaemic atroke*. Neurol Neurochir Pol. 2019, 53(3), 205–211.
61. Kozłowska D., Harasim-Symbor E., Myśliwiec H., Milewska A.J., Chabowski A., Flisiak I.: *Lipid profile disturbances may predispose psoriatic patients to liver dysfunction*. Postepy Dermatol Alergol. 2021, 38(2), 310–318.
62. Kupetsky E.A., Mathers A.R., Ferris L.K.: *Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis*. Cytokine. 2013, 61(3), 704–712.
63. Lande R., Botti E., Jandus C., Dojcinovic D., Fanelli G., Conrad C. i wsp.: *The*

antimicrobial peptide LL-37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat Commun. 2014, 5, 5621. doi: 10.1038/ncomms6621.

64. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B. i wsp.: *Plasmacytoid dendritic clls sense self--DNA coupled with antimicrobial peptide*. Nature. 2007, 449(162), 564–569.
65. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E.: *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol. 2017, 49, 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
66. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.: *Pathogenesis and therapy of psoriasis*. Nature. 2007, 445(7130), 866–873.
67. Lowes M.A., Suárez-Farinas M., Krueger J.G.: *Immunology of psoriasis*. Annu Rev Immunol. 2014, 32, 227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
68. Ma K., Yang L., Shen R., Kong B., Chen W., Liang J. i wsp.: *Th17 cells regulate the production of CXCL1 in breast cancer*. Int Immunopharmacol. 2018, 56, 320–329. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.026.
69. Mallon E., Bunce M., Savoie H., Rowe A., Newson R., Gotch F. i wsp.: *HLA-C and guttate psoriasis*. Br J Dermatol. 2000, 143(6), 1177–1182.
70. Morizane S., Gallo R.L.: *Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis*. J Dermatol. 2012, 93(3), 225–230.
71. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B., Kotol P.F., Murakami M., Aoyama Y. i wsp.: *Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands*. J Invest Dermatol. 2012, 132(1), 135–143.
72. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N.V.C., Jenisch S. i wsp.: *Sequence and haplotype analysis suport HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene*. Am J Hum Genet. 2006, 78(5), 827–851.
73. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O. i wsp.: *Plasmacytoid predendritic cells iniciate psoriasis through interferon – alpha production*. J Exp Med. 2005, 202(1), 135–143.
74. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J.: *Psoriasis*. N Engl J Med. 2009, 361(5), 496–509.
75. Niknezhad N., Haghighatkhah H.R., Zargari O., Ghalamkarpour F., Younespour S., Niknejad N. i wsp.: *High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in detecting subclinical atherosclerosis in psoriasis*. Dermatol Ther. 2020, 33(4): e13628. doi: 10.1111/dth.13628.
76. Okan G., Baki A.M., Yorulmaz E., Dogru--Abbasoglu S., Vural P.: *Serum visfatin, fetoin-A, and pentraxin 3 levels in patients with psoriasis and their relations to disease severity*. J Clin Lab Anal. 2016, 30(4), 284–289.
77. Opipari A.W.Jr, Boguski M.S., Dixit V.M.: *The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein*. J Biol Chem. 1990, 265(25), 14705–14708.
78. Ortonne J., Chimenti S., Luger T., Puig L., Reid F., Trüeb R.M.: *Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009, 23(12), 1435–1444.
79. Paschoal R.S., Silva D.A., Cardili R.N., da Silva Souza C.: *Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk*

in psoriasiss patients: a cross-sectional study. An Bras Dermatol. 2018, 93(2), 222–228.

80. Penaloza H.F., van der Geest R., Ybe J.A., Standiford T.J., Lee J.S.: *Interleukin – 36 cytokines in infectious and non-infectious lung diseases*. Front Immunol. 2021, 12: 754702. doi: 10.3389/fimmu.2021.754702.
81. Puig L., Juliá A., Marsal S.: *The pathogenesis and genetics of psoriasis*. Actas Dermatosifiliogr. 2014, 105(6), 535–545.
82. Rendon A., Schäkel K.: *Psoriasis pathogenesis and treatment*. Int J Mol Sci. 2019, 20(6), 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
83. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F.: *The inflammatory response in mild and in severe psoriasis*. Br J Dermatol. 2004, 150(5), 917–928.
84. Rodriguez-Cerdeira C., Cordeiro-Rodriguez M., Carnero-Gregorio M., López--Barcenas A., Martinez-Herrera E., Fabbrocini G. i wsp.: *Biomarkers of inflammation in obesity-psoriatic patients*. Mediators Inflamm. 2019: 7353420. doi: 10.1155/2019/7353420.
85. Rodriguez M.S., Egana I., Lopiz-Otsoa F., Aillet F., Lopez-Mato M.P., Dorronroso A. i wsp.: *The RING ubiquitin Es RNF114 interacts with A20 and modulates NF-κB activity and T-cell activation*. Cell Death Dis. 2014, 5(8): e1399. doi: 10.1038/cddis.2014.366.
86. Sabry H.H., Sabry J.H., Daifalla A.E.H., Akl E.M., Hamed A.M., Torky A.A.A.: *Serum markers for asymptomatic atherosclerosis in Egyptian psoriatic patients: study controlled by Doppler estimation of carotid intima-media thickness*. Vasc Health Risk Manag. 2018, 14, 145–152. doi: 10.2147/VHRM.S164274.
87. Sagoo G.S., Tazi-Ahnini R., Barker J.W.N., Elder J.T., Nair R.P., Samuslsson L. i wsp.: *Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population*. J Invest Dermatol. 2004, 122(6), 1401–1405.
88. Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M.: *Interferon-α-conditioned human monocytes combine a Th1-orinting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12*. PLoS One. 2011, 6(2): e17364. doi: 10.1371/journal.pone.0017364.
89. Seneczko F.: *Łuszczyca i choroby współistniejące.* Część 1. *Systemowe choroby zapalne*. Dermatologia Praktyczna 2020, 4, 22–31.
90. Seneczko F.: *Łuszczyca i choroby współistniejące*. Część 2. *Choroby autoimmunologiczne*. Dermatologia Praktyczna 2021, 1, 4–15.
91. Seringec Akkececi N., Yildirim Cetin G., Gogebakan H., Acipayam C.: *The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis*. Med. Sci Monit. 201925, 1401–1409. doi: 10.12659/MSM.912495.
92. Serwin A.B., Wasowicz W., Chodynicka B.: *Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B*. Nutrition. 2006, 22(9), 860–864.
93. Silva R.L., Lopes A.H., Guimaraes R.M., Cunha T.M.: *CXCL1/CXCR2 signaling*

in pathological pain: Role in peripheral and central sensitization. Neurobiol Dis. 2017, 105, 109–116. doi: 10.1016/j.nbd.2017.06.001.

94. Sims J.E., Smith D.E.: *The IL-1 family: regulators of immunity*. Nat Rev Immunol. 2010, 10(2), 89–102.
95. Socha M., Kiciński P., Feldo M., Zubilewicz T., Pietrzak A.: *Assessment of selected angigenesis markers in the serum od middle-aged male patients with plaque psoriasis*. Dermatol Ther. 2021, 34(1): e14727. doi: 10.1111/dth.14727.
96. Steinman R.M., Banchereau J.: *Taking dendritic cells into medicine*. Nature. 2007, 449(7161), 419–426.
97. Strange A., Capon F., Spencer C.C.A., Knight J., Weale M.E., Allen M.H. i wsp.: *A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1*. Nat Genet. 2010, 42(11), 985–990.
98. Strober B., Teller C., Yamauchi P., Miller J.L., Hooper M., Yang Y.C. i wsp.: *Effect of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis*. Br J Dermatol. 2008, 159(2), 322–330.
99. Takemoto A., Cho O., Morohoshi Y., Sugita T., Muto M.: *Molekular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis*. J Dermatol. 2015, 42(2), 166–170.
100. Tamer F., Avci E.: *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*. Croat Med J. 2020, 61(4), 333–337.
101. Terui H., Asano M., Shimada-Omori R., Tsuchiyama K., Takahashi T., Nasu-Tamabuchi M. i wsp.: *Body mass index, AbA1c and serum C-reactive protein are predictors of secondary failure in infliksymab continuance for Japanese psoriasis patients: A hospital-based retrospective case-control study*. J Dermatol. 2021, 48(11), 1719–1723.
102. Tobin A.M., Hackett C.B., Rogers S., Collins P., Richards H.L., O'Shea D. i wsp.: *Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy*. Br J Dermatol. 2014, 171(2), 436–438.
103. Towne J.E., Renshaw B.R., Douangpanya J., Lipsky B.P., Shen M., Gabel C.A. i wsp.: *Interleukin-36 (IL-36) ligands require processong for full agonist (IL-36α, IL-36β, and IL-36γ) or antagonist (IL-36Ra) activity*. J Biol Chem. 2011, 286(49), 42594–42602.
104. Ucak S., Ekmekci T.R., Basat O., Koslu A., Altuntas Y.: *Comparison of various insulin sensitivity in psoriatic patients ant their relationship with type of psoriasis*. Eur Acad Dermatol Venereol. 2006, 20(5), 517–522.
105. Uysal S., Yilmaz F.M., Karatoprak K., Artüz F., Cumbul N.U.: *The levels of serum pentraxin 3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis*. Eur Rev Med. Pharmacol Sci. 2014, 18(22), 3453–3458.
106. Vandevoorde V., Haegeman G., Fiers W.: *TNF-mediated IL6 gene expression and cytotoxicity are co-inducible in TNF-resistant L929 cells*. FEBS Lett. 1992, 302(3), 235–238.

107. Vena G.A., Vestita M., Cassano N.: *Psoriasis and cardiovascular disease*. Dermatol Ther. 2010, 23(2), 144–151.
108. Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O.: *Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis*. Ann Theum Dis. 2013, 72 (Suppl 2), 104–110. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203037.
109. Wu Q., Cao F., Tao J., Li X., Zheng S.G., Pan H.F.: *Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases*. Autoimmun Rev. 2020, 19(12): 102584. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102584.
110. Yang B., Good D., Mosaiab T., Liu W., Ni G., Kaur J. i wsp.: *Significance of LL-37 on immunomodulation and disease outcome*. BioMed Research International. 2020, ID8349712. doi. org/10.1155/2020/8349712.
111. Yanusbaeva M., Valiev R., Bilalov F., Sultanova Z., Sharipova L., Yunusbayev B.: *Psoriasis patients deminstrate HLA-Cw*06:02 allele dosage-dependent T cell proliferation when treated with hair follicle-derived keratin 17 protein*. Sci Rep. 2018, 8(1): 6098. doi: 10.1038/s41598-018-24491-z.

Łuszczyca kostkowa uogólniona

1. Adam B., Calikoglu E.: *Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease*. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2004, 18(3), 318–320.
2. Augey F., Renaudier P., Nicolas J.F.: *Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey*. Eur J Dermatol. 2006, 16(6), 669–673.
3. Choon S.E., Navarini A.A., Pinter A.: *Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis*. Am J Clin Dermatol. 2022, 23(Suppl 1), 21–29. doi: 10.1007/s40257-021-00654-z.
4. Clyne B., Olshaker J.S.: *The C-reactive protein*. J Emerg Med. 1999, 17(6), 1019–1025.
5. Gooderham M.J., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.G.: *An update on generalized pustular psoriasis*. Expert Rev Clin Immunol. 2019, 15(9), 907–919.
6. Hussain S., Berki D.M., Choon S.E., Burden A.D., Allen M.H., Arostegui J.I. i wsp.: *IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis*. J Allergy Clin Immunol. 2015, 135(4), 1067–1070. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.043.
7. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D,H., Yin Z.Q., Reingold L. i wsp.: *IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis*. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(1), 109–120.
8. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D.O., Duan S., Helms C.A., Nair R.P. i wsp.: *Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis*. Am J Hum Genet. 2012, 90(5), 796–808.
9. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D.O., Pierson K.C., Yang C.F., Joyce C.E. i wsp.: *PSORS2 is due to mutations in CARD14*. Am J Hum Genet. 2012, 90(5), 784–795.
10. Kim H.A., Jeon J.Y., An J.M., Koh B.R., Suh C.H.: *C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and*

procalcitonin. J Rheumatol. 2012, 39(4), 728–734.

11. Körber A., Mössner R., Renner R., Sticht H., Wilsman-Theis D., Schulz P. i wsp.: *Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis*. J Invest Dermatol. 2013, 133(11), 2634–2637.
12. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E.: *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol. 2017, 49, 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
13. Limper M., de Kruif M.D., Duits A.J., Brandjes D.P.M., van Corp E.C.M.: *The diagnostic role of procalcitonin and other biomerkers in discriminating infectious from non-infectious fever*. J Infect. 2010, 60(6), 409–416.
14. Marrakchi S., Guigue P., Renshaw B.R., Puel A., Pei X.Y., Fraitag S. i wsp.: *Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis*. N Engl J Med. 2011, 365(7), 620–628.
15. Navarini A.A., Burden A.D., Capon F., Mrowietz U., Puig L., Köks S. i wsp.: *European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(11), 1792–1799.
16. Oksuz L., Somer A., Salman N., Erk O., Gurler N.: *Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia*. Braz J Microbiol. 2015, 45(4), 1415–1421.
17. Onoufriadis A., Simpson M.A., Pink A.E., Di Meglio P., Smith C.H., Pullabhatla V. i wsp.: *Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis*. Am J Hum Genet. 2011, 89(3), 432–437.
18. Pradhan S., Ghimire A., Bhattarai B., Khanal B., Pokharel K., Lamsal M. i wsp.: *The role od C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal*. Indian J Crit Care Med. 2016, 20(7), 417–420.
19. Qu J., Liu X.L.Y., Wang X.: *Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients*. Indian J Med. /Res. 2015, 141(3), 315–321.
20. Rendon A., Schäkel K.: *Psoriasis pathogenesis and treatment*. Int J Mol Sci. 2019, 20(6), 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
21. Setta-Kaffetzi N., Simpson M.A., Navarini A.A., Patel V.M., Lu H.C., Allen M.H. i wsp.: *AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking*. Am J Hum Genet. 2014, 94(5), 790–797.
22. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H.: *Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis*. Clin Exp Rheumatol. 2015, 33(2), 166–173.
23. Sugiura K., Takemoto A., Yamaguchi M., Takahashi H., Shoda Y., Mitsuma T. i wsp.: *The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris os caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*. J Invest Dermatol. 2013, 133(11), 2514–2521.

24. Teng X., Wang Y., Lin N., Sun M., Wu J.: *Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients*. Clin Rheumatol. 2016, 35(3), 667–671.
25. Umezawa Y., Ozawa A., Kawasima T., Shimizu H., Terui T., Tagami H. i wsp.: *Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity*. Arch Dermatol Res. 2003, 295(Suppl 1), 543–554.
26. Wang S., Xie Z., Shen Z.: *Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis*. An Bras Dermatol. 2019, 94(5), 542–548.
27. Wilsmann-Theis D., Schnell L.M., Ralser-Isselstein V., Bieber T., Schön M.P., Hüffmeier U. i wsp.: *Successful treatment with interleukin-17A antagonist of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations*. J Dermatol. 2018, 45(7), 850–854.
28. Yilmaz S.B., Cicek N., Coskun M., Yegin O., Alpsoy E.: *Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis*. Arch Dermatol Res. 2012, 304(6), 465–469.
29. Yu J., Xu B., Huang Y., Zhao J., Wang S., Wang H. i wsp.: *Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus*. Mod Rheumatol. 2014, 24(3), 457–463.
30. Zelickson B.D., Muller S.A.: *Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases*. Arch Dermatol. 1991, 127(9), 1339–1345.

Łuszczycowe zapalenie stawów

1. Ahmed Q., Chung-Park M., Mustafa K., Khan M.A.: *Psoriatic spondylosrthropathy with secondary amyloidosis.* J Rheumatol. 1996, 23(6), 1107–1110.
2. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.: *The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Nutr Diabetes. 2012, 2(12): e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26.
3. Atanasowa P., Dimitrova D., Milkov V.: *A patient with psoriatic arthritis and secondary amyloidosis*. Vutr Boles. 1989, 28(6), 79–82.
4. Atzeni F., Turiel M., Hollan I., Meroni P., Sitia S., Tomasoni L. i wsp.: *Usefulness of cardiovascular biomarkers and cardiac omaging in systemic rheumatic diseases*. Autoimmun Rev. 2010, 9(12), 845–848.
5. Ayan G., Solmaz D., Bakirci S., Tinazzi I., Omma A., Kucuksahin O. i wsp.: *Large joint and lower extremity invelvement have higher impact on disease outcomes in oligoarticular psoriatic arthritis*. Int J Rheum Dis. 2020, 23(8), 1094–1099.
6. Barnas J.L., Ritchlin C.T.: *Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis.* Rheum Dis Clin Borth Am. 2015, 41(4), 643–663.
7. Bergis M., Dega H., Planquois V., Benichou O., Dubertret L.: *Amyloidosis complicating psoriatic arthritis*. Ann Dermatol Venereol. 2003, 130(11), 1039–1042.
8. Beygi S., Lajevardi V., Abedini R.: *C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014, 28(6), 700–711.

9. Borst C., Alasti F., Smolen J.S., Aletaha D.: *Role of clinical and biochemical inflammation in structural progression of patients with psoriatic arthritis*. RMD Open. 2021, 7(3): e002038. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002038.
10. Boutet M.A., Narviani A., Afflitto G.G., Pitzalis C.: *Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints*. Int J Mol Sci. 2018, 19(2), 530. doi: 10.3390/ijms19020530.
11. Brodov Y., Behar S., Goldenberg I., Boyko V., Chouragui P.: *Usefulness of combining serum uric acid and C-reactive protein for risk stratification of patients with coronary artery disease (bezafibrate infarction prevention [BIP] study)*. Am J Cardiol. 2009, 104(2), 194–198.
12. Chen J., Yuan F., Fan X., Wang Y.: *Psoriatic arthritis: A systematic review of non-HLA genetic studies and important signaling pathway*. Int J Rheum Dis. 2020, 23(10), 1288–1296.
13. Chimenti M.S., Caso F., Alivernini S., De Martino E., Costa L., Tolusso B. i wsp.: *Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role autoimmunity in systemic psoriatic disease*. Autoimmun Rev. 2019, 18(6), 565–575.
14. Chimenti M.S., Triggianese P., Nuccetelli M., Terracciano C., Crisanti A., Guarino M.D. i wsp.: *Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis*. Autoimmun Rev. 2015, 14(12), 1142–1146.
15. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C. i wsp.: *Autoantibodies in inflammatory arthritis*. Autoimmun Rev. 2016, 15(7), 673–683.
16. Coutts M., Soriano R., Naidoo R., Torfi H.: *Umbilical cord blood stem cell treatment for a patient with psoriatic arthritis*. World J Stem Cells. 2017, 9(12), 235–240.
17. Dattola A., Balato A., Megna M., Gisondi P., Girolomoni G., De Simone C. i wsp.: *Certolizumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a real world multicentre Italian study*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(12), 2839–2845.
18. Deyab G., Hokstad I., Whist J.E., Smăstuen M.C., Agewall S., Lyberg T. i wsp.: *Anti-rheumatic treatment is not associated with reduction of pentraxin 3 in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis*. PLoS One. 2017, 12(2): e0169830. doi: 10.1371/journal.pone.0169830.
19. Diani M., Cassiano F., Marongiu L., Longhi M., Altomare A., Pigatto P.D. i wsp.: *Increased frequency of activated CD8+ T cell affectors in patients with psoriatic arthritis*. Sci Rep. 2019, 9(1), 10870. doi: 10.1038/s41598-019-47310-5.
20. Dolcino M., Lunardi C., Ottria A., Tinazzi E., Patuzzo G., Puccetti A.: *Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis*. PLoS One. 2014, 9(12): e115424. doi: 10.1371/journal.pone.0115424.
21. Emmungil H., Ilgen U., Direskeneli R.H.: *Autoimmunity in psoriatic arthritis: pathophysiological and clinical aspects*. Turk J Med. Sci. 2021, 51(4), 1601–1614.

22. Gillmore J.D., Hawkins P.N., Pepys M.B.: *Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments*. Br J Dermatol. 1997, 99(2), 245–256.
23. Gladman D.D., Mease P.J., Choy E.H.S., Ritchlin C.T., Perdok R.J., Sasso E.H.: *Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT*. Arthritis Res Ther. 2010, 12(3), R113. doi: 10.1186/ar3049.
24. Gottlieb A.B., Mease P.J., Jackson J.M., Eisen D., Xia H.A., Asare C. i wsp.: *Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices*. J Dermatol Treat. 2006, 17(5), 279–287.
25. Green A., Shaddick G., Charlton R., Snowball J., Nightigalle A., Smith C. i wsp.: *Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis*. Br J Dermatol. 2020, 182(3), 714–720.
26. Haroon M., Gallaghar P., Ahmad M., FitzGerald O.: *Elevated CRP even at the first visit to a rheumatologist is associated with long-term poor outcomes in patients with psoriatic arthitis*. Clin Rheumatol. 2020, 39(10), 2951–2961.
27. Hawkins P.N., Lavender J.P., Pepys M.B.: *Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component*. N Engl J Med. 1990, 323(8), 508–513.
28. Helliwell P.S., Deoghar A., Gottlieb A.B., Boehncke W.H., Xu X.L., Xu S. i wsp.: *Composite measures of disease activity in psoriatic arthritis: Comparative instrument performance based on the efficacy of guselkumab in an interventional phase II trial*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020, 72(11), 1579–1588.
29. Hollan I., Bottazzi B., Cuccovillo I., Førre Ø.T., Mikkelsen K., Saatvedt K. i wsp.: *Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomerker, in patients with inflammatory rheumatic disease*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010, 62(3), 378–385.
30. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B., Bowes J., Giardina E., Korendowych E. i wsp.: *Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriasis arthritis and psoriasis*. Nat Genet. 2010, 42(11), 996–999.
31. Isha, Jain V.K., Lal H.: *C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis*. Indian J Clin Biochem. 2011, 26(3), 309–311.
32. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
33. Jiang S., Hinchliffe T.E., Wu T.: *Biomarkers of an autoimmune skin diseae-psoriasis*. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015, 13(4), 224–233.
34. Korkus D., Gazitt T., Cohen A.D., Feldhamer I., Lavi I., Haddad A. i wsp.: *Increased prevalence of systemic lupus erythematosus comorbidity in patients with psoriatic arthritis: A population-based case-control study*. J Rheumatol. 2021, 48(2), 207–213.
35. Kumari B., Kumar P., Chaudhary R.K.P.: *Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies and C-reactive protein in common autoimmune skin diseases with*

and without athritis. J Clin Diagn Res. 2017, 11(7), BC06-BC08. doi: 10.7860/JCDR/2017/27234.10176.
36. Kunes P., Holubcova Z., Kolackova M., Krejsek J.: *Pentraxin 3 (PTX3): an endogenous modulator of the inflammatory response*. Mediators Inflamm. 2012:920517. doi: 10.1155/2012/920517.
37. Laborde C.M., Larzabal L., González-Cantero A., Castro-Santos P., Diaz-Pena R.: *Advances of genomic medicine in psoriatic arthritis*. J Pers Med. 2022, 12(1), 35. doi: 10.3390/jpm12010035.
38. Lam S.H., So H., Cheng I.T., Li E.K., Wong P., Li T.K. i wsp.: *Association of C-reactive protein and non-steroid anti-inflammatory drugs with cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis: a time-dependent Cox regression analysis*. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021, 13, 1759720X211027712. doi: 10.1177/1759720X211027712.
39. Libby P.: *Infammation in atherosclerosis*. Nature. 2002, 420(6917), 868–874.
40. Lindqvist U., Rudsander A., Boström A., Nilsson B., Michaëlsson G.: *IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2002, 41(1), 31–37.
41. Matuszewska A., Madej M., Wiland P.: *Markery immunologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów*. Postepy Hig Med. Dosw (online). 2016, 70, 251–257.
42. Mease P.J., McInnes I.B., Strand V., FitzGerald O., Ahmad H.A., Elbez Y. i wsp.: *Poor prognostic factors in predicting abatacept response in a phase III randomized controlled trial in psoriatic arthritis*. Rheumatol Int. 2020, 40(7), 1021–1028.
43. Mensah K.A., Schwarz E.M., Ritchlin C.T.: *Altered bone remodeling in psoriatic arthritis*. Curr Rheumatol Rep. 2008, 10(4), 311–317.
44. Mpofu S., Teh L.S., Smith P.J., Moots R.J., Hawkins P.N.: *Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloathropathy*. Rheumatology (Oxfors). 2003, 42(2), 362–366.
45. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N.V.C., Jenisch S. i wsp.: *Sequence and haplotype analysis suport HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene*. Am J Hum Genet. 2006, 78(5), 827–851.
46. Nisihara R., Skare T.L., Zeni J.O., Rasera H., Lidani K., Messias-Reason I.: *Plasma levels of pentraxin 3 in patients with spondyloarthritis*. Biomarkers. 2018, 23(1), 14–17.
47. Ogdie A., Coates L.C., Mease P.: *Measuring outcomes in psoriatic arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020, 72(Suppl 10), 82–109.
48. Ogdie A., Tillet W., Booth N., Howell O., Schubert A., Peterson S. i wsp.: *Usage of C-reactive protein testing in the diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis (PsA): Results from a real-world survey in the USA and Europe*. Rheumatol Ther. 2022, 9(1), 285–293.
49. Ogdie A., Weiss P.: *The epidemiology of psoriatic arthritis*. Rheum Dis Clin North Am. 2015, 41(4), 545–568.
50. Orbai A.M., de Wit M., Mease P., Shea J.A., Gossec L., Leung Y.Y. i wsp.: *International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials*. Ann Rheum Dis. 2017, 76(4), 673–680.

51. O'Rielly D.D., Rahman P.: *Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis*. Nat Rev Rheumatol. 2011, 7(12), 718–732.
52. Pakchotanon R., Ye J.Y., Cook R.J., Chandran V., Gladman D.D.: *Liver abnormalities in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol. 2020, 47(6), 847–853.
53. Pope J.E., Choy E.H.: *C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities*. Semin Arthritis Rheum. 2021, 51(1), 219–229.
54. Puig L., Juliá A., Marsal S.: *The pthogenesis and genetics of psoriasis*. Actas Dermosifiliogr. 2014, 105(6), 535–545.
55. Pukšić S., Bolton-King P., Sexton J., Michelsen B., Kvien T.K., Hammer H.B.: *DAPSA and ultrasound show different perspectives of psoriatic arthritis disease activity: results from a 12-month longitudinal observational study in patients starting treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs*. RMD Open. 2018, 4(2): e000765. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000765.
56. Puszczewicz M., Iwaszkiewicz C.: *Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis*. Arch Med. Sci. 2011, 7(2), 189–194.
57. Ramonda R., Modesti V., Ortolan A., Scanu A., Bassi N., Oliviero F. i wsp.: *Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools*. Exp Biol Med. (Maywood). 2013, 238(12), 1431–1436.
58. Rendon A., Schäkel K.: *Psoriasis pathogenesis and treatment*. Int J Mol Sci. 2019, 20(6), 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
59. Ridker P.M.: *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation. 2003, 107(3), 363–369.
60. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D.: *Psoriatic arthritis*. N Engl J Med. 2017, 376(10), 957–970.
61. Rodriguez-Muguruza S., Martinez-Morillo M., Holdago S., Saenz-Sarda X., Mateo L., Tena X. i wsp.: *Amyloidosis complicating spondyloarthropaties: Study of 15 cases*. Med. Clin (Barc). 2015, 145(8), 327–331.
62. Rolph M.S., Zimmer S., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A., Hansson G.K.: *Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atheroslerosis plaques*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002, 22(5): e10-4. doi: 10.1161/01.atv.0000015595.95497.2f.
63. Rombach I., Tucker L., Tillett W., Jadon D., Watson M., Francis A. i wsp.: *Clinical effectivenes of symptomatic therapy compared with standard step-up care for the treatment of low-impact psoriatic oligoathritis: the two-arm parallel group randomised POISE feasibility study*. Ther Adv Musculoskeletal Dis. 2022, 13: 1759720X211057668. doi: 10.1177/1759720X211057668.
64. Ryan J.G., Dorman A.M., O'Connell P.G.: *AA amyloidosis in psoriatic arthritis*. Ir J Med. Sci. 2006, 175(2), 81–82.
65. Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S.: *Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score*. Ann Rheum Dis. 2016, 75(5), 811–818.
66. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M.: *C-reactive protein and the risk of developing*

hypertension. JAMA. 2003, 290(22), 2945–2951.

67. Siebert S., Sweet K., Dasgupta B., Campbell K., Mcinnes I.B., Loza M.J.: *Responsiveness of serum C-reactive protein, interleukin-17A, and interleukin-17F levels to ustekinumab in psoriatic arthritis: Lessons from two phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials*. Arthritis Rheumatol. 2019, 71(10), 1660–1669.
68. Simon D., Kampylafka E., Huebner A.J.: *Novel molecular mechanisms in the pathophysiology of psoriatic arthritis*. Z Rheumatol. 2018, 77(9), 776–782.
69. Stoll M.L., Zurakowski D., Nigrovic L.E., Nichols D.P., Sundel R.P., Nigrovic P.A.: *Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations*. Arthritis Rheum. 2006, 54(11), 3564–3572.
70. Stuart P.E., Nair R.P., Tsoi L.C., Tejasvi T., Das S., Kang H.M. i wsp.: *Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture*. Am J Hum Genet. 2015, 97(6), 816–836.
71. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T., Koyama Y., Kitahara T., Sasaki T. i wsp.: *Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicys adverse clinical outcomes in patients with heart failure*. Am Heart J. 2008, 155(1), 75–81.
72. Tamer F., Avci E.: *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*. Croat Med J. 2020, 61(4), 333–337.
73. Tassiulas I., Duncan S.R., Centola M., Theofilopoulos A.N., Boumpas D.T.: *Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis*. Hum Immunol. 1999, 60(6), 479–491.
74. Umezawa Y.: *Psoriasis Arthritis*. J Dermatol. 2021, 48(6), 741–749.
75. van der Heijde D., Gladman D.D., FitzGerald O., Kavanaugh A., Graham D., Wang C. i wsp.: *Radigraphic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis treated with tofacitinib or adalimumab*. J Rheumatol. 2019, 46(9), 1089–1096.
76. Veale D.J., Ritchlin C., FotzGerald O.: *Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2005, 64(Suppl 2), 26–9. doi: 10.1136/ard.2004.031740.
77. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B.: *Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults*. JAMA. 1999, 282(22), 2131–2135.
78. Wang Y., Ding L., Chen J., Zhang L., Tang M., Liu Z. i wsp.: *Risk factors for progression from subclinical to clinical phase of psoriatic arthritis: A case-control study*. Theumatol Ther. 2021, 8(1), 585–597.
79. Wu J.J., Rowan C.G., Bebchuk J.D., Anthony M.S.: *Association between tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) therapy and changes in C-reactive protein (CRP), blood pressure, and alaninę aminotransferase (ALT) among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis*. J Am Acad Dermatol. 2015, 72(5), 917–919.

80. Yamada Y., Inui K., Okano T., Mandai K., Mamoto K., Koike T. i wsp.: *Ultrasound assessment, unlike clinical assessment, reflects enthesitis in patients with psoriatic arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2021, 39(1), 139–145.

81. Zohar A., Cohen A.D., Bitterman H., Feldhamer I., Greenber-Dotan S., Lavi I. i wsp.: *Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis*. Clin Rheumatol. 2016, 35(11), 2679–2684.

7. Autoimmunologiczne pęcherzowe choroby skóry

Autoimmunologiczne pęcherzowe choroby skóry stanowią grupę heterogennych patologii skóry i błony śluzowej. Generalnie choroby te są wiązane z autoprzeciwciałami IgG lub IgA przeciwko odrębnym cząsteczkom adhezyjnym skóry. Wymienione przeciwciała indukują utratę łączności między komórkami naskórka i skóry, co skutkuje powstawaniem pęcherzy wraz z rozległymi nadżerkami.

GRUPA PĘCHERZYCY

Grupę pęcherzycy (*pemphigus*) stanowią rzadkie, potencjalnie wyniszczające autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry i błon śluzowych. Istotę patogenetyczną wymienionych chorób stanowi wytwarzanie autoprzeciwciał IgG przeciwko desmosomalnym cząsteczkom adhezyjnym na powierzchni keratynocytów, co skutkuje powstawaniem śródnaskórkowych pęcherzy i nadżerek. Jakkolwiek w rzadkich przypadkach pęcherzyce występują sporadycznie, generalnie są to choroby wielogenowe. Wśród czynników ryzyka zidentyfikowano niektóre allele HLA (Tabela 7.1). Poszczególne postacie kliniczne choroby wykazują związki z określonymi czynnikami genetycznymi. W obrębie pęcherzycy wyróżnia się trzy główne podtypy: pęcherzycę zwykłą, pęcherzycę liściastą i pęcherzycę paraneoplastyczą (Tabela 7.2).

Pęcherzyca zwykła

Pęcherzyca zwykła (PVs) jest głównym wariantem klinicznym pęcherzycy; częstość występowania choroby szacuje się na 0,1–0,5/100 000, bez istotnych różnic w odniesieniu do płci. Natomiast częstość występowania PVs wykazuje zależność od szerokości geograficznej – od 0,5 przypadku na milion w populacji Niemiec do 8 przypadków na milion w populacji Grecji. Choroba najczęściej występuje u osób między czwartą a szóstą dekadą życia, rzadziej u dzieci i osób starszych. Wśród czynników usposabiających do rozwoju PVs wymienia się czynniki środowiskowe, w tym środki chemiczne, posiadające w swoich cząsteczkach aktywne grupy tiolowe niektóre leki i produkty spożywcze (czosnek, cebula, por), infekcje, nowotwory oraz określone allele ludzkiego antygenu leukocytów.

Podłoże genetyczne. PV wykazuje ścisłe powiązanie immunogenetyczne z niektórymi allelami HLA klasy II, głównie takimi jak HLA-DRB1*0402 i HLA-DQB1*0503.

Aspekty patofizjologiczne i kliniczne. Powiązanie PV z HLA ma kluczowe znaczenie dla prezentacji immunodominujących peptydów autoreaktywnym limfocytom pomocniczym

Tabela 7.1. Pęcherzyca i czynniki genetyczne

Postać kliniczna pęcherzycy	Czynniki genetyczne – allele HLA	Uwagi
pęcherzyca zwykła	HLA-DRB1*0402	związek silny z dominacją u Żydów aszkenazyjskich
	HLA-DRB1*1401	występowanie powszechne u chorych pochodzenia europejskiego i azjatyckiego
	HLA-DRB1*1404	występowanie powszechne u chorych pochodzenia europejskiego i azjatyckiego
	HLA-DQB1*0503	występowanie powszechne u chorych pochodzenia europejskiego i azjatyckiego
	HLA-DRB1*03	częstość występowania mniejsza
	HLA-DRB1*07	częstość występowania mniejsza
	HLA-DRB1*15	częstość występowania mniejsza
	HLA-E*0103X	powiązany z pęcherzycą zwykłą nieklasyczny allel klasy IB
pęcherzyca liściasta	HLA-DRB1*04	związek z nieendemiczną pęcherzycą liściastą
	HLA-DRB1*14	związek z nieendemiczną pęcherzycą liściastą
	HLA-DRB1*1402	silna korelacja z fogo selvagem
	HLA-DRB1*0404	silna korelacja z fogo selvagem
pęcherzyca paraneoplastyczna	HLA-DRB1*03	silna podatność u francuskich chorych rasy kaukaskiej
	HLA-Cw14	częste występowanie u chorych pochodzenia chińskiego

T CD4+. Następuje autoagresywna interakcja limfocytów T – B, w której wyniku dochodzi do indukcji patogennych autoprzeciwciał IgG powodujących utratę adhezji komórek naskórka. Poza regulacją ekspresji autoprzeciwciał status HLA w PVs jest także istotnym czynnikiem stresu oksydacyjnego.

Głównym mechanizmem patogenetycznym PV jest autoimmunizacja prowadząca do utraty adhezji międzykomórkowej keratynocytów naskórka, indukowanej przez autoprzeciwciała IgG skierowane preferencyjnie przeciwko desmosomalnym białkom adhezyjnym – desmogleinie 1 (Dsg1) oraz przede wszystkim desmogleinie 3 (Dsg3), wchodzącym w skład rodziny katheryn – cząsteczek adhezyjnych komórka-komórka; ektodomeny białek adhezyjnych są krytyczne dla transinterakcji oraz funkcji sygnalizacyjnej cząstek adhezyjnych. W wyniku dochodzi do akantolizy (utraty łączności komórek) w obrębie naskórka i błon śluzowych jamy ustnej. Stężenie wymienionych autoprzeciwciał koreluje z aktywnością choroby.

Tabela 7.2. Klasyfikacja pęcherzycy

Postaci pęcherzycy	Typy pęcherzycy	Autoprzeciwciała	Charakterystyka kliniczna	Warianty pęcherzycy
pęcherzyca zwykła (spowodowana humoralną odpowiedzią autoimmunologiczną)	typ z dominacją błony śluzowej	IgG przeciwko desmogleinie 3	pęcherze w głębokich warstwach błony śluzowej jamy ustnej, zajęcie skóry ograniczone	pęcherzyca bujająca (brodawkowaty rozrost naskórka)
	typ śluzówkowo- skórny	błony śluzowe: IgG przeciwko desmogleinie 3 skóra: IgG przeciwko desmogleinie 1	pęcherze w głębokich warstwach błony śluzowej jamy ustnej oraz naskórka	pęcherzyca indukowana lekami (przypomina pęcherzycę zwykłą z możliwością zajęcia jamy ustnej, liściastą lub rumieniowatą)
	typ skórny	IgG przeciwko desmogleinie 1 oraz słabo patogenne przeciwko desmogleinie 3	wyłącznie zajęcie skóry: pęcherze w głębokich warstwach naskórka	pęcherzyca opryszczkowata (połączone cechy opryszczkowatego zapalenia skóry i pęcherzycy zwykłej)
pęcherzyca liściasta (spowodowana humoralną odpowiedzią autoimmunologiczną)		IgG przeciwko desmogleinie 1	pęcherze w powierzchownych warstwach naskórka, brak widocznego zajęcia błony śluzowej	1) pęcherzyca rumieniowata (zmiany miejscowe – głównie twarz górna część klatki piersiowej i plecy); 2) fogo selvagem – forma endemiczna na obszarach wiejskich Brazylii
pęcherzyca paraneoplastyczna (spowodowana zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedzią autoimmunologiczną)		1) IgG przeciwko desmogleinie 3 i/lub desmogleinie 1; 2) możliwe autoprzeciwciała IgG przeciwko białku α2-makroglobulinopodobemu 1 (inhibitor proteazy) oraz niektórym białkom cytoplazmatycznym z rodziny plakin (epiplakina, plektyna, desmoplakina I, desmoplakina II, envoplakina, periplakina i dystonina)	zapalenie skóry (wakuolizacja komórek podstawnych, apoptoza keratynocytów; dyskeratoza (nieprawidłowe rogowacenie komórek; zapalenie w obrębie granicy połączenia skórno-naskórkowego lub ciężka reakcja liszajowata jamy ustnej w wyniku aktywności samoregulujących limfocytów T	

Powiązanie klinicznie aktywnej pęcherzycy z autoprzeciwciałami podklas IgG4 oraz IgE świadczy o krytycznej roli limfocytów T pomocniczych 2 (Th2) jako regulatorów immunologicznej patogenezy pęcherzycy. Aktywność pęcherzycy jest związana z poziomami autoprzeciwciał anty-Dsg1 i Anty-Dsg3, których obniżenie koreluje z odpowiedzią kliniczną na kortykosteroidy wraz z terapią adjuwantową rytuksymabem. Większość funkcji immunologicznych IgG jest możliwa dzięki pośrednictwu białek i receptorów wyrażanych przez wyspecjalizowane podzbiory komórek, wiążące się z fragmentem krystalizującym (Fc) regionu IgG. Spośród szerokiej rodziny receptorów Fc gamma (*Fc gamma receptors* – FcyR), obejmującej klasyczne receptory powierzchniowe związane z błoną, a także atypowe receptory wewnątrzkomórkowe oraz glikoproteiny cytoplazmatyczne, jednym z głównych receptorów atypowych ujawniających znaczenie w biologii pęcherzycy oraz jej leczeniu jest noworodkowy receptor Fc (*neonatal Fc receptor* – FcRn), który wywiera bezpośredni wpływ na IgG; działa jako wewnątrzkomórkowy receptor chroniący IgG przed katabolizmem, jest odpowiedzialny za utrzymywanie IgG i albuminy w krążeniu, a także dwukierunkowy transport obydwu ligandów przez spolaryzowane bariery komórkowe. FcRn, jako białko kodowane przez gen *FCGRT*, o budowie podobnej do cząsteczki MHC klasy I, występuje w łożysku, przez które transportuje matczyną IgG do rozwijającego się płodu. Ekspresja receptora FcRn u noworodków jest regulowana w górę przez TNF-α i regulowana w dół przez IFN-γ. U osób dorosłych FcRn jest wyrażany w komórkach miąższowych i krwiotwórczych, w których wiąże IgG i albuminę, regulując ich dystrybucję. Poza tym FcRn reguluje stężenia IgG krążących, a także ich zdolność do odkładania się w tkankach lub indukowania wydzielania cytokin zapalnych, aktywacji limfocytów T oraz promocji limfocytów B wytwarzających przeciwciała.

Powszechnym objawem klinicznym PV są obnażające nadżerki pęcherze, a także dodatni objaw Nikolskiego.

U chorych z pęcherzycą zwykłą mogą współwystępować inne choroby związane z: 1) zaburzeniami immunologicznymi, takie jak toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia, choroba Basedowa; 2) infekcjami wirusowymi – głównie z herpeswirusami; 3) rozrostami nowotworowymi: grasiczak, chłoniak, rak, mięsak, w tym mięsak Kaposiego. Szczególny związek z nowotworem prezentuje pęcherzyca paranowotworowa (paraneoplastyczna), która charakteryzuje się odrębnymi cechami immunologicznymi, histologicznymi i klinicznymi.

Białko C-reaktywne

Stężenie CRP jest podwyższone u chorych z PVs, w przeciwieństwie do zdrowych osób z grupy kontrolnej.

Pentraksyna 3

PTX3 jest markerem stanu zapalnego miejscowego, swoistego w niektórych chorobach zapalnych. Podwyższone stężenie PTX3 w surowicy obserwowano także w chorobach autoimmunologicznych.

U chorych z pęcherzycą zwykłą, podobnie jak u chorych z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak SLE, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), stężenie PTX3 jest podwyższone. Poza SLE i RZS stężenie PTX3 wykazuje związek z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym stwardnieniem

rozsianym, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i twardziną układową.

Przyczynę wzrostu stężenia PTX3 u chorych z PV może stanowić miejscowy stan zapalny związany z akantolizą. PTX3, jako jeden z komponentów odporności humoralnej, wraz ze składowymi dopełniacza, odgrywa istotną rolę w usuwaniu komórek apoptotycznych oraz resztek komórek w miejscach uszkodzenia tkanki. Poza aktywacją wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych fosforylacji apoptoza odgrywa ważną rolę w PVs, a jej kluczowymi markerami są zmiany jądrowe oraz śmierć komórek w przebiegu akantolizy. Rzeczywisty mechanizm indukcji akantolizy nie jest jednak znany. W warunkach doświadczalnych sygnalizacja apoptozy może być indukowana przez IgG obecne w surowicy chorych z PVs, jak również przez białko transbłonowe typu II, będące cytokiną z rodziny TNF (ligand Fas), które jest w stanie wywołać najpierw akantozę, a następnie akantolizę. Akantoliza może jednak wystąpić także w warunkach braku apoptozy.

Jakkolwiek nie ma bezpośrednich dowodów, w patogenezie PV rozważa się udział czynników infekcyjnych. Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) wydziela toksynę epidermolityczną (eksfoliatywną), która wykazuje zdolność wiązania się z desmogleiną 1, co – podobnie jak autoprzeciwciała – prowadzi do utraty adhezji między komórkami naskórka i odgrywa rolę w aktywacji PV charakteryzującej się podwyższonym stężeniem PTX3. Poza tym do pozanaczyniowych miejsc uszkodzenia tkanek, również bakteryjnego, wędrują aktywowane krążące neutrofile, które mogą uwalniać PTX3 zmagazynowaną wewnątrz własnych komórek. W tym procesie są także wytwarzane cytokiny zapalne, szczególnie IL-1β oraz TNF-α, co stymuluje kolejną syntezę i uwalnianie PTX3. Synteza PTX3, odbywająca się w komórkach śródbłonka naczyniowego i komórkach mięśni gładkich, ale także w mieloidalnych komórkach dendrytycznych, jednojądrzastych makrofagach/fagocytach, fibroblastach, adipocytach, komórkach mezangialnych wzgórka jajnikowego, komórkach maziowych i chondrocytach, jest stymulowana przez różne cząsteczki zaangażowane w proces zapalny, zarówno miejscowy, jak i oddalony. PTX3 poza wiązaniem się z niektórymi ligandami, takimi jak składowa dopełniacza C1q, czynnik H fikolina-1, lektyna wiążąca mannozę, czynnik wzrostu fibroblastów 2, P-selektyna, białko macierzy TSG6, wiąże się także z otoczkową pałeczką zapalenia płuc (*Klebsiella pneumoniae*).

PTX3 w przeciwieństwie do CRP wykazuje wyższą swoistość, jako marker niektórych chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, w tym PV, co wynika z miejsc wytwarzania omawianych pentraksyn; CRP jest wyrażany wyłącznie przez komórki wątroby i ulega podwyższeniu w różnych chorobach ogólnoustrojowych, natomiast PTX3 jest wyrażana przez wiele komórek w odpowiedzi na miejscowy stan zapalny, chociaż może być również uwolniona w miejscach oddalonych od pierwotnej lokalizacji stanu zapalnego.

U chorych z PV PTX3 może też być użytecznym wskaźnikiem aktywności choroby jednak przy miernym znaczeniu diagnostycznym również dlatego, że omawiana pentraksyna nie jest markerem swoistym PVs; ujawnia się również w wielu innych chorobach, takich jak ostry zespół wieńcowy, niestabilna choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca,

choroby sercowo-naczyniowe i zapalenie tętnic Takayasu.

Pęcherzyca liściasta

Podobnie jak w przypadku pęcherzycy zwykłej, u podłoża pęcherzycy liściastej (*pemphigus foliaceus* – PF) leżą autoprzeciwciała IgG przeciwko kadherynom – desmogleinie 1 (głównie) i desmogleinie 3, co prowadzi do zaburzenia histopatologicznego, jakim jest utrata adhezji między karatynocytami naskórka, oraz akantolizy. Klinicznie PF charakteryzuje się występowaniem pęcherzy powierzchownych, bez widocznego zajęcia błony śluzowej.

Białko C-reaktywne

W badaniach na modelu zwierzęcym (psy) CRP jest użytecznym markerem stanu zapalnego w pęcherzycy liściastej. Podwyższone stężenie CRP w surowicy obserwowano u 60% chorych na pęcherzycę liściastą endemiczną typu fogo selvagem (dziki ogień).

Piśmiennictwo

Pęcherzyca zwykła

1. Assandri R., Monari M., Colombo A., Dossi A., Montanelli A.: *Pentraxin 3 plasma levels and disease activity in systemic lupus erythematosus*. Autoimmune Dis. 2015: 354014. doi: 10.1155/2015/354014.
2. Bertram F., Bröcker E.B., Zillikens D., Schmidt E.: *Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany*. J Dtsch Dermatol Ges. 2009, 7(5), 434–440.
3. Bhanusali D.G., Sachdev A., Rahmanian A., Gerlach J.A., Tong J.C., Seiffert-Sinha K. i wsp.: *HLA-E*0103X is associated with susceptibility to pemphigus vulgaris*. Exp Dermatol. 2013, 22(2), 108–112.
4. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D.: *Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases*. Mediators Inflamm. 2013: 725102. doi: 10.1155/2013/725102.
5. Blumberg L.J., Humphries J.E., Jones S.D., Pearve L.B., Holgate R., Hearn A. i wsp.: *Blocking FcRn in humans reduces circulating IgG levels and inhibits IgG immune complex-mediated immune responses*. Sci Adv. 2019, 5(12): eaax9586. doi: 10.1126/sciadv.aax9586.
6. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., Barbagallo M., Magrini E., Garlanda C. i wsp.: *The pentraxins PTX3 and SAP in innate immuny, regulation of inflammation and tissue remodeling*. J Hepatol. 2016, 64(6), 1416–1427.
7. Brenner S., Ruocco V., Wolf R., de Angelis E., Lombardi M.L.: *Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus Allium*. Dermatology. 1995, 190(3), 197–202.
8. Cieślik P., Hrycek A.: *Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications*. Autoimmunity. 2012, 45(2), 119–128.
9. Dagna L., Salvo F., Tiraboschi M., Bozzolo E.P., Franchini S., Doglioni C. i wsp.: *Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis*. Ann Intern Med. 2011, 155(7), 425–433.

10. Doni A., Garlanda C., Bottazzi B., Meri S., Garred P., Mantovani A.: *Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system*. Immunobiology. 2012, 217(11), 1122–1128.
11. Firan M., Bawdon R., Radu C., Ober R.J., Eaken D., Antohe F. i wsp.: *The MHC class I – related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of gamma-globulin in humans*. Int Immunol. 2001, 13(8), 993–1002.
12. Frusić-Zlotkin M., Raichenberg D., Wang X., David M., Michel B., Milner Y.: *Apoptosis mechanism in pemphigus autoimmunoglobulins-induced acantholysis--possible incolcement of the EGF receptor*. Autoimmunity. 2006, 39(7), 563–575.
13. Halil Yavuz I., Ozaydin Yavuz G.: *The role of pentraxin 3 in pemphigus vulgaris*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(4), 503–507. doi: 10.5114/ada.2019.81234.
14. Huang X.L., Zhang L., Duan Y., Wang Y.J., Wang J.: *Association of pentraxin 3 with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis*. Arch Med Res. 2016, 47(3), 223–231.
15. Inoue K., Sugiyama A., Reid P.C., Ito Y., Miyauchi K., Mukai S. i wsp.: *Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin 3 as a marker for unstable angina pectoris*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27(1), 161–167.
16. Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Aquarcioni C., Hebert V., Houivet E., Calbo S. i wsp.: *First-line rituximab combinet with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, nulticentre, paralel-group, open-label randomised trial*. Lancet. 2017, 389(10083), 2031–2040.
17. Kandil E., Egashira M., Miyoshi O., Niikawa N., Ishibashi T., Kasahara M.: *The human gene encoding the heavy chain of the major histocompatibility complex claass I-like Fc receptor (FCGRT) maps to 19q13.3*. Cytogenet Cell Genet. 1996, 73(1–2), 97–98.
18. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., Yamagami J., Zillikens D., Payne A.S. i wsp.: *Pemphigus*. Nat Rev Dis Primers. 2017, 3, 17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
19. Kneisel A., Hertl M.: *Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy*. J Dtsch Dermatol Ges. 2011, 9(11), 927–947.
20. Kotooka N., Inoue T., Aoki S., Anan M., Komoda H., Node K.: *Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure*. Int J Cardiol. 2008, 130(1), 19–22.
21. Latini R., Maggiori A.P., Peri G., Gonzini L., Lucci D., Mocarelli P. i wsp.: *Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction*. Circulation. 2004, 110(16), 2349–2354.
22. Lotti R., Marconi A., Pincelli C.: *Apoptosis pathways in the pathogenesis of pemphigus: targets for new therapies*. Curr Pharm Biotechnol. 2012, 13(10), 1877–1881.
23. Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B.: *Pentaxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3*. J Clin Immunol. 2008, 28(1), 1–13.
24. Michailidou E.Z., Belazi M.A., Markopoulos K., Tsatsos M.I., Mourellou O.N., Antoniades D.Z.: *Epidemiologic survey of*

pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. Int J Dermatol. 2007, 46(4), 356–361.

25. Pietkiewicz P., Gornowicz-Porowska J., Bartkiewicz P., Bowszyc-Dmochowska M., Dmochowski M.: *Reviewing putative industrial triggering in pemphigus: cluster of pemphigus in the area near the wastewater treatment plant*. Postepy Dermatol Alegol. 2017, 34(3), 185–191.
26. Pollmann R., Schmidt T., Eming R., Hertl M.: *Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches*. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 54(1), 1–25.
27. Pyzik M., Sand K.M.K., Hubbard J.J., Andersen J.T., Sandlie I., Blumberg R.S.: *The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer?* Front Immunol. 2019, 10, 1540. doi: 10.3389/fimmu.2019.01540.
28. Ruocco E., Wolf R., Ruocco V., Brunetti G., Romano F., Schiavo A.L.: *Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies*. Clin Dermatol. 2013, 31(4), 382–390.
29. Ruocco V., Brenner S., Lombardi M.L.: *A case of diet-related pemphigus*. Dermatology. 1996, 192(4), 373–374.
30. Sagi L., Sherer Y., Trau H., Shoenfeld Y.: *Pemphigus and infectious agents*. Autoimmun Rev. 2008, 8(1), 33–35.
31. Schmidt E., Waschke J.: *Apoptosis in pemphigus*. Autoimmun Rev. 2009, 8(7), 533–537.
32. Schmidt T., Waschke J.: *Autoantibody – specific signaling in pemphigus*. Front Med. (Lausanne). 2021, 8: 7011809. doi: 10.2289/fmed.2021.701809.
33. Shah A.A., Dey-Rao R., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A.: *Increased oxidative stress in pemphigus vulgaris is related to disease activity and HLA-association*. Autoimmunity. 2016, 49(4), 248–257.
34. Sharma A., Khan R., Gupta N., Sharma A., Zaheer M.S., Abbas M. i wsp.: *Acute phase reactant, pentraxin 3, as a novel marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis*. Clin Chim Acta. 2018, 480, 65–70. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.035.
35. Shiraki A., Kotooka N., Komoda H., Hirase T., Oyama J.I., Node K.: *Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages*. Biochem Biophys Rep. 2016, 5, 290. doi: 10.1016/j.bprep.2016.01.009.
36. Sinha A.A.: *The genetics of pemphigus*. Dermatol Clin. 2011, 29(3), 381–391.
37. Story C.M., Mikulska J.E., Simister N.E.: *A major histocompatibility compex class I – like Fc receptor cloned from human placenta: possible role in transfer of immunoglobulin G from mother to fetus*. J Exp Med. 1994, 180(6), 2377–2381.
38. Torzecka J.D., Woźniak K., Kowalewski C., Waszczykowska E., Sysa-Jendrzejowska A., Pas H.H. i wsp.: *Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development?* Arch Dermatol Res. 2007, 299(5–6), 239–243.
39. Werth V.P., Culton D.A., Concha J.S.S., Graydon J.S., Blumberg L.J., Okawa J. i wsp.: *Safety, tolerability, and activity of ALXN1830 targeting the neonatal Fc receptor in chronic pemphigus*. J Invest Dermatol. 2021, 141(12), 2858–2865.

40. Yan I., Wang J.M., Zeng K.: *Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis*. Br J Dermatol. 2012, 167(4), 768–777.
41. Yavuz I.H., Yavuz G.O.: *The role of pentraxin 3 in pemphigus vulgaris*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(4), 503–507.
42. Yeoh S.C., Byth-Wilson K., Murrell D.F., Schifter M., Lin M.W., Fulcher D.A.: *Pemphigus vulgaris disease activity: The role of antibodies to desmogleins and their isotype*. J Oral Pathol Med. 2019, 48(7), 619–625.

Pęcherzyca liściasta

1. Franquini J. Junior, Adad S.J., Murta A.H., de Morais C.A., Rodriques V. Junior: *Tests of infalmmatory activity in endemic pemphigus foliaceus*. Rev Soc Bras Med Trop. 1994, 27(1), 25–29.
2. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., Yamagami J., Zillikens D., Payne A.S. i wsp.: *Pemphigus*. Nat Rev Dis Primers. 2017, 3, 17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
3. Moraes M.E., Fernandez-Vina M., Lazaro A., Diaz L.A., Filho G.H., Friedman H. i wsp.: *An epitope in the hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations*. Tissue Antigens. 1997, 49(1), 35–40.
4. Schmidt E., Waschke J.: *Apoptosis in pemphigus*. Autoimmun Rev. 2009, 8(7), 533–537.
5. Schmidt T., Waschke J.: *Autoantibody – specific signaling in pemphigus*. Front Med. (Lausanne). 2021, 8: 7011809. doi: 10.2289/fmed.2021.701809.
6. Severo J.S., Santana A.E., Aoki V., Michalany N.S., Mantovani M.M., Larsson C.E. Jr i wsp.: *Evaluation of C-reactive protain as an infammatory marker of pemphicus foliaceus and superficial pyoderma in dogs*. Vet Dermatol. 2018, 29(2), 128–e51. doi: 10.1111/vde.12510.

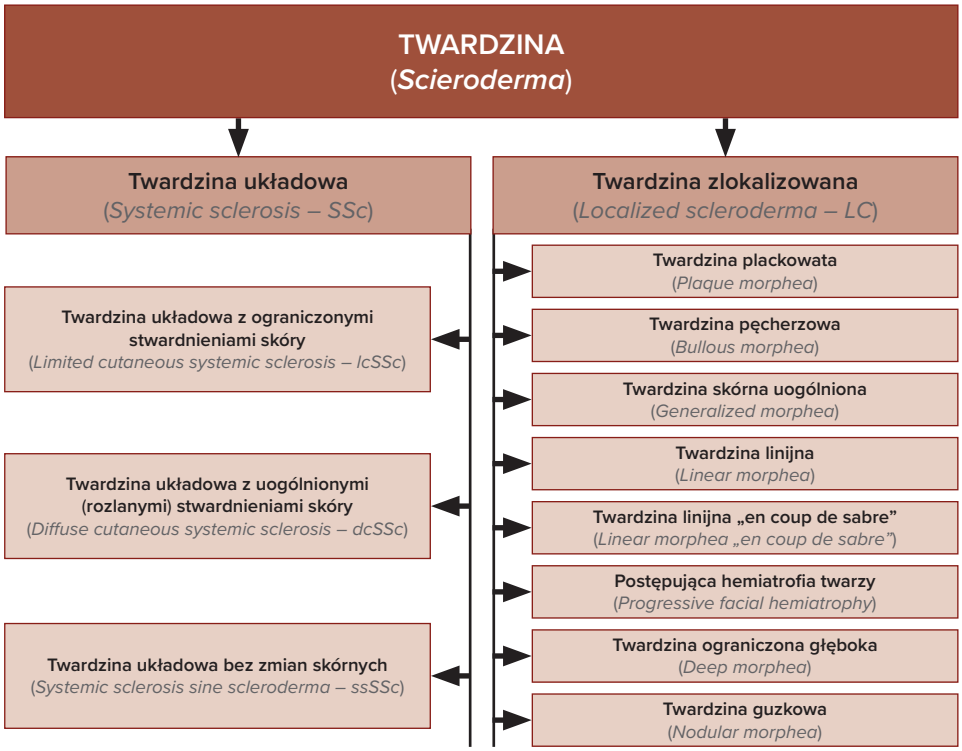
Pęcherzyca paraneoplastyczna

1. Liu Q., Bu D.F., Li D., Zhu X.J.: *Genotyping of HLA-I and HLA-II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus*. Br J Dermatol. 2008, 158(3), 587–591.
2. Martel P., Loiseau P., Joly P., Busson M., Lepage V., Mouquet H. i wsp.: *Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB!*03 allele*. J Autoimmun. 2003, 20(1), 91–95.
3. Ruocco E., Wolf R., Ruocco V., Brunetti G., Romano F., Schiavo A.L.: *Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies*. Clin Dermatol. 2013, 31(4), 382–390.

8. Choroby tkanki łącznej

TWARDZINA

Twardzina (*scleroderma*) jest ciężką chorobą tkanki łącznej, należącą do spektrum ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych. Choroba występuje pod dwoma postaciami – jako twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc) i twardzina zlokalizowana (*localized scleroderma* – LS) (Rycina 8.1). SSc charakteryzuje się stwardnieniami skóry oraz zmiennym zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza przełyku, płuc i układu naczyniowego. Natomiast LS jest samoograniczającą się postacią obejmującą skórę i/lub lokalną tkankę podskórną. Obydwie postacie są chorobami przewlekłymi i mogą występować w różnych podtypach zróżnicowanych klinicznie oraz pod względem poziomu zajęcia tkanki łącznej. Jakkolwiek SSc i LS są różnymi postaciami twardziny, do wspólnych cech obydwu należą dysfunkcja komórek śródbłonka naczyniowego, aktywacja immunologiczna oraz nadmierne zwłóknienie skóry. Ponadto jest możliwe rzadkie powikłanie SSc przez LS.



Rycina 8.1. Postaci kliniczne twardziny

Twardzina układowa

Twardzina układowa (SSc) jest przewlekłą i złożoną chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych. Globalną częstość występowania SSc szacuje się 3 do 24/100 000. Do czynników ryzyka należą płeć żeńska oraz pochodzenie afrykańskie, a także niektóre czynniki środowiskowe, takie jak krzemionka czy rozpuszczalniki.

Cechy charakterysyczne patogenezy SSc to: 1) wrodzone i/lub adaptacyjne zaburzenia układu odpornościowego z możliwym zaangażowaniem polimorfizmów genetycznych, co prowadzi do fibroproliferacyjnej waskulopatii komórek śródbłonka małych naczyń krwionośnych; 2) wytwarzanie autoprzeciwciał oraz autoimmunizacja komórkowa; 3) dysfunkcja fibroblastów prowadząca do zwiększonego odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej i nadmiernej narządowej akumulacji kolagenu.

Podłoże genetyczne. W patogenezie SSc mogą być zaangażowane polimorfizmy genetyczne, przede wszystkim polimorfizm genu *uPAR* (UPAR rs 344781), co zwiększa ryzyko uszkodzenia naczyń oraz polimorfizm genu metaloproteinazy macierzy 12 (MMP-12 rs2276109), który koreluje z fenotypem klinicznym w zakresie obszaru zajętej skóry oraz zwłóknieniem płuc. Profile ekspresji genów skóry wykazują związki z aktywnością SSc, mierzoną informacjami o wyjściowych szlakach molekularnych i biomarkerach surowicy, a także o zastępczych miarach zmian grubości skóry mierzonych za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana.

Zmiany naczyniowe. SSc jest jedną z chorób (Tabela 8.1), w której za czynniki wywołujące są uznawane dysfunkcja i uszkodzenie śródbłonka naczyń mikrokrążenia (Rycina 8.2).

Choroba charakteryzuje się postępującym wieloukładowym stanem zapalnym, waskulopatią małych naczyń z uszkodzeniem naczyń spowodowanym autoimmunizacją i/lub czynnikami środowiskowymi, co powoduje strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości układu naczyniowego. Zmiany strukturalne obejmują utratę małych naczyń oraz proliferacyjną waskulopatię zarostową, polegającą na zamknięciu tętniczek oraz małych tętnic i zmianach fibroproliferacyjnych. U podłożą wymienionych patologii leżą zaburzenia kompensacyjne angiogenezy. Postępująca dysfunkcja śródbłonka naczyniowego, spowodowana głównie niską dostępnością tlenku azotu, prowadzi do niedokrwienia.

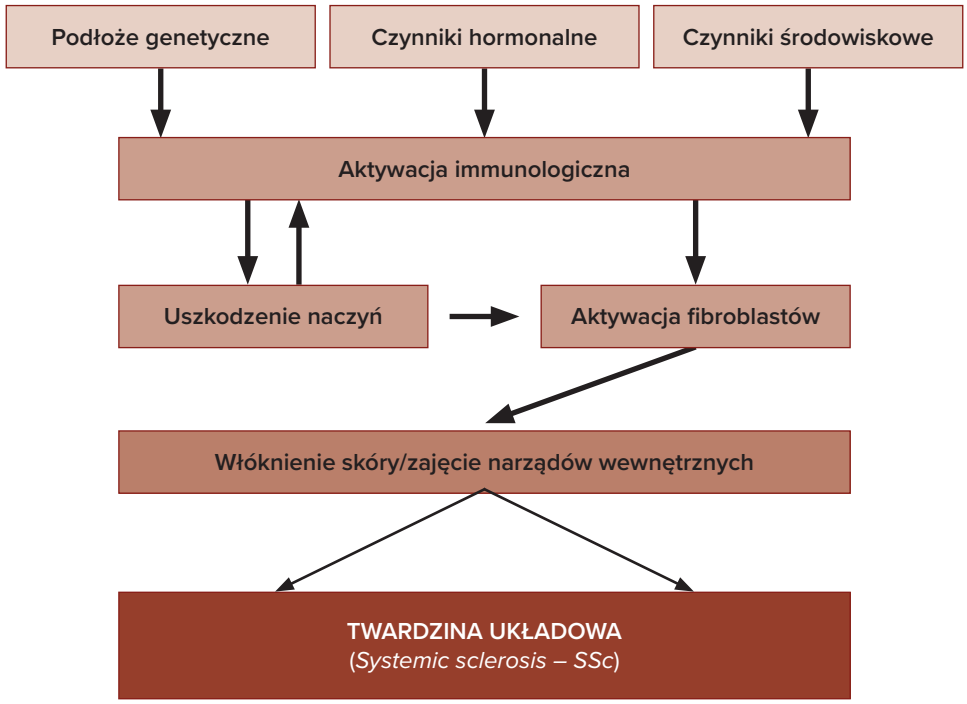
Do zmian strukturalnych naczyń dochodzi w procesie wczesnego etapu przebudowy naczyń z powiększeniem i poszerzeniem (teleangiektazje) naczyń włosowatych, proliferacją błony wewnętrznej oraz akumulacją w tętniczkach proteoglikanów – wielkocząsteczkowych składników substancji pozakomórkowej. W następstwie dochodzi do utraty naczyń włosowatych oraz małych, a także rozwoju obszarów beznaczyniowych. Z kolei proliferacja śródbłonka, zwłóknienia błony wewnętrznej, odkładanie fibryny oraz przerost komórek mięśni gładkich prowadzą do niedrożności i zakrzepicy naczyń większych.

Uszkodzenie naczyń jest wczesnym zaburzeniem patogenetycznym, wyprzedzającym zwłóknienie – odgrywa również zasadniczą rolę w promowaniu objawu Raynauda, owrzodzeń w obrębie palców, uszkodzenia nerek oraz tętniczego nadciśnienia płucnego. Za ciężkość choroby odpowiadają głównie powikłania płucno-sercowe.

Tabela 8.1. Choroby skórne i pozaskórne, w których czynnikiem wywołującym jest dysfunkcja i uszkodzenie śródbłonka naczyniowego

Grupa	Choroba
choroby zapalne	łuszczyca
	nieswoiste zapalenie jelit
kolagenozy	twardzina układowa
	toczeń rumieniowaty układowy
zapalenia naczyń	choroba Kawasaki
choroby warg i jamy ustnej	choroba Behçeta

Objaw Raynauda charakteryzuje się okresowym skurczem tętnic palcowych, w czego wyniku dochodzi do naprzemiennego niedokrwienia i przywracania przepływu krwi (reperfuzja), a także do intensyfikacji ekspresji łączących cząsteczek adhezyjnych (*junctional adhesion molecule* – JAM), co aktywuje adhezję neutrofili i trombocytów do komórek śródbłonka naczyniowego oraz w następstwie indukcji wytwarzania rodników ponadtlenkowych i stanów zapalnych prowadzących do uszkodzenia komórek śródbłonka. Uważa się, że uszkodzenie tychże komórek jest następstwem autoimmunizacji odpowiedzialnej za wytwarzanie cytokin,



Rycina 8.2. Czynniki patogenetyczne twardziny

produkcję cząsteczek adhezyjnych w śródbłonku oraz apoptozę komórek śródbłonka.

U chorych na SSc występują zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami angiogennymi i angiostatycznymi. Do grupy pierwszej należą: ET-1, czynnik 1 pochodzący z komórek zrębu (SDF-1/CXCL12), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) i jego receptory, płytkowy czynnik wzrostu (*platered derived growth factor* – PDGF), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), czynnik wzrostu fibroblastów 1 (FGF-1), angiopoetyna 1 (*angiopoietin 1* – Ang-1), białko chemoatraktant monocytów 1 (MCP-1), receptory aktywatora plazminogenu typu urokinazy (*urokinase type plasminogen activator receptors* – uPAR) i kalikreiny oraz cząstki adhezyjne naczyń. Do silnych czynników proangiogennych zaliczono również kontrolujące homeostazę komórkową plejotropowe białko krążące α-Klotho. Przyczynia się ono do utrzymania integralności śródbłonka w mechanizmie powiązanym z receptorem VRGF-2 oraz przejściowym potencjałem receptora kanonicznego 1 kanału Ca_2+. Natomiast do grupy czynników angiostatycznych są zaliczane: angiostatyna, trombospondyna-1 (*thrombospondin-1*-TSP-1), endostatyna, czynnik płytkowy 4 (PF4/CXCL4), IL-4 oraz pentraksyna 3.

Brak równowagi pomiędzy wymienionym elementami leży u podłoża patogenetycznych mechanizmów angiopatii u chorych z SSc, w której wyniku dochodzi do uszkadzającego tkanki i narządy rozległego zwłóknienia. Do progresji choroby przyczynia się wiele rodzajów komórek, w tym komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich, fibroblasty, komórki tkanki łącznej właściwej występujące w ścianach naczyń włosowatych i postkapilarnych żyłek (perycyty, komórki przydanki) oraz interaktywne komórki jednojądrzaste.

Autoprzeciwciała oraz autoimmunizacja komórkowa. Twardzina układowa jest w różny sposób związana z autoprzeciwciałami, które mogą uczestniczyć w patogenezie, być pomocne w diagnostyce i klasyfikacji podtypów choroby, a także mogą wykazywać wartość prognostyczną dla progresji choroby, skłonności do zajmowania narządów wewnętrznych i/lub rozwoju nowotworów.

Upośledzona funkcja układu naczyniowego skutkuje zmienioną ekspresją cząstek adhezyjnych, zwłaszcza indukujących infiltrację komórek Th2 i Th17. Dochodzi także do wytwarzania krążących autoprzeciwciał przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym, których specyficzność koreluje z objawami klinicznymi, w odróżnieniu od autoprzeciwciał przeciwko antygenom powierzchni komórki, które mogą być patogenne poprzez wpływ na uszkodzenia komórek śródbłonka i fibroproliferacyjnej zmiany naczyń, co prowadzi do zwiększonego odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej wraz ze zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz upośledzeniem układu krzepnięcia/fibrynolizy, ze skutkiem tworzenie wewnątrznaczyniowych złogów fibryny.

W surowicy 90–95% chorych z twardziną układową występują przeciwciała różnych antygenów jądrowych (Tabela 8.2). Do grupy „klasycznych" zaliczane są przeciwciała przeciwjądrowe przeciw topoizomerazie I (*anti-topoisomerase I* – ATA) (anty-Scl70), a także przeciwciała przeciwcentromerowe (ACA) – obydwa są wykrywane metodą ELISA oraz metodą immunoblotu.

Autoantygen Scl-70 jest termolabilnym, związanym z chromatyną, niehistonowym białkiem o masie 70 kDa, zidentyfikowanym jako

produkt degradacji DNA topoizomerazy I – enzymu biorącego udział w replikacji DNA – w 1979 roku białko zostało zidentyfikowane jako cel dla autoprzeciwciał w SSc. Obecność ATA zazwyczaj wiąże się z rozlaną postacią twardziny uogólnionej skóry z ryzykiem

Tabela 8.2. Profile autoprzeciwciał w twardzinie układowej (z uwzględnieniem podtypów)

Przeciwciała				Związki autoprzeciwciał z objawami podtypów SSc
Przeciw antygenowi	Częstość występowania w postaciach SSc	Czułość diagnostyczna	Swoistość diagnostyczna	
ATA (Scl-70) (topoizomeraza I)	dcSSc (60% chorych)	43%	99,5%	rozlane zajęcie skóry oraz zwłóknienie płuc, przykurcze, owrzodzenia palców, twardzinowy przełom nerkowy i zajęcie serca dodatnia korelacja ze złym rokowaniem i związaną z SSc śmiertelnością
ACA (białka centromerów: CENP-A i CENP-B)	lcSSc (CENP-A: 34% chorych, CENP-B: 36% chorych, ACA:35%)	44%	93%	ograniczone zajęcie skóry, rzadsze izolowane tętnicze nadciśnienie płucne, pierwotna marskość żółciowa wątroby i mniejsze ryzyko włóknienia płuc – są predyktorami łagodniejszego przebiegu choroby i korzystniejszego rokowania przeciwciała wykazują zależność z zespołem CREST
ARA (RNAP) (RNA polimeraza III)	dcSSc (częstość SRC – 10%)	10,7%	98,8%	przeciwciała przeciw enzymowi RNA polimeraza III uczestniczącemu w transkrypcji RNA, wykazują związki z uogólnionym wariantem choroby, z zajęciem nerek korelującym z wystąpieniem twardzinowego przełomu nerkowego (SRC) oraz ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka u chorych z SSc
Th/To	lcSSc (3,7% chorych)	1–7%	98%	przeciwciała antygenu Th/To o właściwościach endonukleazy mogą być predyktorami mniej korzystnego rokowania z podwyższoną częstością tętniczego ciśnienia płucnego względem chorych ACA dodatnich, zwłóknienia płuc, przełomu nerkowego i zapalenia osierdzia.

Przeciwciała				Związki autoprzeciwciał z objawami podtypów SSc
Przeciw antygenowi	Częstość występowania w postaciach SSc	Czułość diagnostyczna	Swoistość diagnostyczna	
PM-Scl	lcSSc lub zespoły nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (SSc/PM)	0–13%	93–98%	przeciwciała anty-PM-Scl stanowią kompleks, w którego skład wchodzą: anty-PM--Scl-75 i anty-PM-Scl-100 głównie: zajęcie płuc, zapalenie mięśni i owrzodzenia palców rzadziej: tętnicze nadciśnienie płucne i zaburzenia przewodu pokarmowego
U3RNP (AFA) (fibrylaryna)	dcSSc (rozwija się u 2/3 nosicieli przeciwciała)	1–10%	92–100%	może być predyktorem mniej korzystnego rokowania z powodu podwyższonego ryzyka śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, nadciśnienia płucnego, zapalenia mięśni, zapalenia osierdzia, zajęcie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia palców oraz zajęcia nerek z możliwością przełomu nerkowego
Ku	zespoły nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (SSc/PM) (55%)	2–5%	?	zapalenie mięśni i stawów z przykurczami możliwe objawy: SSc, tocznia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenie wielomięśniowego oraz zespołu Sjögrena częstość występowania w izolowanej SSc wynosi 2,2%; jednak anty-Ku nie są swoiste dla SSc
Ro-52	liczne choroby reumatologiczne	18–35%	50%	nie są swoiste nie wykazują związku z objawami klinicznymi
U11/U12 RNP (anty-RNPC3)				związek ze zwiększonym ryzykiem zaburzenia motoryki z ciężką dysfunkcją przewodu pokarmowego (definiowanej jako wymagająca całkowitego żywienia pozajelitowego) chorych z SSc

zwłóknienia płuc, przykurczów, owrzodzeń palców, twardzinowego przełomu nerkowego i chorób serca. ATA wykazują też korelację ze złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością związaną z SSc. W porównaniu z chorymi z SSc z izotypem przeciwciał ATA IgG+/IgM- progresja choroby występuje częściej u chorych z profilem ATA IgG+/IgM+, który uznaje się za substytut trwającej autoreaktywnej odpowiedzi immunologicznej limfocytów B.

Przeciwciała ACA są skierowane przeciwko białkom centromerów, będących głównymi składnikami komórkowymi w organizacji chromosomów w metafazie. W grupie tych białek zidentyfikowano liczne autoantygeny, takie jak białka centromerowe (*centromeric proteins* – CENP) -A do G i CENT-O. Spośród nich znaczenie kliniczne mają CENT-A i/lub CENT-B, które są ogólnie podobne do związanych z ACA, z tym że chorzy z ograniczoną manifestacją skórną i ujemnym wynikiem CENP-A w początkowym okresie wykazują wyższe prawdopodobieństwo progresji choroby do postaci uogólnionej niż chorzy z CENP dodatnimi. Obecność ACA wiąże się z ograniczonym zajęciem skóry (według skali Rodnana) oraz izolowanym nadciśnieniem płucnym, co przemawia za lepszym rokowaniem. Natomiast występuje zależność wprost między obecnością ACA i występowaniem wariantu lcSSc – zespołu CREST (akronim od: ***C****alcinosis* – ogniskowe zwapnienia, ***R****aynaud phenomenon* – objaw Raynauda, ***E****sophageal dismotility* – zaburzenia czynności przełyku, ***S****clerodactylia* – stwardnienie skóry palców, ***Te****lesngiectasiae* – rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych).

Część chorych z SSc może nie wykazywać żadnego z wyszczególnionych przeciwciał „klasycznych"; wynik negatywny nie wyklucza jednak rozpoznania.

Z kolei przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III (*anty-RNA polymerase III antibodies* – ARA) uczestniczą w transkrypcji RNA. Wraz z przeciwciałami antycentromerowymi oraz przeciwciałami topoizomerazy, ARA występują u ponad 50% chorych z SSc, z tym że obecność każdego z nich zasadniczo wyklucza pozostałe. ARA wykazują związki z uogólnionym wariantem choroby, z zajęciem nerek korelującym z wystąpieniem twardzinowego przełomu nerkowego (SRC) oraz zwiększają ryzyko rozwoju raka u chorych z SSc.

Wartość prognostyczną, przede wszystkim w odniesieniu do definiowania określonych fenotypów klinicznych i zajęcia narządów wewnętrznych, a także w odniesieniu do związku między nowotworem złośliwym a rozwojem twardziny, wykazują specyficzne autoprzeciwciała, w tym włączone do kryteriów klasyfikacji SSc 2013 EULAR/ACR (Tabela 8.3). Zwłaszcza przeciwciała polimerazy RNA III (RNApol III) pojawiają się u osób, u których w bliskim odstępie czasu występują rak i kliniczny początek twardziny, co wskazuje, że u niektórych chorych twardzina może być inicjowana przez mutację autoantygenu w obrębie nowotworu. Wśród chorych anty-RNApol III dodatnich ryzyko wystąpienia różnych typów raka jest zróżnicowane w zależności od podtypu SSc określanego przez zmiany skórne; chorzy z twardziną uogólnioną wykazują zwiększone ryzyko raka piersi, natomiast chorzy z twardziną ograniczoną – raka płuc.

Jednak większość chorych z dodatnim wynikiem RNApol III nie wykazuje możliwego do zdiagnozowania nowotworu.

Znaczenie pozostałych autoprzeciwciał wymienionych w tabeli 8.2 jest mniej znane.

Tabela 8.3. Kryteria klasyfikacji twardziny układowej (SSc) wg Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR)/Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) – EULAR/ACR

Objaw		Definicja opisowa	Wynik (punkty)
pogrubienie skóry palców obu rąk w kierunku proksymalnym do stawów śródręczno-palcowych (kryterium wystarczające)		zgrubienie lub stwardnienie skóry niespowodowane obecnością blizn pourazowych	9
pogrubienie skóry palców (uwzględnia się wynik najwyższy)	opuchnięte palce	rozlany wzrost masy tkanek miękkich palców, wykraczający poza fizjologiczne granice torebki stawowej i zacierający normalne kontury palców brak innych przyczyn, pogrubienia palców, w tym zapalnych	2
	sklerodaktylia	stwardnienie skóry palców: dystalnie do stawów śródręczno-paliczkowych, ale proksymalnie do stawów międzypaliczkowych bliższych	4
opuszki palców (uwzględnia się wynik najwyższy)	owrzodzenia	owrzodzenia lub blizny dystalnie do lub przy stawie międzypaliczkowym bliższym, powstałe bez urazu	2
	blizny wżerowe	ubytki na końcówkach palców w wyniku niedokrwienia, powstałe bez urazu	3
objaw Raynauda		kilkufazowa zmiana koloru palca (palców), na którą składa się bladość, sinica i/lub reaktywne przekrwienie; zwykle jest to odpowiedź na zimno lub emocje	3
nieprawidłowy wzór naczyń włosowatych w obrębie narządu paznokciowego		rozszerzone naczynia włosowate i/lub ich utrata z okołowłośniczkowymi wybroczynami lub bez w obrębie narządu paznokciowego	2
teleangiektazje		widoczne poszerzenia naczynek krwionośnych, dobrze odgraniczone i lokalne (dłonie, wargi, jama ustna) lub rozległe (matowe)	2
układ oddechowy (maksymalny wynik to 2)	tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)	tętnicze nadciśnienie płucne diagnozowane przez cewnikowanie prawych jam serca	2
	choroba śródmiąższowa płuc (ILD)	śródmiąższowa choroba płuc definiowana jako włóknienie tkanki płucnej	2
przeciwciała związane z twardziną (maksymalny wynik to 3)	przeciwcentromere (ACA)		3
	przeciw topoizomerazie I (Scl70)		
	przeciw RNA polimerazy III		
suma punktów	wyraźna twardzina układowa		> 9

Dysfunkcja fibroblastów i akumulacja kolagenu. Dysfunkcja fibroblastów prowadzi do nadmiernej narządowej akumulacji kolagenu. Interakcja między uszkodzeniami naczyń, lokalnym stanem zapalnym, autoimmunizacją a zwłóknieniem skutkuje rozwojem postępującego uszkodzenia tkanek; spośród wymienionych do progresji zwłóknienia przyczyniają się głównie autoimmunizacja i uszkodzenia naczyń.

Lokalne stany zapalne aktywują fibroblasty oraz indukują rekrutację i przeprogramowanie swoistych tkankowo komórek macierzystych pochodzenia mezenchymalnego (transdyferencjacja komórek progeniturowych). Dochodzi do zmian cech morfologicznych komórek śródbłonka i ich upodobnienia do miofibroblastów, których akumulacja prowadzi do niekontrolowanego wytwarzania macierzy zewnątrzkomórkowej i patologicznego zwłóknienia. Miofibroblasty występujące w tkankach włóknistych pochodzą z kilku źródeł, takich jak ekspansja aktywowanych fibroblastów występujących w tkankach, przejście nabłonkowo-mezenchymalne (*epithelial-mesenchymal transition* – EMT) – czyli przejście komórek nabłonkowych do komórek mezenchymalnych, migracja fibrocytów krążących pochodzenia szpikowego, a także transdyferencjacja komórkowa polegająca na przemianie śródbłonka w mezenchymę, co jest określane jako przejście śródbłonkowo-mezenchymalne (*endothelial-mesenchymal transition* – EndoMT). W wyniku EndoMT komórki śródbłonka naczyniowego wyrażają produkty komórek mezenchymalnych, takie jak α-aktyna mięśni gładkich (*alpha smoth muscle acin* – α-SMA) oraz kolagen typu I, co jest elementem patogenetycznym zwłóknienia, a zachodzi pod wpływem synergistycznego efektu TGF-β oraz endoteliny 1 (*endothelin 1* – ET-1) – będącej silnym czynnikiem zwężającym naczynia krwionośne, wytwarzanym przez komórki śródbłonka naczyniowego. Czynność ET-1 jest regulowana przez stymulację uwalniania oraz hamowanie uwalniania ET-1 ze śródbłonka naczyniowego. Uwalnianie endogennej ET-1 zwiększają cytokiny, czynniki wzrostu, a także trombina, epinefryna i angiotensyna II. Natomiast czynnikami zmniejszającymi uwalnianie są: tlenek azotu (NO), cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan (cGMP), wytwarzany przez ściany naczyń krwionośnych hormon tkankowy prostacyklina oraz przedsionkowy peptyd natriuretryczny – hormon peptydowy wytwarzany przez ściany przedsionka serca.

Wszystkie wymienione procesy patogenetyczne wzajemnie na siebie oddziałują i/lub nakładają się.

Objawy kliniczne. Objawy kliniczne SSc oraz rokowanie są zmienne. U większości chorych dochodzi do pogrubienia skóry oraz zróżnicowanego zajęcia narządów wewnętrznych. U około 80% chorych z SSc rozwija się zwłóknienie płuc lub u 25% do 30% chorych postępująca choroba śródmiąższowa płuc (*interstitial lung disease* – ILD). Zwłóknienie płuc odpowiada za 35% zgonów, co stanowi główną przyczynę śmiertelności chorych z SSc. Drugą główną przyczynę zgonów stanowi nadciśnienie płucne. Do niezależnych czynników ryzyka śmiertelności związanego z SSc należą także rozsiane postaci skórne, zajęcie serca, płuc i nerek. Z kolei ILD wykazuje przebieg zmienny – od ograniczonego lub stabilnego po postępujący. Dziesięcioletnie skumulowane przeżycie SSc dotyczy ponad 70% chorych.

W obrębie SSc wyróżnia się podzbiory: twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry (*limited cutaneous systemic*

sclerosis – lcSSc), twardzina układowa z uogólnionymi (rozlanymi) stwardnieniami skóry (*diffuse cutaneous systemic sclerosis* – dcSSc) oraz twardzina układowa bez zmian skórnych (*systemic sclerosis sine scleroderma* – ssSSc) (Rycina 8.1).

Kryteria diagnostyczne. Kryteria diagnostyczne dla SSc opracowane w 2013 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology – ACR) i Europejską Ligę Przeciw Reumatyzmowi (European League Against Rheumatism – EULAR) (ACR/EULAR) obejmują trzy autoprzeciwciała: ATA, ACA i ARA. Kryteria stanowią system punktacji opartej na szeregu możliwych objawów i obecności jednego z trzech wymienionych przeciwciał swoistych dla SSc (Tabela 8.3). Zgodnie z przedstawionym systemem klasyfikacji obecność pogrubienia skóry palców obu rąk w kierunku proksymalnym do stawów śródręczno-palcowych uzyskuje 9 punktów i jest kryterium wystarczającym do rozpoznania SSc. W przypadku nieobecności wymienionego kryterium występowanie wyłącznie dwu innych wymienionych w tabeli objawów wyklucza rozpoznanie, natomiast siedem pozycji, których łączny wynik punktowy jest równy lub wyższy niż 9 (maksymalnie 19), rozpoznanie potwierdza.

Biomarkery w twardzinie układowej. Twardzina układowa jest chorobą niejednorodną; dotyczy to zarówno poziomu tkankowego, komórkowego, molekularnego, jak i klinicznego.

W tradycyjnej ocenie chorych z SSc wykazują przydatność cechy kliniczne, takie jak zajęcie skóry uogólnione lub ograniczone, postępujące zwłóknienie skóry, tarcie ścięgien oraz zmiany wartości testów czynnościowych płuc. Wskaźnik progresji grubości skóry (*skin thickness progression rate* – STPR) jest parametrem służącym do wstępnej oceny zwiększonego ryzyka zgonu oraz rozwoju przełomu nerkowego w okresie następnych 2 lat. Chorzy z wczesną rozlaną skórną twardziną układową oraz wyczuwalnym palpacyjnie tarciem jednego lub więcej ścięgien są narażeni na uogólnione pogrubienie skóry, zwiększoną niepełnosprawność, a także podwyższone ryzyko rozwoju zajęcia nerek, serca i przewodu pokarmowego wraz ze skróconą przeżywalnością. Postępujące zwłóknienie skóry u chorych z SSc w okresie 1 roku jest związane z pogorszeniem czynności płuc oraz gorszym rokowaniem co do czasu przeżycia.

W prognozowaniu stanu chorych z SSc, poza stopniem uszkodzenia narządów, użytecznym wskaźnikiem jest przedstawiony wyżej profil autoprzeciwciał, a także czynnik Krebsa von den Lungen-6 (KL-6) – mucynopodobna glikoproteina, proponowana jako marker (wraz z utrzymującymi się nieprawidłowościami w obrazie CT) wykładnik uszkodzenia komórek nabłonka płuc, również jako długoterminowe następstwo zakażenia COVID-19 obejmujące zwłóknienie płuc.

U około 9% chorych z SSc występują ANCA. Chorych z SSc i dodatnim wynikiem ANCA charakteryzuje zwiększone ryzyko choroby śródmiąższowej płuc, zatorowości opłucnej, zapalenia błony maziowej, cech nakładania z innymi chorobami tkanki łącznej, a także zwiększona śmiertelność.

Do biomarkerów krążących SSc należy związany z sygnalizacją czynnik hedgehog (*sonic hedgehog* – SHH), wykazujący szczególnie działanie profibrotyczne na skórę. W odniesieniu do klinicznych cech choroby poziomy SHH są istotnie podwyższone u chorych na SSc oraz wykazują dodatnią korelację ze stopniem

włóknienia skóry określanym za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana (*modified Rodnan Skin Score* – mRSS), owrzodzeniami palców oraz podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej. Ponadto u większości chorych z SSc z wartościami mRSS koreluje dodatnio poziom zwłóknienia wątroby i ogólnego nasilenia choroby, natomiast ujemnie – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla.

W krwi obwodowej chorych z SSc występują podwyższone poziomy liganda chemokiny 18 – motyw CC (*motif chemokine ligand-18* – CCL18) oraz periostyny (*periostin*). CCL18 jest małą cytokiną z rodziny chemokin CC, produkowaną przez makrofagi płucne w odpowiedzi na cytokiny IL-2 i IL-6. Wzrost stężenia CCL18 w surowicy u chorych z SSc świadczy o istnieniu ILD i jest przydatny w ocenie progresji ILD.

Z kolei periostyna jest białkiem wydzielanym głównie przez tkankę łączną bogatą w kolagen – okostną, ścięgna, więzadła przyzębia, zastawki serca i skórę. Periostyna jest regulowana na poziomie transkrypcji, ulega regulacji pod wpływem parathormonu (PTH), transformującego czynnika wzrostu β (FGF-β), czynnika martwicy nowotworów (TNF-α), IL-4 i IL-13, a także w następstwie obciążeń wymienionych rodzajów tkanki łącznej czynnikami mechanicznymi. Podwyższone stężenie periostyny w surowicy jest związane z zajęciem skóry u chorych z SSc, natomiast nie jest markerem ILD.

Poza wyżej wymienionymi chorych z SSc charakteryzują podwyższone poziomy: czynnika różnicowania wzrostu-15 (GDF-15), endostatyny, łożyskowego czynnika wzrostu (*placenta growth factor* – PDGF) oraz pełniącego funkcję modulatora angiogenezy czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

W związku z niejednorodnością naturalnego przebiegu, w tym nasilenia zajęcia narządów wewnętrznych oraz odpowiedzi na leczenie chorych z SSc, ujawnienie i walidacja biomarkerów może wykazywać przydatność w identyfikacji ryzyka choroby, wyjaśniania mechanizmów patogenetycznych, ustalenia diagnozy i rokowania, a także odpowiedzi na leczenie.

Białko C-reaktywne

Stężenie CRP w surowicy jest podwyższone u jednej czwartej chorych z SSc, szczególnie we wczesnym stadium choroby i jest skorelowane z jej aktywnością. Podwyższone stężenie CRP w surowicy u chorych z SSc, poza zależnościami z wyżej wymienionymi markerami, koreluje dodatnio z ekspresją białka szoku cieplnego (*heat shock protein*) Hsp 90 w skórze, a także ujemnie – podobnie jak Hsp 90, które u chorych z dcSSc koreluje dodatnio ze zmodyfikowaną skalą Rodnana – z poziomem witaminy D oraz z nasileniem choroby śródmiąższowej płuc, mierzonej przyspieszonym spadkiem natężonej pojemności życiowej (FVC), zdolnością dyfuzyjną dla tlenku węgla (*diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO) i skróceniem czasu przeżycia; znaczące pogorszenie wyników testów funkcji oddechowej, takich jak FVC oraz DLCO, jest związane z dwukrotnym wzrostem stężenia CRP w surowicy oraz szybkością sedymentacji erytrocytów (OB). Podwyższone stężenie surowiczego CRP wraz z uogólnionym lub zlokalizowanym objawem matowej szyby w obrazie RTG oraz pneumoproteinami, takimi jak czynnik Krebsa von den Lungen-6 i ligand chemokiny 18 mogą służyć za klinicznie użyteczne biomarkery prognostyczne w ILD

związanej z SSc. Ponadto stężenie CRP wykazuje istotną korelację z szybkością sedymentacji erytrocytów oraz stężeniem krążącej rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej – 1 (*soluble intercellular adhesion molecule – 1* – sICAM-1), która może być biomarkerem stanu zapalnego choroby.

Zgodnie z ustaleniami powstałej w 2002 roku przy Europejskiej Lidze Antyreumatycznej (European League Against Rheumatism – EULAR) grupy zadaniowej ds. Badań Klinicznych i Naukowych Twardziny Układowej (**EU**lAR **S**cleroderma **T**rials and **R**esearch – EUSTAR) występuje silny związek między postępem SSc a wiekiem, aktywnymi owrzodzeniami palców, zwłóknieniem płuc, osłabieniem mięśni oraz podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego. Wymienione parametry są także związane ze znacząco skróconym czasem do progresji choroby. Ponadto podwyższenie ultra czułego CRP wraz z maksymalnym wynikiem zajęcia skóry mierzonym zmodyfikowaną skalą Rodnana są niezależnymi predyktorami rokowania zwłóknienia mięśnia sercowego u chorych z SSc.

U chorych z twardziną układową mogą występować autoprzeciwciała anty-CRP oraz anty-PTX3, jednak występowanie anty-CRP jest mało regularne, a częstość występowania anty-PTX3 nie odbiega od spotykanej u osób zdrowych.

Surowiczy składnik amyloidu P

U chorych z twardziną układową stężenie surowiczego składnika amyloidu P (SAP) nie wykazuje odchylenia w odniesieniu do wartości prawidłowych, z wyjątkiem nielicznych przypadków z izolowanymi podwyższeniami stężenia SAP związanymi z ostrymi współistniejącymi powikłaniami SSc skutkującymi wysokimi odpowiedziami ostrej fazy.

W badaniach na modelach zwierzęcych, dotyczących aspektu terapeutycznego, wykazano, że SAP hamuje zwłóknienie, prawdopodobnie w mechanizmie hamowania procesów różnicowania fibrocytów, jak i różnicowania profibrotycznych makrofagów. Z kolei badania kliniczne fazy 1B i fazy 2 wskazują, że wstrzyknięcie SAP zmniejsza pogorszenie czynności płuc u chorych ze zwłóknieniem płuc. SAP przekazuje sygnały przez receptory Fcy, które wpływają na aktywację makrofagów. U chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc występują podwyższone stężenia alternatywnie aktywowanych białek związanych z makrofagami profibrotycznymi (M2) w płucach, z którymi współdziałają monocyty. SAP stosowany terapeutycznie, podawany ogólnoustrojowo lub miejscowo do płuc hamuje zwłóknienie płuc wywołane bleomycyną. Zmniejszenie związanego z włóknieniem nieprawidłowego odkładania kolagenu następuje na skutek obniżenia liczby makrofagów M2 w płucach wraz ze wzrostem stężenia ligandа chemokiny 10 motywu CXC (CXCL10), znanego również jako białko 10 indukowane interferonem gamma (IP10), co wskazuje na rolę makrofagów w chorobie zwłóknieniowej płuc oraz na terapeutyczne działanie SAP na makrofagi.

W innych badaniach na modelu zwierzęcym ujawniono, że SAP hamuje adhezję granulocytów obojętnochłonnych, co wpływa na zmniejszenie nasilenia zespołu ostrej niewydolności oddechowej z ostrym uszkodzeniem płuc (*acute respiratory distress syndrome/acute lung injury* – ARDS/ALI), u których podłoża leży gromadzenie się neutrofili w płucach.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3, jako humoralna, rozpuszczalna cząsteczka rozpoznająca wzorce, odgrywa kluczową rolę we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w procesach zapalnych, a także w uszkodzeniu i przebudowie tkanek. Poprzez hamowanie usuwania materiałów apoptotycznych, wytwarzanie licznych autoprzeciwciał, indukcję odpowiedzi immunologicznej oraz wzmacnianie aktywności składowych dopełniacza może także odgrywać patogenną rolę w chorobach autoimmunologicznych, takich jak SLE, reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba zapalna jelit, stwardnienie rozsiane, łuszczyca, a także twardzina układowa i inne.

U chorych z SSc stężenie surowiczej PTX3 wykazuje związek z czynnikiem wzrostu fibroblastów 2; PTX3 stanowi główną cechę aktywowanych fibroblastów tych chorych. Generalnie u chorych z SSc, w przeciwieństwie do osób zdrowych, stężenia krążącej PTX3 oraz czynnika wzrostu fibroblastów 2 są podwyższone. Jednak stężenie PTX3 wykazuje wielokierunkowe zróżnicowania – jest istotnie wyższe u chorych z SSc z owrzodzeniami palców lub z tętniczym nadciśnieniem płucnym, natomiast stężenie FGF-2 u tych chorych jest relatywnie niższe. Stężenie surowiczej PTX3 jest także wyższe u chorych z twardziną układową z uogólnionymi stwardnieniami skóry (*diffuse cutaneous SSc* – dcSSc), w przeciwieństwie do osób zdrowych oraz do chorych z twardziną układową z ograniczonymi stwardnieniami skóry (*limited cutaneous SSc* – LSSc). U chorych z dcSSc nadprodukcja PTX3, a także metaloproteinazy macierzy 12 (MMP-12), jest związana z wadliwą angiogenezą i może wykazywać działanie hamujące na waskulogenezę zależną od komórek progeniturowych śródbłonka, co wpływa sprzyjająco na objawy naczyniowe, w tym owrzodzenia palców oraz tętnicze nadciśnienie płucne. Podwyższone stężenie PTX3 w surowicy także częściej współistnieje ze zwłóknieniem płuc i chorobami serca, a w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych koreluje dodatnio z podwyższonymi stężeniami immunoglobulin w surowicy, szybkością sedymentacji erytrocytów, poziomami w surowicy 8-izoprostanu jako markera stresu oksydacyjnego oraz hialuronianu jako endogennego liganda receptorów toll-podobnych. Natomiast ujemnie stężenie to koreluje – z pojemnością życiową płuc i zdolnością dyfuzyjną dla tlenku węgla (DLCO). Z kolei w skali miejscowej stężenie PTX3 w surowicy u chorych z SSc koreluje dodatnio z wynikami uznawanej za złoty standard w ocenie zajęcia skóry zmodyfikowanej skali według Rodnana (modified Rodnan Skin Score – mRSS), a ekspresja PTX3 jest intensywniejsza w skórze zmienionej (sklerotycznej) chorych z SSc niż w niezmienionej.

Podwyższone stężenie PTX3 jest niezależnym parametrem związanym z owrzodzeniami palców oraz z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także predyktorem ryzyka wystąpienia owrzodzeń palców. Ponadto stężenia PTX3 korelują ujemnie z liczbą komórek progeniturowych śródbłonka (CD34+CD133+CD309+ *endothelial progenitor cells* – EPCs), których liczba jest istotnie niższa u chorych z SSc z owrzodzeniami palców oraz z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Generalnie zatem, ekspozycja chorych z SSc na wysokie stężenie PTX3 wpływa hamująco na angiogenezę zależną od EPCs, a także sprzyja rozwojowi objawów naczyniowych, w tym owrzodzeń palców oraz tętniczego nadciśnienia płucnego.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest ogólnoustrojową i wieloukładową, przewlekłą, złożoną chorobą autoimmunologiczną, obejmującą poliklonalną autoimmunizację przeciwko wielu autoantygenom. Patogeneza SLE jest wieloczynnikowa o stanowi wypadkową czynników genetycznych, epigenetycznych, hormonalnych, środowiskowych oraz nieprawidłowości zarówno wrodzonego, jak i nabytego układu odpornościowego – w czego następstwie dochodzi do utraty tolerancji i/lub rozwoju stanu zapalnego tkanek.

Predyspozycje genetyczne. Z podatnością na SLE jest związanych kilka genów wrażliwości. Jednym z najważniejszych elementów genetycznych jest kompleks genu ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), który odgrywa kluczową rolę w odpowiedziach autoimmunologicznych; liczne allele są związane z podatnością i ochroną przed ryzykiem rozwoju SLE. Za jeden z najważniejszych i najsilniejszych genów podatności na rozwój SLE na świecie uznano ludzki gen leukocytarny klasy II (geny *HLA DRB1*); DNA związany z cząsteczkami wymienionego genu jest zaangażowany w patogenezę SLE.

W obrębie genów wrażliwości do większej podatności prowadzą interakcje gen-gen i gen-środowisko. Nieprawidłowości genetyczne oddziałują na punkty kontrolne własnej tolerancji, co prowadzi do akumulacji autoreaktywnych dojrzałych limfocytów B i nadprodukcji autoprzeciwciał. Poza genami związanymi z IL-17 i długimi niekodującymi RNA występują mutacje genów, które kodują określone elementy układu immunologicznego, takie jak składowe dopełniacza, uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej receptory, a także pentraksyny.

Badania asocjacyjne całego genomu ujawniły ponad 100 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) blisko związanych ze SLE. Jednym z nich jest SNP rs2297550 zlokalizowany w regionie *IKBKE*, kolejnymi – SNPrs1539241, rs12142086 i rs2151222 regionu *IKBKE*, związane z genem kandydującym; funkcja trzech ostatnich nie jest jednak potwierdzona. SNP rs22997550 wywiera efekt regulacyjny związany z ludzkim białkiem IKK epsilon (IKKε: lekki łańcuch ε limfocytów B), które jest inhibitorem genu czynnika jądrowego podjednostki kinazy kappa-B epsilon (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon* – IKBKE), znanego również jako kinaza I-kappa-B epsilon lub IKKε. IKKε jest kinazą serynowo-treoninową należącą do niekanonicznej rodziny kinaz IKB i wykazującą decydujący wpływ na regulację odpowiedzi immunologicznej. IKKε odgrywa zasadniczą rolę w regulacji odpowiedzi zapalnych na infekcje wirusowe poprzez aktywację sygnalizacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB, który kontroluje ważne kaskady sygnałowe oraz pośredniczy w ekspresji szeregu cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych, czynników wzrostu i białek antyapoptotycznych, a tym samym odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób na podłożu immunologicznym, w tym SLE. Ze SLE jest szczególnie blisko związany funkcjonalny wariant

SNP rs2297550 *IKBKE*. Kluczowe punkty SNP rs2297550 są zlokalizowane w regionie pełniącym funkcję regulatorową transkrypcji – za ich pośrednictwem wymieniony wariant może regulować ekspresję *IKBKE* mRNA przez odpowiadające za zmienność poziomów ekspresji mRNA *loci* ilościowe cech ekspresyjnych (*expression quantitative trait loci* – eQTL). Wariant SNP rs2297550 może być zaangażowany w cechy kliniczne SLE poprzez regulowanie poziomów ekspresji mRNA *IKBKE*. IKKε wzmacnia antyapoptotyczną funkcję NF-κB w odpowiedzi na uszkodzenie DNA, natomiast IKKε może aktywizować czynnik martwicy nowotworu (TNF), w czego wyniku dochodzi do wywołania nieodwracalnej śmierci komórki. Mechanizm regulacji poziomów ekspresji *IKBKE* mRNA przez wariant rs2297550 może być zaangażowany w patomechanizm SLE.

Białka kodowane przez geny ulegające mutacji prowadzą do dysfunkcji limfocytów T i B oraz do utraty tolerancji immunologicznej antygenów. Niedobory wymienionych czynników mogą się przyczyniać do rozwoju i progresji SLE.

Czynniki środowiskowe. Do istotnych środowiskowych zewnętrznych czynników ryzyka SLE należą czynniki fizyczne, w tym promieniowanie ultrafioletowe (UV), a także czynniki zakaźne – infekcje wirusowe – oraz niektóre leki. Z kolei do głównych wewnętrznych czynników ryzyka zalicza się płeć żeńską i profil hormonalny.

Autoprzeciwciała. Istotę patogenezy SLE stanowi utrata tolerancji limfocytów B z następowym rozpoznaniem własnych antygenów i powstawanie autoreaktywności. Utrata wymienionej tolerancji następuje na etapie rozwoju komórek B; komórki pre-B w procesie dojrzewania do wydzielających przeciwciała komórek plazmatycznych otrzymują pozytywne lub negatywne sygnały, w czego wyniku uzyskują stan aktywacji, delecji lub anergii. Poza wspomnianymi wyżej czynnikami genetycznymi akumulacja autoreaktywnych komórek plazmatycznych i autoprzeciwciał może być promowana przez czynniki zewnętrzne, takie jak cytokina wytwarzana przez monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne oraz aktywowane limfocyty T i określana jako czynnik aktywujący komórki B (*B-cell activating factor* – BAFF, znany również jako czynnik nadrodziny liganda TNF 13B oraz cytokiny IL-4, IL-6 i IFN-α, które odgrywają kluczową rolę w amplifikacji wytwarzania autoprzeciwciał w przebiegu SLE.

W przebiegu choroby ulega zmianom produkcja autoprzeciwciał. Z kolei udział różnych populacji komórek syntetyzujących i wydzielających przeciwciała jest wysoce istotny w patogenezie SLE. Każde przeciwciało wiąże się z określonym własnym antygenem rozpoznawanym przez odrębne receptory i wykazuje odrębny mechanizm działania.

Cechą charakterystyczną SLE są autoprzeciwciała: 1) ANA – są uznawane za markery diagnozy choroby na bardzo wczesnych etapach (okresy jedno- lub skąpoobjawowe) lub bez typowych objawów klinicznych (formy nietypowe), a także za markery rokowania choroby; niektóre z ich właściwości wykazują związki z cechami klinicznymi SLE; 2) przeciwciała skierowane przeciwko dwuniciowemu DNA (*anty double-stranded DNA* – anti-dsDNA) – wykazują istotny związek z nefropatią, ale są związane z mniejszą częstotliwością występowania nadwrażliwości na światło; 3) przeciwciała anty-Smith (anti-Sm) – są skierowane

przeciwko 7 białkom (B/B',D1,D2,D3,E,F,G), które stanowią wspólny rdzeń małych rybonukleoprotein jądrowych (*small nuclear ribonucleoprotein* – snRNP) (U1,U2,U4,U5); przeciwciała anty-Sm i anty RNP mają największe znaczenie wśród przeciwciał przeciwjądrowych i są skierowane przeciwko epitopom nieciągłym lub liniowym, które są albo zawarte w sekwencji białkowej, albo zmodyfikowane potranslacyjnie; 4) antygeny A i B związane z zespołem Sjögrena (*anti-Sjögrens syndrome-related antygen A and B* – anti-SSA/Ro, SSB/La); 5) przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibody* – APL) – około 30% chorych ze SLE wykazuje obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, takich jak przeciwciała kardiolipinowe, anty-β2-glikoproteina-I lub dodatni test antykoagulacyjny tocznia (przynajmniej jedno). APL wykazują związki ze zmianami hematologicznymi, śródmiąższową chorobą płuc, a także z mniejszą częstotliwością występowania owrzodzeń jamy ustnej. Z kolei u 15–20% występuje zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS), cechujący się zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej i/lub powikłaniami ciążowymi, udarem niedokrwiennym mózgu i zawałem mięśnia sercowego.

Autoprzeciwciała pośredniczą w mechanizmach odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanek i narządów oraz późniejsze objawy fenotypowe. Do kluczowych cech patogenezy SLE należy tworzenie przeciwciał ANA łącznie z dysfunkcjonalną eliminacją prowadzącą do akumulacji kompleksów immunologicznych, ich wiązaniem z powierzchnią komórki i cytotoksycznością, reaktywnością z autoantygenami ulegającymi ekspresji na powierzchni komórek apoptotycznych z wysoką akumulacją szczątków komórek apoptotycznych, penetracją do żywych komórek wraz z wiązaniem z reaktywnymi krzyżowo strukturami zewnątrzkomórkowymi. Wyzwalana ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna jest zależna od zajętej tkanki lub narządu. Z kolei o zajęciu narządów docelowych decyduje pochodzenie i specyfika autoprzeciwciał. Różne pochodzenie komórek wydzielniczych wpływa na miana w surowicy autoprzeciwciał o danej swoistości; wraz z aktywnością choroby ulegają zmianie miana anty-dsDNA. Natomiast miana anty-Sm, anty-Ro, anty-La oraz antykardiolipina zmianom nie ulegają.

Cechy kliniczne. Choroba dotyczy głównie kobiet w wieku rozrodczym. Przebieg jest nieprzewidywalny, z możliwymi okresami zaostrzeń i remisji. Zajęciu mogą ulec różne narządy – skóra, stawy, układy naczyniowy lub nerwowy, a także nerki. Do zmiennych i trudnych do zdefiniowania objawów klinicznych należą gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, stany zapalne płuc, mózgu oraz nerek, a także zmiany morfologiczne w okolicy okołopaznokciowej, których nasilenie koreluje dodatnio z aktywnością choroby i stężeniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Toczniowe zapalenie nerek występuje u około 40–70% chorych ze SLE na początku lub w trakcie choroby, u których znacznie pogarsza rokowanie. U podłoża LN leżą nieprawidłowe procesy zarówno komórkowe, jak i humoralne z tworzeniem kompleksów immunologicznych na czele.

Chorzy ze SLE charakteryzują się częstym występowaniem pokrzywki przewlekłej (rolę pentraksyn w pokrzywce przewlekłej przedstawiono wyżej), a także zapaleniem stawów (około 48% chorych); specyficznym markerem

erozyjnego zapalenia stawów u chorych ze SLE są przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (*anti-cyclic citrullinated peptide* – Anti-CCP). Do możliwych pozostałych objawów należą zmiany skórne z wysypką rumieniową na twarzy, aktywna nefropatia, objawy neurologiczne, gorączka, objaw Raynauda, zapalenie opłucnej i/lub osierdzia, małopłytkowość oraz zakrzepica. Możliwe są także zaburzenia związane z terapią immunosupresyjną.

Rozpoznanie SLE. Aktualna diagnostyka SLE opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych opracowanych w 2019 roku przez Europejską Ligę Przeciw Reumatyzmowi (European Leage Against Rheumatism – EULAR)/Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology – ACR), (Tabela 8.4). Obowiązkowe kryterium wejścia klasyfikacji EULAR/ACR stanowi przynajmniej jednokrotny pozytywny wynik przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) o mianie ≥ 1:80, a następnie stwierdzenie addytywnej wartość ≥ 10 punktów z hierarchicznie zgrupowanych kryteriów wyrażonych w 7 domenach klinicznych oraz 3 domenach immunologicznych, przy spełnieniu co najmniej jednego kryterium z domeny klinicznej. Punktacja sumaryczna opiera się na największej liczbie punktów z każdej domeny.

Białko C-reaktywne

Jakkolwiek toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych, większość objawów narządowych ma charakter zapalny. U podłoża szerokiego spektrum objawów klinicznych SLE leżą upośledzenie czynności komórek immunologicznych oraz zaburzenia przebiegu apoptozy, co prowadzi do kumulacji niezdegradowanego materiału komórkowego. Odkładanie się w tkankach immunologicznych kompleksów antygen – przeciwciało, w czego wyniku dochodzi do uwalniania miejscowych mediatorów stanu zapalnego, a także napływ komórek zapalnych skutkują przewlekłym stanem zapalnym. W tym mechanizmie CRP jest uznawane za mało swoisty, ale szybko wytwarzany filogenetyczny przodek przeciwciał odporności nabytej. Wiązanie CRP z ligandami, takimi jak występująca na powierzchni komórek szczątkowych fosforylocholina może uczestniczyć w opsonizacji profagocytarnej oraz w interakcji z receptorami Fc immunoglobulin. CRP ponadto wyzwala klasyczną aktywację dopełniacza, co promuje dodatkową opsonizację. Klasyczny szlak aktywacji dopełniacza jest wzmacniany na drodze wiązania się CRP z komórkami apoptotycznymi w sposób zależny od Ca_2+. CRP aktywuje opsonizację oraz fagocytozę komórek apoptotycznych przez makrofagi stymulowane cytokinami przeciwzapalnymi, w czym oddziałuje wspólnie z klasycznymi składowymi dopełniacza. W następstwie opsonizacji CRP wchodzi w interakcje z antygenami jądrowymi uwalnianymi z komórek apoptotycznych lub nekrotycznych i stanowiącymi potencjalne źródło autoantygenów, co może zmniejszać odkładanie się tych antygenów w tkankach i łagodzić reaktywność autoimmunologiczną.

CRP jest czułym, chociaż nieswoistym biomarkerem stanu zapalnego. W większości chorób o podłożu reumatycznym i innych stężenie CRP dostarcza wiarygodnych informacji odnoszących się do zaawansowania trwającego stanu zapalnego, stymulowanego głównie przez IL-6. Poza rolą czułego biomarkera trwających infekcji bakteryjnych, urazów, choroby niedokrwiennej układu krążenia oraz innych stanów

Tabela 8.4. Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego według Europejskiej Ligi Przeciwreumatycznej (EULAR)/Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) 2019

Domeny klasyfikacyjne		Kryterium	Punktacja
Grupa	Domena		
kliniczne	konstytucyjna	gorączka	2
	hematologiczna	leukopenia	3
		trombocytopenia	4
		hemoliza autoimmunologiczna	4
	neuropsychiatryczna	delirium	2
		psychoza	3
		napad (np. psychotyczny)	5
	śluzówkowo-skórna	łysienie niebliznowaciejące	2
		owrzodzenia jamy ustnej	2
		podostry skórny toczeń rumieniowaty lub toczeń rumieniowaty krążkowy	4
		ostry toczeń skórny	6
	błony surowicze	wysięk opłucnowy lub osierdziowy	5
		ostre zapalenie osierdzia	6
	układ mięśniowo-szkieletowy	uogólnione zaangażowanie	6
	nerki	proteinuria > 0,5 g/24 h	4
immunologiczne	przeciwciała antyfosfolipidowe	przeciwciała antykardiolipinowe lub przeciwciała anty-βGP1 lub lupus antykoagulant	2
	białka (składowe) dopełniacza	Niskie C3 lub niskie C4	3
		Niskie C3 i niskie C4	4
	przeciwciała swoiste dla SLE	przeciwciała anty-dsDNA lub przeciwciała anty Smith	6

zapalnych, oznaczanie stężenia CRP znajduje szczególne zastosowanie w diagnostyce różnicowej zakażeń bakteryjnych i wirusowych; w infekcjach bakteryjnych stężenia krążącego CRP są z reguły wyższe. Rola CRP w toczniu rumieniowatym układowym jest jednak złożona. Stężenia pentraksyny w surowicy u chorych ze SLE mogą być prawidłowe lub podwyższone, jako oznaka odpowiedzi zapalnej, ale rzadko odzwierciedlają aktywność choroby,

na co wpływają także polimorfizmy genetyczne: w SLE u ludzi jest nadreprezentowany obniżający stężenie CRP polimorfizm rs1205.

Jakkolwiek stężenia CRP generalnie odpowiadają aktywności choroby w stanach zapalnych, powszechnie uważa się, że omawiana pentraksyna nie jest wiarygodnym biomarkerem aktywnego SLE, znaczące wyniki dotyczą jedynie podgrup chorych ze SLE, u których występują inne przyczyny zapalne, w tym zapalenie błony surowiczej lub zapalenie wielostawowe, w tym stawów krzyżowo-biodrowych. Generalnie jednak stężenia CRP u chorych ze SLE, podobnie jak w innych stanach charakteryzujących się sygnaturą genu interferonu typu I (IFN), w tym w pierwotnym zespole Sjögrena oraz miopatiach zapalnych, mimo podwyższonego stężenia interleukiny 6 w krążeniu i rozległości innych cech aktywności choroby, mogą pozostawać obniżone, na co wpływa hamowanie wątrobowej syntezy białka CRP przez IFN-α. W związku z tym stężenia są powiązane z aktywnością SLE tylko u chorych bez mierzalnego IFNα. Występują również niedobory C1q wraz z późniejszymi składnikami dopełniacza szlaku klasycznego, co predysponuje do rozwoju SLE. Dopełniacz w patogenezie SLE odgrywa role wielokierunkowe. Z jednej strony homozygotyczny niedobór któregokolwiek ze składowych dopełniacza, zwłaszcza z najwcześniejszych białek szlaku klasycznego, jest związany z podatnością na SLE, z drugiej jednak – dopełniacz uczestniczy w charakteryzującej chorobę efektorowej fazie zapalnej odpowiedzi autoimmunologicznej. Autoprzeciwciała przeciwko składowej C1q stanowią część odpowiedzi autoprzeciwciał, a obecność autoprzeciwciał anty-C1q wiąże się z ciężkością przebiegu choroby, w tym ze zmianami kłębuszkowymi w toczniowym zapaleniu nerek, a także w śródmiąższu kanalikowym.

W predyspozycji do SLE znaczącą rolę odgrywają czynniki genetyczne**.** Ludzki gen *CRP* jest zlokalizowany na chromosomie 1q23.2.; w regionie na ramieniu q chromosomu 1 występuje także gen SLE. Różnice w podstawowych stężeniach CRP, podobnie jak ryzyko rozwoju SLE i/lub incydentów sercowo-naczyniowych, są połączone z polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP). Wskazany wyżej wariant SNP rs2297550 może obniżać ekspresję mRNA *IKBKE*, co jest związane z zapaleniem naczyń oraz zwiększonym stężeniem CRP u chorych ze SLE. Zmienność genetyczna w CRP wpływa na ryzyko rozwoju SLE, a brak genetycznego wariantu genu *CRP* związany z niskimi stężeniami CRP, podobnie jak brak wspomnianego wyżej mierzalnego IFN-α, warunkuje niewystępowanie korelacji między stanem zapalnym a stężeniem CRP u chorych ze SLE. Wymienione mechanizmy leżą u podstaw niejednoznacznej odpowiedzi CRP w SLE oraz braku korelacji stężenia CRP w surowicy z aktywnością choroby lub jej objawami klinicznymi.

Z kolei produkcja CRP w wątrobie jest regulowana głównie na poziomie transkrypcji – najważniejszymi induktorami są uwalniane przez komórki fagocytarne w wyniku odpowiedzi immunologicznej IL-6 oraz IL-1β. Do wytwarzania CRP w pierwotnych hepatocytach wystarcza IL-6.

Toczeń rumieniowaty układowy, podobnie jak pierwotny zespół Sjögrena oraz miopatie zapalne, charakteryzuje się sygnaturą genu interferonu typu I, w czego wyniku stanowi wyjątek od ogólnej zasady wskazującej na korelację stężenia CRP z nasileniem i zasięgiem stanu zapalnego. Natomiast CRP jest jednym

z najsilniejszych predyktorów chorób układu krążenia wraz z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowych, niezależnie od innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, nikotynizm, cukrzyca i dyslipidemia. Poza tym CRP uczestniczy w kilku etapach procesu miażdżycowego, takich jak dysfunkcja śródbłonka, tworzenie blaszek miażdżycowych, a także destabilizacja blaszki miażdżycowej. U chorych ze SLE jest znacząco podwyższone ryzyko zgonu związanego z chorobami układu krążenia, w zetawieniu z populacją ogólną, również 2–3-krotnie podwyższone jest ryzyko zawału mięśnia sercowego bądź udaru mózgu.

Mimo braku dowodów na genetyczne zaburzenia kodowania CRP sugeruje się, że ryzyko rozwoju SLE i toczniowego zapalenia nerek (LN) pozostaje w związku z genetycznie uwarunkowanymi niskimi wyjściowymi stężeniami CRP w surowicy, słabo korelującymi z patogenezą LN, co może być związane z hamowaniem ekspresji genów CRP przez INF-α – cytokinę dominującą w określaniu jakościowych i ilościowych cech wrodzonych oraz adaptacyjnych procesów immunologicznych. Hamowanie wytwarzania INF-α może stanowić potencjalny cel terapeutyczny w LN.

CRP aktywuje zależne od wapnia klasyczne ramię kaskady dopełniacza na drodze wiązania białka C1q poprzez jego powierzchnię efektorową. Wiązanie C1q ze zmodyfikowaną/monomeryczną podjednostką CRP (mCRP) aktywuje lub hamuje klasyczny szlak dopełniacza w zależności od tego, czy mCRP jest w fazie płynnej, czy w stanie związanym z powierzchnią. Monomeryczna forma CRP jest zdolna do wspierania fagocytozy zależnie od dopełniacza oraz stanu oksydacyjnego w fagocytach. W przeciwieństwie do klasycznej aktywacji dopełniacza wyzwalanej przez IgG aktywacja dopełniacza, w której pośredniczy CRP jest „niepełna", na co prawdopodobnie wpływają interakcje CRP z hamującymi regulatorami, takimi jak czynnik H dopełniacza, co odgrywa rolę kofaktora dla czynnika I w rozszczepianiu związanej z powierzchnią składowej C3b. Możliwa jest także rekrutacja przez mCRP inhibitorów dopełniacza, takich jak białko wiążące składową C4b (C4bp), co kontroluje wiązanie CRP-C1q i dalszą drogę klasycznej aktywacji, która blokuje progresję dopełniacza na poziomie C3 i hamuje stan zapalny. Klasyczna aktywacja dopełniacza może być ponadto obniżona na skutek wzrostu stężenia mCRP i humoralnego zużycia CRP-C1q, w czego następstwie stężenia CRP mogą być niskie mimo aktywnego zapalenia. W toczniowym zapaleniu nerek często występują także przeciwciała anty-C1q.

Poza tym mCRP działa w SLE jako autoantygen – wiążąc się z chromatyną i histonami oraz z małymi jądrowymi rybonukleoproteinami (snRNP), stanowi główne cele autoprzeciwciał w SLE. Te właściwości stoją u podstaw prowadzących do modyfikowania przez CRP fenotypu choroby, w czym uczestniczy promowanie usuwania komórek apoptotycznych i martwiczych, a także rekrutacja szlaków efektorowych z udziałem dopełniacza i receptorów Fcγ.

W badaniach na modelu zwierzęcym (szczepy myszy podatne na toczeń) wykazano, że CRP działa ochronnie w SLE, także u myszy narażonych na chromatynę, która przyspiesza rozwój SLE. Do mechanizmów wymienionego efektu oddziaływania CRP w SLE zalicza się wpływ CRP na usuwanie apoptotycznych autoantygenów poprzez aktywację dopełniacza oraz receptorów Fc; wiązanie CRP z Fc na makrofagach inicjuje szlaki przeciwzapalne. Wymienione

mechanizmy wskazują, że pentraksyny i receptory Fc wykazują działanie regulacyjne w wielu modelach odpowiedzi zapalnych.

W przebiegu różnych chorób zmienia się skład aminokwasowy oraz wzór glikozylacji białka C-reaktywnego. W CRP u osób ze SLE, podobnie jak w gruźlicą i leiszmaniozą trzewną, kwasy sialowe są połączone wiązaniami α2,3, podczas gdy białka w niektórych chorobach o charakterze niezapalnym, mają kwasy sialowe połączone wiązaniami α2,6. W związku z tym sugeruje się dodatkowe uzupełnianie rutynowego oznaczania stężenia CRP o przedstawione zmiany dotyczące kwasów sialowych, co pozwoli uzyskać szczegółowy marker diagnostyczny.

Z kolei stężenia CRP interpretowane łącznie z wskaźnikiem wyrażającym stosunek neutrofili do limfocytów mogą być przydatne do diagnostyki różnicowej pomiędzy chorymi ze SLE i podejrzanymi o infekcję wirusową, niezależnie od aktywności choroby podstawowej. W diagnostyce różnicowej zaostrzeń SLE z infekcjami wirusowi u tych chorych wysoką zdolność predykcyjną wykazuje także łączna analiza wartości liczbowych krwinek białych (WBC), neutrofili (NEUT) oraz stężeń CRP, prokalcytoniny (PCT), IL-6 oraz IFN-y. Natomiast w zakażeniach grzybiczych u omawianych chorych wysoką dokładność diagnostyczną wykazuje pomiar stężenia prokalcytoniny.

Składnik surowiczy amyloidu P

SAP, jako prekursor surowiczego składnika P amyloidu, wiąże się z różnymi cząsteczkami, w tym autoantygenami, poprzez miejsca rozpoznające wzorce. U chorych ze SLE SAP, podobnie jak CRP, wiąże się ze stanowiącymi główne cele autoprzeciwciał komórkami apoptotycznymi – chromatyną oraz snRNP – przez co przyczynia się do usuwania komórek apoptotycznych. U chorych ze SLE ta odpowiedź jest jednak zmniejszona mimo prawidłowego poziomu krążącego SAP.

SAP badany na mysich modelach autoimmunologicznych wskazuje na możliwości aktywacji dopełniacza i wiązania receptora Fc. Omawiana pentraksyna wiąże się także z receptorami Fc dla IgG (FcgammaR) i opsonizuje cząsteczki w celu fagocytozy przez ludzkie obojętnochłonne granulocyty wielojądrzaste.

SAP wykazuje specyficzne, zależne od wapnia, wiązanie z DNA i chromatyną. Poprzez wypieranie histonów typu H1, SAP rozpuszcza natywną długą chromatynę, ponadto wiąże się z komórkami apoptotycznymi, których pęcherzyki powierzchniowe zawierają fragmenty chromatyny, a także wiąże się z resztkami jądra komórkowego uwolnionymi przez martwicę. Ponadto w mechanizmie usuwania chromatyny, jako głównego immunogenu w SLE, uczestniczą komórki zaopatrzone w FcgammaR.

SAP ludzki, podobnie jak mysi, wiąże się z DNA aktywowanych limfocytów (*activated lymphocyte-derived DNA* – ALD-DNA) oraz promuje makrofagi przeciwzapalne tłumiące zapalenie nerek wywołane przez pochodzącą z ALD-DNA IL-10.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3, która – w odróżnieniu od CRP i SAP – jest wytwarzana przez komórki odporności rezydentnej i wrodzonej w tkankach obwodowych w odpowiedzi na sygnały zapalne, może odgrywać rolę patogenetyczną w SLE, jako chorobie charakteryzującej się przewlekłym stanem zapalnym oraz dysfunkcją układu

immunologicznego. Jako marker ostrej fazy odpowiedzi zapalnej, PTX3 poza odpornością wrodzoną odgrywa istotną rolę w modulacji adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej; z tego powodu została zaproponowana jako pomost między odpornością wrodzoną i nabytą – ma właściwości podobne do przeciwciał, w tym zdolność do opsonizacji ciał obcych lub apoptotycznych, co może modulować prezentację antygenu i odpowiedzi zapalne. PTX3 rozpuszczalna działa przeciwzapalnie poprzez sekwestrację C1q, natomiast PTX3 związana z resztkami apoptotycznymi umożliwia wiązanie C1q oraz prowadzi do wzmożonej aktywacji klasycznego szlaku dopełniacza.

Stężenie krążącej PTX3 w SLE jest podwyższone, zarówno u chorych dorosłych – u których wykazuje związki z wiekiem, pochodzeniem etnicznym (populacja niekaukaska) i nasileniem choroby mierzonym skalą SLEDAI (SLE *Disease Activity Index*), a także koresponduje z podwyższonym stężeniem wchodzącej w skład rodziny cytokin IL-1 izoformy IL36α – jak i u dzieci, u których podwyższenie stężenia omawianej pentraksyny odzwierciedla aktywne zapalenie naczyń i koreluje z aktywnością choroby. U osób dorosłych i u dzieci ze SLE wyniki stężenia PTX3 w surowicy mogą służyć za wskaźnik aktywacji/dysfunkcji śródbłonka naczyniowego. PTX3 jest zaangażowana w toczniowym zapaleniu nerek; złogi pentraksyny występują w bioptatach z nerek, gdzie ich stopień odkładania koreluje dodatnio z białkomoczem i zwłóknieniem narządu.

Niefizjologiczne uwalnianie PTX3 może być zaangażowane w nieprawidłową prezentację antygenów własnych, wirusowych i nowotworowych, za czym przemawia ochronna rola przeciwciał anty-PTX3 u chorych ze SLE. Dodatkową zmienną modulującą mogą stanowić kortykosteroidy, które są głównymi, jednak niejednoznacznymi modulatorami stężenia omawianej pentraksyny na poziomie ogólnoustrojowym. Kortykosteroidy znacząco indukują PTX3 w komórkach śródbłonka naczyniowego i fibroblastach, natomiast tłumią ekspresję PTX3 w komórkach dendrytycznych pochodzących z monocytów.

PTX3, wytwarzana przez makrofagi i szpikowe komórki dendrytyczne w odpowiedzi na agonistów receptora toll-podobnego, jest przechowywana – podobnie jak mieloperoksydaza (MPO) i proteinaza 3 (PR3) – w ziarnistościach ludzkich granulocytów obojętnochłonnych, z których może być uwalniana w odpowiedzi na rozpoznanie drobnoustrojów oraz sygnały zapalne. Uwolniona PTX3 może częściowo lokalizować się w zewnątrzkomórkowych pułapkach uwalnianego przez neutrofile DNA, powstających w procesie tworzenia zewnątrzkomórkowej sieci neutrofilowej; neutrofile służą zatem jako rezerwuar do szybkiego uwalniania PTX3 jako kluczowego składnika humoralnej odpowiedzi wrodzonej o działaniu opsonicznym.

Na humoralną odporność wrodzoną, poprzez modulowanie aktywności układu dopełniacza oraz ekspresji PTX3, wpływają także lipoproteiny o dużej gęstości (HDL), które – w warunkach fizjoloficznych – wykazują zdolność do promowania nadmiernego wypływu cholesterolu z tkanek obwodowych i transportu do wątroby w celu wydalenia, który to mechanizm chroni przed chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycowym. Stężenie i funkcje HDL są zmienione w niektórych chorobach o podłożu immunologicznym, w tym w SLE.

Autoprzeciwciała przeciw pentraksynom

SLE jest chorobą autoimmunologiczną o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Cechą choroby jest wytwarzanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko szerokiemu panelowi autoantygenów, takich jak antygeny jądrowe (DNA), rozpuszczalne antygeny jądrowe (Sm), rybonukleoproteiny (RNP), histony, a także autoantygeny antypentraksynowe. Poza tym SLE charakteryzuje się aktywnością dopełniacza oraz odkładaniem się kompleksów immunologicznych, w czego wyniku dochodzi do ogólnoustrojowych uszkodzeń tkanek, szczególnie nerek, naczyń krwionośnych, układu hematologicznego, skóry i stawów. Do wytwarzania wymienionych autoprzeciwciał dochodzi w następstwie rozregulowania wrodzonego i nabytego układu odpornościowego, prawdopodobnie w następstwie oddziaływania czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych. W wymienionych mechanizmach uczestniczą aktywacja komórek dendrytycznych, wytwarzanie interferonów typu I oraz apoptotyczne lub nekrotyczne komórki usuwane przez fagocyty (eferocytoza, „grzebanie" umierających lub martwych komórek).

U chorych ze SLE, podobnie jak u chorych z zapaleniem naczyń związanym z autoprzeciwciałami cytoplazmatycznymi neutrofili (ANCA), jest możliwe złamanie tolerancji na rozpuszczalne cząsteczki rozpoznawania wzorców (sPRM), co może skutkować obecnością autoprzeciwciał ukierunkowanych na członków rodziny pentraksyn i może świadczyć o potencjalnej roli patogennej wymienionych autoprzeciwciał. Wymienione przeciwciała, chociaż z mniejszą regularnością, występują także w niektórych innych autoimmunologicznych chorobach układowych (Tabela 8.5).

Anty-CRP. W chorobach przebiegających z zapaleniem forma pentameryczna CRP (pCRP) dysocjuje do formy monomerycznej (mCRP). Ponieważ mCRP działa w SLE jako autoantygen, autoprzeciwciała są związane z tą izoformą CRP i nie odnoszą się do wykazującej odmienne właściwości biologiczne formy pentamerycznej (pCRP) – natywnej struktury pentamerycznej zależnej od

Tabela 8.5. Autoprzeciwciała przeciwko pentraksynom w autoimmunologicznych chorobach układowych

Choroby	Autoprzeciwciała		
	anty-CRP	anty-SAP	anty-PTX3
toczeń rumieniowaty układowy (SLE)	+	+	+
podostry skórny toczeń rumieniowaty (SCLE)	+		
zapaleniem naczyń związane z autoprzeciwciałami ANCA	+	+	+
twardzina układowa	+		+/-
Zespół Sjögrena	+		+/-
reumatoidalne zapalenie stawów	+		+/-
pierwotny zespół antyfosfolipidowy	+		

jonów wapnia. Motywem docelowym autoprzeciwciała reprezentują aminokwasy mCRP 35–47; motyw ten jest szczególnie podatny na wiązanie anty-CRP z toczniowym zapaleniem nerek.

Do dysocjacji postaci pentamerycznej do monomerycznej cząsteczki CRP dochodzi w tkankach objętych stanem zapalnym, gdzie mCRP ulegają akumulacji na (głównie) limfocytach B oraz NK, a także na płytkach krwi.

Przeciwciała anty-CRP występują u 22–78% chorych ze SLE, częściej u chorych z zapaleniem nerek, u których ich stężenie wykazuje znamienną korelację z ostrym uszkodzeniem śródmiąższowych kanalików nerkowych ze stanem zapalnym i zwłóknieniem. Chorzy z anty-CRP mają również podwyższone stężenie przeciwciał anty-dwuniciowego (ds) DNA oraz przeciwciał antyfosfolipidowych, a także obniżony poziom składowej C3 dopełniacza. Generalnie około 70% chorych ze SLE przynajmniej raz wykazuje obecność przeciwciał anty-CRP wykazujących dodatnią korelację z aktywnością SLE mierzoną wg skali SLEDAI.

Nieodpowiednio niskie stężenie CRP w stosunku do rozległości i nasilenia stanu zapalnego u chorych ze SLE, może wynikać z obecności przeciwciał anty-mCRP, które – wiążąc CRP – tworzą kompleksy immunologiczne odkładane w kłębuszkach nerkowych i inicjujące nasilanie stanu zapalnego. Niskie podstawowe stężenia CRP wpływają na wadliwe usuwanie materiału potencjalnie immunogennego, w tym autoprzeciwciał przeciwjądrowych, kompleksów immunologicznych oraz pozostałości komórkowych, co może przyczyniać się do rozwoju SLE. Związek stężenia przeciwciał anty-mCRP z cechami klinicznymi oraz immunologicznymi wyznacznikami nasilenia toczniowego zapalenia nerek może być wskaźnikiem ciężkości choroby oraz efektów leczenia.

Przeciwciała przeciwko CRP występują także u około 30% chorych z podostrym skórnym toczniem rumieniowatym (*subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE).

Generalnie anty-CRP odzwierciedlają głównie aktywność SLE, w tym zajęcie nerek, ale nie są związane ze specyficznym fenotypem choroby.

Anty-SAP. Przeciwciała przeciwko SAP występują u 44% chorych ze SLE, w przeciwieństwie do 2% osób zdrowych. Anty-SAP wykazują związek z mianami przeciwciał anty-dsDNA oraz wskaźnikiem ciężkości choroby, natomiast nie wykazują specyficzności z fenotypem choroby. Z kolei u omawianych chorych przeciwciała anty-dsDNA wykazują odwrotną korelację z obniżonym poziomem kompleksów SAP-DNA, co wskazuje na udział SAP w usuwaniu resztek jądra komórkowego. Miana anty-SAP ulegają obniżeniu w trakcie leczenia SLE. Ponieważ miano anty-SAP obniża się wraz z poprawą kliniczną SLE, wymienione przeciwciała mogą służyć za dodatkowy marker prognostyczny.

Anty-PTX3. Ulegająca ekspresji na apoptotycznej powierzchni neutrofili PTX3 prowadzi do tworzenia autoprzeciwciał anty-PTX3. Krążące autoprzeciwciała anty-PTX3, poza chorymi z zapaleniem naczyń związanych z ANCA, są znacząco rozpowszechnione u chorych ze SLE; ich częstość występowania jest oceniana na około 50%, w przeciwieństwie do 4% u osób zdrowych. Anty-PTX3 wykazują rolę ochronną w SLE, a ich miana są skorelowane dodatnio z klasycznymi biomarkerami choroby, takimi jak przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała

przeciwko dsDNA oraz składowe C3/C4 dopełniacza. Autoprzeciwciała anty-PTX3 uznaje się za niezależny czynnik ochronny zajęcia nerek, podczas którego przeciwciała wykazują wysoką frekwencję, a ich miana korelują ujemnie z uszkodzeniem nerek, nasileniem białkomoczu i kreatyniny w surowicy oraz z częstością występowania mikroangiopatii zakrzepowej w toczniowym zapaleniu nerek. Generalnie chorzy ze SLE i przeciwciałami anty-PTX3 wykazują mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia schyłkowej choroby nerek. W rozwoju procesu nerczycowego u chorych ze SLE i zajęciem nerek może uczestniczyć zachwianie równowagi między stężenie PTX3 w surowicy a autoprzeciwciałami anty-PTX3. Również profil przeciwciał anty-C1q/anty-PTX3 jest przydatny w ocenie toczniowego zapalenia kłębuszków nerkowych (*lupus glomerulonephritis*).

Autoprzeciwciała przeciwko cząsteczkom ochronnym zaangażowanym w usuwanie resztek komórkowych i jądrowych – takich jak C1q, CRP, SAP, lektyna wiążąca mannozę oraz apolipoproteina A1 – mogą odgrywać patogenną rolę w rozwoju lub uwalnianiu autoimmunizacji u chorych ze SLE.

ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena (*Sjögren syndrome* – SS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną zaliczaną do egzokrynopatii i cechującą się naciekiem limfocytarnym gruczołów zewnątrzwydzielniczych, w czego wyniku dochodzi do upośledzenia ich czynności. Pierwsze objawy występują w średnim wieku, natomiast do diagnozy dochodzi na ogół w piątej dekadzie życia.

SS może występować samodzielnie, jako pierwotny SS (*primary SS* – pSS), lub wtórny SS (*secondary SS* – sSS).

Pierwotny zespół Sjögrena

Jest to przewlekła choroba autoimmunologiczna, występująca przy braku innych chorób autoimmunologicznych i charakteryzującą się złożonym i niejednorodnym zaburzeniem o szerokim spektrum cech gruczołowych i pozagruczołowych.

Etiologia pSS jest wieloczynnikowa. W rozwoju zespołu uczestniczą predyspozycje genetyczne, mechanizmy epigenetyczne, czynniki hormonalne i środowiskowe.

Epidemiologia. Częstość występowania pSS jest zróżnicowana, przy łącznym wskaźniku rozpowszechnienia wynoszącym 60,82 na 100 000 osób; łącznie pSS dotyka 0,01–0,72% populacji światowej. 10-letni wskaźnik przeżycia wynosi 81,7%, a główną przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa.

Predyspozycje genetyczne. pSS może występować sporadycznie lub z udziałem czynników genetycznych (zmiana genów regulujących syntezę cząsteczek prozapalnych). Za rolą czynników genetycznych w rozwoju zespołu przemawiają:

- wyższe ryzyko zachorowań u bliźniąt jednojajowych oraz u osób z rodzin, w których występują inne choroby autoimmunologiczne;
- podobnie jak w toczniu rumieniowatym układowym (SLE), do najważniejszych

pojedynczych czynników ryzyka pSS należy płeć żeńska, co sugeruje, że w patogenezie obydwu chorób mogą uczestniczyć nieprawidłowości chromosomu X, w którego obszarze mogą znajdować się geny ryzyka;

- najsilniejsze powiązania genetyczne pSS przypisuje się allelom w obrębie regionu genu głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II, szczególnie allelom HLA-DR i HLA-DQ. Geny HLA wykazują najwyższy sygnał asocjacji, natomiast powiązania genów są zróżnicowane w zależności od pochodzenia etnicznego chorych. U chorych kalifornijskich rasy kaukaskiej z rozwojem pSS jest powiązany haplotyp HLA-DRB1*0301--DRB3*0101-DQA1*0501-DQB1*0201. U kobiet japońskich z autoprzeciwciałami anty-Ro-SSA i/lub anty-La-SSB występuje zwiększona częstość alleli HLA klasy II haplotypu DRB1*08032/DQA1*0103/DQB1*0601. Silne powiązania z anty-Ro--SSA i/lub anty-La-SSB występują również u chorych z allelami DRB1*03 oraz DQB1*02, a także u osób heterozygotycznych w odniesieniu do DQw1 i DQw2;
- geny kandydujące (nie MHC) – obejmują regulację ekspresji i funkcji genów; w tych obszarach są powiązane zarówno z wrodzoną, jak i adaptacyjną odpowiedzią immunologiczną. Z podatnością genetyczną na dysregulację odporności wrodzonej jest powiązanie pSS z genami zaangażowanymi w sygnalizację typu I IFN oraz nadekspresję genów indukowanych przez IFN. Do tej grupy należą głównie: 1) czynnik regulatorowy 5 interferonu (*interferon reglatory factor 5* – IRF5), który jest należącym do grupy czynników transkrypcyjnych białkiem kodowanym przez gen *IRF5* – IRF5 promuje ekspresję wielu białek przeciwwirusowych i prozapalnych; 2) przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 4 (*signal transducer and activator of transcription 4* – STAT4) – czynnik transkrypcyjny z rodziny białek STAT, kodowany przez gen *STAT4* i aktywowany przez IFN typu I, IL-12 oraz IL-23; 3) IL-12 – cytokina immunomodulująca kodowana przez gen *IL-12A* oraz odgrywająca kluczową rolę w różnicowaniu komórek Th1 i wytwarzaniu IFN-y, wydzielana głównie przez komórki dendrytyczne i monocyty; 4) *OAS1* – gen indukowany przez IFN typu I, ulegający nadekspresji w chorobach autoimmunologicznych. Polimorfizmy tych genów wykazują spójne powiązania w wielu grupach etnicznych, ale mniejsze efekty działania.

Wszystkie wymienione występują głównie u chorych z pSS z przeciwciałami anty-Ro-SSA i/lub anty-La-SSB.

Z kolei z zaburzeniami odporności adaptacyjnej u chorych z pSS są związane geny zaangażowane przede wszystkim w funkcje komórek B, zwłaszcza *loci* kodujące cząsteczki uczestniczące w patomechanizmach immunologicznych dotyczących kontroli różnicowania i proliferacji limfocytów B oraz wytwarzania autoprzeciwciał: szlak czynnika jądrowego NF--kB, kinaza limfoidalna B i chemokina CXCR5.

Niezależnie od powyższego większość wariantów ryzyka genetycznego znajduje się głównie w regionach międzygenowych.

Mechanizmy epigenetyczne. Do głównych mechanizmów epigenetycznych pSS należą modulująca ekspresję genów metylacja DNA, prowadząca do konformacji chromatyny

modyfikacja histonów oraz niekodujące RNA, głównie klasa ewolucyjnie wysoce konserwatywnych małych jednoniciowych cząsteczek RNA (miRNA), które mogą zakłócać translację. Wymienione mechanizmy są potencjalnymi czynnikami wpływającymi na patogenezę pSS poprzez modulujący wpływ na ekspresję genów oraz fenotyp bez zmian w sekwencji DNA. Mogą także stanowić czasowo zmienny pomost między genomem a czynnikami środowiskowymi, co prowadzi do przewlekłej autoimmunizacji i objawów choroby. Nieprawidłowa ekspresja miRNA u chorych z PSS może sprzyjać zapaleniu i odpowiedzi autoimmunologicznej, w tym aktywacji komórek B wraz z sekrecją przeciwciał.

Czynniki środowiskowe. W patogenezę pierwotnego zespołu Sjögrena są zaangażowane niektóre czynniki środowiskowe, szczególnie wirusy. Do potencjalnych czynników inicjujących patogenezę pSS zalicza się wcześniejsze infekcje wirusowe – zwłaszcza wirus *Coxackie*, cytomegalowirus, wirus Espsteina-Barra (EBV) oraz wirus przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). Wirusy przyczyniają się do wytwarzania autoprzeciwciał za pomocą mimikry molekularnej, co powoduje niszczenie tkanek. Wirus Epsteina-Barra sprzyja występującej w SS limfoproliferacji B gruczołu łzowego, ponadto wykazuje związek z rozwojem objawów pozagruczołowych oraz promuje uwalnianie właściwych dla SS autoantygenów (Ro/SSA i La/SSB), a także aktywuje apoptozę komórek nabłonka.

Do przyczyn autoimmunizacji żołądka należy *Helicobacter pylori*, co może wykazywać potencjalnie wyzwalające związki z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak nieswoiste zapalenie jelit, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne choroby wątroby, reumatoidalne zapalenie stawów, idiopatyczna plamica małopłytkowa, przewlekła pokrzywka, łuszczyca, toczeń rumieniowaty układowy, a także zespół Sjögrena. Za udziałem *H.pylori* w rozwoju SS przemawia około 54% wskaźnik infekcji u chorych z SS, a także podwyższona częstość występowania przeciwciał przeciwko *H.pylori*; wzrost częstości występowania przeciwciał przeciwko *H.pylori* występuje u chorych z SS z przeciwciałami anty-SSA-Ro, a także u chorych z pSS.

Czynniki hormonalne. Zespół SS występuje głównie u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 9:1) ze szczytową częstością występowania w okresie menopauzy. W wymienionej dysproporcji może uczestniczyć niedobór estrogenów. Z drugiej strony, agoniści receptora estrogenowego wykazują potencjał w zapobieganiu i leczeniu pSS.

U kobiet z pSS aktywność choroby jest związana z wyższymi stężeniami testosteronu, natomiast nie wykazuje korelacji z estrogenami. Poza tym u omawianych kobiet występuje obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA) w surowicy oraz podwyższony stosunek kortyzol/DHEA, co może wskazywać na konstytucyjny lub zależny od pSS wpływ na syntezę steroidów nadnerczowych. Ta niewydolność wewnątrzwydzielnicza może inicjować rozwój zespołu Sjögrena.

Autoprzeciwciała. Do cech serologicznych SS należą przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), czynnik reumatoidalny (RF), a także autoprzeciwciała Ro/SSA i La/SSB. Jakkolwiek ANA są obecne u 85% chorych z pSS, zwłaszcza z zajęciem nerek, często występuje także dodatni RF, obydwa parametry są mało specyficzne dla

SS i nie zostały włączone do kryteriów diagnostycznych ACR/EULAR 2016.

Natomiast przeciwciała anty-Ro/SSA występują u 33–74%, a przeciwciała anty-La/SSB u 23–52% chorych z SS; obydwa są uważane za kluczowe markery immunologiczne zespołu Sjögrena, jednak do diagnozy SS jest niezbędne wykrycie obydwu. Obecność autoprzeciwciał anty-Ro/SSA i anty-La/SSB jest związana z wcześniejszym początkiem choroby oraz cięższym jej przebiegiem, a także wyższym ryzykiem tocznia noworodkowego u płodu.

Ro/SS-A i La/SS-B są przeciwciałami przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego. Antygenem dla Ro/SS-A jest kompleks małocząsteczkowego RNA i dwóch białek o masie cząsteczkowej 52 i 60 kDa. Natomiast antygen dla La/SS-B to fosfoproteina o masie cząsteczkowej 48 kDa wspomagająca RNA-polimerazę III. Obydwa przeciwciała także nie są swoiste dla pSS, mogą występować także u chorych z toczniem rumieniowatym układowym oraz z toczniem noworodków.

Aspekty patofizjologiczne. Patogeneza pSS nie jest jasna. Do rozwoju choroby oraz jej progresji może się przyczyniać wiele czynników, w tym komórki nabłonka, limfocyty T, cytokiny, czynnik aktywujący komórki B (*B-cell activating factor* – BAFF), a także wyszczególnione wyżej autoprzeciwciała wydzielane przez limfocyty B.

Istotną rolę w patogenezie SS, zwłaszcza we wczesnym etapie choroby, odgrywają zaburzenia wrodzonego układu immunologicznego, w tym dotyczące szlaku interferonu (INF), głównie IFN typu II oraz IFN-γ. Szlak ten uczestniczy w aktywacji limfocytów B i sprzyja wytwarzaniu autoprzeciwciał. W wymienionym procesie są zaangażowane także komórki NK, które mogą wytwarzać cytokiny zapalne w gruczołach ślinowych, takie jak IL-22, a także sprzyjać wytwarzaniu cytokin BAFF. Występująca w spojówce i gruczołach ślinowych znaczna ekspresja mRNA IFN-γ oraz IFN-γ surowiczego koreluje ze stopniem nacieku limfocytów T.

W patogenezie SS uczestniczą także zmiany w adaptacyjnym układzie odpornościowym. Do progresji choroby, poza aktywacją limfocytów B, przyczynia się proliferacja limfocytów T. W mechanizmach patogenetycznych SS są zaangażowane subpopulacje limfocytów T: Th1, Th2, Th17, limfocyty grudkowe (Tfh) oraz komórki regulatorowe (Treg) – z ich profilami cytokin. Cytokiny profilu Th1, takie jak IFN-γ, IL-2, IL-10, IL-6 oraz TGF-β są związane z późniejszymi stadiami choroby, w odróżnieniu od cytokin profilu Th2, dominujących we wczesnych zmianach chorobowych pSS. Z kolei w zmianach zaawansowanych dominują limfocyty B. Kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby mają nieprawidłowe, autoreaktywne limfocyty B prowadzące do wytwarzania autoprzeciwciał oraz tworzenia kompleksów immunologicznych.

W patogenezie SS uczestniczą również komórki nabłonkowe. Komórki nabłonka gruczołowego w okolicznościach predyspozycji genetycznych, wpływów środowiskowych i hormonalnych ulegają deregulacji, w czego wyniku: 1) wpływają na ekspresję kompleksów rybonukleoproteinowych pełniących funkcje autoantygenów (Ro/SS-A i La/SS-B); 2) oddziałują z limfocytami T poprzez ekspresję powierzchniowych białek kostymulujących B7-2 (CD86). Limfocyty T CD4+, stanowiące większość nacieku gruczołowego, niszczą komórki nabłonkowe poprzez mechanizmy apoptozy oraz wydzielania perforyny-granzymu przez populację cytotoksycznych komórek T;

3) regulują wytwarzanie cytokin IL-21 i BAFF, z których BAFF promuje dysregulację i nieregularne dojrzewanie limfocytów B, co prowadzi do powstawania autoimmunologicznych limfocytów B, które lokalnie wydzielają autoprzeciwciała; 4) regulują ekspresję uczestniczących w rekrutacji leukocytów chemokin, takich jak BCA-1 (CXCL13), a także ekspresję cząsteczek adhezyjnych, w czego wyniku dochodzi do rekrutacji z krwi do gruczołów ślinowych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych oraz limfocytów T i B. W gruczołach komórki dendrytyczne produkują intensywnie IFN-α, co sprzyja dalszemu zatrzymywaniu limfocytów w kankach z następową ich aktywacją. Ponadto IFN-α stymuluje produkcję BAFF przez komórki dendrytyczne, limfocyty T i komórki nabłonkowe. Ekspresja w górę cząsteczek adhezyjnych CD54/ICAM-1 oraz CD40 i MHC-I na komórkach nabłonka i obecność funkcjonalnych cząsteczek TLR2, -3 i -4 na komórkach nabłonkowych powoduje, że mogą one działać jako komórki prezentujące antygen.

Chorzy z pSS często prezentują nieprawidłowy profil lipidowy, co powinno być uwzględniane w strategii prewencyjnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Generalnie, podobnie jak we wszystkich chorobach o podłożu autoimmunologicznym, do patogenezy SS przyczyniają się defekty tolerancji.

U chorych z SS występuje naciek limfocytarny gruczołów ślinowych i łzowych, a także odkładanie się autoprzeciwciał, zwłaszcza anty-SS-A (anty-Ro) i anty SS-B (anty-La), co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zniszczenia nabłonka gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Cechy kliniczne. Objawy kliniczne pSS są niejednorodne – od nadmiernej suchości po możliwe – w późnym stadium chorób ogólnoustrojowych, charakteryzujących się naciekiem limfocytarnym zajętej tkanki czy narządu, lub też odkładaniem się kompleksu immunologicznego – zwiększone ryzyko rozwoju i progresji chłoniaków nieziarniczych z limfocytów B.

Cechą SS jest destrukcyjne zapalenie gruczołów zewnątrzwydzielniczych, szczególnie łzowych i ślinowych; wymienione objawy mogą występować pojedynczo lub łącznie.

Do pierwszych klinicznych objawów ocznych należą nieprawidłowości filmu łzowego, zespół suchego oka oraz suche zapalenie rogówki i spojówki (kseroftalmia). Do możliwych odległych powikłań ze strony narządu wzroku należą pogrubienie i owrzodzenia rogówki. Z kolei suchości jamy ustnej (kserostomii) mogą towarzyszyć zmienione czucie smaku, zaburzenia połykania suchych pokarmów oraz utrudniona mowa. Badanie fizykalne uwidacznia suchą i rumieniowo zmienioną błonę śluzową jamy ustnej, zanik brodawek języka, choroby przyzębia i próchnicę zębów, a także możliwą infekcję *Candida albicans*. W około jednej trzeciej przypadków występuje powiększenie ślinianek przyusznych, rzadziej podżuchwowych lub podjęzykowych.

Około 15% chorych z pSS jest obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich objawów ogólnoustrojowych. Nadmierna suchość może obejmować także inne błony śluzowe, w tym drogi oddechowe, przewód pokarmowy oraz pochwę, co jest charakteryzowane jako kliniczny zespół sicca (*sicca syndrome, sicca complex*). Poza tym mogą występować dysfunkcja wątroby, trzustki lub zaburzenia wydzielnicze żołądka (hipochlorhydria), których charakter i nasilenie są zróżnicowane względem każdego chorego.

Zajęcie skóry charakteryzuje się nadmierną jej suchością, co wynika z zaburzeń czynności układu nerwowego zaopatrującego gruczoły potowe. W obszarach eksponowanych na promieniowanie słoneczne mogą występować specyficzne rumienie pierścieniowe z centralnym obszarem bladości; zmiany rumieniowe są związane z dodatnimi wynikami autoprzeciwciał anty-Ro-SS-A i/lub anty-La-SS-B. U około 20% chorych z SS występuje objaw Raynauda, zwykle poprzedzający objawy suchości skóry.

U części chorych może dochodzić do zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego, rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, zajęcia układów krążenia, nerwowego, łącznie z przerostowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, żołądkowo-jelitowego, zajęcia nerek (około 5%) oraz wątroby; autoimmunologiczne choroby wątroby pogarszają przebieg pSS oraz rokowanie. Serce jest ważnym narządem docelowym u chorych z pSS; choroba sercowo-naczyniowa (*cardiovascular disease* – CVD) jest jedną z głównych przyczyn zgonów u omawianych chorych. Podwyższone ryzyko CVD u chorych z pSS jest związane z licznymi czynnikami, takimi jak wiek, płeć, nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, czas trwania pSS, objawy pozagruczołowe oraz stosowane leki.

Do możliwych powikłań pSS należy także rozwój skórnej skrobiawicy (amyloidozy) guzkowej, mnogiej guzkowej skrobiawicy płuc oraz pojedynczej guzkowej skrobiawicy płuc. Z kolei u kobiet z SS występuje zwiększone ryzyko zaburzeń ciążowych, w tym poronień i porodów przedwczesnych. Kobiety z dodatnimi wynikami SSA/Ro i/lub SSB/La są obarczone podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka z zespołem tocznia noworodkowego.

Podobnie jak choroby o podłożu autoimmunologicznym, SS wpływa negatywnie na jakość życia – obniża aktywność chorego, prowadzi do przewlekłych objawów zmęczenia, depresji i lęku. Z obniżoną jakością życia są głównie związane występujące u chorych z pSS objawy suchości oraz powikłania miejscowe w zajętej błonie śluzowej, natomiast rokowanie choroby warunkują zmiany układowe.

Do czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności zalicza się starszy wiek w chwili rozpoznania, płeć męską, powiększenie i nieprawidłowy obraz scyntygraficzny ślinianek przyusznych, zajęcie pozagruczołowe, obecność autoprzeciwciał SSB, zapalenie naczyń, obniżenie stężenia składowych dopełniacza oraz krioglobulinemię.

Kryteria diagnostyczne pSS. Rozpoznanie SS ustala się na podstawie objawów klinicznych, badania histopatologicznego ślinianek oraz oceny występowania i aktywności autoprzeciwciał.

Kryteria diagnostyczne pSS opracowane w 2012 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR) obejmowały: 1) w surowicy dodatnie przeciwciała anty-SSA/Ro i/lub anty-SSB-La, lub obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i czynnika reumatoidalnego (RF) w mianach ≥ 320; 2) uwidocznione w badaniu biopsyjnym ogniskowe limfocytarne zapalenie wargowych gruczołów ślinowych z ogniskiem ≥ 1 na 4 mm^2; 3) suche zapalenie rogówki i spojówki – wynik barwienia gałki ocznej (*ocular staining score*) ≥ 3. Rozpoznaje się pSS na podstawie obecności 2 z 3 wymienionych kryteriów.

Natomiast według zrewidowanych kryteriów klasyfikacji z roku 2016, opracowanych przez ARC i Europejską Ligę Przeciwreumatyczną (EULAR) – kryteria ARC-EULAR – o rozpoznaniu pSS decyduje wynik ważony:

po 3 punkty za dodatnie wyniki biopsji gruczołów ślinowych oraz przeciwciał anty-SSA i po 1 punkcie za: niestymulowany całkowity przepływ śliny ≤ 0,1 mL/min, wynik oceny wydzielania wodnej składowej filmu łzowego (test Schirmera) ≤ 5 mm/5 min, dodatni wynik oceny zmian spojówek i rogówki w metodzie OSS lub porównawczej skali barwnej van Bijsterveld'a ≥ 4. Rozpoznanie pSS potwierdza skumulowany wynik 4.

Wtórny zespół Sjögrena

Wtórny zespół Sjögrena występuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, głównie takimi jak SLE, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i twardzina układowa (SSc). Poza tym może występować z różnymi specyficznymi narządowo zaburzeniami autoimmunologicznymi, w tym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, niedoczynnością tarczycy i chorobą Graves'a oraz celiakią. U około 10% chorych z SS z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych dochodzi do nakładania się zespołu Sjögrena na klinicznie jawny zespół antyfosfolipidowy.

W porównaniu z pSS sSS jest bardziej powszechny; występowanie SS u chorych ze SLE szacuje się na poziomie około 14–17,8%. Dla pSS typowe są przeciwciała anty-SSA/SSB. Natomiast w postaci wtórnej dla SLE (SLE-SS), której częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, SSA/SSB pozytywnymi jest część chorych, a około 39% wymienionych chorych jest SSA/SSB seronegatywnych. Generalnie SLE-SS charakteryzuje się mniejszym zajęciem narządów wewnętrznych, ale znacznym stanem zapalnym z wysokimi stężeniami prozapalnych cytokin.

Białko C-reaktywne

Wartości stężenia białka C-reaktywnego w surowicy chorych z zespołem Sjögrena są niejednoznaczne. U większości chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena stężenie CRP w surowicy wykazuje wartości prawidłowe, czemu towarzyszą znacząco obniżone poziomy ekspresji IL-11 w gruczołach wargowych. Z kolei u części chorych z pSS stężenie CRP w surowicy jest podwyższone. Podwyższone stężenie CRP w surowicy wraz z niższym odsetkiem krążących gamma globulin występuje głównie u chorych z pSS i co najmniej trzema czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wyższym wiekiem w momencie rozpoznania pSS, wysoką częstotliwością zajęcia wątroby oraz ośrodkowego układu nerwowego. Poza tym podwyższone stężenie CRP wraz ze wzrostem liczby krwinek białych – współistniejące z gorączką, wzmożoną suchością skóry, drętwieniem i suchością oczu – występuje u chorych z pSS powiązanym ze śródmiąższową chorobą płuc (ILD). Podwyższone stężenie CRP w surowicy występuje także u chorych z pSS oraz sSS ze współistniejącym zakażeniem *H.pylori*; stężenie CRP u tych chorych, podobnie jak ogólny wskaźnik klinicznych objawów choroby, wiek oraz czas trwania choroby, koreluje dodatnio z mianem surowiczych przeciwciał przeciwko *H.pylori*.

Podwyższone stężenie CRP, poza przyspieszoną sedymentacją erytrocytów, jest właściwe także dla chorych z pSS o długotrwałym przebiegu, u których rozwija się sarkoidoza lub stan patofizjologiczny podobny do choroby Kikuchi-Fujimoto (z gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych oraz bolesnym rumieniem stwardniałym na czole, plecach, klatce piersiowej, brzuchu i kończynach).

Ocena stężenia CRP w surowicy, poza testami dysfunkcji gruczołów, przeciwciałami ANA, RF i anty-Ro, elektroforezą białkową, morfologią, dopełniaczem, testami kiłowymi i oceną zakażeń wirusowych (HCV, HIV), a także badaniem ultrasonograficznym ślinianek – należy do badań zalecanych w diagnostyce różnicowej objawów suchości spowodowanej niewydolnością gruczołów zewnątrzwydzielniczych, a także objawów ogólnoustrojowych wskazujących na pSS.

Natomiast stężenie CRP w surowicy jest znamiennie wyższe u chorych z wtórnym zespołem Sjögrena współwystępującym z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym z wysiękiem osierdziowym, z którego nasileniem wykazuje dodatnią korelację.

Autoprzeciwciała przeciw pentraksynom

U chorych z SS, podobnie jak u chorych z twardziną układową, możliwe jest nieregularne lub sporadyczne występowanie autoprzeciwciał anty-CRP.

U 43% chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena (pSS) występują autoprzeciwciała przeciwko monomerycznej izoformie CRP (mCRP). Wymienione autoprzeciwciała, spotykane często w surowicy chorych z układowymi chorobami reumatoidalnymi, mogą odgrywać rolę w immunopatogenezie chorób reumatoidalnych charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym. Możliwe jest także występowanie przeciwciał anty-PTX3.

CHOROBA STILLA O POCZĄTKU W WIEKU DOROSŁYM

Choroba Stilla (*Still disease* – SD) o początku w wieku dorosłym (*adult-onset Still disease* – AOSD) została po raz pierwszy opisana w 1971 roku przez brytyjskiego lekarza Erica G. Bywatersa. Choroba wykazywała daleko idące podobieństwo do opisanej w 1896 roku przez Sir Johna Stilla choroby Stilla o początku w wieku dziecięcym, określanej aktualnie jako młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym (*systemic-onset juvenile idiopathic srthritis* – SoJIA).

AOSD jest rzadką, ostrą i ogólnoustrojową chorobą zapalną o nieznanej etiopatogenezie. Jest jednocześnie jedną z nielicznych niekonwencjonalnych przyczyn gorączki niewiadomego pochodzenia.

Epidemiologia. W Europie i Japonii AOSD występuje z częstością od 1 do 34 na milion osób, z praktycznie jednakową częstością u kobiet i mężczyzn. W zdecydowanej większości przypadków choroba dotyczy osób w wieku 16–35 lat, natomiast około 10% przypadków występuje po 50 roku życia – ogólna mediana wieku to około 36 lat.

Genetyka. Podłoże genetyczne AOSD jest w większości nieznane. Podobnie jak – sklasyfikowana jako pierwsza – choroba Leśniowskiego-Crohna, AOSD została zakwalifikowana jako nierodzinne zaburzenie znajdujące się na „skrzyżowaniu" procesów autozapalnych i autoimmunologicznych z zaangażowaniem obu ramion układu odpornościowego, w którym podatność na rozwój reakcji autozapalnych na czynniki środowiskowe warunkuje wielogenowe tło. Choroba występuje w różnych regionach geograficznych oraz w różnych grupach

etnicznych. Na ryzyko genetyczne niektórych postaci AOSD może wywierać wpływ zmienność alleliczna w regionie MCH klasy II; *HLA-DRB1*1501* (*DR2*) oraz *HLA-DRB1*1201* (*DR5*) – występujące częściej u chorych z AOSD wraz z przewlekłymi zmianami stawowymi niż u chorych z AOSD układowym. Z kolei *HLA-DQB1*0602* występują częściej w obu wymienionych grupach chorobowych.

Podatność na wystąpienie lub kliniczną prezentację AOSD mogą warunkować także polimorfizmy funkcjonalne promotora w genie *MIF* wpływające na osoczowy poziom oraz ekspresję czynnika hamującego migrację makrofagów (*macrophage migration inhibitory factor* – MIF).

Czynniki środowiskowe. Do najczęściej opisywanych czynników generujących sygnały zagrożenia należą infekcje: 1) bakteryjne: *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamysia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*; 2) wirusowe, zwłaszcza wirusy DNA mogące inicjować chorobę lub prowadzić do jej nawrotów: wirusy różyczki, odry, świnki, zapalenia wątroby typu A lub C, grypy, paragrypy, *Coxackie* wirus, wirus Epstein-Barra, HIV, cytomegalowirus, parwowirus B19, adenowirus, echowirus, ludzki wirus opryszczki.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza AOSD nie jest znana. Do najszerzej akceptowanych mechanizmów patogenetycznych należy kaskada prozapalna rozwijająca się w odpowiedzi na sygnały zagrożenia, takie jak wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) lub wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP); sygnały są przekazywane do makrofagów i neutrofili poprzez receptory toll-podobne (TLR), które aktywują specyficzne inflamasomy, w czego wyniku dochodzi do aktywacji wrodzonego układu odpornościowego przeciwko sobie.

Do istotnych elementów rozwoju choroby należą: 1) nieprawidłowa wrodzona aktywacja komórek odpornościowych – neutrofili, monocytów i makrofagów; neutrofilia jest charakterystyczną cechą AOSD, w patogenezie może również uczestniczyć podwyższony w aktywnej postaci choroby czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF), odgrywający rolę niezbędnego regulatora produkcji i funkcji neutrofili, a także wykazujący właściwości plejotropowej cytokiny zaangażowanej w regulacje odporności wrodzonej i nabytej jako czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF); 2) nadmierna produkcja cytokin – IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 i TNF-α, a także IL-10. TFN-α wyzwala gromadzenie aktywnych limfocytów. Z kolei wtórne tkanki limfoidalne wyrażają chemokinę (motyw CXC) ligant 13 (CXCL13), której ekspresja następuje poprzez stymulację komórek T przez TNF-α. CXCL13 wraz z wytwarzaną w odpowiedzi na interferon-y CXCL10 mogą odgrywać potencjalną rolę w patogenezie AOSD, zwłaszcza jej objawów skórnych.

Kluczową rolę w patogenezie AOSD odgrywają prozapalne cytokiny IL-18 i IL-1β po przetworzeniu w inflamasomie – kompleksie (receptorze funkcjonalnym) powstającym z wiązania się wchodzących w skład receptorów rozpoznających wzorce (PRR) sygnałowych receptorów cytozolowych (*nod-like receptors*) oraz receptorów ALR (*aim-2-like receprors* – ALR), reprezentowanych przez białka AIM2 (*absent in melanoma 2*) i IFI16 (*gamma-interferon-inducible protein*). Tak powstałe inflamasomy uczestniczą w aktywacji prokaspazy-1. Z kolei

aktywowana prokaspaza-1 przyczynia się do dojrzewania i sekrecji prozapalnych cytokin IL-18 i IL-1β, a także inicjuje śmierć litycznią komórki (pyroptoza). Przede wszystkim cytokina IL-18 odgrywa zasadniczą rolę w aktywacji makrofagów, co sprzyja wytwarzaniu cytokin profilu Th1. IL-18 indukuje IFN-γ, IL-17, oraz TNF-α, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie AOSD. Stężenia IL-18 w surowicy stanowią wskazówkę diagnostyczną AOSD.

Wspomnianą wyżej „burzę" cytokin moduluje aktywnie IL-1 powodująca wsteczną aktywację makrofagów i neutrofili, przy zaangażowaniu struktur molekularnych związanych z zagrożeniem (alarmin), takich jak białka S100 oraz zaawansowane produkty końcowe glikacji (*advanced glycation end-products* – AGE). Poza mechanizmami amplifikacji w procesy patogenetyczne zaangażowane są także regulacyjne mechanizmy niedoborowe, w tym niedobór limfocytów T regulatorowych lub limfocytów NK, oraz zmieniona ekspresja cytokin z rodziny IL-10 w monocytach, co skutkuje zwiększoną ekspresją i uwalnianiem IL-1β, a także niedobór klirensu mediatorów lipidowych lub zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGE) i rozpuszczalnych receptorów dla AGE (sRAGE).

Jakkolwiek chorzy z AOSD są generalnie wolni od autoprzeciwciał, u 11,5% chorych pochodzenia chińskiego obserwowano obecność ANA. W pojedynczych przypadkach obserwowano także występowanie czynnika reumatoidalnego, przeciwciał anty-SS-A/Ro, przeciwciał przeciwko cyklicznym peptydom cytrulinowym (anty-CCP), przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (anty-dsDNA) oraz przeciwko cytoplazmie neutrofili (c-ANCA). Rzadko również opisywano nakładanie się AOSD na inne choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół Sjögrena i twardzina układowa oraz SLE. Możliwy jest także rozwój AOSD w czasie ciąży, z nawrotami w I i III trymestrze, przebiegiem ogólnoustrojowym, powikłaniami położniczymi, takimi jak hipotrofia wewnątrzmaciczna i wcześniactwo.

Objawy kliniczne. W przebiegu klasycznym AOSD charakteryzuje się występującą okresowo wysoką gorączką z objawami stawowymi, zanikającą wysypką skórną, zaburzeniami funkcji wątroby i powiększeniem śledziony, uogólnioną limfadenopatią, bólem gardła oraz leukocytozą z neutrofilią, a także hiperferrytynemią z obniżoną glikozylowaną ferrytyną (< 20%) i nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

Typowa wysypka skórna ma charakter zanikającego rumienia barwy łososiowo-różowej, zlokalizowanego głównie na kończynach. Poza typową zanikającą wysypką skórną u około 14% chorych występują zmiany atypowe, które z kolei u 43% chorych są jedynym objawem skórnym; zmiany te są częste u chorych w wieku podeszłym. Do najbardziej reprezentatywnych należą przetrwałe grudki i/lub swędzące tarczki albo rumień, często o układzie liniowym, prawdopodobnie w mechanizmie zjawiska Koebnera. W obrazie histologicznym górnych warstw naskórka w obrębie wymienionych zmian uwidaczniają się pojedyncze lub zagregowane keratynocyty dyskeratotyczne/martwicze, natomiast w górnych i środkowych warstwach skóry właściwej – okołonaczyniowe nacieki zapalne, bez stanu zapalnego naczyń.

Do rzadszych skórnych wykwitów atypowych należy pokrzywka i wykwity pokrzywkopodobne, także z obrzękiem naczynioruchowym lub

zmianami przypominającymi dermografizm, uogólniony bądź rozległy uporczywy rumień bez świądu, wykwity pęcherzykowo-krostkowe obejmujące rozległe obszary łososiowo-różowego zabarwienia skóry oraz obrzęk powiek podobny do występującego w zapaleniu skórno-mięśniowym. Zmiany skórne mogą pojawiać się w dowolnym okresie choroby i występują szczególnie w chorobie o ciężkim przebiegu, charakteryzującej się skłonnością do licznych powikłań, takich jak zapalenie błony surowiczej, zmiany zapalne osierdzia i płuc, zaburzenia brzuszne oraz neurologiczne, a także reaktywny zespół hemofagocytarny. Ponadto u 96% z nietypowymi zmianami klinicznymi występuje hiperferrytynemia; w przeciwieństwie do chorych z AOSD w młodszym wieku stężenie ferrytyny jest wyższe u chorych w wieku podeszłym.

Wskazuje się także na możliwość współwystępowania z AOSD zmian trądzikopodobnych, łysienia, rumienia przewlekłego wędrującego, przetrwałych ogniskowych przebarwień, guzkowego zapalenia tętnic skóry, zapalenia naczyń skóry związanego z mieszaną krioglobulinemią i zespołem Sweeta, a także choroby Leśniowskiego-Crohna, tocznia rumieniowatego układowego (SLE) lub zapalenia osierdzia. Brak jednakże jednoznacznych ustaleń na temat charakteru występowania wymienionych patologii – w kategoriach współwystępowania lub zbieżności przypadkowych.

Nietypowe objawy skórne, zwłaszcza występujące w podeszłym wieku, charakteryzują się przewlekłym lub wielocyklicznym przebiegiem i wiążą się z potencjalnie gorszym rokowaniem; śmiertelność wynosi około 8% i wynika głównie z powikłań infekcyjnych związanych z niezbędnym leczeniem immunosupresyjnym.

W związku z heterogenicznością przebiegu klinicznego AOSD można klasyfikować w różne grupy fenotypowe, prawdopodobnie związane z różnym podłożem genetycznym oraz mechanizmami patogennymi. Na podstawie obrazu klinicznego w momencie rozpoznania wyróżnia się dwa fenotypy AOSD: 1) wysoce objawowy, ogólnoustrojowy (jedno lub wielonarządowy) i gorączkowy; 2) bardziej łagodny ze słabą symptomatologią ogólnoustrojową, z pierwszoplanowym zajęciem stawów; ten fenotyp występuje często i wykazuje odmienny profil kliniczny, cytokinowy oraz immunogenetyczny.

Z kolei uwzględniając przebieg choroby, wyróżnia się trzy wzorce kliniczne AOSD: 1) monocykliczny, występujący u 30% chorych, charakteryzujący się pojedynczym epizodem ogólnoustrojowym i dobrym rokowaniem; 2) policykliczny, obejmujący również 30% chorych, z wielokrotnymi, trwającymi ≤ 1 rok zaostrzeniami, występującymi naprzemiennie z remisjami; 3) przewlekły, dotyczący 40% chorych i cechujący się trwale aktywną chorobą z towarzyszącym zapaleniem wielostawowym. Odnotowano także nawrót AOSD w następstwie szczepienia szczepionką ChAdOx1 nCoV-19 przeciw COVID-19.

Aktywna AOSD, zwłaszcza prezentująca typy policykliczny i przewlekły, wykazuje przebieg cięższy i jest obarczona różnymi potencjalnymi powikłaniami, często zagrażającymi życiu. Do najcięższych z nich należą: 1) tamponada, zapalenie mięśnia sercowego i zespół ostrej niewydolności oddechowej (*tamponade, myocarditis and acute respiratory syndrome*); zmiany sercowe są częste i mogą wskazywać na przewlekły oraz oporny przebieg AOSD; 2) tętnicze nadciśnienie opłucne

(*pulmonary arterial hypertension*); 3) piorunujące zapalenie wątroby (*fulminans hepatitis*), do którego rozwoju może się przyczyniać podwyższone stężenie IL-18 oraz podwyższona ekspresja czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF); 4) zespół aktywacji makrofagów (*macrophages activation syndrome* – MAS), który występuje u około 15% chorych z AOSD, a także cechująca się potencjalnie śmiertelnym zaburzeniem immunoregulacji reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytic* – HLH); 5) rozsiana koagulopatia wewnątrznaczyniowa (*disseminated intravascular coagulopathy*) i mikroangiopatia zakrzepowa (*thrombotic microangiopathy*).

Kryteria diagnostyczne. Od roku 1992 w diagnostyce AOSD są stosowane kryteria Yamaguchi (Tabela 8.6), które wykazują czułość 96% i swoistość 92%, ale mogą być stosowane do rozpoznania AOSD po wykluczeniu (diagnoza wykluczająca) wielu chorób zakaźnych, reumatycznych oraz nowotworowych. O rozpoznaniu AOSD decyduje spełnienie pięciu z wymienionych w tabeli kryteriów, w tym co najmniej dwóch głównych.

Z powodu braku konkretnych biomarkerów w rozpoznaniu AOSD zasadniczą rolę odgrywa diagnostyka różnicowa wykluczająca (Tabela 8.7).

Białko C-reaktywne

Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego – poza leukocytozą z neutrofilią, wzrostem poziomu ferrytyny oraz przyspieszeniem sedymentacji erytrocytów, patogenną funkcją inflammasomu oraz odpowiedzią terapeutyczną na blokadę IL-1 – należy do najbardziej charakterystycznych i powszechnych nieprawidłowości laboratoryjnych AOSD. W omawianej chorobie CRP odgrywa rolę predyktora charakteryzującego się wysoką (80%) czułością powiązaną z niską (65%) swoistością. Wysokie stężenia CRP są powszechne w okresach zaostrzeń choroby, w których stężenie białka wzrasta w odpowiedzi na stan zapalny po sekrecji IL-6 przez makrofagi i limfocyty T. CRP jest predyktorem niektórych objawów

Tabela 8.6. Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym – kryteria diagnostyczne Yamaguchi

Kategorie	Kryteria
kryteria główne	gorączka ≥ 39°C trwająca ≥ 1 tydzień
	bóle stawów lub zapalenie stawów trwające ≥ 2 tygodnie
	typowa wysypka skórna o barwie łososiowej, bez świądu
	leukocytoza ≥ 10 000/mm, z granulocytami ≥ 80%
kryteria drugorzędne	ból gardła
	powiększenie węzłów chłonnych i/lub powiększenie śledziony
	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
	ujemne wyniki testów na przeciwciała przeciwjądrowe i czynnik reaumatoidalny

Tabela 8.7. Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym – diagnostyka różnicowa

Kategorie	Jednostki chorobowe	Kryterium różnicowe
infekcje	infekcyjne zapalenie wsierdzia (*infective endocarditis*)	echokardiografia, posiewy z krwi
	zakażenie dróg moczowych (*urinary tract infection*)	wynik ogólnego badania moczu
	gruźlica (*tuberculosis*)	RTG klatki piersiowej, zmiany ziarniniakowe, posiewy hodowlane
	bruceloza (*brucellosis*)	przeciwciała
autoimmunologiczne	toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE)	ANA
	zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*)	ANA
	zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis*)	ANA
	post-paciorkowcowe zapalenie stawów (*post-streptococcal arthritis*)	czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF)
nowotwory	ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia*)	obraz krwi obwodowej
	chłoniak ziarniczy (*hodgkin's lymphoma*)	cytologia
	chłoniak nieziarniczy (*nonhodgkin's lymphoma*)	cytologia

klinicznych AOSD, takich jak zapalenie osierdzia i bóle mięśniowe.

Generalnie, w różnych chorobach zapalnych, białko C-reaktywne koreluje z niewydolnością narządów i złym rokowaniem. CRP uczestniczy w wielu procesach immunoregulacyjnych; oddziałuje na kaskadę dopełniacza – wiąże się ze składową Cq1, stymuluje komórki fagocytarne oraz opsonizuje komórki bakteryjne, następnie uwalnia szereg cytokin zapalnych, co wykazuje związek z patogenezą AOSD.

Wraz z wysokim stężeniem CRP z aktywnością AOSD są związane także zwiększona szybkość sedymentacji erytrocytów (OB), dodatnio korelujący poziom G-CSF oraz nawet 5-krotny wzrost stężenia ferrytyny, która – jako wewnątrzkomórkowe białko magazynujące żelazo – warunkuje homeostazę erytrocytów i jest wytwarzana oraz uwalniana w krążeniu w stanach zapalnych; u podłoża hiperferrytynemii u chorych z AOSD leży wzmożona produkcja przez makrofagi i wątrobę, zmniejszony klirens tkankowy oraz wzrost wytwarzania związany z sekwestracją wolnego żelaza uwolnionej hemoglobiny z powodu współistniejącej erytrofagocytozy. Ferrytyna, jako cząsteczka sygnałowa i bezpośredni mediator układu odpornościowego, w wysokim

stężeniu może modulować burzę cytokinową, która jest zaangażowana w rozwój niewydolności wielonarządowej, co pogarsza rokowanie u chorych w stanie krytycznym.

Aktualnie do najbardziej przydatnych wykładników oceny AOSD zalicza się ogólnoustrojowy wskaźnik zapalenia immunologicznego (*systemic immune-infalammatin index* – SII) w połączeniu z ferrytyną. Natomiast do wstępnej oceny AOSD są wykorzystywane: stosunek białka C-reaktywnego do albuminy (CAR), współczynnik ferrytyna/sedymentacji erytrocytów (*ferritin/erythrocyte sedimentation rate* – FER), prognostyczny indeks żywieniowy (*prognostic nutritional index* – PNI) oraz stosunek albumina/globulina (*albumin/globulin ratio* – AGR).

Ponadto CRP oraz ferrytyna są predykcyjnymi biomarkerami powikłania AOSD w postaci zespołu aktywacji makrofagów i wysokiego ryzyka złego rokowania i śmiertelności u tych chorych.

Piśmiennictwo

Twardzina

1. Abignano G., Cuomo G., Buch M.H., Rosenberg W.M., Valentini G., Emery P. i wsp.: *The enhanced liver fibrosis test: a clinical grade, validated serum test, biomarker of overall fibrosis in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. 2014, 73(2), 420–427.
2. Arnold D.T., Donald C., Lyon M., Hamilton F.W., Morley A.J., Attwood M. i wsp.: *Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks*. PLoS One. 2021, 16(4): e0249607. doi: 10.1371/journal.pone.0249607.
3. Arron J.R.: *Biomarkers in systemic sclerosis: mechanistic insights into pathogenesis and treatment*. Curr Opin Rheumatol. 2021, 33(6), 480–485.
4. Asano Y., Sato S.: *Vasculopathy in scleroderma*. Semin Immunopathol. 2015, 37(5), 489–500.
5. Becker M., Graf N., Sauter R., Allanore Y., Curram J., Denton C.P. i wsp.: *Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis*. Ann Rheum Dis. 2019, 78(9), 1242–1248.
6. Beyer C., Huscher D., Ramming A., Bergmann C., Avouac J., Guiducci S. i wsp.: *Elevated serum levels of sonic hedgehog area associated with fibrotic and vascular manifestations in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. 2018, 77(4), 626–628.
7. Belizna C., Henrion D., Beucher A., Lavigne C., Ghaali A., Lévesque H.: *Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights*. Autoimmun Rev. 2010, 9(10), 691–694.
8. Boonstra M., Bakker J.A., Grummels A., Ninaber M.K., Marsan N.A., Wortel C.M. i wsp.: *Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase*

I – positive systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2020, 72(11), 1897–1904.
9. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.: *Anti-pentraxin antibodies in autoimmune disease: Bystanders or pathophysiological actors?* Front Immunol. 2020, 11, 626343. doi: 10.3389/fimmu.2020.626343.
10. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D.: *Angiogenesis dysregulation in the pathogenesis of systemic slerosis*. Biomed Res Int. 2017, Jul 16, 5345673. doi: 10.1155/2017/5345673.
11. Cibor D., Domagała-Rodacka R., Rodacki T., Jurczyszyn A., Mach T., Owczarek D.: *Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications*. World J Gastroenterol. 2016, 22(3), 1067–1077.
12. Ciołkiewicz M., Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A.: *Analysis of correlations between selected endothelial cell activation merkers, disease activity, andnailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients*. ClinRheumatol. 2010, 29(2), 175–180.
13. Cipriani P., Marrelli A., Liakouli V., Di Benedetto P., Giacomelli R.: *Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis*. Autoimmun Rev. 2011, 10(10), 641–646.
14. Damoiseaux J., Potjewijd J., Smeets L., Bonroy C.: *Autoantibodies in the disease criteria for systemic sclerosis: The need for specification for optimal application*. J Transl Autoimmun. 2022, 5, 100141. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100141.
15. Delle Sedie A., Riente L., Maggiorini L., Pratesi F., Tavoni A., Migliorini P. i wsp.: *Potantial biomarkers in patients with systemic sclerosis*. Int J Rheum Dis. 2018, 21(1), 261–265.
16. Denton C.P., Khanna D.: *Systemic sclerosis*. Lancet. 2017, 390(10103), 1685–1699.
17. Desbois A.C., Cacoub P.: *Systemic sclerosis: An update in 2016*. Autoimmun Rev. 2016, 15(5), 417–426.
18. Domsic R.T.: *Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and otgan system involvement*. Curr Opin Rheumatol. 2014, 26(6), 646–652.
19. Domsic R.T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M., Fertig N., Medsger T.A. Jr: *Skin thockness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in fiffuse scleroderma*. Ann Rheum Dis. 2011, 70(1), 104–109.
20. Doré A., Lucas M., Ivanco D., Medsger T.A.Jr, Domsic R.T.: *Significance of palpabre tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013, 65(8), 1385–1389.
21. Douvas A.S., Achten M., Tan E.M.: *Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma*. J Biol Chem. 1079, 254(20), 10514–10522.
22. Figueiroa Careta M., Romiti R.: *Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update*. An Bras Dermatol. 2015, 90(1), 62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
23. Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G., Avvedimento E.: *Pathogenic autoantibodies in sytemic sclerosis*. Curr Opin Immunol. 2007, 19(6), 640–645.

24. Hamaguchi Y.: *Autoantibody profiles in systemic slerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis*. J Dermatol. 2010, 37(1), 42–53.
25. Hanke K., Dähnrich C., Brückner C.S., Huscher D., Becker M., Jansen A. i wsp.: *Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort*. Athritis Res Ther. 2009, 11(1), R28. doi: 10.1186/ar2622.
26. Heilmeier U., Capenter D.R., Patsch J.M., Harnish R., Joseph G.B., Burghardt A.J. i wsp.: *Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractors*. Osteoporos Int. 2015, 26(4), 1283–1293.
27. Henno A., Blacher S., Lambert C.A., Deroanne C., Noel A., Lapiere C. i wsp.: *Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute Pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis*. J Dermatol Sci. 2010, 57(3), 162–169.
28. Hervier B., Rimbert M., Colonna F., Hamidou M.A., Audrain M.: *Clinical significance of anti-Ro/SSa-52 kDa antibodies: a retrospective monocenric study*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(8), 964–967.
29. Hoogen van den F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M.,Tyndall A. i wsp.: *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum. 2013, 65(11), 2737–2747.
30. Horn A., Kireva T., Palumbo-Zerr K., Dees C., Tomcik M., Cordazzo C. i wsp.*: Inhibition of hedgehog signalling prevents experimental fibrosis and indyces regression of established fibrosis*. Ann Rheum Dis. 2012, 71(5), 785–789.
31. Huang X.L., Zhang L., Duan Y., Wang Y.J., Wang J.: *Association of pentraxin 3 with autoimmune diseses: A systematic review and meta-analysis*. Arch Med. Res. 2016, 47(3), 223–231.
32. Hudson M., Mahler M., Pope J., You D., Tatibouet S., Steele R. i wsp.: *Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis*. J Rheumatol. 2012, 39(4), 787–794.
33. Igusa T., Hummers L.K., Visvanathan K., Richardson C., Wigley F.M., Casciola-Rosen L. i wsp.: *Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer*. Ann Rheum Dis. 2018, 77(8), 1179–1186.
34. Ilgen U., Yayla M.E., Düzgün N.: *Low serum fibroblast growth factor 2 levels not accompanied by increased serum pentraxin 3 levels in patients with systemic sclerosis*. Clin Rheumatol. 2017, 36(2), 367–372.
35. Isola G., Palazzo G., Polizzi A., Murabito P., Giuffrida C. Lo Gullo A.: *Association of systemic sclerosis and periodontitis with vitamin D levels*. Nutriens. 2021, 13(2, 705. doi: 10.3390/nu13020705.
36. Iwata Y., Yoshizaki A., Ogawa F., Komura K., Hara T., Muroi E. i wsp.: *Increased serum pentraxin3 in patients with systemic sclerosis*. J Rheumatol. 2009, 36(5), 976–983.
37. Jimenez S.A.: *Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis*.

ISRN Rheumatol. 2013, 835948. doi: 10.1155/2013/835948.

38. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., Skora A.D., Casciola-Rosen L.A., Wigley F.M. i wsp.: *Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer*. Science. 2014, 343(6167), 152–157.
39. Kawashiri S.Y., Nishiro A., Igawa T., Takatani A., Shimizu T., Umeda M. i wsp.: *Prediction of organ involvement in systemic slerosis by serum bimarkers and peripheral rndothelial function*. Clin Exp Rheumatol. 2018, 113(4), 102–108.
40. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., Renzoni E.A., Desai S.R., Varga J.: *Etiology, risk factor, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2020, 201(6), 650–660.
41. Koschik II R.W., Fertig N., Lucas M.R., Domsic R.T., Medsger T.A. Jr: *Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol. 2012, 30(2 Suppl 71), 12–16.
42. Kusaba T., Okigaki M., Matui A., Murakami M., Ishikawa K., Kimura T. i wsp.: *Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potencial canonical-1 Ca_2+ channel to maintain endothelial integrity*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010, 107(45), 19308–19313.
43. Kuwana M., Kaburaki J., Mimori T., Tojo T., Homma M.: *Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis*. J Clin Invest. 1993, 91(4), 1399–1404.
44. Lakota K., Thallinger G.G., Sodin-Semrl S., Rozman B., Ambrozic A., Tomsic M. i wsp.: *International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations by using principal-components analysis*. Arthritis Res Ther. 2012, 14(1), R2. doi: 10.1186/ar3550.
45. Li S.C.: *Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis*. Pediatr Clin Borth Am. 2018, 65(4), 757–781.
46. Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A., Alvaro S., Ruscitti P., Giacomelli R.: *Angiogenic cytokines and growth factor in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev. 2011, 10(10), 590–594.
47. Liu X., Mayes M.D., Pedroza C., Draeger H.T., Gonzalez E.B., Harper B.E. i wsp.: *Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung dosease and survival in patients with early systemic sclerosis?* Arthritis Care Res (Hoboken). 2013, 65(8), 1375–1380.
48. Luchetti M.M., Sambo P., Majlingova P., Svegliati B., Peri G., Paroncini P. i wsp.: *Scleroderma fibroblast constitutively express the long pentraxin PTX3*. Clin Exp Rheumatol. 2004, 22(3 Suppl 33), 66–72.
49. Lunardi C., Bason C., Navone R., Millo E., Damonte G., Corrocher R. i wsp.: *Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells*. Nat Med. 2000, 6(1), 1183–1186.
50. Mahler M., Hudson M., Bentow C., Roup F., Beretta L., Simeón C.P. i wsp.: *Autoantibodies to stratify systemic aclerosis patients into clinically actionable subsets*.

Autoimmun Rev. 2020, 19(8), 102583. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102583.

51. Mahmoud S., Maklad S., Abo Elmagd E.K.: *Soluble intercellular adhesion molecule-1 (slCAM-1) for early diagnosis of neonatal infections*. Egypt J Immunol. 2009, 16(2), 83–94.
52. Manetti M.: *Emering biomarkers in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol. 2016, 28(6), 606–612.
53. Manetti M., Allanore Y., Revillod L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G. i wsp.: *A genetic variation located in the promoter region of the UPAR (CD87) gen eis associated with the vascular complications of systemic sclerosis*. Arthritis Rheum. 2011, 63(1), 247–256.
54. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C. i wsp.: *Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population*. J Rheumatol. 2010, 37(9), 1852–1857.
55. Marasciulo F.L., Montagnani M., Potenza M.A.: *Endothelin-1: the yin and yang on vascular function*. Curr Med. Chem. 2006, 13(14), 1655–1665. doi: 10.2174/092986706777441968.
56. Margheri F., Serrati S., Lapucci A., Chilla A., Bazzichi L., Bombardieri S. i wsp.: *Moddulation of the angiogenic phenotype of normal and systemic sclerosis endothelial cells by gain-loss of function of pentraxin 3 and matrix metalloproteinase 12*. Arthritis Rheum. 2010, 62(8), 2488–2498.
57. Martyanov V., Whitfield M.L.: *Molecular stratification and precision medicine in systemic slerosis from genomic and proteomic data*. Curr Opin Rheumatol. 2016, 28(1), 83–88.
58. Mazzotta C., Manetti M., Rosa I., Romano E., Blagojevic J., Bellando-Randone S. i wsp.: *Proangiogenic effects of soluble α-Klotho on systemic sclerosis dermal microvascular endothelial cells*. Arthritis Res Ther. 2017, 19(1), 27. doi: 10.1186/s13075-017-1233-0.
59. McMahan Z.H., Doms R.T., Zhu L., Medsger T.A., Casciola-Rosen L., Shah A.A.: *Anti-RNPC-3 (U11/U12) antibodies in systemic sclerosis in patients with moderate-to-severe gastrointestinal dysmotility*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019, 71(9), 1164–1170.
60. McMahan Z., Schoenhoff F., Van Eyk J.E., Wigley F.M., Hummers L.K.: *Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study*. Arthritis Res Ther. 2015, 1(1), 201. doi: 10.1186/s13075-015-0712-4.
61. Mecoli C.A., Casciola-Rosen L.: *An update on autoantibodies in scleroderma*. Curr Opin Rheumatol. 2018, 30(6), 548–553.
62. Merle B., Garnero P.: *The multiple facets of periostin in bone metabolism*. Osteoporos Int. 2012, 23(4), 1199–1212.
63. Mielnik J., Świętochowska E., Ostrowska Z.: *Sklerostyna, periostyna i mikroRNA jako potencjalne markery osteoporozy*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2019, 73, 133–140.
64. Mitri G.M., Lucas M., Fertig N., Steen V.D. Medsger A. Jr: *A comparison between anti-Th/To-and antocentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement*. Arthritis Rheum. 2003, 48(1), 203–209.

65. Moxey J., Huq M., Proudman S., Sahhar J., Ngian G.S., Walker J. i wsp.: *Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther. 2019, 21(1), 57. doi: 10.1186/s13075-019-1839-5.
66. Muangchan C., Harding S., Khimdas S., Bonner A., Canadian Scleroderma Research group, Baron M., Pope J.: *Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012, 64(9), 1405–1414.
67. Murray L.A., Rosada R., Moreira A.P., Joshi A., Kramer M.S., Hesson D.P. i wsp.: *Serum amyloid P therapeutically attenuates murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis via its eefects on macrophages*. PLoS One. 2010, 5(3), e9683. doi: 10.1371/journal.pone.0009683.
68. Murray L.A., Chen Q., Kramer M.S., Hesson D.P., Argentieri R.L., Peng X. i wsp.: *TGF-beta driven lung fibrosis is macrophages dependent and blocked by serum amyloid P*. Int J Biochem Cell Biol. 2011, 43(1), 154–162.
69. Nihtyanova S.I., Denton C.P.: *Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis*. Nat Rev Rheumatol. 2010, 6(2), 112–116.
70. Parker J.C., Burlingame R.W., Bunn C.C.: *Prevalence of antibodies to Ro-52 in a serologically defined population of patients with systemic sclerosis*. J Autoimmune Dis. 2009, 6, 2. doi: 10.1186/1740-2557-6-2.
71. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite B.C., Postlethwaite A.E.: *Pathogenesis of systemic sclerosis*. Front Immunol. 2015, 6, 272. doi: 10.3389/fimmu.2015.00272.
72. Piera-Velazguez S., Li Z., Jimenez S.A.: *Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders*. Am J Pathol. 2011, 179(3), 1074–1080.
73. Pilling D., Gomer R.H.: *The development of serum amyloid P as a possible therapeutic*. Front Immunol. 2018, 9, 2328. doi: 10.3389/fimmu.2018.02328.
74. Ranque B., Mouthon L.: *Geoepidemiology of systemic sclerosis*. Autoimmun Rev. 2010, 9(5), A311-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.003.
75. Reveille J.D., Solomon D.H.: *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies*. Arthritis Rheum. 2003, 49(3), 399–412.
76. Rodriguez-Reyna T.S., Rosales-Uvera S.G., Kimura-Hayama E., Hernandez-Reyes P., Mercado-Velazquez P., Benavides-Suarez S.A. i wsp.: *Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance imaging, elevated U-CRP and higher mRSS are predictors of cardiovascular complications in systemic sclersis (SSc) patients*. Semin Athritis Rheum. 2019, 49(2), 273–278.
77. Ross L., Stevens W., Rabusa C., Wilson M., Ferdowsi N., Walker J. i wsp.: *The role of inflammatory markers in assessment of disease activity in systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol. 2018, 36 Suppl 113(4), 126–134.
78. Rozman B., Cucnik S., Sodin-Semrl S., Czirják L., Varjú C., Distler O. i wsp.: *Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated*

multi-centre case-control study. Ann Rheum Dis. 2008, 67(9), 1282–1286.
79. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G.: *Behcet's disease*. N Engl J Med. 1999, 341(17), 1284–1291.
80. Satoh T., Ishikawa O., Ihn H., Endo H., Kawaguchi Y., Sasaki T. i wsp.: *Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(12), 1570–1574.
81. Sgonc R., Gruschwitz M.S., Dietrich H., Recheis H., Gershwin M.E., Wick G.: *Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma*. J Clin Invest. 1996, 98(3), 785–792.
82. Shirai Y., Okazaki Y., Inoue Y., Tamura Y., Yasouka H., Takeuchi T. i wsp.: *Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: association with vascular manifestations and defective vasculogenesis*. Arthritis Rheumatol. 2015, 67(2), 498–507.
83. Skaug B., Assassi S.: *Biomarkers in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol. 2019, 31(6), 595–602.
84. Sobanski V., Giovennelli J., Allanore Y., Riemekasten G., Airó P., Vettori S. i wsp.: *Phenotypes determined by cluster analysis and their survival in the prospective European sclerodermia trials and research cohort of patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheumatol. 2019, 71(9), 1553–1570.
85. Spencer-Green G., Alter D., Welch H.G.: *Test performance in systemic sclerosis:anti--centromere and anti-Scl-70 antibodies*. Am J Med. 1997, 103(3), 242–248.
86. Štorkánová H., Oreská S., Špiritović M., Hermánková B., Bubová K., Komarc M. i wsp.: *Plasma Hsp90blevels in patients with systemic slerosis and relations to lung and skin involvement: a cross-sectional and longitudinal study*. Sci Rep. 2021, 11(1), 1. doi: 10.1038/s41598-020-79139-8.
87. Tennent G.A., Dziadzio M., Triantafillidou E., Davies P., Gallimore J.R., Denton C.P. i wsp.: *Normal circulating serum amyloid P component concentration in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum. 2007, 56(6), 2013–2017.
88. Terai M., Yasukawa K., Narumoto S., Tateno S., Oana S., Kohna Y.: *Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease*. Am J Cardiol. 1999, 83(3), 337–339.
89. Toki S., Motegi S., Yamada K., Uchiyama A., Kanai S., Yamanaka M. i wsp.: *Clinical and laboratory features of systemic sclerosis complicated with localized scleroderma*. J Dermatol. 2015, 42(3), 283–287.
90. Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.M.: *Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford). 2001, 40(10), 1157–1162.
91. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., Airó P., Cozzi F., Carreira P.E. i wsp.: *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials ans Research (EUSTAR) database*. Ann Rheum Dis. 2010, 69(10), 1809–1815.
92. Varga J., Abraham D.: *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrosis disorder*. J Clin Invest. 2007, 117(3), 557–567.
93. Wu Q., Cao F., Tao J., Li X., Zheng S.G., Pan H.F.: *Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases*. Autoimmun Rev. 2020, 19(12), 102584. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102584.

94. Wu W., Jordan S., Graf N., de Oliveira Pena J., Curram J., Allanore Y. i wsp.: *Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort*. Ann Rheum Dis. 2019, 78(5), 648–656.
95. Yoshida Y., Sugimoto T., Hosokawa Y., Suma H., Kobayashi H., Ishitoku M. i wsp.: *C-reactive protein and ground-glass opacity as predictors for intractable interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis under cyclophosphamide treatment regardless of concomitant glucocorticoids*. Mod Rheumatol. 2021, 1907014. doi: 10.1080/14397595.2021.1907014.
96. Zalewska J., Barczyńska T., Węgierska M., Jeka S.: *Zastosowanie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) w codziennej praktyce reumatologicznej*. Forum Reumatol. 2016, 2(3), 125–129.
97. Zhan H., Li H., Liu C., Cheng L., Yan S., Li Y.: *Association of circulating vascular endothelial growth factor levels with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis*. Front Immunol. 2021, 12, 674343. doi: 10.3389/fimmu.2021.674343.
98. Żebryk P., Puszczewicz M.: *Autoprzeciwciała w twardzinie układowej*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2015, 69, 654–660.

Toczeń rumieniowaty układowy

1. Aringer M.: *Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus*. J Autoimmun. 2020, 110, 102374. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102374.
2. Aringer M., Costenbader K.H., Daikh D.I., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R. i wsp.: *2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheumatol. 2019, 71(9), 1400–1412. doi: 10.1002/art.40930.
3. Assandri R., Monari M., Colombo A., Dossi A., Montanelli A.: *Pentraxin 3 plasma levels and disease activity in systemic lupus erythematosus*. Autoimmune Dis. 2015, 354014. doi: 10.1155/2015/354014.
4. Atik N., Pratiwi S.P., Hamijoyo L.: *Correlation between C-reactive protein with malondialdehyde in systemic lupus erythematosus patients*. Int J Rheumatol. 2020, 8078412. doi: 10.1155/2020/8078412.
5. Augusto J.F., Onno C., Blanchard S., Dubuquoi S., Mantovani A., Chevailler A. i wsp.: *Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(4), 442–444.
6. Avina-Zubieta J.A., To F., Vostretsova K., De Vera M., Sayre E.C., Esdaile J.M.: *Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population – based study*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017, 69(6), 849–856.
7. Baruah P., Dumiriu I.E., Peri G., Russo V., Mantovani A., Manfredi A.A. i wsp.: *The tissue pentraxin PTX3 limits C1q-mediated complement activation and phagocytosis of apoptosis cells by dendritic cells*. J Leukoc Biol. 2006, 80(1), 87–95.
8. Baruah P., Propato A., Dumitriu I.E., Rovere-Quwrini P., Russo V., Fontana R. i wsp.: *The patern recognition receptor*

PTX3 is recruited at the synapsę between dying and dendritic cells, and edits the cross-presentation of self, viral, and tumor antigens. Blood. 2006, 107(1), 151–158.

9. Bassi N., Del Prete D., Ghirardello A., Gatto M., Ceol M., Zen M. i wsp.: *PTX3, anti-PTX3, and anti_C1q autoantibodies in lupus glomerulonephritis*. Clin Rev Allergy Immunol. 2015, 49(2), 217–226.
10. Bassi N., Ghirardello A., Blank M., Zampieri S., Sarzi-Puttini P., Mantovani A. i wsp.: *IgG anti-pentraxin 3 antibodies in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis. 2010, 69(9), 1704–1710.
11. Bell S.A., Faust H., Schmid A., Meurer M.: *Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases*. Clin Exp Immunol. 1998, 113(3), 327–332.
12. Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L., Manzi S., Ginzler E., Gladman D.D. i wsp.: *Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2006, 54(8), 2550–2557.
13. Bharadwaj D., Mold C., Markham E., Du Clos T.W.: *Serum amyloid P component bind to Fc gamma receptor and opsonozes particles for phagocytosis*. J Immunol. 2001, 166(11), 6735–6741.
14. Bijl M., Bootsma H., Van Der Geld Y., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M., Van Rijswijk M.H.: *Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase reaction*. Ann Rheum Dis. 2004, 63(7), 831–835.
15. Bottazzi B., Doni A., Garlanda C., Mantovani A.: *An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm*. Annu Rev Immunol. 2010, 29, 157–183. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305.
16. Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A., De Gioia L., Matteucci C., Peri G. i wsp.: *Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and resum amyloid P component*. J Biol Chem. 1997, 272(52), 32817–32823.
17. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.: *Anti-pentraxin antibodies in autoimmune disease: Bystanders or pathophysiological actors?* Front Immunol. 2021, 11, 626343. doi: 10.3389/fimmu.2020.626343.
18. Broca-Garcia B.E., Saavedra M.A., Martinez-Bencomo M.A., Montes-Cortes D.H., Jara L.J., Medina G. i wsp.: *Utilit of neutrophil-to-lymphocyte ratio plus C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2019, 28(2), 217–222.
19. Budhram A., Chu R., Rusta-Sallehy S., Ioannidis G., Denburg J.A., Adachi J.D. i wsp.: *Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis*. Lupus. 2014, 23(11), 1156–1163.
20. Bussolati B., Peri G., Salvidio G., Verzola D., Mantovani A., Camussi G.: *The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells*. J Immunol. 2003, 170(3), 1466–1472.
21. Cathelineau de A.M., Hesson P.M.: *The final step in programmed cell death:*

phagocytes carry apoptotic cells to the grave. Essays Biochem. 2003, 39, 105–117.
22. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P. i wsp.: *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients*. Medicine (Baltimore). 2003, 82(5), 299–308.
23. Cieślik P., Hrycek A.: *Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus*. Autoimmunity. 2015, 48(4), 242–250.
24. Ciołkiewicz M., Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A.: *Analysis of correlations between selected endothelial cell activation merkers, disease activity, andnailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients*. ClinRheumatol. 2010, 29(2), 175–180.
25. Conrad K., Roggenbuck D., Reinhold D., Sack U.: *Autoantibody diagnostics in clinical practice*. Autoimmun Rev. 2012, 11(3), 207–211.
26. Daigo K., Inforzato A., Barajon I., Garlanda C., Bottazzi B., Meri S. i wsp.: *Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity*. Immunol Rev. 2016, 274(1), 202–217.
27. Das T., Mandal C., Mandal C.: *Variations in binding characteristics of glycosylated human C-reactive proteins in different pathological conditions*. Glycoconj J. 2004, 20(9), 537–543.
28. Dema B., Charles N.: *Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors*. Antibodies (Basel). 2016, 5(1), 2. doi: 10.3390/antib5010002.
29. Deng Y., Tsao B.P.: *Updated in lupus genetics*. Curr Rheumatol Rep. 2017, 19(11), 68. doi: 10.1007/s11926-017-0695-z.
30. Dieker J., Berden J.H., Bakker M., Briand J.P., Muller S., Voll R. i wsp.: *Autoantibodies against modified histone peptides in SLE patients are associated with disease activity and lupus nephritis*. PLoS One. 2016, 11(10): e0165373.
31. Doni A., Mantovani G., Porta C., Tuckermann J., Reichardt H.M., Kleiman A. i wsp.: *Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells*. J Biol Chem. 2008, 283(44), 29983–29992.
32. Doria A., Gatto M.: *Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis*. Lupus. 2012, 21(14), 1492–1496.
33. Du Clos T.W.: *The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens*. Mol Biol Rep. 1996, 23(3–4), 253–260.
34. Eisenhardt S.U., Thiele J.R., Bannasch H., Stark G.B., Peter K.: *C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties*. Cell Cycle. 2009, 8(23), 3885–3892.
35. Enocsson H., Karlsson J., Li H.Y., Wu Y., Kushner I., Wetterö J. i wsp.: *The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus*. J Clin Med. 2021, 10(24), 5837. doi: 10.3390/jcm10245837.
36. Enocsson H., Sjöwall C., Skogh T., Eloranta M.L., Rönnblom L., Wetterö J.: *Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares?* Arthritis Rheum. 2009, 60(12), 3755–3760.

37. Erdogan E.K., Gokcen N., Badak S.O., Bicakci Y.K., Arslan D.: *Sacroiliitis in systemic lupus erythematosus: The rates of involvement of the forgotten joint*. Z Rheumatol. 2021, 80(5), 447–455.
38. Ferranti de S.D., Rifai N.: *C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk*. Cardiovasc Pathol. 2007, 16(1), 14–21.
39. Fitzgerald K.A., McWhirter S.M., Faia M.L., Rowe D.C., Latz E., Golecboock D.T. i wsp.: *IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway*. Nat Immunol. 2003, 4(5), 491–496.
40. Gabay C., Roux-Lombard P., de Moerloose P., Dayer J.M., Vischer T., Guerne P.A.: *Absence of correlation between interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol. 1993, 20(5), 815–821.
41. Gatto M., Wiedemann A., Nomovi N., Reiter K., Schrezenmeier E., Rose T. i wsp.: *Circulating pentraxin3-specific B crlls are decreased in lupus nephritis*. Front Immunol. 2019, 10, 29. doi: 10.3389/fimmu.2019.00029.
42. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B.: *C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity*. J Exp Med. 2000, 192(9), 1353–1364.
43. Giltiay N.V., Chappell C.P., Clark E.A.: *B-cell selection and the development of autoantibodies*. Arthritis Res Ther. 2012, 14(Suppl 4), S1. doi: 10.1186/ar3918.
44. Gornik O., Lauc G.: *Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases*. Diagnose Markers. 2008, 25, 267–278.
45. Gualtierotti R., Biggioggero M., Penatti A.E., Meroni P.L.: *Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev. 2010, 10(1), 3–7.
46. Hage F.G., Szalai A.J.: *C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovaacular disease risk*. J Am Coll Cardiol. 2007, 50(12), 1115–1122.
47. Häcker H., Karin M.: *Regulation and function of IKK and IKK-related kinases*. Sci STKE. 2006, 2006(357), re13. doi: 10.1126/stke.3572006re13.
48. Han S., Zhuang H., Shumyak S., Yang L., Reeves H.: *Mechanisms of autoantibody production in systemic lupus erythematosus*. Front Immunol. 2015, 6, 228. doi: 10.3389/fimmu.2015.00228.
49. Hanly J.G., Su L., Urowitz M.B., Romero-Diaz J., Gordon C., Bae S.C. i wsp.: *A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach*. Arthritis Rheumatol. 2016, 68(8), 1932–1944.
50. He S., Ma J., Fan C., Tang C., Chen Y., Xie C.: *Performance of procalcitonin to distinguish fungal from bacterial infections in patients with systemic lupus erythematosus*. Infect Drug Resist. 2021, 14, 4773–4781. doi: 10.2147/IGR.S337871.
51. Ilgen U., Yayla M.E., Düzgün N.: *Low serum fibroblast growth factor 2 levels not accompanied by increased serum pentraxin 3 levels in patients with systemic sclerosis*. Clin Rheumatol. 2017, 36(2), 367–372.

52. Ismail S.M., ABD-ELWahab M.K., Mohamed M.S.: *Serum levels of pentraxin-3 and interleukin-36 in patients with systemic lupus and their relations to disease activity*. Egypt J Immunol. 2018, 25(1), 81–91.
53. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil pgranules and localizes in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
54. Jakuszko K., Krajewska M., Weyde W., Grzegorczyk K., Klinger M.: *Pentraxins – their importance in pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Postepy Hig Med Dosw. 2011, 65, 597–605. doi: 10.5604/17322693.959276.
55. Jarva H., Jokiranta T.S., Hellwage J., Zipfel P.F., Meri S.: *Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with short consensus repeat domains 7 and 8–11*. J Immunol. 1999, 163(7), 3957–3962.
56. Ji S.R., Wu Y., Potempa L.A., Liang Y.H., Zhao J.: *Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerosis lesions*. Arteroscler Thromb Vasc Biol. 2006, 26(4), 935–941.
57. Karassa F.B., Trikalinos T.A., Ioannidis J.P.A.: *The role of FcgammaRIIA and IIIA polymorphisms in autoimmune diseases*. Biomed Pharmacother. 2004, 58(5), 286–291.
58. Keenan R.T., Swearingen C.J., Yazici Y.: *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients*. Clin Exp Rheumatol. 2008, 26(5), 814–819.
59. Khasru M.R., Siddiq M.A.B., Sayeeduzzaman K.M., Marzen T., Salek A.K.M.: *Coexistence of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, antiphopholipid syndrome, and ankylosing spondylitis*. Case Rep Rheumatol. 2021, 8491717. doi: 10.1155/2021/8491717.
60. Kumari B., Kumar P., Chaudhary R.K.P.: *Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies and C-reactive protein in common autoimmune skin diseases with and without arthritis*. J Clin Diagn Res. 2017, 11(7), BC06-BC08. doi: 10.7869/JCDR/2017/27234.10176.
61. Lafont E., Draber P., Rieser E., Reichert M., Kupta S., de Miguel D. i wsp.: *TBK1 and IKKε prevent TNF-induced cell death by RIPK1 phosphoralation*. Nat Cell Biol. 2018, 20(12), 1389–1399.
62. Langefeld C.D., Ainsworth H.C., Cunninghame Graham D.S., Kelly J.A., Comeau M.E., Marion M.C. i wsp.: *Transancentral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus*. Nat Commun. 2017, 8, 16021. doi: 10.1038/ncomms16021.
63. Li J., Leng X., Li Z., Ye Z., Li C., Li X. i wsp.: *Chinese SLE treatment and research group registry: III. Association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus*. J Immunol Res. 2014, 809389. doi: 10.1155/2014/809389.
64. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L.: *Markers of myocardial damage and inflammation in relations to*

long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2000, 343(16), 1139–1147.

65. Liona-Miguez S., Baiget J., Mackay S.P.: *Small-molecule inhibitors of IκB kinase (IKK) and IKK-related kinases*. Pharm Pat Anal. 2013, 2(4), 481–498.
66. Liu Z., Zhou Y., Davidson A.: *Plasma cells in systemic lupus erythematosus: the long and short of it all*. Eur J Immunl. 2011, 41(3), 588–591.
67. Lu J., Marjon K.D., Mold C., Du Clos T.W., Sun P.D.: *Pentraxins and Fc receptors*. Immunol Rev. 2012, 250(1), 230–238.
68. Lu J., Marnell L.L., Marjon K.D., Mold C., Du Clos T.W., Sun P.D. i wsp.: *Structural recognition and functional activation of FcgammaR by innate pentraxins*. Nature. 2008, 456(7224), 989–992.
69. Machlarz I., Reich A.: *Nowe kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego według Europejskiej Ligi Przeciwreumatycznej/Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego 2019*. Forum Dermatologicum 2020, 6(4), 108–112.
70. Maher P.: *Proteasome inhibitors prevent oxidative stress-indyced nerve cell death by a novel mechanism*. Biochem Pharmacol. 2008, 75(10), 1994–2006.
71. Migliorini A., Anders H.J.: *A novel pathogenesis concept – antiviral immunity in lupus nphritis*. Nat Rev Nephrol. 2012, 8(3), 183–189.
72. Migliorini P., Baldini C., Rocchi V., Bombardieri S.: *Anti-SM and anti-RNP antibodies*. Autoimmunity. 2005, 38(1), 47–54.
73. Mihlan M., Blom A.M., Kupreishvili K., Lauer N., Stelzner K., Bergström F. i wsp.: *Monomeric C-reactive protein medolates classic complement activation on necrotic cells*. FASEB J. 2011, 25(12), 4198–4210.
74. Mohan C., Putterman C.: *Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis*. Nat Rev Nephrol. 2015, 11(6), 329–341.
75. Mold C., Baca R., Du Clos T.W.: *Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcgamma receptors*. J Autoimmun. 2002, 19(3), 147–154.
76. Mold C., Du Clos T.W.: *C-reactive protein inhibits plasmacytoid dendritic cell interferon responses to autoantibody immune complexes*. Arthritis Rheum. 2013, 65(7), 1891–1901.
77. Mold C., Gewurz H., Du Clos T.W.: *Regulation of complement activation by C-reactive protein*. Immunopharmacology. 1999, 42(1–3), 23–30.
78. Norata G.D., Pirillo A., Ammirati E., Catapano A.L.: *Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system*. Atherosclerosis. 2012, 220(1), 11–21.
79. Pang Y., Tan Y., Li Y., Zhang J., Guo Y., Guo Z. i wsp.: *Pentraxin 3 is closely associated with tubulointerstinal injury in lupus nephritis: A large multicenter cross-sectional study*. Medicine (Baltimore). 2016, 95(3): e2520. doi: 10.1097/MD.0000000000002520.
80. Pang Y., Yang X.W., Song Y., Yu F., Zhao M.H.: *Anti-C1q autoantibidies from active lupus nephritis patient could inhibit the clearance of apoptotic cells and compement classical pthway activation mediated*

by C1q in vitro. Immunobiology. 2014, 219(12), 980–989.

81. Peters R.T., Liao S.M., Maniatis T.: *IKKepsilon is part of a novel PMA-inducible IkappaB kinase complex*. Mol Cell. 2000, 5(3), 513–522.
82. Potempa L.A., Zeller J.M., Fiedel B.A., Kinoshita C.M., Gewurz H.: *Stimulation of hyman neutrophils, monocytes, and platelets by modified C-reactive protein (CRP) expressing a neoantigenic specificity*. Inflammation. 1988, 12(4), 391–405.
83. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135. doi: 10.3389/fimmu.2019.01135.
84. Rasouli-Saravani A., Tahamoli-Rodsari A., Basiri Z., Babaei M., Fazaeli A., Roshanaei G. i wsp.: *Relevance of autoantibody profile with HLA-DRB1 and DQB1 alleles in a group of Iranian sustemic lupus erythematosus patients*. Immunol Lett. 2021, 237, 11–16. doi: 10.1016/.imlet.2021.06.004.
85. Renner F., Moreno R., Lienhard Schmitz M.: *SUMOylation-dependent localization of IKKepsilon in PML nuclear bodies is essential for protection against DNA-damage-triggered cell death*. Mol Cell. 2010, 37(4), 503–515.
86. Rider P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.: *C-reactive protein and other markers of inflammation in the predictors of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med. 2000, 342(12), 836–843.
87. Roman-Blas J.A., Jimenez S.A.: *NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. Osteosrthritis Cartilage. 2006, 14(9), 839–848.
88. Rovere P., Peri G., Fazzini F., Bottazzi B., Doni A., Bondanza A. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antygen-presenting dendritic cells*. Blood. 2000, 96(13), 4300–4306.
89. Sahin S., Adrovic A., Barut K., Durmus S., Gelisgen R., Uzun H. i wsp.: *Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2017, 26(10), 1089–1094.
90. Sandling J.K., Garnier S., Sigurdsson S., Wang C., Nordmark G., Gunnarsson I. i wsp.: *A candidate gene study of type I interferon pathway imolicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE*. Eur J Hum Genet. 2011, 19(4), 479–484.
91. Selmi C.: *Autoimmunity in 2016*. Clin Rev Allergy Immunol. 2017, 53(1), 126–139.
92. Selvaraja M., Too C.L., Tan L.K., Koay B.T., Abdullah M., Shah A.M. i wsp.: *Human leukocyte antigens profiling in Malay female patients with systemic lupus erythematosus: are we the same or different?* Lupus Sci Med. 2022, 9(1): e000554. doi: 10.1136/lupus-2021-000554.
93. Shih P.B., Manzi S., Shaw P., Kenney M., Kao A.H., Bontempo F. i wsp.: *Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations*. J Rheumatol. 2008, 35(11), 2171–2178.
94. Shimada Y., Asanuma Y.F., Yokota K., Yoshida Y., Kajiyama H., Sato K. i wsp.: *Pentraxin 3 is associated with disease activity but not atherosclerosis in patients with*

systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2014, 24(1), 78–85.

95. Shimada T., Kawai T., Takeda K., Matsumoto M., Inoue J., Tatsumi Y. i wsp.: *IKK-i, a novel lipopolysaccharide-inducible kinase that is related to IkappaB kinases*. Int Immunol. 1999, 11(8), 1357–1362.
96. Shoenfeld Y., Szyper-Kravitz M., Witte T., Doria A., Tsutsumi A., Tatsuya A. i wsp.: *Autoantibodies against protective molecules – C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose – binding lectin, and apolipoprotein A1: prevalence in systemic lupus erythematosus*. Ann N Y Acad Sci. 2007, 1108, 227–239.
97. Simon A., Subra J.F., Guilpain P., Jeannin P., Pignon P., Blanchard S. i wsp.: *Detection of anti-pentraxin-3 autoatibodies in ANCA-associated vasculitis*. PLoS One. 2016, 11(1): e0147091. doi: 10.1371/journal.pone.0147091.
98. Sjöberg A.P., Trouw L.A., McGrath F.D.G., Hack C.E., Blom A.M.: *Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein*. J Immunol. 2006, 176(12), 7612–7620.
99. Sohin S., Adrovic A., Barut K., Durmus S., Gelisgen R., Uzun H. i wsp.: *Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2017, 26(10), 1089–1094.
100. Son C.N., Lee T.H., Bang J.H. Jeong H.J., Chae J.N., Lee W.M. i wsp.: *The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lipus erythematosus*. Korean J Intern Med. 2018, 33(4), 823–828.
101. Suh C.H., Chun H.Y., Ye Y.M., Park H.S.: *Unresponsiveness of C-reactive protein in the non-infectious inflammation of systemic lupus erythematosus is assciated with inteureukin 6*. Clin Immunol. 2006, 119(3), 291–296.
102. Svenungsson E., Antovic A.: *The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions?* J Intern Med. 2020, 287(4), 349–372.
103. Szalai A.J.: *C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures*. Clin Dev Immunol. 2004, 11(3–4), 221–226.
104. Szalai A.J., Wu J., Lange E.M., McCrry M.A., Langefeld C.D., Williams A. i wsp.: *Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level*. J Mol Med. (Berl). 2005, 83(6), 440–447.
105. Tan Y., Yu F., Yang H., Chen M., Fang Q., Zhao M.: *Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions*. Hum Immunol. 2008, 69(12), 840–844.
106. Theofilopoulos A.N., Baccala R., Beutler B., Kono D.H.: *Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity*. Annu Rev Immunol. 2005, 23, 307–336. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.02.1704.115843.
107. Thomsen S.F., Priitzier E.C., Anderson C.D., Vaugelade-Baust N., Dodge R., Dahlborn A.K. i wsp.: *Chronic urticaria*

in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(6), 1048–1055.

108. Tsokos G.C.: *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med. 2011, 365(22), 2110–2121.
109. Tsuji H., Ohmura K., Jin H., Naito R., Arase N., Kohyama M. i wsp.: *Anti-double-stranded DNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles*. Arthritis Rheumatol. 2022, 74(1), 105–111.
110. Vincent F.B., Morand E.F., Schneider P., Mackay F.: *The Baff/APRIL system in SLE pathogenesis*. Nat Rev Rheumatol. 2014, 10(6), 365–373.
111. Voss A., Nielsen E.H., Svehag S.E., Junker P.: *Serum amyloid P component-DNA complexes are decreased in systemic lupus erythematosus, inverse association with anti-dsDNA antibodies*. J Rheumatol. 2008, 35(4), 625–630.
112. Walport M.J.: *Complement and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res. 2002, 4(Suppl 3), 279–293. doi: 10.1186/ar586.
113. Wang C., Ahiford A., Laxman N., Nordmark G., Eloranta M.L., Gunnarsson I. i wsp.: *Contribution of IKBKE and IFIH1 gene variants to SLE susceptibility*. Genes Immun. 2013, 14(4), 217–222.
114. Witko-Sarsat V., Cramer E.M., Hieblot C., Guichard J., Nusbaum P., Lopez S. i wsp.: *Presence of proteinase 3 in secretory vesicles: evidence of a novel, highly mobilizable intracellular pool distinct from azurophil granules*. Blood. 1999, 94(7), 2487–2496.
115. Wu Q., Guan S.Y., Dan Y.L., Zhao C.N., Mao Y.M., Liu L.N. i wsp.: *Circulating pentraxin -3 levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. Biomark Med. 2019, 13(16), 1417–1427.
116. Wu Y., Potempa L.A., El Kebir D., Filep J.G.: *C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function*. Biol Chem. 2015, 396(11), 1181–1197.
117. Yuan M., Tan Y., Pang Y., Li Y.Z., Song Y., Yu F. i wsp.: *Anti-pentraxin 3 auto-antibodies might be protective in lupus nephritis: a large cohort study*. Ren Fail. 2017, 39(1), 465–473.
118. Zandman-Goddard G., Blank M., Langevitz P., Slutsky L., Pras M., Levy M. i wsp.: *Anti-serum amyloid component P antibodies in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease activity*. Ann Rheum Dis. 2005, 64(12), 1698–1702.
119. Ząbczyńska M., Pocheć E.: *Rola glikozylacji białek układu odpornościowego*. Postępy Biochemii. 2015, 61(2), 129–137.
120. Zeller J., Bogner B., Kiefer J., Braig D., Winninger O., Fricke M. i wsp.: *CRP enhances the innate killing mechanisms phagocytosis and ROS formation in a conformation and complement-dependent manner*. Front Immunol. 2021, 12, 721887. doi: 10.3389/fimmu.2021.721887.
121. Zhai X., Feng M., Guo H., Liang Z., Wang Y., Qin Y. i wsp.: *Development of prediction models for new integrated models and a Bioscore System to Identify Bacterial Infections in systemic lupus erythematosus*. Front Cell Infect Microbiol. 2021, 11, 620372. doi: 10.3389/fvimb.2021.620372.
122. Zhang D., Jiang S.L., Rzewnicki D., Samols D., Kushner I.: *The effect of*

interleukin-1 on C-reactive protein expression in Hep3B cells is exerted at the transcriptional level. Biochem J. 1995, 310(Pt 1), 143–148.

123. Zhang W., Wu J., Qiao B., Xu W., Xiong S.: *Ameriolation of lupus nephritis by serum amyloid P component gene therapy with distinct mechanisms varied from different stage of the disease*. PLoS One. 2011, 6(7): e22659. doi: 10.1371/journal.pone.0022659.
124. Zhu T., Hong J., Shuai Z., Xu S., Qian D., Hong X. i wsp.: *The decreased expression of IKBKE in systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol. 2020, 39(9), 2611–2617.
125. Zuniga R., Markowitz G.S., Arkachaisri T., Imperatore E.A., D'Agati V.D., Salmon J.F.: *Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis: the relationship between the composition of immune deposits and FCgamma receptor type IIA alleles*. Arthritis Rheum. 2003, 48(2), 460–470. doi: 10.1002/art.10930.

Zespół Sjögrena

1. Ahmad Y., Shahril N.S., Hussein H., Said M.S.: *Case review of sarcoidosis resembling Sjögren's syndrome*. J Clin Med. Res. 2010, 2(6), 284–288.
2. Amft N., Curnow S.J., Scheel-Toellner D., Devadas A., Oates J., Crocker J. i wsp.: *Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome*. Arthritis Rheum. 2001, 44(11), 2633–2641.
3. Aragona P., Magazzu G., Macchia G., Bartolone S., Di Pasquale G., Vitali C. i wsp.: *Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome*. J Rheumatol. 1999, 26(6), 1306–1311.
4. Baldini C., Pepe P., Quartuccio L., Priori R., Bartoloni E., Alunno A. i wsp.: *Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients*. Rheumatotology (Oxford). 2014, 53(5), 839–844.
5. Bave U., Nordmark G., Lövgren T., Rönnelid J., Cajander S., Eloranta M.L. i wsp.: *Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenetic mechanism*. Arthritis Rheum. 2005, 52(4), 1185–1195.
6. Berkowitz A.L., Samuels M.A.: *The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis*. Pract Neurol. 2014, 14(1), 14–22.
7. Berman N., Vivino F., Baker J., Dunhan J., Pinto A.: *Risk factor for caries development in primary Sjögren syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019, 128(2), 117–122.
8. Bolstad A.I., Haga H.J., Wassmuth R., Jonsson R.: *Monozygotic twins with primary Sjögren's syndrome*. J Rheumatol. 2000, 27(9), 2264–2266.
9. Brennan M.T., Sankar V., Leakan R.A., Grisius M.M., Collins M.T., Fox P.C. i wsp.: *Sex steroid hormones in primary Sjögren's syndrome*. J Rheumatol. 2003, 30(6), 1267–1271.
10. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.:

Anti-pentraxin antibodies in autoimmune disease: Bystanders or pathophysiological actors? Front Immunol. 2020, 11, 626343. doi: 10.3389/fimmu.2020.626343.

11. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H., Bowman S.J., Johnsson R., Mariette X. i wsp.: *Sjögren syndrome*. Nat Rev Dis Primers. 2016, 2, 16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
12. Cafaro G., Perricone C., Riccucci I., Bursi R., Calvacchi S., Alunno A. i wsp.: *Traditional and disease-related non-computed variables affect algoritms for cardiovascular risk estimation in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2021, 133(6), 107–113.
13. Caporali R., Epis O., Negrini R., Sciré C.A., Solcia E., Montecucco C. i wsp.: *Salivary gland lymphocytic infiltrates and Helicobacter pylori serology in anti-SAA/Ro positive patients in Italy*. Clin Exp Rheumatol. 2003, 21(2), 266–267.
14. Chen W.Q., Dai X.N., Yu Y., Wang Q., Liang J.Y., Ke Y.N. i wsp.: *Analysis of clinical features and prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome and autoimmune liver disease*. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020, 52(5), 886–891.
15. Chivasso C., Sarrand J., Perret J., Delporte C., Soyfoo M.S.: *The involvement of innate and adaptative immunity in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome*. Int J Mol Sci. 2021, 22(2), 658. doi: 10.3390/ijms22020658.
16. Cobb B.L., Lessard C.J., Harley J.B., Moser K.L.: *Genes and Sjögren's syndrome*. Rheum Dis Clin North Am. 2008, 34(4), 847–868.
17. Cornec D., Chiche L.: *Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe*. Ann Rheum Dis. 2015, 74(3): e25. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206860.
18. Cruz W., Fialho S., Morato E., Castro C., Zimmermann A., Ribeiro G. i wsp.: *Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome?* Joint Bone Spine. 2010, 77(3), 229–231.
19. Cruz-Tapias P., Rojas-Villarraga A., Maier-Moore S., Anaya J.M.: *HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of wrdwide studies*. Autoimmun Rev. 2012, 11(4), 281–287.
20. Daridon C., Devauchelle V., Hutin P., Le Berre R., Martins-Carvalho C., Bendaoud B. i wsp.: *Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome*. Arthritis Rheum. 2007, 56(4), 1134–1144.
21. Dema B., Charles N.: *Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors*. Antibodies (Basel). 2016, 5(1), 2. doi: 10.3390/antib5010002.
22. Du J., Johnson L.M., Jacobsen S.E., Patel D.J.: *DNA methylation pathways and thei crossalk with histone methylation*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015, 16(9), 519–532.
23. Ebert E.C.: *Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome*. J Clin Gastroenterol. 2012, 46(1), 25–30.
24. El Miedany Y.M., Baddour M., Ahmed I., Fahmy H.: *Sjögren's syndrome: concomitant H. pylori infection and possible correlation with clinical parameters*. Joint Bone Spine. 2005, 72(2), 135–141.

25. Fox R.I., Pearson G., Vaughan J.W.: *Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome*. J Immunol. 1986, 137(10), 3162–3168.
26. Franceschini F., Cavazzana I., Andreoli L., Tincani A.: *The 2016 classification criteria for primary Sjögren's syndrome: what's new?* BMC Med. 2017, 15(1), 69. doi: 10.1186/s12916-017-0837-1.
27. Gao H., Sun Y., Zhang X.Y., Xie L., Zhang X.W., Zhong Y.C. i wsp.: *Characteristics and mortality in primary Sjögren's syndrome – related interstitial lung disease*. Medicine (Baltimore). 2021, 100(35): e26777.
28. Garcia-Carrasco M., Fuentes-Alexandro S., Escárcega R.O., Salgado G., Riebeling C., Cervera R.: *Pathophysiology of Sjögren's syndrome*. Arch Med Res. 2006, 37(8), 921–932.
29. Gottenberg J.E., Busson M., Loiseau P., Cohen-Solal J., Lepage V., Charron D. i wsp.: *In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response*. Arthritis Rheum. 2003, 48(8), 2240–2245.
30. Gottenberg J.E., Busson M., Loiseau P., Dourche M., Cohen-Solal J., Lepage V. i wsp.: *Association of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with primary Sjögren's syndrome*. Arthritis Rheum. 2004, 50(2), 570–580.
31. Gu L.N., Zhang M., Zhu H., Liu J.Y.: *Higher frequency of brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder patients without primary Sjögren's syndrome*. Neural Regen Res. 2016, 11(10), 1633–1637.
32. Gupta S., Gupta N.: *Sjögren syndrome and pregnancy: A literature review*. Perm J. 2017, 21, 16–047. doi: 10.7812/TPP/16-047.
33. Imenberg-Kreuz J., Rasmussen A., Sivils K., Nordmark G.: *Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome*. Rheumatology (Oxford). 2021, 60(5), 2085–2098.
34. Ittah M., Miceli-Richard C., Eric Gottenberg J., Lavie F., Lazure T., Ba N. i wsp.: *B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome*. Arthritis Res Ther. 2006, 8(2): R51. doi: 10.1186/ar1912.
35. Kang H.I., Fei H.M., Saito I., Sawada S., Chen S.L., Yi D. i wsp.: *Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome*. J Immunol. 1993, 150(8 Pt 1), 3615–3623.
36. Kapsogeorgou R.K., Moutsopoulos H.M., Manoussakis M.N.: *Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4*. J Immunol. 2001, 166(5), 3107–3113.
37. Katayama I., Kotobuki Y., Kiyohara E., Murota H.: *Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the leterature on the management and clinical analysis of skin lesions*. Mod Rheumatol. 2010, 20(2), 123–129.

38. Khasru M.R., Siddiq M.A.B., Sayeeduzzaman K.M., Marzen T., Salek A.K.M.: *Coexistence of theumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, antiphopholipid syndrome, and ankylosing spondylitis*. Case Rep Rheumatol. 2021, 8491717. doi: 10.1155/2021/8491717.
39. Konttinen Y.T., Stegajev V., Al-Samadi A., Porola P., Hietanen J., Ainola M.: *Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control?* J Steroid Biochem Mol Biol. 2015, 145, 237–144. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.08.014.
40. Korman B.D., Alba M.I., Le J.M., Alevizos I., Smith J.A., Nikolov N.P. i wsp.: *Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome*. Genes Immun. 2008, 9(3), 267–270.
41. Kuklinski E., Asbell P.A.: *Sjögren's syndrome from the perspective of ophthalmology*. Clin Immunol. 2017, 182, 55–61. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.017.
42. Li H., Lu Y.: *Pulmonary amyloidosis and cystic lung disease in primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review*. Clin Rheumatol. 2021, 40(8), 3345–3350.
43. Li S., Ou R., Liu D., Chen Z., Wei S., Li X. i wsp.: *Is Chinese herbal formula (nourishing Yin therapy) effective and well tolerated as an adjunct meditation to hydroxychloroquine in the treatment of primary Sjögren' syndrome? A meta-analysis of randomized controlled trials*. Ther Adv Chronic Dis. 2022, 13, 204062232221077966.
44. Li H., Reksen T.R., Ice J.A., Kelly J.A., Adrianto I., Rasmussen A. i wsp.: *Identification of a Sjögren's syndrome susceptibility locus at OAS1 that influences isoform switching, protein expression, and responsiveness to type I interferons*. PLoS Genet. 2017, 13(6): e1006820. doi: 10.1371/journal.pgen.1006820.
45. Li R., Xie J., Kantor C., Koistinen V., Altieri D.C., Nortamo P. i wsp.: *A peptide derived from the intercellular adhesion molecule-2 regulates the avidity of the leukocyte integrins CD11b/CD18 and CD11c/CD18*. J Cell Biol. 1995, 129(4), 1143–1153.
46. Lin W., Xin Z., Zhang J., Liu N., Ren X., Liu M. i wsp.: *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome*. BMC Pulm Med. 2022, 22(1), 73. doi: 10.1186/s12890-022-01868-5.
47. Lohrmann C., Uhl M., Warnatz K., Ghanem N., Kotter E., Schaefer O. i wsp.: *High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome*. Eur J Radiol. 2004, 52(2), 137–143.
48. Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M.: *The geoepidemiology of Sjögren's syndrome*. Autoimmun Rev. 2010, 9(5), 305–310. doi: 10.1016/j.autrv.2009.11.004.
49. Minatani M., Aotsuka S., Satoh T.: *Autoantibodies against C-reactive protein (CRP) in sera of patients with systemic rheumatic diseases*. Mod Rheumatol. 2001, 11(2), 127–131.
50. Mitsias D.I., Tzioufas A.G., Veiopoulou C., Zintzaras E., Tassios I.K., Kogopoulou O. i wsp.: *The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progres of the immunopathological lesion of Sjögren's syndrome*. Clin Exp Immunol. 2002, 128(3), 562–568.
51. Miyagawa S., Shinohara K., Nakajima M., Kidoguchi K., Fujita T., Fukumoto T. i wsp.: *Olymorphisms of HLA*

class II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects. Arthritis Rheum. 1998, 41(5), 927–934.
52. Miyashita Y., Yamaguchi M., Fujimoto W.: *Painful indurated erythema suggestive of Kikuchi-Fujimoto disease in a patient with primary Sjögren's syndrome*. J Dermatol. 2003, 30(8), 608–611.
53. Morimoto C., Fujigaki Y., Tamura Y., Ota T., Shibata S., Asako K. i wsp.: *Emergence of smoldering ANCA-associated glomerulonephritis durin the clinical course of mexed connective tissue disease and Sjögren's syndrome*. Intern Med. 2018, 57(12), 1757–1762.
54. Nair J.J., Singh T.P.: *Sjögren's syndrome: Review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions*. J Clin Exp Dent. 2017, 9(4): e584-e589. doi: 10.4317/jced.53605.
55. Nakano Y., Yamamoto M., Komatsu K., Yagota M., Fujita M.: *Hypertrophic pachymeningitis in Sjögren's syndrome*. Intern Med. 2018, 57(3), 413–415.
56. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H.: *The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family*. Cold Sprong Harb Perspect Biol. 2018, 10(11): a028423. doi: 10.1101/cshperspect.a028423.
57. Negrini S., Emmi G., Grco M., Borro M., Sardanelli F., Murdaca G. i wsp.: *Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease*. Clin Exp Med. 2022, 22(1), 9–25.
58. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F.: *The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment*. Clin Exp Med. 2017, 17(3), 257–267.
59. Nguyen C.Q., Peck A.B.: *The interferon-signature of Sjögren's syndrome: How unique biomarkers can identify unedrlying inflammatory and immunopathological mechanisms of specific diseases*. Front Immunol. 2013, 4, 142. doi: 10.3389/fimmu.2013.00142.
60. Nordmark G., Wang C., Vasaitis L., Eriksson P., Theander E., Kvarnström M. i wsp.: *Association of genes in the NF-κB pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome*. Scand J Immunol. 2013, 78(5), 447–454.
61. Nossent J.C., Rischmueller M., Lester S.: *Low copy numer of the Fc-y receptor 3B gene FCGR3B is a risk factor for primary Sjögren's syndrome*. J Theumatol. 2012, 39(11), 2142–2147.
62. Ossa G.A.: *Sjögren syndrome. Report of one case*. Rev Med Chil. 2021, 149(5), 790–795.
63. Palomino-Morales R., Diaz-Gallo L.M., Witte T., Anaya J.M., Martin J.: *Influence of STST4 polymorphism in primary Sjögren' syndrome*. J Rheumatol. 2010, 37(5), 1016–1019.
64. Pasoto S.G., de Oliveira Martins V.A., Bonfa E.: *Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks*. Open Access Rheumatol. 2019, 11, 33–45. doi: 10.2147/OARRR.S167783.
65. Patel R., Shahane A.: *The epidemiology of Sjögren's syndrome*. Clin Epidemiol. 2014, 6, 247–255. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
66. Pérez-De-Lis M., Akasbi M., Sisó A., Diez-Cascon P., Brito-Zerón P., Diaz--Lagares C. i wsp.: *Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome:*

a case-control study in 624 patients. Lupus. 2010, 19(8), 941–948.
67. Pertovaara M., Jylhävä J., Uusitalo H., Pukander J., Helin H., Hurme M.: *Serum amyloid A and C-reactive protein concentrations are differently associated with markers of autoimmunity in patients with primary Sjögren's syndrome*. J Rheumatol. 2009, 36(11), 2487–2490.
68. Popov Y., Salomon-Escoto K.: *Gastrointestinal and hepatic disease in Sjögren syndrome*. Rheum Dis Clin North Am. 2018, 44(1), 143–151.
69. Psianou K., Panagoulias I., Papanastasiou A.D., de Lastic A.L., Rodi M., Spantidea P.I. i wsp.: *Clinical and immunological parameters of Sjögran's syndrome*. Autoimmun Rev. 2018, 17(10), 1053–1064.
70. Qianqian C., Zhou X., Tan W., Zhang M.: *Association between Helicobacter pylori infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2018, 97(49): e13528.
71. Qin B., Wang J., Yang Z., Yang M., Ma N., Huang F. i wsp.: *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis. 2015, 74(11), 1983–1989.
72. Qin L., Zhang Y., Yang X., Luo Q., Wang H.: *Cardiac involvement in primary Sjögren's syndrome*. Rheumatol Int. 2022, 42(2), 179–189.
73. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Font J.: *The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases*. Semin Arthritis Rheum. 2007, 36(4), 246–255.
74. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Seror R., Bootsma H., Bowman S.J., Dörner T. i wsp.: *Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recomendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements*. Rheumatology (Oxford). 2015, 54(12), 2230–2238.
75. Ramos-Casals M., Loustaud-Ratti V., De Vita S., Zeher M., Bosch J.A., Toussirot E. i wsp.: *Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicnter analysis of 137 cases*. Medicine (Baltimore). 2005, 84(2), 81–89.
76. Rashtak S., Marietta E.V., Murray J.A.: *Celiac sprue: a unique autoimmune disorder*. Expert Rev Clin Immunol. 2009, 5(5), 593–604.
77. Reina D., Roig Vilaseca D., Torrente-Segarra V., Cerdá D., Castellvi I., Diaz Torné C. i wsp.: *Sjögren's syndrome – associated interstitial lung disease: A multicenter study*. Reumatol Clin. 2016, 12(4), 201–205.
78. Ruacho G., Kvarnström M., Zickert A., Oke V., Rönnelid J., Eketjäll S. i wsp.: *Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus: A subset characterized by a systemic inflammatory state*. J Rheumatol. 2020, 47(6), 865–875.
79. Sakai K., Ohtsuki Y., Hirasawa Y., Hashimoto A., Nakamura K.: *Sjögren's syndrome with solitary nodular pulmonary amyloidosis*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004, 42(4), 330–335.
80. Sakai T., Tsushima T., Kimura D., Fukuda D., Kamata Y., Hatanaka R. i wsp.: *Multiple nodular pulmonary amyloidosis complicated with Sjögren syndrome*. Kyobu Geka. 2010, 63(9), 818–821.

81. Schübeler D.: *Function and information content of DNA methylation*. Nature. 2015, 517(7534), 321–326.
82. Sharma R., Harris V.M., Cavett J., Kurien B.T., Liu K., Koelsch K.A. i wsp.: *Rare X chromosome abnormalities in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome*. Arthritis Rheumatol. 2017, 69(11), 2187–2192.
83. Shen L., Suresh L.: *Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome*. Clin Immunol. 2017, 182, 24–29. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.017.
84. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., Criswell L.A., Labetoulle M., Lietman T.M. i wsp.: *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts*. Ann Rheum Dis. 2017, 76(1), 9–16.
85. Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L.A., Baer A.N., Challacombe S., Lanfranchi H. i wsp.: *American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögrean's International Collaborative Clinical Alliance cohort*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012, 64(4), 475–487.
86. Shimizu T., Nakamura H., Kawakami A.: *Role of the innate immunity signaling pathway in the pathogenesis of Sjögren's syndrome*. Int J Mol Sci. 2021, 22(6), 3090. doi: 10.3390/ijms22063090.
87. Singh A.G., Singh S., Matteson E.L.: *Rate, risk factor and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Rheumatology (Oxford). 2016, 55(3), 450–460.
88. Sisto M., Ribatti D., Lisi S.: *Understanding the complexity of Sjögren's syndrome: Renarkable progres in elicidating NF-κB mechanisms*. J Clin Med. 2020, 9(9), 2821. doi: 10.3390/jcm9092821.
89. Smolle M., Workman J.L.: *TRanscription – associated histone modifications and cryptic transcription*. Biochim Biophys Acta. 2013, 1829(1), 84–97.
90. Srinivas P., Liam C.K., Jayaram G.: *Localized nodular pulmonary amyloidosis in a patients with sicca syndrome*. Med. J Malaysia. 2000, 55(3), 385–387.
91. Sznurkowaska K., Turczyńska K.: *Rola autoprzeciwciał w diagnostyce przewlekłych chorób zapalnych u dzieci*. Forum Medycyny Rodzinnej 2015, 9(1), 20–29.
92. Taiym S., Haghighat N., Al-Hashimi I.: *A comparison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004, 97(5), 579–583.
93. Takaoka A., Yanai H., Kondo S., Duncan G., Negishi H., Mizutani T. i wsp.: *Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by toll-like receptors*. Nature. 2005, 434(7030), 243–249.
94. Trevisani V.F.M., Pasoto S.G., Fernandes M.L.M.S., Lopes M.L.L., de Magalhaes Souza Fialho S.C., Pinheiro A.C. i wsp.: *Recommendations from the Brazilian socjety of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review)*.

Adv Rheumatol. 2019, 59(1), 58. doi: 10.1186/s42358-019-0102-8.
95. Valtysdóttir S.T., Wide L., Hällgren R.: *Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function*. J Rheumatol. 2001, 28(6), 1259–1265.
96. van Venrooij W.J., Pruijn G.J.: *Ribonucleoprotein complexes as autoantigens*. Curr Opin Immunol. 1995, 7(6), 819–824.
97. Voulgarelis M., Tzioufas A.G.: *Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome*. Nat Rev Rheumatol. 2010, 6(9), 529–537.
98. Wang L., Cao Z.M., Zhang L.L., Dai X.C., Liu Z.J., Zeng Y.X. i wsp.: Helicobacter pylori *and autoimmune disease: Involving multiple systems*. Front Immunol. 2022, 13, 833424. doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
99. Wen S., Shimizu N., Yoshiyama H., Mizugaki Y., Shinozaki F., Takada K.: *Association of Epstein-Barr virus (EBV) with S*jögren's syndrome: differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. Am J Pathol. 1996, 149(5), 1511–1517.
100. Xu M., Mizoguchi I., Morishima N., Chiba Y., Mizuguchi J. Yoshimoto T.: *Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27*. Clin Dev Immunol. 2010, 832454. doi: 10.1155/2010/832454.
101. Yamamoto K., Quelle F.W., Thierfelder W.E., Kreider B.L., Gilbert D.J., Jenkins N.A. i wsp.: *Stat4, a novel gamma nterferon activation site-binding protein expressed in early myeloid differentiation*. Mol Cell Biol. 1994, 14(7), 4342–4349.
102. Yang L., Bai L., Wei F., Pang C., Wang X., Wang Y. i wsp.: *Autoantibodies against interferon-y reduce the frequency of pulmonary fibrosis and concentration of C-reactive protein in patients with primary Sjögren's syndrome*. Mod Rheumatol. 2015, 25(2), 325–327.
103. Ye L., Shi H., Wu S., Yu C., Wang B., Zheng L.: *Dysregulated interleukin-11 in primary Sjögren's syndrome contributes to apoptosis of glandular epithelial cells*. Cell Biol Int. 2019, 10. doi: 10.1002/cbin.11236.
104. Ye Y.C., Zeng Y., Zhu W.I., Zhao Y., Zeng X.F., Zhang S.Y. i wsp.: *Cardiac manifestations in Sjögren syndrome*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2008, 36(4), 327–331.
105. Yoneyama K., Tochigi N., Oikawa A., Shinkai H., Utani A.: *Primary lokalized cutaneous nodular malyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature*. J Dermatol. 2005, 32(2), 120–123.
106. Youinou P., Fauquert P., Pennec Y.L., Bendaoud B., Katsikis P., Le Goff P.: *Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjögren's syndrome*. Rheumatol Int. 1990, 10(1), 39–41.
107. Zhang T., Yuan F., Xu L., Sun W., Liu L., Xue J.*: Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression*. Clin Rheumatol. 2020, 39(5), 1561–1568.
108. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F., Luciano R.M.P., Aligieri G. i wsp.: *Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti=SSA/Ro antibodies and review*

of the leterature. Autoimmun Rev. 2017, 16(4), 427–432.

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym

1. Berardicurti O., Conforti A., Iacono D., Pantano I., Caso F., Emmi G. i wsp.: *Dissecting the clinical heterogeneity of adult-onset Still's disease: results from a multi-dimensional characterization and stratification*. Rheumatology (Oxford). 2021, 60(10), 4844–4849.
2. Bodard Q., Langlois V., Guilpain P., Le Quellec A., Vittecoq O., Noel D. i wsp.: *Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: Manifestations, treatment and outcomes in a retrospective study of 28 patients*. J Autoimmun. 2021, 116, 102541. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102541.
3. Brow J.D., Zhu D., Drevlow B.E.: *Adult onset Still's disease in a with scleroderma: case report*. BMC Rheumatol. 2021, 5(1), 44. doi: 10.1186/s41927-021-00212-4.
4. Bywaters E.G.: *Still's disease in the adult*. Ann Rheum Dis. 1971, 30(2), 121–133.
5. Chen D.Y., Chen Y.M., Lin C.C., Hsieh C.W., Wu Y.C., Hung W.T. i wsp.: *The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease*. BMC Muscoskeletal Disord. 2015, 16, 111. doi: 10.1186/s12891-015-0569-3.
6. Colafrancesco S., Priori R., Valesini G., Argolini L., Baldissera E., Bartoloni E. i wsp.: *Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study*. Front Pharmacol. 2017, 8, 369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369.
7. Criado R.F.J., Criado P.R., Vasconcellos C., Szajubok J.C.M., Michalany N.S., Kadunc B.V. i wsp.: *Urticaria as a cutaneous sign of adult-onset Still's disease*. J Cutan Med. Surg. 2006, 10(2), 99–103.
8. Criado P.R., de Carvalho J.F., Ayabe L.A., Clivati Brandt H.R., Romiti R., Maruta C.W.: *Urticaria and dermographism in patients with adult-onset Still's disease*. Rheumatol Int. 2012, 32(8), 2551–2555.
9. Di Benedetto P. Cipriani P., Iacono D., Pantano I., Caso F., Emmi G. i wsp.: *Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophages activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort*. PLoS One. 2020, 15(7): e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326.
10. Dong Q., Wright J.R.: *Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages*. J Immunol. 1996, 156(12), 4815–4820.
11. Dostert C., Ludigs K., Guarda G.: *Innate and adaptative effects of inflammasomes on T cell responses*. Curr Opin Immunol. 2013, 25(3), 359–365.
12. Elezoglou A.V., Giamarelos-Bourboulis E., Katsilambros N., Sfikakis P.P.: *Cutaneous vasculitis associated with mixed cryoglobulinemia in adult Still's disease*. Clin Exp Rheumatol. 2003, 21(3), 405–406.
13. Elinav H., Maly A., Ilan Y., Rubinov A., Naparstek Y., Amital H.: *Ehe coexistence of Sweet's syndrome and Still's disease-is it merely a coincidence?* J Am Acad Dermatol.

2004, 50(5 Suppl), 90–92. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02796-8.
14. Fautrel B., Le Moël G., Saint-Marcoux B., Taupin P., Vignes S., Rozenberg S. i wsp.: *Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease*. J Rheumatol. 2001, 28(2), 322–329.
15. Feist E., Mitrovic S., Fauttrel B.: *Mechanisms, biomerkers and targets for adult-onset Still's disease*. Nat Rev Rheumatol. 2018, 14(10), 603–618.
16. Foell D., Roth J.: *Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease*. Arthritis Rheum. 2004, 50(12), 3762–3771.
17. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G.: *The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis*. Nat Immunol. 2009, 10(3), 241–247.
18. Fujii T., Nojima T., Yasuoka H., Satoh S., Nakamura K., Kuwana M. i wsp.: *Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease*. Rheumatology (Oxford). 2001, 40(12), 1398–1404.
19. Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J., Séve P.: *Adult-onset Still's disease*. Autoimmun Rev. 2014, 13(7), 708–722.
20. Giacomelli R., Ryscitti P., Shoenfeld Y.: *A comprehensive review on adult onset Still's disease*. J Autoimmun. 2018, 93, 24–36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018.
21. Gonzalez F.A., BeirãoP., Adrião J., Lopes Coelho M.: *Adult-onset Still's disease presenting as myopericarditis*. BMJ Case Rep. 2014: bcr2013202754. doi: 10.1136/bcr-2013-202754.
22. Han J.H., Suh C.H., Jung J.Y., Nam J.Y., Kwon J.E., Yim H. i wsp.: *Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestations in active adult-onser Still's disease*. Arthritis Res Ther. 2015, 17(1), 260. doi: 10.1186/s13075-015-0773-4.
23. Han P., Sun C., Zhang Y., Yan J.: *Sjögren's syndrome with adult-onset Still's disease: an overlop syndrome?* Rheumatol Int. 2021. doi: 10.1007/s00296-021-04900-9.
24. Hirooka Y., Okuda S., Sugiyama M., Shiga T., Nozaki Y., Kinoshita K. i wsp.: *Case report: A rare case of elderly-onset adult-onset Still's disease in a patients with systemic lupus erythematosus*. Front Immunol. 2022, 13, 822169. doi: 10.3389/fimmu.2022.822169.
25. Hofmann S.R., Kubasch A.S., Ioannidis C., Rösen-Wolff A., Girschick H.J., Morbach H. i wsp.: *Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1β expression and release*. Clin Immunol. 2015, 161(2), 300–307.
26. Iliou C., Papagoras C., Tsifetaki N., Voulgari P.V., Drosos A.A.: *Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations*. Clin Exp Rheumatol. 2013, 31(1), 47–52.
27. Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M., Martinon F., Belot A., Henry T., Seve P.: *Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart*. Immunol Res. 2015, 61(1–2), 53–62.
28. Jeon Y.H., Lim D.H., Choi S.W., Choi S.J.: *A flare of Still's disease following COVID-19 vaccination in a 34-year-old*

patient. Rheumatol Int. 2022, 42(4), 743–748.
29. Jia J., Shi H., Liu M., Liu T., Gu J., Wan L. i wsp.: *Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses*. Front Immunol. 2019, 10, 898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898.
30. Katsanos K.H., Siozopoulou V., Sigounas D., Tsianos V.E., Christodoulou D., Mitsi V. i wsp.: *Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease*. J Crohns Colitis. 2013, 7(3): e93-8. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.019.
31. Kim J.W., Jung J.Y., Suh C.H., Kim H.A.: *Systemic immune-inflammation index cobmined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease*. Clin Rheumatol. 2021, 40(2), 661–668.
32. Lenert A., Yao Q.: *Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature*. Semin Arthritis Rheum. 2016, 45(6), 711–716.
33. Liu Y., Zhang S., Xia C.S., Chen J., Fan C.: *Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels in ptaients with active phase of adult-onset Still disease*. J Rheumatol. 2021, 48(5), 664–668.
34. Maria A.T.J., Le Quellec A., Jorgensen C., Touitou I., Riviére S., Guilpain P.: *Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions*. Autoimmun Rev. 2014, 13(11), 1149–1159.
35. Maruyama A., Kokuzawa A., Yamauchi Y., Kirino Y., Nagai H., Inoue Y. i wsp.: *Clinical features of elderly-onset adult-onset Still's disease*. Mod Rheumatol. 2021, 31(4), 862–868.
36. Mitrovic S., Fautrel B.: *New markers for adult-onset Still's disease*. Joint Bone Spine. 2018, 85(3), 285–293.
37. Mitrovic S., Fautrel B.: *Complications of alult-onset Still's disease and their management*. Expert Rev Clin Immunol. 2018, 14(5), 351–365.
38. Mobini M., Ghasemian R., Zameni F.: *Adult onset Still's disease with different antibodies: A case report and review of literature*. Acta Med Iran. 2016, 54(10), 683–685.
39. Mollaeian A., Chen J., Chan N.N., Nizialek G.A., Haas C.J.: *Adult onset Still's disease in the elderly: a case-based literature review*. BMC Rheumatol. 2021, 5(1), 12. doi: 10.1186/s41927-021-00183-6.
40. Mzabi A., Fakhfakh R., Thabet M., Ben Hassine I., Anoun J., Karmani M. i wsp.: *Elderly-onset adult Still's disease*. Reumatologia. 2021, 59(3), 188–196.
41. Mylona E., Vadala C., Papadakos V., Loverdos D., Samarkos M., Skoutelis A.: *Cutaneous polyarteritis nodosa in adult onset Still's disease*. Eur J Dermatol. 2009, 19(6), 621–622.
42. Narváez Garcia F.J., Pascual M., López de Recalde M., Juarez P., Morales-Ivorra I., Notario J. i wsp.: *Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations*. Medicine (Baltimore). 2017, 96(11): e6318.
43. Niedźwiedzka-Rystwej P., Ratajczak W., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: *Charakterystyka i rola inflamasomów*. Postępy Biologii Komórki. 2016, 43(2), 237–254.
44. Niranvichaiya S., Triwongwaranat D.: *Diagnostic challenge: A report of two adult-onset Still's disease cases*. Case Rep

Dermatol Med. 2017, 3768603. doi: 10.1155/2017/3768603.
45. Ogata A., Kitano M., Yamanaka J., Yamasaki T., Hashimoto N., Iwasaki T. i wsp.: *Interleukin-18 and hepatocyte growth factor in fulminant hepatic failure of adult onset Still's disease*. J Rheumatol. 2003, 30(5), 1093–1096.
46. Ogita A., Ansai S.I., Saeki H.: *Serum interleukin-18 provides a clue to the diagnosis of adult-onset Still's disease: Findings from 6 Japanese patients with adult-onset Still's disease*. J Nippon Med Sch. 2022, 89(1), 114–118.
47. Placais L., Mekinian A., Bornes M., Poujol-Robert A., BigéN., Maury E. i wsp.: *Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: Case-report and literature review*. Semin Arthritis Theum. 2018, 47(4), 575–577.
48. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G., D'Cruz D.P., Shoenfeld Y.: *The hypeferritinemic syndrome: macrophages activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome*. BMC Med. 2013, 11, 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
49. Ruscitti P., Cipriani P., Ciccia F., Masedu F., Liakouli V., Carubbi F. i wsp.: *Prognostic factors of macrophages activation syndrome, at the tme of diagnosis, in adult patients affected by autoimmune disease: Analysis of 41 cases collected in 2 rheumatologic centers*. Autoimmun Rev. 2017, 16(1), 16–21.
50. Ruscitti P., Giacomelli R.: *Pathogenesis of adult onset still's disease: current understanding and new insights*. Expert Rev Clin Immunol. 2018, 14(11), 965–976.
51. Ruscitti P., Rago C., Breda L., Cipriani P., Liakouli V., Berardicurti O. i wsp.: *Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients*. Clin Rheumatol. 2017, 36(12), 2839–2845.
52. Saghafi M., Sahebari M.: *Does searching for antineutrophil cytoplasmic antibodies help with diagnosis of adult-onset Still's disease?* Rheumatol Int. 2013, 33(3), 571–574.
53. Salaffi F., Filosa G., Bugatti L., Maestrini M.D.: *Urticaria as a presenting manifestation of adult-onset Still's disease*. Clin Rheumatol. 2000, 19(5), 389–391.
54. Sawayama Y., Nabeshima S., Taniai H., Furusyo N., Kashiwagi S., Hayashi J.: *A Japanese case of severe refractory adult Still's disease: serum interleukin-18 is a possible marker of the response to low-dose cyclosporin A therapy*. Fukuoka Igaku Zasshi. 2002, 93(9), 189–195.
55. Serhan C.N.: *Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology*. Nature. 2014, 510(7503), 92–101.
56. Shad I., Shafique M., Waris S.A., Shabbir F., Begum A.: *Adult-onset Still's disease: A case report*. Cureus. 2022, 14(1): e21033. doi: 10.7759/cureus.21033.
57. Sodavarapu S., Asad M., Rudrangi R.: *A rare case of adult-onset Still's disease with anti-Ro antibody positive*. Cureus. 2019, 11(11): e6065. doi: 10.7759/cureus.6055.
58. Soy M.: *A case of adult-onset Still's disease presenting with angioedema*. Clin Rheumatol. 2004, 23(1), 92. doi: 10.1007/s10067-003-0822-2.
59. Still G.F.: *On a from of chronic joint disease in children*. Med. Chir Trans. 1897, 80, 47–60.9.

60. Sun Y., Wang Z., Chi H., Hu Q., Ye J., Liu H. i wsp.: *Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity*. Clin Rheumatol. 2019, 38(11), 3205–3210.
61. Thien Huong N.T., Pitche P., Hoa T.M., Laurent R.: *Persistent pigmented plaques in adult-onset Still's disease*. Ann Dermatol Venereol. 2005, 132(8–9 Pt 1), 693–696.
62. Tseng H.C., Lee C.H.: *Refractory urticaria in adult-onset Still's disease*. Rheumatol Int. 2014, 34(7), 1029–1030.
63. Wang F.F., Huang X.F., Shen N., Leng L., Bucala R., Chen S.L. i wsp.: *A genetic role for macrophages migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease*. Arthritis Res Ther. 2013, 15(3), R65. doi: 10.1186/ar4239.
64. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V.: *Serum ferritin: Past, present and future*. Biochim Biophys Acta. 2010, 1800(8), 760–769.
65. Wolgamot G., Yoo J., Hurst S., Gardner G., Olerud J., Argenyi Z.: *Unique histopathologic findings in a patient with adult-onset Still disease*. Am J Dermatopathol. 2007, 29(2), 194–196.
66. Wu Y., Potempa L.A., El Kebir D., Filep J.G.: *C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function*. Biol Chem. 2015, 396(11), 1181–1197.
67. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H. i wsp.: *Preliminary critria for classification of adult Still's disease*. J Rheumatol. 1992, 19(3), 424–430.
68. Yamamoto T.: *Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values*. Rheumatol Int. 2012, 32(8), 2233–2237.
69. Zeng T., Zhou Y.Q., Wu M.F., Yang C.D.: *Clinical features and prognosis of adult--onset still's disease: 61 cases from China*. J Rheumatol. 2009, 36(5), 1026–1031.
70. Zhang M., Xie M., Wang Y., Li J., Zhou J.: *Combinay=tion value of biomarkers in discriminating adult onset Still's disease and sepsis*. Wien Klin Wochensche. 2021, 133(3–4), 118–122.

9. Zapalenia naczyń

Pojęcie „zapalenia naczyń" (układowe zapalenie naczyń) odnosi się do niejednorodnej grupy rzadkich schorzeń, których wspólną cechę stanowi zapalenie ścian naczyń krwionośnych, prowadzące do zniszczenia i zniekształcenia warstwowych elementów tych ścian oraz do niedokrwienia i uszkodzenia narządów. Zapalenie naczyń jest wyrazem dynamicznych interakcji elementów krwi, krążących komórek oraz struktur naczyniowych. Wymieniona interakcja odgrywa istotną rolę w homeostazie naczyń, a także w tkankowo-narządowej autoimmunizacji – układowej lub ograniczonej.

Rozwijające się na podłożu zapalenia naczyń poszczególne zespoły kliniczne wykazują charakter heterogeniczny, co dotyczy różnic etiologii, patogenezy, kategorii zajętego naczynia i rodzaju zapalenia, preferowanej dystrybucji narządowej zajętych naczyń, predyspozycji genetycznych, cech demograficznych, a także objawów klinicznych – od drobnej samoograniczającej się choroby do zagrażającej życiu choroby ogólnoustrojowej.

Z powodu braku uniwersalnego systemu klasyfikacja zaburzeń naczyniowych jest niejednoznaczna i sukcesywnie zmieniana. W rewizji klasyfikacji chorób na podłożu zapalenia naczyń, według Consensusu Konferencji z Chapel Hill z 2012 r., poza nomenklaturą poszczególnych chorób utrzymano dotychczasowe główne kategoryzacje z roku 1994 oraz uzupełniono o nowe jednostki układowego zapalenia naczyń, oparte na wielkości najczęściej zajętych naczyń krwionośnych oraz patologicznych cechach ścian naczyń objętych stanem zapalnym. W tej klasyfikacji zapalenie naczyń zdefiniowano na podstawie dominującej wielkości zajętego naczynia krwionośnego; duże naczynia obejmują aortę i jej główne odgałęzienia, średnie naczynia obejmują głównie tętnice trzewne i ich odgałęzienia, natomiast małe naczynia – tętnice śródmiąższowe, tętniczki, naczynia włosowate i żyłki.

Opracowane definicje są szeroko stosowane w badaniach klinicznych, ten model klasyfikacji w odniesieniu do niektórych chorób był jednak słabo zdefiniowany. W ostatniej dekadzie staraniem Amerykańskiego Kolegium Reumatologii/Europejskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego wprowadzono uzupełnienia klasyfikacji zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofili (ANCA), w tym ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss), mikroskopowego zapalenia naczyń oraz ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera), a także zapaleń naczyń związanych z kompleksami immunologicznymi, takich jak zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina). Poza tym wprowadzono nową kategorię określoną jako „zapalenie naczyń o zmiennym naczyniu" (*variable-vessel vasculitis*), co pozwoliło włączyć do omawianej grupy oraz ustalić nowe kryteria dla choroby Behçeta, a także zespołu Cogana – klasyfikację zapalenia naczyń uwzględniającą wykazane wyżej ustalenia przedstawiono w tabeli 9.1.

Tabela 9.1. Zapalenia naczyń – klasyfikacja z Chapel Hill 2012 (na podstawie Jenette 2013)

Wielkość naczynia	Choroby
naczynia duże	zapalenie tętnic Takayasu
	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
naczynia średniej wielkości	guzkowe zapalenie tętnic
	choroba Kawasaki
naczynia małe: – zapalenia związane z autoprzeciwciałami ANCA	mikroskopowe zapalenie naczyń
	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)
	ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss)
naczynia małe: – zapalenia związane z kompleksami immunologicznymi	zapalenie naczyń IgA (plamica Henocha-Schönleina)
	choroba przeciw kłębuszkowej błonie podstawnej (anty-GBM)
	zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią
	hipokomplementemiczne pokrzywkowe zapalenie naczyń (zapalenie naczyń przeciwko C1q)
zmienne zapalenie naczyń krwionośnych	choroba Behçeta
	zespół Cogana
jednonarządowe zapalenie naczyń	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry
	zapalenie tętnic skóry
	pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego
	inne
zapalenie naczyń związane z chorobą ogólnoustrojową	toczniowe zapalenie naczyń
	reumatoidalne zapalenie naczyń
	sarkoidowe zapalenie naczyń
	inne
zapalenie naczyń związane z etiologią prawdopodobną	krioglobulinemiczne zapalenie naczyń związane z wirusem zapalenia wątroby typu C
	zapalenie naczyń związane z zapaleniem wątroby typu B
	zapalenie aorty związane z kiłą
	polekowe zapalenie naczyń związane z kompleksami immunologicznymi
	polekowe zapalenie naczyń związane z ANCA
	zapalenie naczyń związane z rakiem
	inne

Zapalenie naczyń może dotyczyć osób w każdym wieku; niektóre postacie wykazują jednak wyraźny tropizm wiekowy (co wykazano niżej przy omawianiu poszczególnych chorób).

W prezentowanym rozdziale przedstawiono postaci kliniczne zapalenia naczyń, które mają znaczenie dla dermatologów, a także wykazują związki z określonymi białkami z nadrodziny pentraksyn.

ZAPALENIA DUŻYCH NACZYŃ

Zapalenie dużych naczyń obejmuje zapalenie tętnic Takayasu oraz olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic. Obydwie jednostki chorobowe charakteryzują się stanem zapalnym aorty i jej głównych odgałęzień. Nie jest pewne, czy są to różne jednostki chorobowe, czy też prezentują szersze spektrum tej samej choroby. Za ich odmiennością przemawiają cechy kliniczne, wiek zachorowania oraz rozmieszczenie etniczne chorych. Z kolei na korzyść ich podobieństwa przemawia zakres zajętych naczyń oraz podobieństwo obrazów histologicznych patologii tętniczych.

Zapalenie tętnic Takayasu

Zapalenie tętnic Takayasu (*Takayasu's arteritis* – TA), określane również jako choroba Takayasu, choroba bez tętna, zespół łuku aorty lub zarostowe zapalenie tętnic szyjnych i podobojczykowych, jest rzadkim, ziarniniakowym i postępującym zapaleniem naczyń. W odróżnieniu od charakteryzującej się zajęciem naczyń średniej wielkości choroby Kawasaki TA należy do grupy układowych zapaleń dużych naczyń, takich jak aorta i jej główne odgałęzienia oraz duże tętnice proksymalne kończyn górnych i dolnych. Wśród przyczyn TA wymienia się czynniki genetyczne i środowiskowe oraz zaburzenia immunologiczne.

Epidemiologia. TA występuje głównie u osób w wieku poniżej 50 lat z roczną częstością występowania wynoszącą 1,1 na milion. Choroba dotyczy głównie kobiet – w Turcji stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 8,2:1 – częściej kobiet azjatyckich i w wieku rozrodczym. Dane z okresu ostatniej dekady wykazują zróżnicowane wskaźniki zachorowalności na milion mieszkańców – od 8,4 w USA do 40,0 w Japonii. Możliwy jest także rozwój choroby u dzieci, chociaż występuje na rzadko i obejmuje 1,1% wszystkich zapaleń naczyń w tym przedziale wiekowym, niemniej charakteryzuje się przebiegiem wyniszczającym i wysoką śmiertelnością.

Podłoże genetyczne. Za udziałem czynników genetycznych w rozwoju TA przemawiają przypadki rodzinnego występowania choroby oraz wyniki genetycznego badania asocjacyjnego całego genomu (*genome-wide association studies* – GWAS) i badania sekwencjonowania całego eksonu: 1) klasyczne allele HLA: *HLA-B*52:01* – wykazują najsilniejszy związek spośród wszystkich markerów; 2) inne allele HLA klasy I i II: *HLA-B*13:02*, *HLA-B*15:01*, *HLA-DQB1*05:02*; 3) *loci* podatności inne niż HLA: w *VPS8*, *SVEP1*, *CFL2* i *chr13q21*, a także *loci* podatności wspólne dla przodków: *IL12B*, *PTK2B*, *chr21q22*. *Loci* IL6

i RPS/LILRB3 odgrywają role w szlakach immunoregulacyjnych, co wskazuje na ich udział w immunopatogenezie TA oraz znaczenie stosowania anty-interleukiny 6 u chorych z TA. Jednak u niektórych chorych opcję terapeutyczną może stanowić blokowanie szlaku IL-12/IL-23. Zidentyfikowano również ponad 60 *loci* kandydujących. TA wykazuje najbliższy związek genetyczny z nieswoistym zapaleniem jelit.

Czynniki epigenetyczne. Wzorce epigenetyczne w obrębie *loci* ryzyka zapalenia tętnic Takayasu sugerują rolę limfocytów B i monocytów.

Etiopatogeneza. Prawdopodobne podłoże choroby stanowi autoimmunologiczna odpowiedź komórkowa.

Histologicznie TA w fazie aktywnej choroby charakteryzuje się naciekiem zapalnym w obrębie ściany dużych naczyń, któremu towarzyszy tworzenie ziarniny zapalnej. Proces zapalny rozpoczyna się od przydanki i postępuje do błony wewnętrznej naczyń. Natomiast w fazie przewlekłej dochodzi do zwłóknienia i przebudowy naczyń, co prowadzi do nieodwracalnych odcinkowych zwężeń, okluzji, poszerzenia naczyń i/lub powstania tętniaka. Wraz ze zwężeniem lub zamknięciem światła aorty i jej głównych odgałęzień rozwija się zespół niedokrwienny. Możliwe jest także zwężenie tętnic wieńcowych z ostrymi następstwami niedokrwiennymi.

W etiopatogenezie TA zaangażowane są zarówno wrodzona, jak i nabyta odpowiedź immunologiczna, a także niektóre cytokiny oraz chemokiny. Aktywną rolę odgrywają podwyższone stężenia IL-6 i IL-17 oraz TNF-α. Uwalnianie IL-17 z limfocytów T pomocniczych (Th 17) reguluje IL-23, która równocześnie wpływa na regulację homeostazy neutrofili. Z kolei IL-17 wyzwala akumulację i aktywację neutrofili, ich chemotaksję i migrację, a także indukuje IL-6. U chorych z TA stężenie IL-6 w surowicy jest podwyższone, podobnie do wzrostu jej ekspresji w aorcie. IL-6 hamuje dojrzewanie erytrocytów i prowadzi do wzrostu RDW. Podwyższone stężenia wymienionych interleukin wskazują na ich rolę w rozwoju zapalenia tętnic Takayasu, a podwyższone wyjściowe stężenia IL-6 mogą być istotnym predyktorem nawrotu TA w obserwacji odległej (co najmniej 2-letniej).

Na aktywność TA mogą także wpływać podwyższone we krwi obwodowej omawianych chorych poziomy ekspresji chemokin, w tym liganda 2 chemokiny (motyw C-C) (CCL2), chemokiny 20 (CCL20), interleukiny 8 (CXCL8) oraz liganda chemokiny 10 motywu C-X-C. CCL2 jest głównym białkiem chemotaktycznym monocytów wytwarzanym przez makrofagi, a także inne komórki, w tym komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich oraz fibroblasty; białko jest jednocześnie istotnym czynnikiem rekrutacji makrofagów, a jego produkcja może być indukowana przez prozapalne cytokiny, takie jak IL-6, TNF-α oraz czynniki wzrostu lub niektóre stymulatory antygenowe. Z kolei makrofagi, jako kluczowe komórki odpornościowe, są wysoce heterogeniczne i mogą być spolaryzowane na fenotypy M1 lub M2, w zależności od pełnionej funkcji, odmiennej w patogenezie różnych chorób zapalnych. Podzbiór M1 odgrywa rolę w prozapalną, wydzielając IL-1, IL-6 oraz TNF-α. Natomiast podzbiór M2 promuje włóknienie tkanek poprzez wytwarzanie pro-zwłóknieniowego transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β). Przechodzenie transformacji fenotypowej skutkujące zmianą fenotypu z M1 do M2 wykazuje dominację w ogniskach naczyniowych u chorych z TA.

W patogenezie TA zwraca się także uwagę na okołonaczyniową tkankę tłuszczową bezpośrednio otaczającą zewnętrzną ścianę naczynia. Wymieniona tkanka tłuszczowa nie oddziela płaszczyzny powięzi, co powoduje, że wydzielane przez nią adipokiny umożliwiają miejscową regulację funkcji naczyń. Należąca do rodziny adipokin leptyna, oddziałując jako hormon, wpływa na homeostazę energetyczną oraz kontroluje masę ciała. Z kolei jako cytokina wpływa – wraz z innymi czynnikami prozapalnymi, takimi jak IL-6 oraz TNF-α – na parametry odpornościowe. Leptyna, wiążąc się z długą izoformą receptora leptyny, ulegającego ekspresji w monocytach oraz w limfocytach T CD4+ i CD8+, tworzy homodimer, który aktywuje szlak sygnałowy kinaz janusowych (*janus activated kinases* – JAK), mających udział w wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału w szlaku białka przetwornika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT).

Objawy kliniczne. Objawy kliniczne TA są dwojakiego rodzaju: wynikają z powikłań naczyniowych, takich jak zwężenia, niedrożności lub tętniaki, albo też mają charakter niespecyficzny, w postaci gorączki, zmęczenie i utraty masy ciała.

Początkowe objawy są niecharakterystyczne i obejmują gorączkę, złe samopoczucie, nocne poty, utratę masy ciała oraz uczucie zmęczenia. Dalsze cechy kliniczne obejmują ogólnoustrojową odpowiedź zapalną o różnym nasileniu z objawami niedokrwiennymi, w tym dotyczące mózgu – z bólami i zawrotami głowy, zaburzeniami widzenia i możliwymi objawami omdleń przy ruchach obrotowych głowy. Prawdopodobny jest także udar mózgu, nawet jako pierwsza manifestacja kliniczna TA. Późniejsze zwłóknienia mogą prowadzić do zwężenia i/lub niedrożności zajętych tętnic, co w efekcie skutkuje dysfunkcją narządową zależną od zajętych naczyń. Potencjalnym biomarkerem do oceny progresji strukturalnej naczyń u chorych na tym etapie rozwoju TA jest surowicze stężenie leptyny.

Do możliwych powikłań TA należą zakrzepica płuc, niedomykalność zastawki aortalnej, zastoinowa niewydolność serca, zwyrodnienia nerwu wzrokowego ze ślepotą, zaburzenia słuchu, a także ostre udary niedokrwienne oporne na leczenie rewaskularyzacyjne lub zależna od zajętych naczyń niewydolność nerek. Możliwe jest pęknięcie tętniaka. Ważnym wskaźnikiem ciężkości uszkodzenia naczyń, a także niezależnym predyktorem przyszłych zdarzeń naczyniowo-sercowych oraz śmiertelności, jest sztywność tętnic, której miarą jest prędkość fali tętna ramię-kostka; u chorych z TA wartość wymienionego wskaźnika jest istotnie podwyższona.

Zmiany skórne są zwykle ograniczone, niekiedy z owrzodzeniami albo ogniskami martwicy w obrębie skóry twarzy lub głowy. Częsty jest obaw Raynauda. Głównym badaniem diagnostycznym jest angiografia metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

TA u dzieci charakteryzuje się wczesną 3% śmiertelnością w pierwszym roku oraz około 50% zachorowalnością w okresie 5 lat od rozpoznania. Do częstych objawów należą nadciśnienie tętnicze i zajęcie tętnic nerkowych, z możliwą rewaskularyzacją w wyniku leczenia przeciwzapalnego, obniżającego ciśnienie oraz przeciwpłytkowego. Wysokim ryzykiem złych wyników są chorzy z niższą masą ciała (BMI), młodszym wiekiem rozpoznania choroby i udarem mózgu.

Według American College of Rheumatology (ACR) z 1990 roku rozpoznanie TA wymaga spełnienia 3 z 6 kryteriów: 1) początek przed 40 r.ż.; 2) chromanie przestankowe kończyny; 3) osłabienie tętna na tętnicy ramiennej; 4) różnica ciśnień na kończynach górnych > 10 mmHg; 5) słyszalny szmer nad tętnicą podobojczykową lub aortą brzuszną; 6) zmiany w obrazie arteriograficznym aorty i/lub jej odgałęzień.

Natomiast według klasyfikacji Europejskiej Ligi Przeciwko Reumatyzmowi (European League Against Rheumatism – EULAR), Międzynarodowej Organizacji Badań nad Reumatologią Dziecięcą (Pediatric Rheumatology International Trials Organization – PRINTO) oraz Europejskiego Towarzystwa Reumatologii Dziecięcej (Pediatric Rheumatology European Society – PRES) – EULAR/PRINTO/PRES – rozpoznanie zapalenia tętnic Takayasu u dzieci wymaga stwierdzenia typowego angiograficznego obrazu aorty lub jej głównych odgałęzień i tętnic płucnych (kryterium obowiązkowe) oraz jednego z pięciu kryteriów dodatkowych: 1) deficyt tętna lub chromanie; 2) niezgodność ciśnienia krwi w poszczególnych kończynach; 3) szmery tętnicze; 4) nadciśnienie; 5) podwyższona wartość czynnika ostrej fazy.

Zgodnie z opartą na wynikach badań obrazowych klasyfikacją angiograficzną Międzynarodowej Konferencji TA w Tokio w 1996 roku i na podstawie rozmieszczenia zmian patologicznych w obrębie choroby wyodrębniono pięć typów TA (Tabela 9.2).

Generalnie przebieg TA charakteryzuje się wielokrotnymi zaostrzeniami choroby, występującymi u 80% osób dotkniętych. Ostatecznie większość chorych uzyskuje samoistną remisję charakteryzującą się resztkowymi uszkodzeniami tętnic.

Białko C-reaktywne

Wyniki badań biomarkerów u chorych z TA służą głównie do różnicowania aktywnej i nieaktywnej postaci choroby. Poza CRP związki z aktywnością TA wykazują: szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR), IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α, metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, inhibitor metaloproteinazy 1 (TIMP1), rozpuszczalne formy cząsteczek adhezyjnych komórek naczyń krwionośnych oraz chemokina CCL5 (*RANTES*). Spośród

Tabela 9.2. Obrazowa klasyfikacja angiograficzna choroby Takayashu

Klasyfikacja		Rozmieszczenie zmian patologicznych
Typ I		gałęzie łuku aorty
Typ II	podtyp IIa	aorta wstępująca, łuk aorty i jego odgałęzienia
	podtyp IIb	aorta wstępująca, łuk aorty i jego odgałęzienia oraz aorta piersiowa zstępująca
Typ III		aorta piersiowa zstępująca, aorta brzuszna i/lub tętnice nerkowe
Typ IV		aorta brzuszna i/lub tętnice nerkowe
Typ V		połączone cechy typów IIb i IV (cała aorta)

wymienionych w rutynowej praktyce klinicznej są dostępne CRP oraz ESR.

Stężenie białka C-reaktywnego oraz szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR) są na ogół powszechnie wykorzystywane do monitorowania aktywności TA. CRP jako reagent ostrej fazy jest syntetyzowane w wątrobie w odpowiedzi na IL-6 i jest czułym markerem zapalenia ogólnoustrojowego. Natomiast ESR ma związki z mechanizmami wieloczynnikowymi, takimi jak zwiększone stężenia fibrynogenu, alfa-1 i gamma-globulin, zmniejszone stężenie albumin osocza, a także niedokrwistość. W porównaniu z ESR CRP okazuje się lepszym wskaźnikiem stanu zapalnego, jest bowiem bardziej wrażliwe oraz szybciej reaguje na zmiany stanu klinicznego. Ponadto wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne są rzadsze niż w badaniu ESR. Natomiast wartość ESR wzrasta stopniowo wraz z wiekiem i odzwierciedla stopniowy wzrost uszkodzeń oksydacyjnych oraz stopniowe tworzenie środowiska prozapalnego. Poza starszym wiekiem szybkość sedymentacji zwiększają choroby nerek, jest także szybsza u kobiet.

U chorych z aktywną postacią zapalenia tętnic Takayasu występuje podwyższone stężenie CRP w surowicy, które zwykle ulega obniżeniu wraz z remisją choroby. W przeciwieństwie do chorych z TA HLA-B52 ujemnych wzrost stężenia CRP jest wyższy u chorych HLA-B52 dodatnich. Ponadto podwyższone stężenie CRP w surowicy jest z reguły związane z różnymi typami zajęcia zastawek serca u chorych z TA. Z kolei u dzieci podwyższone stężenie CRP stanowi wysoki czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

Stężenie CRP u omawianych chorych koreluje dodatnio z wynikami ESR, stężeniem IL-6, a także wynikami ilościowej oceny aktywności zapalenia tętnic metodą kontrastowej angiografii tomograficznej i badaniem rezonansu magnetycznego (CT/MRI) z obrazowaniem ściany naczyń; wyższe stężenie CRP i młodszy wiek są czynnikami ryzyka progresji radiologicznej w TA. Natomiast stężenie surowiczego CRP koreluje ujemnie z biomarkerem aktywności TA, jakim jest kodowana przez gen *AHSG* alfa-2-HS-glikoproteina, znana jako fetuina A, której stężenie w surowicy chorych z TA jest obniżone. Stosunek CRP/albumina, całkowita albumina i średnia objętość płytek krwi (*mean platelet volume* – MPV) są marketami aktywności TA. Natomiast stosunek CRP/albumina, wskaźnik dystrybucji krwinek czerwonych (*red cell distribution with* – RDW), stosunek neutrofili do limfocytów (*neutrophil-lymphocyte ratio*), stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-lymphocyte ratio* – PLR), stosunek monocytów do limfocytów (*monocyte-lymphocyte ratio* – MLR) oraz MPV wykazują przydatność jako markery remisji aktywnej choroby. Jakkolwiek wymienione testy nie są czułe ani swoiste, monitorowanie TA ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ choroba wykazuje charakter postępujący i może powodować niedokrwienie narządowe.

Z kolei podwyższone wyjściowe stężenia frakcji CRP określanej jako CRP wysokiej czułości (hsCRP), niezależnie od innych markerów prognostycznych, wskazują na możliwość rozwoju przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z TA, ponieważ wykazują proaterogenny profil lipidów. W przeciwieństwie do osób z nieaktywną postacią TA chorzy z postacią aktywną mają istotnie niższe stężenie apolipoproteiny A1 (apoA1) oraz niższe stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL), a jednocześnie wyższy stosunek apolipoproteiny B (apoB) do apoA1 (apoB/apoA1). Stosunek

apoB/apoA1 wykazuje niezależny związek z aktywnością TA, poza tym jest głównym wyznacznikiem dla hsCRP.

U chorych z przewlekłymi stanami zapalnymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zapalenia naczyń związane z przeciwciałami ANCA, zapalenie wielomięśniowe, choroba Behçeta, a także zapalenie tętnic Takaysu, CRP jest ściśle związane z prealbuminą, stanowiącą składnik krwi testowany w ocenie monitorowania stanu odżywienia; wymieniona zależność może być spowodowana wpływem przewlekłego stanu zapalnego w przebiegu wymienionych chorób.

Stężenie CRP w surowicy ulega poprawie w okresie remisji choroby w wyniku terapii immunosupresyjnej; obiecującą opcję terapeutyczną w tym zakresie stanowi także tocilizumab jako antagonista receptora interleukiny 6 (IL-6R). Jednakże u niektórych osób do nawrotów choroby dochodzi bez podwyższonego stężenia CRP, które ponadto może wzrastać w innych stanach zakaźnych lub zapalnych, co sprawia, że CRP nie jest wskaźnikiem wystarczająco jednoznacznym, chociaż generalnie należącym do markerów bardzo czułych.

Pentraksyna 3

Stężenia ogólnoustrojowe pentraksyny 3 są podwyższone w licznych, jednak nie we wszystkich chorobach charakteryzujących się stanami zapalnymi o podłożu immunologicznym (Tabela 9.3).

Poza chorobami reumatologicznymi, takimi jak SLE czy reumatoidalne zapalenie stawów, podwyższone stężenia PTX3 są także związane z ostrą fazą zapalenia w chorobie Takayasu lub w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic oraz w zapaleniu małych naczyń krwionośnych. Stężenia PTX3 w surowicy, jako pentraksyny wytwarzanej przez komórki naczyniowe i odpornościowe w odpowiedzi na sygnały zapalne, mogą stanowić użyteczny biomarker do określania aktywności TA. Stężenie PTX3 koreluje z aktywnością choroby, ponadto jest wyższe u kobiet, u osób z chorobą o niedawnym początku, a także u chorych z przebytym lub aktualnie aktywnym zapaleniem naczyń. Zapalenie naczyń krwionośnych stanowi główną zmienną niezależną wpływającą na stężenie PTX3.

Niezależnie od powyższych podwyższone stężenie krążącej oraz występowanie tkankowe PTX3 mają miejsce u osób z tętniakiem

Tabela 9.3. Choroby zapalne o podłożu immunologicznym z podwyższonymi ogólnoustrojowymi stężeniami pentraksyny 3

Choroby
zapalenie tętnic Takayasu
olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
zapalenia małych naczyń krwionośnych
toczeń rumieniowaty układowy o początku w wieku dziecięcym
miażdżyca
polimialgia reumatyczna
astma

aorty, ale także w ścianie należących do układu sercowo-naczyniowego i tworzących sieć drobnych naczyń krwionośnych (*vasa vasorum*).

U chorych z aktywną postacią TA stężenie PTX3 w surowicy jest podwyższone równolegle z podwyższeniem stężenia CRP, białka błonowego związanego z lizosomami-2 (*lysosomal-associated membranę protein-2* – LAMP-2) oraz wynikami ilościowej oceny aktywności choroby metodą MRI. Stężenie PTX3 koreluje także z aktywnością choroby.

W uwalnianiu PTX3 do krwi krążącej podczas ostrego i przewlekłego uszkodzenia naczyń mogą współuczestniczyć neutrofile, komórki śródbłonka oraz przebywające w naczyniach komórki jednojądrzaste. Uwalniane PTX3 może stanowić część odpowiedzi ochronnej na zaostrzenie uszkodzenia narządów spowodowanego stanem zapalnym w następstwie niedokrwienia. Do właściwości omawianej pentraksyny należy także supresja szlaku IL-6/Stat3, co skutkuje hamowaniem wywołanego ostrym uszkodzeniem zwłóknienia śródmiąższowego nerek.

PTX3 może jednak sprzyjać również uszkodzeniu naczyń w warunkach septycznych, a także – stanowiąc składową układu przeciwdrobnoustrojowego w zewnątrzkomórkowych pułapkach neutrofili (NET) – może sprzyjać rozwojowi immunozakrzepicy związanej z tymi pułapkami. NET pośredniczą ponadto w wytwarzaniu patogennych autoprzeciwciał.

Poza udziałem w zapaleniu PTX3 odgrywa rolę w regulacji funkcji komórek śródbłonka oraz mięśni gładkich, przez co dominuje w mechanizmach przebudowy naczyń u chorych z TA. PTX3 hamuje zachodzącą w aktywnej postaci TA angiogenezę poprzez neutralizację czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF2) oraz zmniejszenie przepuszczalności śródbłonka w mechanizmie wiązania czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). PTX3 może także modulować angiogenezę na drodze złożonych mechanizmów regulacji molekularnych.

Pentraksyna 3 jako wytwarzany w miejscach zapalenia rozpuszczalny receptor rozpoznający wzorce wykazuje zdolność ujawniania procesów zapalnych zlokalizowanych i ogólnoustrojowych. PTX3 jest wytwarzana przez komórki odpornościowe oraz naczyniowe w odpowiedzi na sygnały prozapalne, bakteryjne lub jałowe, przez co odgrywa rolę w odpowiedzi ochronnej przeciwko wybranym patogenom. Reguluje też różne elementy odpowiedzi wrodzonej i zapalenia, odkładania macierzy zewnątrzkomórkowej, przebudowy tkanek, a także homeostazy naczyń. Jako że PTX3 odzwierciedla aktywność choroby, jej stężenia mogą być pomocne w odróżnieniu postaci aktywnej i nieaktywnej TA i są dokładniejszym wskaźnikiem w ocenie aktywności TA niż stężenie CRP. Ponadto na stężenie PTX3 w surowicy wpływają stan zapalny i progresja procesu naczyniowego, natomiast stężenie CRP jest wyrazem procesu zapalnego ogólnoustrojowego. Zatem obydwa parametry odzwierciedlają inne parametry zapalenia. Dodatkowo w odróżnieniu od CRP, którego stężenie obniżają skutecznie kortykosteroidy, odpowiedź PTX3 na kortykosteroidy nie jest jednoznaczna.

Zapalenie naczyń jest głównym czynnikiem wzrostu stężenia PTX3. Możliwy jest jednak względny brak wzrostu stężenia pentraksyny 3, co odzwierciedla rolę PTX3 jako sygnału generowanego przez tkankę; w takiej sytuacji preferencyjnym miejscem generowania PTX3 jest będąca w stanie zapalnym błona maziowa.

Generalnie PTX3 może być zaangażowane w rozmaite mechanizmy patofizjologiczne

wywołujące i utrzymujące stan zapalny w chorobach o podłożu immunologicznym. Wzrost stężenia PTX3 w krwi obwodowej oznacza proces zapalny w naczyniach krwionośnych i może służyć za narzędzie diagnostyczne w chorobach autoimmunologicznych.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (*giant cell arteritis* – GCA), określane również jako skroniowe zapalenie tętnic, jest jednym z głównych wariantów układowego ziarniniakowego zapalenia dużych naczyń o podłożu immunologicznym, dotyczącego głównie osób dorosłych i starszych.

Historia GCA datuje się od roku 1890, w którym angielski dermatolog, okulista, chirurg i patolog Jonathan Hutchinson jako pierwszy opisał przypadek Anglika z bólem w okolicach skroniowych, występującym w związku z noszeniem kapelusza, którą to dolegliwość określił jako „zakrzepowe zapalenie tętnic". Natomiast aktualna nazwa choroby została ustalona w roku 1941 przez Gilmoura.

Epidemiologia. GCA występuje częściej u osób rasy białej, głównie pochodzenia północnoeuropejskiego (Skandynawia). Częste występowanie dotyczy także obszarów Ameryki Północnej z imigrantami ze Skandynawii. Choroba ma jednak zasięg szerszy, jest zgłaszana u osób pochodzenia nie-kaukaskiego na całym świecie, w tym w Chinach, Tajwanie, Indiach, Tajlandii, Japonii, Korei, a także u Afroamerykanów, a nawet u rdzennych mieszkańców Alaski – chociaż z niską częstością.

GCA jest najczęstszą postacią układowego zapalenia naczyń u osób w wieku 50 lat i starszych – z wyraźnym wzrostem występowania wraz z wiekiem – od 56 do 93,4 lat: stwierdzona zapadalność w populacji szwedzkiej wynosiła 2,0 na 100 000 mieszkańców w wieku 50–60 lat, 11,8 na 100 000 w wieku 61–70 lat i 31,3 na 100 000 mieszkańców w wieku 71–80 lat. Natomiast generalnie roczna częstość występowania GCA wynosi około 19 na 100 000 osób w wieku 50 lat i starszych. We wszystkich grupach wiekowych choroba występuje 2–3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ryzyko rozwoju GCA w ciągu całego życia szacuje się na 1% dla kobiet i 0,5% dla mężczyzn.

Podłoże genetyczne. Uważa się, że GCA ma podłoże genetyczne. Ekspresja HLA klasy II u chorych z GCA jest podobna do występującej u chorych z zapaleniem tętnic Takayasu, co sugeruje wspólne podłoże genetyczne obydwu chorób, natomiast za ich odmiennością przemawia zróżnicowane występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych.

Za wpływem genetycznym w GCA przemawiają niektóre polimorfizmy interleukiny 10 (IL-10), czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), czynnika martwicy nowotworu (TNFa2 i TNFb3), cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM1), domeny pirynowej zawierającej białko 1 (NLRP1), hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), receptora C-C chemokin typu 5 (CCR5) oraz genu antagonisty receptora interleukiny 1 (IL1RN).

Czynniki środowiskowe (epigenetyczne). GCA jest wyzwalana przez mało poznane czynniki środowiskowe. Umiarkowanymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby mogą być rozmaite wcześniejsze infekcje, zwłaszcza dotyczące układu oddechowego, szczególnie ostre zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc oraz grypa, a także półpasiec; w tętnicach

skroniowych chorych z GCA wykazano obecność wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Do czynników zalicza się także starzenie się organizmu, traktowane jako kumulacja efektów środowiskowych przez całe życie.

Etiopatogeneza. Etiopatogenez GCA nie jest poznana ostatecznie. Choroba charakteryzuje się stanem zapalnym dużych i średnich tętnic, w którego rozwój są zaangażowane zmiany w układzie odpornościowym.

Ściany naczyniowe zawierające jedynie naczyniowe komórki dendrytyczne, a pozbawione rezydentnych leukocytów, wykazują wewnętrzne właściwości tolerogenne. Patogeneza zapalenia dużych naczyń stanowi konsekwencję odporności komórkowej na nieznany antygen w ścianie tętnicy. Komórki zapalne, w tym makrofagi i limfocyty, uzyskują dostęp do ściany tętnicy poprzez śródbłonek naczyniowy. Warunkami dostępu jest aktywacja przez czynniki środowiskowe komórek dendrytycznych zlokalizowanych w przydance tętnic, uwolnienie przez śródbłonek naczyń krwionośnych chemoatraktantów oraz ekspresji cząsteczek adhezyjnych. W dalszej kolejności ulegające rekrutacji komórki zapalne prowadzą do bezpośredniego uszkodzenia tkanek, a także nasilają wytwarzanie kolejnych mediatorów reakcji zapalnej, w tym czynników wzrostu oraz metaloproteinaz macierzy (MMP). Aktywowane przez czynniki środowiskowe komórki dendrytyczne wytwarzają chemokiny, które z kolei wyzwalają rekrutację limfocytów T CD4+. Następnie limfocyty T CD4+ ulegają aktywacji, proliferacji oraz polaryzacji do komórek Th1 i Th17, wytwarzających odpowiednio IFN-γ i IL-17. Pod wpływem IFN-γ komórki śródbłonka i komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych produkują chemokiny. W wyniku dochodzi do rekrutacji kolejnych limfocytów Th1, limfocytów T CD8+, a także monocytów; te ostatnie różnicują się w makrofagi.

Z wymienionymi wyżej limfocytami T i makrofagami wchodzą w interakcje uczestniczące w nieprawidłowej reakcji immunologicznej w warstwach ściany tętnicy komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich naczyń oraz fibroblasty. W następstwie w uszkodzeniach naczyń występują liczne cytokiny efektorowe. Kluczową rolę w patogenezie GCA odgrywa IL-6 oraz rozpuszczalny receptor IL-6. Z kolei do dominujących klastrów cytokin związanych z aktywnością choroby należą: oś IL-6 – IL-17 oraz oś IL-12 – IFN-γ. Z kolei biopsje tętnicy skroniowej ujawniają ziarniniakowe nacieki makrofagów i limfocytów T CD4+ w ścianie naczynia. Natomiast infiltrujące limfocyty B i neutrofile występują w mniejszych liczbach. U chorych z GCA limfocyty B są obecne w naczyniach, co przemawia za ich migracją.

W patogenezie GCA kluczową rolę odgrywają współdziałające z limfocytami T CD4+ i wchodzące w skład wrodzonego układu odpornościowego monocyty/makrofagi, których migracja jest zależna od chemokiny CCL2, u chorych z GCA wykazującej stężenie obniżone. Monocyty promują zapalenie ziarniniakowe, angiogenezę oraz niszczenie ściany naczynia. W rozpoznawaniu sygnałów zagrożenia, w tym patogenów, monocyty oddziałują poprzez receptory rozpoznające wzorce, w tym receptory toll-podobne (TLR), spośród których u chorych z GCA występuje podwyższona ekspresja TLR7.

Generalnie w związku z udziałem czynników immunologicznych w patogenezie GCA dzieli się na dwie podgrupy. Podgrupa pierwsza charakteryzująca się ciężkim ogólnoustrojowym

zapaleniem, jest związana głównie z odpornością wywołaną przez IL-6 w szlaku IL-6/Th17/IL-17. Z kolei podgrupa druga, w której zapalenia ogólnoustrojowe są mniej wyrażone, natomiast występują znaczące powikłania niedokrwienne neuro-oczne, jest zależna bardziej od szlaku IL-12/Th1/IFN-y.

Częstsze występowanie GCA u kobiet niż u mężczyzn może być powodowane odgrywającymi rolę w odpowiedzi immunologicznej estrogenami, a także występującymi u kobiet dwoma chromosomami X, które zawierają geny związane z odpornością.

Objawy kliniczne. Objawy kliniczne GCA są niejednorodne. Za możliwością rozwoju choroby mogą przemawiać objawy związane z topografią procesu zapalnego, takie jak ból głowy, złe samopoczucie, ból szyi, tkliwość skóry głowy, bóle mięśniowe, objawy grypopodobne, gorączka, anoreksja, anemia, utrata masy ciała, chromanie żuchwy, polimialgia reumatyczna oraz pogrubienie tętnic skroniowych, w części przypadków możliwy jest także przewlekły suchy kaszel. Spośród wymienionych ból głowy, gorączka i podwyższone stężenie CRP, jako objawy nakładające się, w początkowym okresie choroby wymagają diagnostyki różnicowej z COVID-19.

W dalszej kolejności mogą się rozwijać zmiany niedokrwienne, takie jak zapalenie tętnic wieńcowych z zawałem mięśnia sercowego, zajęcie krezki, udar niedokrwienny mózgu, w tym nawracający oraz zmiany martwicze lub owrzodzenia skóry głowy, a także ból języka (głossodynia) i obustronna martwica języka. Możliwe są nawracające zawały móżdżku.

Ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych oraz możliwość pokrywania się ich z objawami innych chorób reumatologicznych, rozpoznanie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic może być trudne. Diagnoza GCA powinna być prowadzona według zasady „nie przegap" i powinna być oparta na szczegółowej interpretacji wyników badań laboratoryjnych, wyników biopsji tętnicy skroniowej oraz wyników badań obrazowych, w tym pozytonowej tomografii emisyjnej, tomografii komputerowej (CT), angiografii CT oraz konwencjonalnej angiografii rezonansu magnetycznego.

W klinicznym przebiegu GCA wyróżnia się dwa obrazy kliniczne, które często nakładają się na siebie. Postać czaszkowa GCA, stanowiąca obraz pierwszy, często określany jako „dominujące GCA", charakteryzuje się zajęciem pozaczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej, w tym tętnicy skroniowej. GCA czaszkowa rozpoczyna się ostrym bólem głowy. Następnie rozwija się zlokalizowana w obrębie głowy tkliwość skóry, pogrubienie powierzchownych tętnic skroniowych, chromanie żuchwy, a u dwóch trzecich występują objawy oczne, w tym podwójne widzenie oraz u około 30% chorych trwała utrata wzroku. Do najczęstszych mechanizmów utraty wzroku należą: 1) przednia tętnicza neuropatia nerwu wzrokowego spowodowana zajęciem naczyń krótkich tylnych tętnic rzęskowych; 2) niedrożność tętnicy środkowej siatkówki; 3) niedokrwienna tylna neuropatia nerwu wzrokowego spowodowana zajęciem naczyń tętnicy ocznej i jej gałęzi.

Natomiast postać pozaczaszkowa występuje częściej, nawet u 83% chorych i wykazuje przebieg cięższy – z objawami choroby ogólnoustrojowej z gorączką, utratą masy ciała, zapaleniem aorty (około 50% chorych) wraz z zajęciem tętnic obwodowych – podobojczykowych (74%) i udowych (37%). Mogą być także zajęte większe tętnice piersiowe i brzuszne. Do objawów

należą również objawy polimialgii reumatycznej, charakteryzującej się bólem zapalnym oraz sztywnością w obrębie obręczy barkowej i miednicznej; polimialgia reumatyczna koreluje z zapaleniem (peri)maziówkowym barków. Poza tym może występować choroba ogólnoustrojowa bez klasycznych cech objawów czaszkowych.

Możliwe jest także utrudniające rozpoznanie utajone olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, definiowane jako zajęcie gałki ocznej przez GCA, z możliwością ostrej utraty wzroku, bez żadnych ogólnoustrojowych objawów i oznak GCA. Wymieniona postać choroby może występować zwłaszcza u osób starszych, a jej cechą jest brak podwyższenia wartości wskaźników ostrej fazy.

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology – ACR), które są szeroko stosowane w diagnostyce GCA, złoty standard w diagnostyce GCA to stwierdzenie pięciu kryteriów występujących w momencie wystąpienia choroby (Tabela 9.4). Obecność 3 lub więcej z 5 wymienionych wiąże się z czułością 93,5% i swoistością 91,2%. Spośród wyszczególnionych w tabeli do najważniejszych badań zalicza się biopsję tętnicy skroniowej. Możliwość uzyskania pozytywnego wyniku histologicznego biopsji tętnicy skroniowej jest 9,0 razy większa u chorych z objawem chromania żuchwy, 3,4 większa u chorych z bólem szyi oraz po 2,0 razy większa u chorych z przyspieszoną sedymentacją erytrocytów oraz u chorych w wieku powyżej 75 lat. Poza tym u chorych z dodatnim obrazem biopsji tętnicy skroniowej wzrasta statystycznie znamiennie częstość występowania anoreksji, utraty masy ciała oraz gorączki.

W diagnostyce GCA stosowane jest również 6 kryteriów, które pokrywają się ze złotym standardem, z tą różnicą, że nie uwzględniają podwyższonego tempa sedymentacji erytrocytów, ale dodają za to 2 inne kryteria: tkliwość skóry głowy oraz chromanie żuchwy. W tym przypadku czułość wynosi 95,3% i swoistość 90,7%.

W 2016 roku zaproponowano nowy, bardziej rozbudowany zestaw kryteriów diagnostycznych GCA, co przedstawiono w Tabeli 9.5. O rozpoznaniu GCA przesądza obecność co najmniej 3 z 11 punktów, przy obecności co najmniej jednego punktu z zakresu domeny I. Spośród badań laboratoryjnych z krwi do kryteriów diagnostycznych GCA zalicza się wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR). Większość chorych z GCA wykazuje jednak także podwyższone wartości innych, omówionych niżej, markerów stanu zapalnego.

Tabela 9.4. Diagnostyka olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic – kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR)

Lp.	Kryteria diagnostyczne
1.	Wiek ≥ 50 lat w momencie zachorowania
2.	Nowy początek zlokalizowanego bólu głowy
3.	Bolesność tętnicy skroniowej lub obniżone napięcie pulsu w tętnicy skroniowej
4.	Przyspieszony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) ≥50 mm/h
5.	Dodatni wynik badania histologicznego biopsji tętnicy skroniowej (TAB)

Tabela 9.5. Zrewidowane kryteria diagnostyczne olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) – 2016 rok (wg Aghdam i wsp. 2020)

Parametry		Punktacja (punkty)	Uwagi
Kryteria wejścia	wiek w momencie zachorowania ≥ 50 lat		nie dotyczy
	kryteria wykluczenia: zapalenie ucha, nosa, gardła i oka; zajęcie skóry, nerek lub obwodowego układu nerwowego; infiltracja płuc; limfadenopatie; sztywna szyja; owrzodzenie lub zgorzel palców		nie dotyczy
Domena I	zlokalizowany ból głowy o nowym początku	1	przy niemożności ustalenia innej etiologii
	zaburzenia widzenia o nagłym początku	1	
	polimialgia reumatyczna	2	
	chromanie żuchwy	1	przy niemożności ustalenia innej etiologii
	nieprawidłowości tętnicy skroniowej	do 2	poszerzona i/lub bez tętna – 1 pkt tkliwa/bolesna – 1 pkt
Domena II	gorączka i/lub anemia o niewyjaśnionej etiologii	1	
	sedymentacja erytrocytów ≥ 50 mm/godz.	1	nieuwzględniana w przypadku polimialgii reumatycznej
	pełny właściwy obraz histologiczny naczynia	do 2	martwica włóknikowata naczyń i/lub okołonaczyniowa wraz z naciekiem leukocytów – 1 pkt zmiany ziarniniakowe – 1 pkt

Kolejne wytyczne obejmują zalecenia Szwedzkiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2018 roku. Według tych kryteriów w diagnostyce GCA uwzględniono nowe składniki, takie jak stężenie CRP oraz diagnostykę obrazową za pomocą ultrasonografii, obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i/lub pozytronowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT).

U znacznej części chorych właściwe leczenie pozwala osiągnąć długotrwałą remisję. Jednak charakterystyczną cechą GCA są nawroty; częstość ich występowania w badaniach populacyjnych wynosi co najmniej 43%. Z kolei późna diagnoza i leczenie mogą skutkować poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym nieodwracalną utratą wzroku.

Białko C-reaktywne

W związku z brakiem biomarkera swoistego dla choroby, zgodnie z aktualnymi wytycznymi do oceny podejrzenia GCA, zaleca się badanie

stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, wykazującego wysoką czułość, ale niską swoistość. Mimo wymienionego zastrzeżenia badanie stężenia CRP w surowicy, wspólnie z testem sedymentacji erytrocytów, wynikami pełnej morfologii krwi, zwłaszcza w odniesieniu do trombocytozy, wskaźników wyrażających stosunki liczbowe neutrofili do limfocytów oraz płytek krwi do limfocytów, a także w połączeniu z danymi klinicznymi, należy do głównych markerów potwierdzających rozpoznanie GCA przed wykonaniem biopsji, jako choroby manifestującej się intensywną ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną; przy podejrzeniu GCA niezbędne jest natychmiastowe wykonanie wymienionych badań); informacji dodatkowych mogą dostarczyć wyniki oznaczenia liczby płytek krwi oraz stężeń IL-6 i fibrynogenu.

W zdecydowanej większości nowo zdiagnozowanych chorych z GCA są podwyższone markery ostrej fazy zależne od IL-6, takie jak stężenia CRP w surowicy oraz wartości wskaźnika sedymentacji krwinek czerwonych, co wskazuje na przydatność obydwu testów do oceny osób z podejrzeniem GCA. U chorych z pozytywnym wynikiem diagnostycznym biopsji tętnicy skroniowej, badanie CRP wykazuje czułość wynoszącą 86,9%, natomiast czułość wskaźnika sedymentacji erytrocytów w tej grupie chorych jest nieco niższa (84,1%); z kolei u chorych z podwyższonym stężeniem CRP w surowicy szansa uzyskania pozytywnego wyniku biopsji tętnicy skroniowej wzrasta 3,2-krotnie. Stężenie CRP jest zatem wskaźnikiem wykazującym znaczenie w przewidywaniu pozytywnych wyników biopsji tętnicy skroniowej u chorych z GCA. Natomiast od 4% do 14% (w zależności od badania i definicji wartości prawidłowych) chorych z GCA, wymienione parametry wykazują wyniki prawidłowe. Zatem prawidłowe wartości markerów stanu zapalnego, takich jak CRP oraz ESR, nie wykluczają rozpoznania olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

U chorych z GCA objawy ogólnoustrojowe – gorączka oraz utrata masy ciała wykazują związki z odpowiedzią ostrej fazy zależną od IL-6. Natomiast stężenia IL-6 wykazują silną pozytywną korelację ze stężeniami CRP, które z kolei korelują dodatnio z liczbami monocytów.

Intensywna odpowiedź ostrej fazy u chorych z GCA, wyrażona stężeniem CRP, wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu, co może wskazywać na niedostateczne leczenie lub wysoką oporność samej choroby. Z kolei niedokrwistość zapalna, za którą może przemawiać ESR, może przewidywać zaostrzenie choroby. W części przypadków za zaostrzenie choroby uznaje się izolowany wzrost wartości wskaźników ostrej fazy. Ponadto wartość stężenia CRP wraz z lokalizacją udaru oraz oceną wyników badania tętnicy szyjnej zewnętrznej przyczynia się do uściślenia rokowania u chorych z udarem mózgu związanym z GCA.

U niektórych chorych z utajoną postacią GCA (nieme olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic) wszystkie tradycyjne reagenty ostrej fazy mogą wykazywać wartości prawidłowe, co utrudnia diagnozę, a także monitorowanie w trakcie leczenia. Z drugie strony podwyższone wskaźniki ostrej fazy, takie jak CRP i ESR mogą również być jedynymi wykładnikami choroby, co może mieć miejsce np. u osób z nagłą utratą wzroku. W przypadkach budzących wątpliwości znajdują zastosowanie wskaźniki bardziej czułe, takie jak podwyższone stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP).

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3, jako prototypowy rozpuszczalny receptor rozpoznający wzorce, jest wyrażana w miejscach zapalenia i zaangażowana w regulację homeostazy tkanek. PTX3 jest uwalniana przez aktywowane leukocyty, natomiast komórki śródbłonka lub makrofagi podtrzymują jej syntezę przez dłuższy czas. W przestrzeni pozakomórkowej PTX3 opsonizuje własne i obce antygeny oraz przyczynia się do sprawności funkcjonalnej macierzy zewnątrzkomórkowej. Wskazuje się na potencjalną patogenną rolę PTX3 w wielu patologiach.

U chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic stężenie PTX3 w surowicy jest podwyższone i wykazuje związek z ogólną aktywnością choroby, mimo że wykazywany związek z intensywnością sygnału rezonansu magnetycznego jest słaby. Podobnie jak u chorych z TA, w analizie jednoczynnikowej stężenie CRP u chorych z GCA jest wyższe u kobiet, u osób z chorobą o niedawnym początku, a także u chorych z przebytym lub aktualnie aktywnym zapaleniem naczyń. Z kolei w analizie wieloczynnikowej zapalenie naczyń krwionośnych stanowi główną zmienną niezależną wpływającą na stężenie PTX3.

Pentraksyna 3 odzwierciedla aktywność choroby w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic. Cechą zapalenia naczyń w GCA jest lokalna ekspresja PTX3. Występujące u chorych z GCA podwyższone stężenia PTX3 w krążeniu identyfikują chorych z niedawnym niedokrwieniem nerwu wzrokowego, co jest również związane ze zwiększonymi poziomami krążącego czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

PTX3, jako białko ostrej fazy, jest wytwarzana lokalnie przez komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich oraz leukocyty; w miejscu wytwarzania uczestniczy w opsonizacji własnych i obcych antygenów, a także przyczynia się do strukturalnej i funkcjonalnej aktywności macierzy zewnątrzkomórkowej. Z tego powodu PTX3 lepiej charakteryzuje lokalne zmiany naczyniowe niż biomarkery zapalne generowane przez wątrobę, w tym CRP, a także lepiej niż szybkość sedymentacji erytrocytów. Poza tym w odróżnieniu od induktorów angiogennych (VEGF, FGF-2, angiopoetyna 1 i 2, rozpuszczalna cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych 1 – VCAM-1), podwyższone stężenie surowiczej PTX3, wchodzącej w skład panelu inhibitorów angiogennych (PTX3, angiostatyna, endostatyna) wskazuje na profil molekularny w krążeniu charakteryzujący się dominującą ekspresją rozpuszczalnych czynników antyangiogennych, co skutkuje rozregulowaniem procesów angiogenezy w zapaleniu dużych naczyń.

ZAPALENIA ŚREDNICH NACZYŃ

Guzkowe zapalenie tętnic

Guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa* – PAN) zostało opisane po raz pierwszy przez Adolfa Küssmaula i Rudolfa Maiera w 1866 r. PAN jest ogólnoustrojowym martwiczym zapaleniem naczyń trzewnych średniej wielkości, obejmującym układ mięśniowy, obwodowy układ nerwowy, układ pokarmowy oraz skórę.

W postaci klasycznej PAN nie jest związane autoprzeciwciałami ANCA, choroba nie wiąże się też z kłębuszkowym zapaleniem nerek i zajęciem małych naczyń. W praktyce klinicznej rozróżnia się dwie postacie guzkowego zapalenia tętnic: uogólnioną oraz ograniczoną, głównie skórną, według konsensusu z Chapel Hill z 2012 r., określaną jako „zapalenie naczyń jednego narządu".

Epidemiologia. Guzkowe zapalenie tętnic występuje rzadko. U Europejczyków wskaźnik zapadalności wynosi około 1 na milion, a wskaźnik chorobowości – 31 na milion. Choroba dotyczy głównie osób dorosłych, częściej mężczyzn i ze średnim wiekiem zachorowania wynoszącym 50 lat. PAN jest opisywane także rzadziej u dzieci, u których stanowi 3,3% wszystkich zapaleń naczyń. Większość przypadków u dzieci wykazuje zajęcie wieloukładowe, chociaż w porównaniu z chorymi dorosłymi niższe odsetki nawrotów i lepsze wskaźniki przeżycia.

Podłoże genetyczne. U chorych z PAN aktualnie nie ma badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS). Natomiast identyfikacja chorób jednogenowych na podstawie sekwencjonowania całego eksomu wykazuje, że w podatności na PAN odgrywają rolę dziedziczone autosomalnie recesywnie mutacje w genie *CECR1* (gen kandydujący na region chromosomalny zespołu kociego oka 1), który koduje deaminazę adenozynową 2 (ADA2). Chorzy z mutacjami w *CECR1* mogą być heterozygotami złożonymi pod względem mutacji Arg169Gln i Pro-251Leu lub mutacji Gly47Val i TRp264Ser, albo też homozygotami pod względem mutacji kodującej podstawienie Gly47Arg.

Recesywne mutacje utraty funkcji ADA2 odgrywają istotną rolę w integralności naczyń i mogą leżeć u podłoża guzowatego zapalenia tętnic o wysoce zróżnicowanej ekspresji fenotypowej. Niedobór ADA2 powoduje cechy autozapalne. W większości przypadków ze zmutowaną ADA2 choroba pojawia się w dzieciństwie.

Etiopatogeneza. Patogeneza klasycznego guzkowego zapalenia tętnic pozostaje niejasna. Głównym czynnikiem środowiskowym związanym z PAN jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV); częstość występowania PAN uległa obniżeniu od czasu standaryzacji szczepionki przeciwko HBV. PAN jest często związane zakażeniem paciorkowcami β-hemolizującymi z grupy A, identyfikowanymi na drodze dodatniego wyniku wymazu z gardła lub znacznego wzrostu miana antystreptolizyny O lub antyhialuronidazy, a także z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Poza powyższymi wystąpienie PAN może być indukowane minocykliną – antybiotykiem z grupy półsyntetycznych tetracyklin o wielu zastosowaniach klinicznych, w tym w leczeniu trądziku pospolitego i trądziku różowatego, jednak obarczonego licznymi objawami niepożądanymi – od nudności po działania toksyczne skutkujące możliwością rozwoju ostrej niewydolności nerek, hepatotoksyczności, a także tocznia rumieniowatego układowego. PAN indukowane minocykliną może się objawiać gorączką, bólem stawów oraz zmianami rumieniowymi w obrębie kończyn górnych, a także udarem pnia mózgu.

Jednak w większości przypadków PAN jest uznawane za chorobę idiopatyczną.

Objawy kliniczne. Objawy kliniczne PAN są równie ciężkie u dzieci i u osób dorosłych, w obydwu też grupach chorych wykazują ryzyko nawrotu.

PAN, podobnie jak pokrewne choroby monogenowe, wykazuje różnorodne początkowe objawy kliniczne – do głównych należą objawy ogólnoustrojowe (gorączka, nocne poty, złe samopoczucie, bóle mięśni, utrata masy ciała, nadciśnienie). Natomiast objawy zasadnicze są wielonarządowe: skórne, żołądkowo-jelitowe, neurologiczne, nerkowe oraz krążeniowo-sercowe, zwykle z oszczędzeniem płuc.

Generalnie od 25% do 60% chorych z PAN doświadcza objawów skórnych. Objawy skórne obejmują plamicę, podskórne guzki, sinicę siateczkowatą (*livedo reticularis*) oraz owrzodzenia martwicze. Skóra wraz z tkanką mięśniową i nerwową stanowi łatwo dostępny narząd do biopsji diagnostycznej.

W obrębie układu nerwowego najczęściej występuje zapalenie jednonerwowe. Natomiast waskulopatia o wczesnym początku związana z mutacjami ADA2 może prowadzić do udaru mózgu. Do możliwych powikłań PAN w obrębie układu nerwowego, zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci, należy zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES), określany jako stan neurotoksyczny możliwy do zdiagnozowania kliniczno-radiologicznego. W skład klasycznych objawów zespołu wchodzą zmiany widzenia, zmiany stanu psychicznego, nowo pojawiający się ból głowy i drgawki. Badanie potwierdza obrazowanie mózgu rezonansem magnetycznym i tomografią komputerową. Przebieg zespołu jest przeważnie łagodny i odwracalny.

W układzie nerkowym możliwe są mikrotętniaki tętnicy nerkowej, zawały oraz nadciśnienie wtórne do zajęcia tętnicy śródnerkowej.

Zajęcie mięśni szkieletowych jest stosunkowo powszechne, występujące w następstwie zaawansowanego zapalenia naczyń; przejawem klinicznym tego stanu jest nasilony ból mięśni, jednak bez podwyższenia wartości kinazy kreatynowej. Zajęcie mięśni poprzecznie prążkowanych może się wiązać z ich rozpadem (rabdomioliza).

Zajęcie przewodu pokarmowego może dotyczyć od 14% do 66% przypadków. Ta postać kliniczna dotyczy najczęściej jelita cienkiego i pęcherzyka żółciowego i charakteryzuje się objawami ciężkimi, w jednej trzeciej wymagającymi postępowania chirurgicznego oraz cechującymi się wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności. Możliwe są także rzadkie objawy nietypowe, w tym dotyczące zajęcia tętnic krezkowych, izolowanego guzkowego zapalenia tętnic jelita czczego, imitujące zapalenie wyrostka robaczkowego lub objawy ostrego brzucha, a także powikłania, w tym – w przebiegu zapalenia wielotętniczego – pęknięcie tętniaka tętnicy trzustkowo-dwunastniczej.

Do rzadkich objawów ograniczonego PAN należy zajęcie męskiego i żeńskiego układu rozrodczego. Charakterystycznym objawem PAN u mężczyzn jest zapalenie jąder, głównie jednostronne oraz wtórne do niedokrwienia tętnic jąder i charakteryzuje się bólem w obrębie moszny („ostrą moszną") oraz wysoką gorączką. Możliwe jest także zajęcie najądrza lub powrózka nasiennego. Ograniczone PAN u kobiet może obejmować macicę i jajowody.

Chorzy, u których PAN wykazuje związek z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, częściej doświadczają neuropatii obwodowej, bólów brzucha, kardiomiopatii, zapalenia jąder oraz nadciśnienia tętniczego.

W porównaniu z innymi narządami stosunkowo rzadko występują objawy oczne; dotyczą 5–40% chorych. Zmiany oczne obejmują głównie niedokrwienie gałki ocznej, spowodowane

zajęciem tętnic siatkówki oraz naczyniówki i w następstwie wieloogniskowy zawał gałki ocznej, niedrożność tętnicy środkowej siatkówki, przednią niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego, a także zmiany o charakterze choroidopatii, szczególnie u chorych, u których PAN ma związek z zapaleniem wątroby typu C. Możliwe są także objawy PAN w postaci obustronnego miąższowego zapalenia rogówki (niewrzodziejące zapalenie zrębu rogówki bez wcześniejszego zajęcia nabłonka lub śródbłonka natomiast z wewnątrzblaszkowym naciekiem limfoctyów), rumienia guzowatego i migotania przedsionków, wraz z objawami ogólnymi.

Objawy kliniczne PAN są zróżnicowane w zależności od wielkości niedoboru ADA2 i wahają się od ograniczonego zajęcia skóry do ciężkich wieloukładowych zmian naczyniowych. Z kolei u około jednej trzeciej przebieg PAN może być bezobjawowy.

W diagnostyce PAN, poza wskaźnikami odpowiedzi ostrej fazy, wskazane jest badanie histologiczne bioptatów z zajętych narządów, z preferencją w odniesieniu do skóry, mięśni i nerwów. Biopsja wykazuje obszary włóknikowatej martwicy ściany tętnic z naciekiem komórek wielojądrzastych, co może definiować rozpoznanie PAN.

Rozpoznanie może także potwierdzić uwidocznione w angiografii trzewnej stwierdzenie licznych mikrotętniaków. Sugerowana jest też ocena aktywności ADA2 łącznie z analizą genetyczną – możliwe są bowiem korelacje genotyp-fenotyp, w których obrębie mutacje domeny dimerycznej wykazują związki z fenotypem zbliżonym do PAN, natomiast mutacje domeny katalitycznej wpływają na objawy hematologiczne. Autoprzeciwciała ANCA są zwykle negatywne.

Generalnie PAN wiąże się ze złym rokowaniem. Wskaźniki pięcioletniego przeżycia chorych bez nawrotów wynoszą około 60%, natomiast ogólnie pięcioletni wskaźnik śmiertelności z powodu PAN nieleczonego jest bliski 90%.

Białko C-reaktywne

W przebiegu PAN stężenie CRP w surowicy jest generalnie podwyższone, zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci. Stężenie CRP u omawianych chorych, jakkolwiek jest parametrem niespecyficznym, koreluje dodatnio ze stężeniem białka błonowego 2 związanego z lizosomami (*lysosomal-associated membranę protein-2* – LAMP-2), które jako białko transbłonowe jest wysoce glikozylowaną glikoproteiną typu I. LAMP-2 – ulegające ekspresji na błonach neutrofili oraz komórek śródbłonka związanych z systemowym zapaleniem naczyń – uczestniczy w autofagii molekularnej, w której pośredniczy białko opiekuńcze, a także w dostarczaniu antygenów cytoplazmatycznych do prezentacji MHC klasy II adaptacyjnemu układowi odpornościowemu. Ulegające ekspresji na powierzchni eozynofili białko LAMP-2 jest uznawane za antygen przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). Z kolei typ autoprzeciwciał ANCA przeciwko LAMP-2 (anty-Lamp-2), które mogą powstawać po zakażeniu bakteriami Gram-ujemnymi, są zaangażowane w rozwój układowego zapalenia naczyń związanego z ANCA u osób podatnych genetycznie. U chorych z PAN poziomy przeciwciał anty-LAMP-2 są znacząco podwyższone. Poza tym poziomy wymienionych przeciwciał w surowicy są istotnie dodatnio skorelowane z wartościami aktywności choroby według punktowej

skali Birmingham oraz stężeniem surowiczym CRP wysokiej czułości (hsCRP), co wskazuje, że przeciwciała anty-LAMP-2 mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie PAN oraz odzwierciedlać aktywność choroby.

Chorzy z PAN i podwyższonym stężeniem CRP, w przeciwieństwie do chorych z prawidłowym CRP, wykazują istotnie nasilony stan zapalny oraz obrzęki kończyn dolnych, a także wzmożoną częstość występowania bólu stawów oraz zapalenia jednonerwowego. Poza tym stężenie CRP koreluje dodatnio z mianem kreatyniny w surowicy. Wysokie stężenie CRP w surowicy jest również objawem laboratoryjnym, charakterystycznym dla mniej typowych postaci PAN, takich jak izolowane guzkowe zapalenie tętnic jąder, guzkowe zapalenie tętnic ze zmianami w tętnicy krezkowej górnej oraz – wraz z wysokim wskaźnikiem sedymentacji erytrocytów – postaci PAN manifestującej się jako obustronne śródmiąższowe zapalenie rogówki, rumień guzowaty i migotanie przedsionków.

Podwyższenie markerów stanu zapalnego, w tym wzrost stężenia CRP w surowicy, przy niemożności wykazania etiologii zakaźnej, potwierdzają diagnozę PAN.

Pentraksyna 3

W porównaniu z osobami zdrowymi oraz osobami z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (bez różnicy) stężenia pentraksyny 3 w surowicy chorych z ogólnoustrojowym zapaleniem naczyń z nadciśnieniem są istotnie wyższe – bez wyraźnej równicy pomiędzy chorymi z guzkowym zapaleniem tętnic (PAN), zapaleniem tętnic Takayasu (TA) i zapaleniem małych naczyń związanym z przeciwciałami ANCA (AAV). U wymienionych chorych stężenie PTX3 nie wykazuje także różnic w odniesieniu do stadium aktywnego lub nieaktywnego chorób oraz u chorych z zajęciem lub bez zajęcia nerek. Uważa się, że zapalenie naczyń jest głównym czynnikiem sprawczym wzrostu stężenia PTX3.

Guzkowe zapalenie tętnic skórnych

Guzkowe zapalenie tętnic skórnych (*cutaneous polyarteritis nodosa* – CPAN) zostało opisane po raz pierwszy przez Lindberga w roku 1931 i zostało wyodrębnione jako forma guzkowego zapalenia tętnic (PAN) z objawami ograniczonymi do skóry i określanymi jako stan nawracająco-remisyjny. CPAN jest postacią martwiczego zapalenia naczyń, obejmującego małe i średnie tętnice, preferencyjnie występujące w głębokich warstwach skóry właściwej oraz w okolicy skórno-podskórnej. W ramach konsensusu Konferencji w Chapel Hill z 2012 roku, dotyczącego klasyfikacji zapaleń naczyń, CPAN wchodzi w skład jednonarządowego zapalenia naczyń (*single-organ vasculitis* – SOV), (Tabela 9.6), które zdefiniowano jako „zapalenie naczyń w tętnicach lub żyłach dowolnej wielkości w jednym narządzie, które nie ma cech wskazujących na ograniczoną ekspresję układowego zapalenia naczyń".

Objawy skórne PAN i CPAN są podobne. Obydwie jednostki chorobowe wykazują także podobny obraz histologiczny oraz nie są związane z obecnością autoprzeciwciał ANCA. Natomiast w porównaniu z CPAN częściej PAN występuje u mężczyzn, może zajmować każdy narząd trzewny, z wyjątkiem płuc i wiąże się z gorszym rokowaniem oraz wyższym wskaźnikiem śmiertelności, a także z niższą częstością nawrotów.

Tabela 9.6. Jednonarządowe zapalenia naczyń (SOV)

Postać kliniczna	Opis definicyjny
leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry (*cutaneous leukocytoklastic angiitis* – CLA)	uszkodzenia spowodowane przez szczątki jądrowe z naciekających neutrofili w naczyniach (wszystkie małe naczynia krwionośne: tętnice, naczynia włosowate i żyłki) oraz wokół nich, również martwica fibrynoidalna
guzkowe zapalenie tętnic skóry (*cutaneous polyarteritis nodosa* – CPAN)	martwicze zapalenie tętnic tkanki podskórnej oraz dolnej części skóry właściwej
pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (CNS) (*primary CNS vasculitis*)	rzadkie i rozlane jednonarządowe zapalenie naczyń (SOV) obejmujące mózg i rdzeń kręgowy; ciężka postać zapalenia naczyń z szerokim zakresem możliwych objawów neurologicznych
izolowane zapalenie aorty (*isolated aortitis*)	grupa chorób niezakaźnych i zakaźnych prowadzących do zapalenia aorty, w tym zapalenie niezakaźne: 1) choroby ogólnoustrojowe (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, zapalenie tętnic Takayasu); 2) inne zapalenia naczyń (choroba Behçeta, zespół Cogana, nawracające zapalenie wielonarządowe, zapalenia małych naczyń związane z przeciwciałami ANCA); 3) choroby reumatyczne inne niż zapalenia naczyń (reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy); 4) choroby IgG4-zależne (IgG4-RD); 5) sarkoidoza zapalenia zakaźne: kiła, gruźlica, inne zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze
inne	warianty jednoogniskowe: piersi, jądra, szyjka macicy, wyrostek robaczkowy, przełyk, żołądek, sieć, jelito cienkie, jelito grube, woreczek żółciowy, trzustka, aorta
	warianty wieloogniskowe (często warianty ciężkie): skóra, OUN, nerwy obwodowe, nerki, siatkówka, mięśnie łydek, mięśniówka naczyń wieńcowych oraz płucnych

Epidemiologia. CPAN występuje rzadko; dokładna częstość występowania nie jest znana. Choroba występuje częściej u osób rasy białej i może dotyczyć wszystkich grup wiekowych. Średni wiek zachorowania wynosi od 40 do 50 lat, z niewielką przewagą kobiet; stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 1,9–3,4 do 1. W dzieciństwie choroba występuje rzadko, stanowi 3,3% wszystkich zapaleń naczyń u dzieci, częściej u płci żeńskiej.

Podłoże genetyczne. Podobnie jak w przypadku PAN, na rozwój CPAN ma wpływ genetyczny niedobór deaminazy adenozynowej typu 2 (ADA2). Zidentyfikowano sześć rodzin, w których występowały liczne przypadki guzkowego zapalenia wielotętniczego układowego oraz skórnego; wymienione przypadki były zgodne z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym, a choroba najczęściej rozpoczynała się w dzieciństwie. U podłoża rodzinnych zapaleń naczyń leżą autosomalne recesywne homozygotyczne

lub złożone heterozygotyczne mutacje w genie *CECR1* na chromosomie 22q11, kodującym ADA2 – stanowiącą czynnik wzrostu głównej zewnątrzkomórkowej deaminazy adenozynowej. ADA2 jest białkiem osocza należącym do rodziny czynników wzrostu ADA, przekształcającym adenozynę w inozynę oraz 2'-deoksyadenozynę w 2'-deoksyinozynę. Wynikający z mutacji w *CECR1* niedobór ADA2 prowadzi do regulacji w górę transkryptów genów ulegających ekspresji w granulocytach obojętnochłonnych.

Etiopatogeneza. Przyczyny większości przypadków CPAN są generalnie nieznane. Znanym czynnikiem ryzyka jest nosicielstwo wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Potencjalny związek z rozwojem choroby wykazują kompleksy immunologiczne ze złogami IgM oraz C3 w ścianie tętnicy.

W rozwoju CPAN uczestniczy wspomniany wyżej niedobór deaminazy adenozynowej typu 2. ADA2 jest białkiem niezbędnym do rozwoju i różnicowania komórek śródbłonka oraz granulocytów obojętnochłonnych. W działaniu ADA2 jako regulatora aktywacji neutrofili uczestniczą wyrażane na powierzchni neutrofili receptory dla adenozyny. Sygnalizacja adenozynowa pośredniczy w endogennym przeciwzapalnym sprzężeniu zwrotnym. W efekcie dochodzi do ograniczenia uszkodzeń ubocznych powstających w wyniku nieregulowanego stanu zapalnego wynikającego z niekontrolowanej, przewlekłej i podwyższonej aktywności neutrofili, która prowadzi do zaburzenia funkcji komórek śródbłonka. W warunkach niedoboru lub braku ADA2 komórki śródbłonka wykazują ekspresję markerów zapalnych, w czego wyniku dochodzi do akumulacji cytokin prozapalnych prowadzących do uszkodzenia tkanek. Niedobór ADA2 wpływa na szerokie spektrum objawów klinicznych (Tabela 9.7), których cechą jest występująca w obrębie tego samego genomu wyraźna zmienność fenotypowa, co może wskazywać na modulującą rolę czynników epigenetycznych i środowiskowych.

W około 46% przypadków stwierdzono wcześniejszy kontakt z *Mycobacterium tuberculosis* – w teście z oczyszczoną pochodną białka (PPD). Z guzkowym zapaleniem tętnic skórnych wiązano także infekcje wywołane przez paciorkowce β-hemolizujące z grupy A, zapalenia jelit, a także półsyntetyczne antybiotyki z grupy tetracyklin (minocyklina).

Leżący u podstawy choroby obraz histologiczny wskazuje na miejscową dysfunkcję krążenia w obszarze od skóry właściwej do tkanki podskórnej, u której podłoża leży martwicze zapalenie małych tętnic mięśniowych w obrębie tkanki podskórnej i/lub niedrożność tych tętnic. Częste jest także nagromadzenie białek osocza w naczyniach skóry właściwej i tkanki podskórnej.

Objawy kliniczne. Objawy skórne występują prawie we wszystkich zapaleniach naczyń, również średnich i dużych, mimo że duże naczynia nie występują w skórze. Zmiany skórne mają charakter niejednorodny – mogą wykazywać bezpośredni związek z lokalizacją skórną układowego zapalenia naczyń lub być wynikiem niespecyficznego procesu związanego z zapaleniem naczyń.

Do głównych objawów CPAN, występujących często w momencie rozpoznania, należą tkliwe lub bolesne guzki podskórne, dotyczące 26–100% chorych. Guzki mają średnicę od 0,5 cm do 3 cm, są często mnogie, o zabarwieniu ciemno-czerwonym lub czerwono-fioletowym. Kolejne objawy to sinica siateczkowata

Tabela 9.7. Stany kliniczne z niedoboru deaminazy adenozynowej typu 2 (ADA2)

Układ	Stany kliniczne
skóra	sinica siateczkowata (*livedo reticularis*)
	sinica groniasta (*livedo racemosa*)
	guzki podskórne
	objaw Raynauda
	martwica palców
	zgorzel palców
	owrzodzenia
układ naczyniowy	waskulopatie (w tym o przebiegu śmiertelnym)
	żylakowatość
	zespół Sneddona
wątroba	hepatomegalia
	nadciśnienie wrotne
układ nerwowy	krwawienie śródczaszkowe
	udar krwotoczny
	udar niedokrwienny
	neuropatia obwodowa
układ immunologiczny	limfopenia lub pancytopenia
	niedobór odporności B-komórkowej (szpik kostny i krew)
	niskie stężenia immunoglobulin: IgM i IgA
objawy ogólne	nawracające infekcje bakteryjne
	nawracające infekcje wirusowe
	bóle mięśniowe
	bóle stawów
	stany gorączkowe

(*livedo reticularis*) (występująca u 16,7–80% przypadków) żylaki, owrzodzenia skóry (14,3–63,7%) i martwica. Do objawów występujących rzadziej należą plamica (0–32%) oraz biała atrofia (*atrofia blanche*) występująca u 25,8–45,4% chorych. Z kolei do objawów bardzo rzadkich należy niedokrwienie opuszek palców z ciężkimi objawami zgorzeli.

Możliwe są także zmiany skórne w postaci sinicy siateczkowatej, występującej wokół owrzodzenia, bez zmian guzkowych (*cutaneous polyarteritis nodosa sine nodosa*).

W 97% przypadków zmiany obejmują kończyny dolne, jednak mogą obejmować również inne okolice. Częstym oraz istotnym objawem jest tkliwość łuku stopy.

Jakkolwiek CPAN różni się od wieloukładowego guzkowatego zapalenia tętnic (*polyarteritis nodosa*) brakiem istotnego zajęcia narządów wewnętrznych, to jednak mogą wystąpić manifestacje pozaskórne, obejmujące leżące pod zajętą skórą mięśnie szkieletowe lub nerwy obwodowe. W wyniku tego mogą występować bóle mięśniowe, parestezje i polineuropatia obwodowa typu *mononeuritis multiplex*. Możliwe są także bóle stawów oraz objawy ogólnoustrojowe, w tym gorączka, osłabienie, złe samopoczucie i utrata masy ciała.

Przebieg kliniczny CPAN jest przewlekły z okresowymi remisjami i – u około połowy chorych – z nawrotami, których najsilniejszym predyktorem jest występowanie w epizodzie początkowym wspomnianych owrzodzeń. Choroba wykazuje łagodniejszy przebieg i rzadko rozwija się do postaci układowej. Rokowanie jest na ogół dobre, mniej korzystne u chorych z nawrotami.

Diagnostyka histopatologiczna. Badanie histologiczne jest preferowane. Biopsja powinna obejmować skórę i tkankę podskórną. Do obrazu należy neutrofilowe zapalenie naczyń mięśniowych w obrębie ich odgałęzień zlokalizowanych na granicy skóry i tkanki podskórnej lub w obrębie samej tkanki podskórnej. Ze względu na odcinkowych charakter zajęcia naczyń oraz współistnienie zmian segmentowych i ogniskowych w różnych stadiach, mogą być niezbędne biopsje kilkakrotne. W badaniu immunofluorescencyjnym mogą być ujawnione złogi naczyniowe, szczególnie IgM oraz C3.

Białko C-reaktywne

U chorych z CPAN stężenie CRP w surowicy jest podwyższone. Podwyższona jest również szybkość sedymentacji erytrocytów oraz zaburzony (podwyższony) stosunek liczbowy neutrofili do limfocytów – wyraźniej w grupie z nawrotami choroby. Podwyższenie wartości wymienionych parametrów laboratoryjnych pogarsza rokowanie. W części przypadków chorzy z CPAN w aktywnym okresie choroby charakteryzują się podwyższeniem poziomów D-dimerów w osoczu. Wzrost poziomów D-dimerów – w odróżnieniu od stężenia CRP – koreluje z kliniczną aktywnością choroby.

Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki (*Kawasaki disease* – KD), określana również jako zespół śluzówkowo-skórny z powiększeniem węzłów chłonnych (*mucocutaneous lymph node syndrome* – MLNS), została opisana po raz pierwszy przez Tomakisu Kawasaki i wsp. w 1974 roku jako dziecięcy zespół ostrej gorączki śluzówkowo-skórnych węzłów chłonnych (*mucocutaneous lymph node syndrome*), dominujący w Japonii. Podobnie jak w guzkowym zapaleniu tętnic, istotę choroby Kawasaki stanowi ostre układowe zapalenie średnich naczyń – przede wszystkim głównych tętnic trzewnych oraz wieńcowych prowadzących do głównych narządów, a także początkowych gałęzi tych tętnic w obrębie narządu lub tkanki.

Epidemiologia. Jakkolwiek występowanie KD obserwowano w ponad 60 regionach na pięciu kontynentach, choroba występuje najczęściej w populacjach azjatyckich, zwłaszcza japońskich. Po trzech ogólnokrajowych epidemiach KD w Japonii w latach 1979, 1982

i 1986 liczba zachorowań wykazuje systematyczną tendencję wzrostową, z aktualnym wskaźnikiem zachorowalności wynoszącym 359 na milion dzieci poniżej 5 roku życia. Częstość występowania KD jest wysoka w całej Azji Północno-Wschodniej; wskaźniki zachorowań na 100 000 dzieci wynoszą w Korei Południowej 195 i na Taiwanie 60.

W populacjach europejskich oraz północnoamerykańskich wskaźniki zachorowalności na KD są niższe – w odniesieniu do 100 000 dzieci wynoszą: 19,6 w Kanadzie, 11,4 w Finlandii, 5,4 w Szwecji, 7,4 w Norwegii oraz od 4,55 w Wielkiej Brytanii i Irlandii do 9,0 w większości pozostałych krajów Europy.

Choroba Kawasaki stanowi 1,1% wszystkich zapaleń naczyń u dzieci. Około 85% chorych z KD jest w wieku poniżej 5 lat, z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 37 miesięcy. Rzadko jednak występuje ona u niemowląt poniżej 3 miesiąca życia oraz u osób dorosłych; najmłodszym znanym pacjentem było niemowlę 51-dniowe. Częściej chorują dzieci płci męskiej (stosunek 1,8:1). Chorzy w wieku poniżej 12 miesięcy mają zwiększone ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych, co ma szczególne znaczenie, ponieważ w tej grupie wiekowej obraz kliniczny chorobowy jest z reguły „niemy".

Zachorowania na KD wykazują wyraźną globalną sezonowość – szczyty zachorowań w pozatropikalnych szerokościach geograficznych półkuli północnej przypadają na miesiące zimowe, a niskie liczby zachorowań w okresach późnego lata i jesieni; sezonowość może sugerować środowiskowy wyzwalacz omawianego zespołu klinicznego, nie jest jednak obserwowana w rejonach tropikalnych oraz na półkuli południowej.

KD stanowi najczęstszą przyczynę nabytej choroby serca w dzieciństwie w krajach rozwiniętych.

Podłoże genetyczne. Za genetyczną predyspozycją do występowania KD przemawiają: 1) występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia chorych na KD; 2) wzrost występowania choroby u dzieci pochodzenia azjatyckiego mieszkających poza Azją; 3) odkrycie wariantów genetycznych wpływających na podatność. Z chorobą Kawasaki wykazuje związki kilka regionów chromosomowych oraz kilka genów podatności, należących do 4 grup odpowiadających za: 1) zwiększenie aktywacji limfocytów T (*ITPKC*, *ORAI1*, *STIM1*); 2) rozregulowanie sygnalizacji limfocytów B (*CD40*, *BLK*, *FCGR2A*); 3) zmniejszenie apoptozy (*CASP3*); 4) zmiany sygnalizacyjne w szlaku transformującego czynnika wzrostu beta (*TGFB2*, *TGFBR2*, *MMP*, *SMAD*). U chorych europejskich warianty genetyczne w szlaku transformującego czynnika wzrostu (TGF) są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tętniaków wieńcowych; u innych chorych geny podatności związane z rozwojem i ciężkością zajęcia wieńcowego zidentyfikowano głównie jako *KCNN2*, *TIAM1*, *NEBL*, *TUBA3C*, *PELI1* oraz *PLCB4*/*PLCB1*.

Na genetyczne ryzyko rozwoju KD, w tym tętniaków wieńcowych, mogą wpływać warianty kilku genów, które łączą się ze szlakami immunologicznymi.

Czynniki środowiskowe. Sezonowość zachorowań oraz powiązania z kierunkami troposferycznych prądów wietrznych sugerują udział egzogennych czynników środowiskowych w rozwoju KD u osób predysponowanych genetycznie. W rozwoju postaci subklinicznej KD sugeruje się także udział czynników zakaźnych,

w tym wirusów RNA. Wskazuje się przy tym na możliwość rozwoju KD determinowaną przez zakażenie SARS-CoV-2.

Czynnikiem ryzyka rozwoju KD może być również zamieszkiwanie w pobliżu zbiornika wodnego.

Zaburzenia immunologiczne. Do wczesnych mechanizmów immunologicznych u chorych z KD należy aktywacja komórek wrodzonego układu odpornościowego, która jest wyrażona przez zwiększoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej, a także zwiększoną ekspresją i uwalnianiem prozapalnych cytokin IL-1β, IL-6 oraz TNF-α. Z kolei występujący w ostrej fazie KD wzrost liczby limfocytów T pamięci efektorowej oraz zmniejszenie ich liczby w fazie zdrowienia wskazują na aktywację adaptacyjnego układu odpornościowego.

Etiopatogeneza. Mimo ponad 40 lat badań, w tym dotyczących analizy trzech głównych epidemii KD w Japonii, oceny nieepidemicznych międzyrocznych wahań zachorowań w Japonii i San Diego, a także oceny sezonowości zachorowań na KD w Japonii, na Hawajach i San Diego oraz wykazania spójnego wzoru powiązań częstości zachorowań z rozległymi i intensywnymi troposferycznymi prądami wietrznymi pochodzącymi z Azji Środkowej i przemierzającymi północny Pacyfik oraz związaną z tym potencjalną rolą mikrobiologii aerozoli – ostateczna przyczyna KD pozostaje nieznana.

KD charakteryzuje się układowym zapaleniem naczyń o ostrym lub podostrym przebiegu i nieznanym pochodzeniu. Cechy epidemiologiczne i kliniczne choroby sugerują udział zakaźnych czynników środowiskowych. Choroba jednak nie przenosi się z człowieka na człowieka, nie wykazuje charakteru nawrotowego, nie jest związana z odkładaniem się kompleksów immunologicznych lub wytwarzaniem autoprzeciwciał, ponadto jest chorobą samoograniczającą się.

Rozważane są następujące hipotezy patogenetyczne.

- Zakażenie wraz z klasyczną odpowiedzią immunologiczną na niezidentyfikowane patogeny umiejscowione w tętnicach wieńcowych. Zapalenie tętnic wieńcowych jest najbardziej wyrażonym objawem KD. W ostrej fazie choroby, w naczyniach średniej wielkości występuje martwicze zapalenie tętnic, które charakteryzuje się wrodzoną odpowiedzią immunologiczną w postaci nacieków neutrofili i makrofagów, czemu towarzyszy zniszczenie blaszki sprężystej wewnętrznej (*internal elastic lamina*). Kolejna faza choroby ma charakter podostry i jest zdominowana przez odpowiedź adaptacyjną; w tej fazie dominują nacieki do ściany tętnic z cytotoksycznych komórek T CD8+, a także komórek plazmatycznych i makrofagów. Proliferacja miofibroblastów może prowadzić do niedrożności światła naczynia, co – podobnie jak nawarstwienie powstającej skrzepliny, stanowi ryzyko ostrych zespołów wieńcowych. Z kolei u dzieci po kilkudziesięciu latach po ostrej fazie choroby może dochodzić do rozwoju tętniaków olbrzymich, znacznie pogarszających rokowanie.
- Odpowiedź autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała lub komórki T aktywowane przez antygen (mimikra molekularna). Zważywszy jednak na samoograniczający się charakter KD, nieistotne obciążenia rodzinne, brak istotnych związków z innymi chorobami autoimmunologicznymi, a także brak stałej obecności

swoistych przeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe ANA, przeciwciała kardiolipinowe (*anticardiolipin* – ACL), przeciwciała ANCA oraz autoprzeciwciala przeciwko ludzkiej miozynie sercowej (*anti-human cardiac myosin autoantibodies* – AHCMA), odpowiedź autoimmunologiczna nie znajduje ostatecznych potwierdzeń. Z kolei obecne u chorych z KD przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonka (*anti-endothelial cell antibodies* – AECA) są mało specyficzne; występują również w innych chorobach z zajęciem naczyń, takich jak twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, a także po przeszczepie narządów litych.

- Odpowiedź autozapalna na podłożu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w czego wyniku dochodzi do zapalenia ogólnoustrojowego z uszkodzeniem ściany tętnic wieńcowych. Za teorią autozapalną przemawiają: nakładanie się głównych cech obrazu klinicznego KD i „klasycznych" chorób autozapalnych, takich jak rodzinna gorączka śródziemnomorska (*familial Mediterranean fever* – FMF) lub zespoły okresowe związane z kriopiryną (*cryopyrin-associated periodic syndromes* – CAPS). Dodatkowym wskazaniem teorii autozapalnej jest profilowanie ekspresji genów. W rozwoju KD mogą odgrywać rolę moduły genów związane z regulacją cytokin, aktywacją komórek T, prezentacją szlaków sygnałowych receptorów komórek T oraz cytotoksycznością, w czym pośredniczą komórki NK; w następstwie dochodzi do nacieków komórek odpornościowych. Spośród wymienionych w rozwoju KD istotną rolę odgrywają geny: *CXCL8* kodujący interleukinę 8 (motyw CXCL8), *CCL5* kodujący syntetyzowaną przez limfocyty T prozapalną chemokinę CCL5, *CCR7* kodujący receptor chemokin C-C typu 7, *CXCR3* kodujący motyw C-X-C receptora chemokiny 3 oraz kodowany przez gen *CCR1* receptor CC chemokin typu 1.

W rozwoju KD sugeruje się rolę ekspozycji osoby predysponowanej genetycznie na pochodzące z drobnoustrojów bytujących w warunkach zbliżonych do biofilmu struktur molekularnych związanych z patogenem (PAMP), a także ekspozycji na cząsteczki uwalniane w następstwie uszkodzenia lub śmierci komórek w przebiegu martwicy – określane jako struktury molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP).

W patomechanizmie ostrej fazy KD uczestniczy nadmierna aktywacja wrodzonego układu odpornościowego wraz ze wzrostem aktywności zapalnych cytokin oraz chemokin, które wpływają stymulująco na występowanie gorączki, wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych, rozwój zapalenia naczyń, a także na produkcję białek ostrej fazy – wymienione białka są jednak mało specyficzne i podwyższenie ich stężenia występuje w różnych procesach zapalnych.

Ostra faza choroby charakteryzuje się układowym zapaleniem małych i średnich tętnic. W fazie podostrej dochodzi do uszkodzenia tętnic wieńcowych (*coronary artery lesions* – CAL).

Objawy kliniczne. W fazie początkowej KD objawia się klinicznie długotrwałą gorączką, częściej ostrą (> 38,5°C), rzadziej i w późniejszym okresie podostrą. Kolejnymi objawami są uogólniona wielopostaciowa osutka skórna (występująca u ponad 90% chorych), rumień i obrzęk grzbietowych powierzchni dłoni i stóp (80%), występujące symetrycznie

nieropne zapalenie spojówek (80–90%), zwykle jednostronna limfadenopatia szyjna (> 1,5 cm; 50%), zmiany rumieniowe w obrębie błon śluzowych jamy ustno-gardłowej i/lub spierzchnięte wargi. Na możliwe zajęcie dróg oddechowych wskazuje powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, chrypka oraz objawy rumienia i obrzęku błony śluzowej krtani.

Do objawów dodatkowych mogą należeć zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, które występuje u około 80% chorych, a także zapalenie małych stawów (do 15%). Z kolei w okresach przewlekłych, po kilku tygodniach, jest możliwe złuszczanie okołopaznokciowe lub anomalie płytek paznokciowych w postaci linii Beau.

Zmiany zapalne mogą występować w naczyniach tętniczych we wszystkich obszarach i narządach ciała. Ogólnoustrojowe zapalenie w ostrej fazie KD nie ogranicza się do ściany tętnicy, ale obejmuje również mięsień sercowy. Najczęstszym i najpoważniejszym powikłaniem choroby są nieodwracalne uszkodzenia tętnic wieńcowych (CAL), które rozwijają się u 20–30% nieleczonych dzieci, a także u co najmniej 5% chorych leczonych. Do następstw zmian w tętnicach wieńcowych należą choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica ze zwężeniem światła naczyń wieńcowych, a także tętniaki tętnic wieńcowych, które rozwijają się u 15–25% nieleczonych chorych i mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, zawału i nagłego zgonu. W długo trwających zmianach dochodzi do rozsianego, pomostowego zwłóknienia poza obszarami zaopatrywanymi przez zajęte tętnice.

Możliwe są także ciężkie powikłania neurologiczne, takie jak zapalenie naczyń mózgowych, udar mózgu lub pęknięcie tętniaka; wszystkie potencjalnie śmiertelne. Udar mózgu niedokrwienny (zawał mózgu) obserwowano w trzecim dniu do czwartego miesiąca przebiegu KD, w większości w ostrej lub podostrej fazie choroby. W przeciwieństwie do udaru niedokrwiennego udar krwotoczny jest opisywany rzadziej. Wszystkie przypadki występują na skutek pęknięcia tętniaka, do którego dochodzi zwykle w czasie od 7 miesiąca do 10 lat po zachorowaniu na KD. Poza powyższymi możliwe jest także bezobjawowe zapalenie naczyń mózgowych.

W lokalizacji pozasercowej i pozamózgowej tętniaki mogą rozwijać się także w tętnicach krezkowych, udowych, biodrowych, nerkowych i oskrzelowych.

W przebiegu KD możliwe są również objawy niespecyficzne, w tym nudności, biegunka, bóle brzucha, nieżyt nosa i kaszel; objawy te mogą być mylące w procesie diagnostycznym. Do możliwych kolejnych powikłań KD należą także zapalenie trzustki, zapalenie cewki moczowej, porażenie twarzy i/lub zespół aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu do leczenia wysokich dawek dożylnej immunoglobuliny (*high routine doses of intravenous immunoglobulin* – IVIG) częstość występowania CAL, w tym rozwój tętniaków tętnic wieńcowych, zmniejszyła się do około 4–6%.

Rozpoznanie KD opiera się na stwierdzeniu czterech z pięciu następujących objawów: 1) gorączka ≥ 5dni z popękanymi wargami i językiem truskawkowym; 2) zapalenie spojówek obu oczu; 3) powiększenie węzłów chłonnych szyjnych; 4) obrzęk dłoni i stóp; 5) uogólniona wysypka. Pomocnicze badania laboratoryjne obejmują liczby krwinek białych i płytek krwi (podwyższone), sedymentacja krwinek czerwonych – odczyn Biernackiego

(OB) – (przyspieszony), a także oznaczanie pentraksyn. U chorych spełniających powyższe kryteria diagnostyczne jest rozpoznawana pełna KD (określana również jako typowa lub klasyczna KD), natomiast u chorych, którzy nie spełniają w całości głównych kryteriów diagnostycznych, jest rozpoznawana niepełna KD (atypowa KD).

Ze względu na odmienność postępowania klinicznego niezbędna jest diagnostyka różnicowa choroby Kawasaki z wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (*multisystem inflammatory syndrome in children* – MIS-C), chorobą koronawirusową 19 (*coronavirus disease 2019* – COVID-19, SARS-CoV-2) i zespołem wstrząsu toksycznego (*toxic shock syndrome* – TSS). Obrazy kliniczne wymienionych patologii mogą w dużym stopniu pokrywać się; SARS-CoV-2 poprzedza występowanie niektórych chorób autoimmunologicznych i autozapalnych, w tym MIS-C.

Białko C-reaktywne

Surowicze białko C-reaktywne jest dodatnim (wzrost stężenia w surowicy wzrasta) wskaźnikiem ostrej fazy wytwarzanym przez komórki wątroby aktywowane przez IL-6 oraz TNF-α. Stężenie CRP wzrasta ze stanem zapalnym, w tym u chorych z KD. W ciągu pierwszych 10 dni choroby około 80% chorych z KD wykazuje podwyższone stężenia CRP (≥ 30 mg/l) oraz przyspieszoną sedymentację krwinek czerwonych (≥ 40/h). Podwyższenia wartości wymienionych reagentów ostrej fazy należą do wskaźników prawie uniwersalnych, chociaż stopień podwyższenia obydwu może być rozbieżny. W okresie ustępowania stanu zapalnego CRP normalizuje się szybciej niż OB, ponadto nieznacznie przyspieszony OB u chorych z ciężkim klinicznie przebiegiem choroby może sugerować skłonność do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Występujące w surowicy chorych z KD podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego, jako reagenta ostrej fazy, jest odzwierciedleniem ogólnoustrojowego stanu zapalnego u tych chorych. Z tego powodu u chorych z niepełną KD, niespełniających kryterium diagnostycznego choroby, diagnozę potwierdza podwyższenie stężenia CRP > 3 mg/l. Dzieci z rozpoznaniem KD powinny być monitorowane przez co najmniej 2 lata po pierwszym epizodzie chorobowym. Dotyczy to szczególnie tych, u których pierwsze rozpoznanie wiązało się z podwyższeniem stężenia surowiczego CRP i liczby płytek krwi, z zakażeniem *Mycoplasma pneumoniae* oraz opornością na dożylne leczenie immunoglobuliną; dzieci z wymienionymi parametrami są obarczone podwyższonym ryzykiem nawrotu choroby. Każdorazowa diagnoza wymaga jednak różnicowania z infekcją dróg moczowych u dzieci, w której przebiegu, podobnie jak w przebiegu KD, mogą występować zarówno ropomocz, jak i wzrost stężenia CRP.

Z kolei za najważniejszy negatywny (stężenie w surowicy maleje) wskaźnik ostrej fazy jest uznawana albumina (ALB), generalnie uważana za marker stanu odżywienia. Ponieważ katabolizm albuminy jest bezpośrednio skorelowany z nasileniem stanu zapalnego, częstym wykładnikiem biochemicznym KD jest hipoalbuminemia, do której dochodzi na skutek zwiększonej przepuszczalności połączonej z wyciekiem albuminy surowicy w ostrej fazie zapalenia.

Wysokie stężenie CRP w surowicy u chorych z KD uznaje się za czynnik zbliżony do braku odpowiedzi na leczeniu dożylne immunoglobuliną (IVIG). Generalnie stężenie CRP

zmniejsza się po IVIG. Wczesne wdrożenie leczenia immunoglobuliną może skutecznie ograniczyć rozwój zmian wieńcowych. Jednak zarówno CRP, jak i albumina w surowicy są często związane z opornością na IVIG, co także dotyczy leczenia chorych z KD. Około 10% do 15% dzieci z KD wykazuje oporność na leczenie, co zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości tętnic wieńcowych, z kolei 20% chorych nie odpowiada na początkowe leczenie IVIG, a 5–10% chorych nie odpowiada również na wielokrotne leczenie IVIG; prawdopodobieństwo oporności na IVIG – poza wielokrotnym leczeniem dożylnym antybiotykami – wzrasta wraz ze wzrostem wartości dożylnego stężenia CRP. Ponadto wyższe stężenia CRP oraz oporność na leczenie IVIG mogą być związane z CAL, a także utrzymywać się u chorych leczonych dużymi dawkami aspiryny. Oprócz tego podwyższone stężenia CRP są związane z nieprawidłowościami pęcherzyka żółciowego, w tym z obrzękiem pęcherzyka występującym w ostrym zapaleniu naczyń u chorych z KD oraz opornością na IVIG.

Do normalizacji stężenia CRP, w czego następstwie zmniejsza się ryzyko tętniaków rogówki, przyczynia się także doustne leczenie prednizolonem.

Stężenia CRP w surowicy – wraz z podwyższonymi stężeniami IL-17A, IL-10, ferrytyny, tenascyny C, IL-6, odsetkiem krążących granulocytów obojętnochłonnych, podwyższoną wartością stosunku: limfocyty TCD8+HLA-DR+/limfocyty TCD8+CD69+ oraz zwiększonym rozproszeniem wartości odstępu QT w zapisie elektrograficznym – są głównymi biomarkerami w przewidywaniu oporności na IVIG u chorych z KD.

W celu oceny potencjalnych czynników ryzyka związanych z brakiem odpowiedzi na początkowe dożylne leczenie immunoglobulinami chorych z KD – podobnie jak u chorych z zapaleniem tętnic Takayasu, reumatoidalnym zapaleniem stawów i nieswoistym zapaleniem jelit – wprowadzono nowy związany ze stanem zapalnym biomarker określający stosunek CRP do albumin (CRP/Alb), dokładniejszy od oddzielnego oznaczania obydwu wymienionych parametrów. Ponieważ poza stężeniem białka C-reaktywnego u chorych z KD nieodpowiadających na IVIG występuje istotnie wyższa wartość wskaźnika wartości CRP w stosunku do albuminy (CAR), uznano, że CAR jest niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno początkowej, jak i powtarzanej oporności na IVIG, jednak niewystarczająco specyficznym w przewidywaniu wymienionej oporności.

Przy prawidłowym stężeniu CRP, szybkości sedymentacji erytrocytów i liczbie płytek krwi w okresie 7 pierwszych dni choroby rozpoznanie KD jest mało prawdopodobne.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 wchodzi w skład humoralnego ramienia wrodzonego układu odpornościowego, komplementarnego do rozpoznawania oraz funkcji efektorowej komórkowej. PTX3 uczestniczy w niektórych procesach dotyczących układu sercowo-naczyniowego, głównie w zapaleniu, angiogenezie, nowotworzeniu oraz adhezji komórek. Jako prototypowy rozpuszczalny receptor rozpoznający wzorce we wrodzonym układzie odpornościowym, PTX3 ulega ekspresji w miejscach zmienionych zapalnie, w których uczestniczy w regulacji homeostazy tkankowej. U osób zdrowych stężenie PTX3 jest niskie, natomiast wzrasta w niektórych stanach patologicznych, w tym w zapaleniu naczyń. Wysokie stężenia

omawianej pentraksyny pochodzącej z komórek układu odpornościowego oraz śródbłonka, korelujące ze stężeniem białka C-reaktywnego i zależną od cynku metaloproteinazą macierzy 9 (MMP-9) są związane z dysfunkcją tętnic wieńcowych. Z kolei ze zmianami morfologicznymi i dysfunkcją śródbłonka naczyniowego PTX3 jest związana poprzez niewydolność szlaku tlenku azotu.

Pentraksyna odgrywa ważną rolę w rozwoju CAL u chorych z KD. U chorych w ostrej fazie KD stężenie PTX3 jest znamiennie wyższe niż u chorych w fazie podostrej oraz w okresie rekonwalescencji. Z kolei u tych chorych stężenie PTX3 jest istotnie wyższe u osób z CAL niż u osób z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, jest także wyższe u chorych nieodpowiadających na dożylne leczenie immunoglobulinami. Ponadto stężenie PTX3 istotnie koreluje z uszkodzeniem tętnic wieńcowych podczas ostrej KD oraz z liczbą granulocytów obojętnochłonnych w okresie progresji choroby, a także z liczbą kursów leczenia immunoglobuliną niezbędnych do ustąpienia gorączki.

Poza powyższym PTX3 ma również wysoką wartość predykcyjną dla diagnozy echokardiograficznej zmian w tętnicach wieńcowych w KD, takich jak trwały rozwój CAL i tętniaki; u tych chorych stężenie PTX3 jest znamiennie wyższe niż u osób zdrowych.

PTX3 – poza endoteliną-1 (ET-1), mózgowym peptydem natriuretrycznym (*brain natriuretric peptide* – BNT) oraz N-końcowym pro-mózgowym peptydem natriuretrycznym – jako wytwarzana i wydzielana z tkanki naczyniowej i/lub mięśnia sercowego, stanowi marker zapalenia naczyń w układowych chorobach o podłożu immunologicznym i jest wysoce przydatna w diagnostyce KD, szczególnie w realiach zmiennego obrazu klinicznego zapalenia naczyń i diagnostyce niekompletnych postaci KD. U chorych z KD PTX3 może także stanowić istotny marker do przewidywania oporności na leczenie za pomocą dożylnych immunoglobulin – podwyższone stężenie PTX3 koreluje z IVIG i powstawaniem tętniaków tętnic wieńcowych – oraz do przewidywania potencjalnych możliwości późniejszego rozwoju CAL.

Poza wyszczególnionymi reagentami ostrej fazy chorzy z KD wykazują podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, hipoproteinemię i obniżone stężenie lipidów w osoczu, podwyższone parametry cholestazy, trombocytozę i niedokrwistość. Z kolei w płynie mózgowo-rdzeniowym u 1/3 chorych z KD występuje pleocytoza oraz podwyższone stężenie N-końcowego pro-mózgowego peptydu natriuretycznego korelujące z zajęciem tętnic wieńcowych. Możliwy jest także niedobór hormonu antydiuretycznego (ADH), czego następstwem może być hiponatremia.

ZAPALENIA MAŁYCH NACZYŃ

Zapalenia małych naczyń (*small vessel vasculitis* – SVV) stanowi grupę chorób zapalnych dotyczących tętniczek, żyłek oraz naczyń włosowatych. Wśród wymienionej grupy chorób wymienia się: 1) zapalenia naczyń związane z autoprzeciwciałami przeciwko cytoplazmie

neutrofili; 2) zapalenia naczyń związane ze złogami immunologicznymi (Tabela 9.1).

Zapalenia małych naczyń związane z przeciwciałami ANCA

Zapalenia małych naczyń związane z surowiczymi przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofili (ANCA) jest to grupa patologii charakteryzujących się zapaleniem oraz niszczeniem małych i średnich naczyń krwionośnych, a także obecnością krążących ANCA. Autoprzeciwciała charakteryzują się trzema wzorami fluorescencji: cytoplazmatycznym (*cytoplasmic*: c-ANCA), okołojądrowym (*perinuclear*: p-ANCA) i atypowym (*atypical*: a-ANCA).

ANCA reagują z różnymi antygenami, z których większość jest zlokalizowana w obrębie ziarnistości azurofilnych granulocytów obojętnochłonnych oraz lizosomów monocytów: 1) c-ANCA reagują głównie z proteinazą 3 (PR3), rzadziej z białkiem bakteriobójczym zwiększającym przepuszczalność (*bactericidal/permeability-increasing protein* – BPI) oraz z anolazą i lizozymem, a także – w około 1% przypadków – z mieloperoksydazą; 2) p-ANCA – głównie z natywną mieloperoksydazą, mogą jednak również reagować swoiście z katepsyną G, laktoferryną, elastazą i katalazą.

Poza powyższym ANCA wiążą się także z białkami grupy o dużej mobilności 1 i 2 (*high mobility group proteins 1 and 1* – HMG1/2), będących niehistonowymi białkami chromosomalnymi wiążącymi DNA bez swoistości sekwencji znajdującymi się w jądrze komórkowym i cytoplazmie komórek eukariotycznych. Białka te nie są enzymami ziarnistości azurofilnych, biorą udział w procesach transkrypcji i proliferacji komórek, w metodzie immunofluorescencji pośredniej wykazują typ świecenia okołojądrowy.

Natomiast atypowe ANCA (a-ANCA) wykazujące dodatni jakościowy test przesiewowy na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i antycytoplazmatycznych w surowicy, wykonywany metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF), oraz ujemny test immunoenzymatyczny, ale nieskierowane przeciwko MPO lub PR3, występują w różnych chorobach nienaczyniowych, takich jak choroby zapalne jelit, choroby autoimmunologiczne lub nowotwory złośliwe.

W aktywnym stadium choroby autoprzeciwciała ANCA są przeważnie immunoglobulinami klasy G (IgG), w rzadkich przypadkach – IgM oraz IgA. ANCA są skierowane przeciwko antygenom cytoplazmatycznym wyrażonym w pierwotnych ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych oraz lizosomach monocytów, które zawierają liczne białka przeciwbakteryjne, takie jak lizozym, mieloperoksydaza (MPO), obojętne proteazy serynowe (PR3, elastaza i katepsyna G), a także hydrolazy kwaśne (katepsyna B i D). Spośród wymienionych przeciwciała istotne klinicznie są skierowane przeciwko dwu składowym pierwotnych ziarnistości eozynofili: MPO lub PR3.

MPO stanowi 5% białek występujących w granulocytach obojętnochłonnych, w których – jako białko o masie cząsteczkowej 140 kD – występuje w postaci dimerów. Jako peroksydaza zawierająca hem białko ulega ekspresji głównie w neutrofilach i w mniejszym stopniu w monocytach. MPO wpływa na reakcje nadtlenku wodoru z anionami chloru. W obecności nadtlenku wodoru i halogenków MPO katalizuje tworzenie reaktywnych form pośrednich tlenu, takich jak kwas podchlorawy (HOCl), o silnych właściwościach bakteriobójczych i przeciwwirusowych. Ponadto w różnych chorobach zapalnych MPO wykazuje cechy

lokalnego mediatora uszkodzenia tkanki oraz następowego stanu zapalnego. Z tego powodu MPO stanowi cel terapeutyczny w leczeniu stanów zapalnych. W przeciwieństwie jednak do szkodliwego działania enzymu w miejscach zapalenia niedobór MPO nasila odpowiedzi zapalne poprzez wpływ na funkcje neutrofili, w tym produkcję cytokin.

Z kolei PR3 jest proteinazą serynową o masie cząsteczkowej 29 kD, mającą sekwencję molekularną podobną do sekwencji innych obojętnochłonnych proteinaz serynowych, takich jak katepsyna lub elastaza. PR3 wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz proteolityczne, które warunkują degradację białek macierzy międzykomórkowej, w tym kolagenu typu IV, lamininy i fibronektyny – w czego wyniku eozynofile zyskują możliwość chemotaksji do miejsca zapalenia. Ponadto PR3 uczestniczy w procesie dojrzewania granulocytów obojętnochłonnych oraz indukuje apoptozę komórek śródbłonka. Szczególnie PR3 jest głównym docelowym antygenem autoprzeciwciał ANCA.

MPO i PR3 są głównymi antygenami rozpoznawanymi przez ANCA u chorych z zapaleniem naczyń, a także u chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek; zalecenie wstępnego badania pod kątem podejrzenia AAV testami immunologicznymi na PR3-ANCA oraz MPO-ANCA należą do wytycznych międzynarodowego konsensusu z 2017 roku w sprawie testowania ANCA.

AAV należą do chorób rzadkich. Częstość występowania w Europie i Ameryce Północnej szacuje się na około 20 przypadków na milion populacji rocznie. Możliwość zachorowania wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt w przedziale wiekowym 60–70 lat. Nieznacznie częściej chorują mężczyźni. Choroby AAV dotykają częściej osób rasy białej oraz azjatyckiej, natomiast rzadziej Afroamerykanów.

Opisano rodzinne występowanie AAV, są to jednak opisy rzadkie. Jednakże na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu w populacjach europejskich i północnoamerykańskich zidentyfikowano *loci* podatności na AAV.

Autoprzeciwciała ANCA są patogenne. Odpowiedź immunologiczna ANCA jest procesem wieloczynnikowym, na który składają się predyspozycje genetyczne, adiuwantowe czynniki środowiskowe, antygen inicjujący oraz odpowiedź wrodzonego i nabytego układu odpornościowego, w tym zaburzona regulacja limfocytów T. Aktywowane przez ANCA granulocyty obojętnochłonne, odgrywające ważną rolę patogenną w AAV o ostrym przebiegu, aktywują alternatywny szlak dopełniacza, co amplifikuje proces zapalny. Wrodzona odpowiedź zapalna, wzmożona w procesie ostrego uszkodzenia, rekrutuje monocyty i limfocyty T. Limfocyty T zastępują neutrofile uszkodzone (karioteksja – fragmentacja jądra komórkowego) w trakcie procesu zapalnego. Z kolei występujące u omawianych chorych pozanaczyniowe zapalenie ziarniniakowe może być inicjowane przez aktywowane przez ANCA pozanaczyniowe neutrofile. W wyniku tego dochodzi do martwicy tkanek i tworzenia fibryny.

PR3-ANCA oraz MPO-ANCA mogą również występować w przewlekłych zakażeniach, w tym w zapaleniu wsierdzia, gruźlicy, zakażeniu wirusem niedoboru odporności (HIV), zapaleniu wątroby typu C, a także w boreliozie.

Klasyfikacja serologiczna AAV koreluje z niektórymi cechami choroby. W patofizjologii zapalenia małych naczyń związanego z przeciwciałami ANCA granulocyty obojętnochłonne

jawią się jednocześnie jako cele oraz efektory procesu autoimmunologicznego. Rozregulowane neutrofile wchodzą w interakcję z komórkami śródbłonka, co pozwala ANCA stać się patogennymi, ze skutkiem niekontrolowanego stanu zapalnego w ścianie naczynia.

Autoprzeciwciała ANCA są markerami diagnostycznymi u 80–90% omawianej grupy chorych. Stwierdzenie obecności ANCA, MPO lub PR3 ma istotne znaczenie w diagnostyce oraz obserwacji przebiegu AAV, również w okresie remisji choroby. AAV dotyczą głównie małych naczyń – małych tętnic, tętniczek, żyłek i żył – w każdym narządzie ciała i mogą dotyczyć jednego narządu lub w większości przypadków należą do patologii ogólnoustrojowych. Wśród pierwotnych systemowych zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami ANCA na podstawie cech klinicznych i patofizjologicznych wyróżniono kliniczne fenotypy omawianych chorób, które obejmują: 1) mikroskopowe zapalenie naczyń; 2) ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera); 3) ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss) i zapalenie naczyń ograniczone do nerek. Wymienione choroby – powszechnie związane z krążącymi ANCA, z głównymi antygenami docelowymi zidentyfikowanymi jako proteinaza 3 (PR3) oraz mieloperoksydaza (MPO) – charakteryzują się martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń krwionośnych. Zarówno PR3, jak i MPO są wydzielone z układu odpornościowego w ziarnistościach pierwotnych, poza tym po degranulacji granulocytów obojętnochłonnych w miejscach uszkodzenia tkanki ulegają szybkiej eliminacji przez specyficzne inhibitory, takie jak α1-antytrypsyna – dla PR3, a także ceruloplazmina – dla MPO. Do przedłużonej ekspozycji wymienionych antygenów mogą prowadzić wadliwa apoptoza neutrofili lub zakażenie. Zakażenie może oddziaływać poprzez mimikrę molekularną – w dwu mechanizmach: 1) krzyżowej reakcji przeciwciał przeciwko antygenom drobnoustrojów z antygenami granulocytów obojętnochłonnych; 2) powstawania przeciwciał przeciwko peptydom komplementarnym z następową reakcją immunologiczną gospodarza na przeciwciała anty-komplementarne PR3.

W wymienionych chorobach rokowanie wiąże się głównie z uszkodzeniem nerek i płuc; w pierwszym przypadku rozwija się szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, w drugim – krwotok śródpęcherzykowy. Wymienione zaburzenia mogą zagrażać życiu lub prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia wymienionych narządów. Omawianym patologiom mogą towarzyszyć uszkodzenia skóry, ucha, nosa, gardła, stawów, a także zmiany neurologiczne.

Natomiast u około 10%, z niewielkimi różnicami odsetkowymi w poszczególnych jednostkach chorobowych, zapalenie naczyń przebiega z ujemnymi ANCA. Chorzy tej grupy wykazują cechy kliniczne oraz patologię zgodne z ANCA-dodatnimi, są przy tym częściej podatni na chorobę ograniczoną do nerek lub mniej nasiloną chorobę ogólnoustrojową. W przypadkach AAV bez obecnych przeciwciał ANCA („seronegatywnych") diagnoza jest trudna.

Aktualnie AAV należą do chorób przewlekłych ze skłonnością do przebiegu nawrotowego.

Mikroskopowe zapalenie naczyń

Mikroskopowe zapalenie naczyń (*microscopic polyangiitis* – MPA) jest idiopatycznym układowym zapaleniem naczyń wykazującym silny związek z autoprzeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofili (ANCA). W przebiegu MPA

często dochodzi do rozwoju zespołu płucno-nerkowego.

Epidemiologia. Według danych szacunkowych odnoszących się do występowania MPA w krajach europejskich roczna zapadalność na milion mieszkańców wynosi 10,1 (7,7–12,6), natomiast częstość zachorowań – od 25,1 (16–34) do 94 (58–129) na milion. Choroba występuje nieznacznie częściej u mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet – 1,8:1), ze średnim wiekiem zachorowania między 50 a 60 rokiem życia. Opisano także przypadek mikroskopowego zapalenia naczyń noworodka wtórny do przezłożyskowego transferu MPO-ANCA, w którego przebiegu doszło do krwotoku płucnego i zajęcia nerek.

Etiopatogeneza. Badania asocjacyjne całego genomu (HWAS) wykazują odrębność genetyczną MPA – w odniesieniu do GPA. U chorych z MPA przeciwciała ANCA skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA) są związane z polimorfizmami *HLA-DQ*. W porównaniu z fenotypem klinicznym (MPA lub GPA) powiązania genetyczne są silniejsze w odniesieniu do specyficzności ANCA (PR3-ANCA lub MPO-ANCA).

U 60% chorych z MPA są wykrywalne przeciwciała ANCA skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA). Miano MPO-ANCA może odzwierciedlać aktywność choroby i w wielu przypadkach wzrost miana wymienionych autoprzeciwciał poprzedza lub jest zbieżny z nawrotami klinicznymi choroby. Jednak do 10% chorych nie wykazuje obecności ANCA.

Chorzy z mikroskopowym zapaleniem naczyń wykazują zwiększone wartości odsetkowe granulocytów obojętnochłonnych konstytutywnie wyrażających MPO na ich błonie komórkowej. Te neutrofile mogą być stymulowane przez ANCA. MPO-ANCA mogą także korelować z aktywnością MPA.

W patogenezie MPA, podobnie jak w patogenezie GPA, odgrywa również rolę aktywacja alternatywnego szlaku dopełniacza, do której dochodzi na skutek wytwarzania pozakomórkowej pułapki neutrofili indukowanych przez ANCA. W większości przypadków ANCA są skierowane przeciwko dwóm składowym pierwotnych ziarnistości neutrofili i lizosomów monocytów: mieloperoksydazie (MPO-ANCA) lub proteinazie 3 (PR3-ANCA), uwalnianych z neutrofili pod wpływem czynników aktywujących; związek z MPO-ANCA oraz PR3-ANCA występuje m.in. u chorych z mikroskopowym zapaleniem naczyń związanym z grasiczakiem, wykazującym także związki z różnymi chorobami autoimmunologicznymi oraz o podłożu immunologicznym, w tym z *myasthenia gravis*, aplazją czerwonokrwinkową, zapaleniem wielomięśniowym i toczniem rumieniowatym układowym, ponadto z kłębuszkowym zapaleniem nerek. W połączeniu z grasiczakiem zapalenie naczyń związane z ANCA występuje rzadko.

W patologii MPA, podobnie jak GPA i EGPA, neutrofile występują zarówno jako cele, jak i efektory procesu autoimmunologicznego. Powstająca w wyniku aktywacji składowa C5a (poprzez rozszczepienie C5) warunkuje pobudzanie neutrofili w mechanizmie angażowania receptorów C5a. W następstwie dochodzi do rekrutacji dodatkowych neutrofili i ekspresji powierzchniowej antygenów ANCA, co umożliwia dalszą aktywację neutrofili przez ANCA. W efekcie stężenie C5a w osoczu i w moczu chorych z aktywnym zapaleniem naczyń związanym z ANCA jest istotnie wyższe. Podwyższone stężenie C5a

pośredniczy częściowo w uszkodzeniu komórek śródbłonka naczyniowego. W biopsji nerki około 54% chorych z AAV występują łagodne złogi immunoglobulin i składowych dopełniacza w kłębuszkach nerkowych oraz małych tętnicach. U omawianych chorych z aktywnymi postaciami AAV, w przeciwieństwie do chorych w okresie remisji, dochodzi dodatkowo do ogólnoustrojowej aktywacji dopełniacza, skutkującej podwyższeniem stężenia C3a, C5a oraz rozpuszczalnego C5b-9 w osoczu i moczu, a także do podwyższenia stężenia katalitycznej osoczowej podjednostki Bb czynnika B (*factor B*) wchodzącego w skład alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza i skorelowanego z aktywnością choroby oraz zajęciem nerek; hipokomplementemia wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych z zajęciem nerek. Z kolei poziomy ekspresji białek regulatorowych dopełniacza związanych z błoną, takich jak CD46, CD55 i CD59 w materiale z biopsji nerki chorych z omawianymi AAV są znacząco obniżone.

Ostre zmiany naczyniowe cechuje zlokalizowany napływ neutrofili z leukocytoklazją oraz martwicą ścian naczyń. W martwiczych ścianach naczyń i tkance sąsiedniej często dochodzi do nagromadzenia materiału zawierającego fibrynę. W późniejszy okresie (po około tygodniu) w obszarze zmian ostrych w miejsce neutrofili gromadzą się głównie monocyty, makrofagi oraz limfocyty T, które następnie przekształcają się w zmiany włókniste.

Objawy kliniczne. Istotę MPA stanowi zajęcie małych naczyń krwionośnych w dowolnym narządzie lub tkance. Do częstych objawów należą:

- Zapalenie naczyń skórnych powodujące plamicę. Objawy występują w różnym wieku – od ostrych obrzękowych zmian krwotocznych, po przewlekłe barwnikowe drobne plamki.
- Zajęcie płuc występuje u 25–70% chorych z MPA i często może się manifestować rozlanym krwotokiem do pęcherzyków płucnych, spowodowanym zapaleniem naczyń włosowatych płuc, a manifestującym się klinicznie dusznością, niedokrwistością, hipoksemią oraz – w badaniu obrazowym – rozległym zmętnieniem lub obrazem matowej szyby, a także krwiopluciem lub jego brakiem. Rzadszym objawem jest zwłóknienie płuc. Możliwym powikłaniem zwłóknienia płuc jest grzybica (*Candida*) oraz krwotok śródpęcherzykowy. Zajęcie płuc może nastąpić miesiące lub lata przed rozpoznaniem, stanowić początkową manifestację bądź rozwijać się miesiące lub lata po rozpoznaniu MPA. Powikłaniem śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu MPA, przebiegającego gorzej niż śródmiąższowa choroba płuc bez MPA, może być odma śródpiersia. Zapalenie naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych z krwiopluciem histologicznie charakteryzujące się ogniskami ze zwiększoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych w naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych oraz obszarami rozpadu tych naczyń z pozostałościami neutrofili i szczątkami leukocytoklastycznymi, z możliwym ogniskowym zwłóknieniem przegrody międzypęcherzykowej.
- Martwice i półksiężycowate zapalenie kłębuszków nerkowych (z tworzeniem półksiężycowatych złogów komórkowych) – (*necrotizing and crescentic glomerulonephritis* – NCGN), prowadzące do szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia

nerek – od ostrych zmian z segmentalną martwicą włóknikowatą do przewlekłych zmian ze stwardnieniem segmentowym. U chorych z MPA nerki należą do narządów zajętych najczęściej.

- Epineuralne – dotyczące zewnętrznej warstwy gęstej, nieregularnej tkanki łącznej otaczającej nerwy obwodowe – zapalenie tętnic powodujące jednostronne zapalenie wielonerwowe. Zmiany neurologiczne mogą być wywołane zmniejszeniem szybkości neuroprzewodnictwa oraz uwidacznianymi w badaniu miograficznym zmianami neurogennymi. Możliwy jest także rozwój neuropatii obwodowej występującej najczęściej u nowo rozpoznanych chorych. Z reguły jest to mononeuropatia złożona, głównie dotycząca nerwu strzałkowego, nerwu łydkowego, piszczelowego tylnego i pośrodkowego. Do potencjalnych powikłań mikroskopowego zapalenia naczyń należy porażenie nerwu okoruchowego. Z kolei u chorych z wielonarządowym martwiczym zapaleniem naczyń możliwy jest źle rokujący rozwój krwotoku śródmózgowego, bez poprzedzających objawów neurologicznych, a także zawał mózgu.
- Zajęcie mięśnia sercowego. W okresie początkowym mogą być zajęte pojedyncze narządy i choroba może pozostać na tym poziomie. Możliwy jest także związek podostrego mikroskopowego zapalenia naczyń z bakteryjnym zapaleniem wsierdzia.
- Układ kostno-stawowy – w przebiegu MPA obserwowano ostry krwotok do kości udowej.
- Inne. Opisano przypadki 74-letniej kobiety z mikroskopowym zapaleniem naczyń z obecnością MPO-ANCA, szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz postępującą utratą słuchu, a także przypadek 70-letniej kobiety z obecnością MPO-ANCA, kłębuszkowym zapaleniem nerek, zapaleniem twardówki oraz nagłym niedosłuchem czuciowo-nerwowym – mimo że objawy otolaryngologiczne są częste w zapaleniu naczyń związanym z PR3-ANCA.

Rozpoznanie MPA musi zawierać dowody na wykluczenie zapalenia małych naczyń związanych z przeciwciałami ANCA – GPA oraz EGPA.

Białko C-reaktywne

U chorych z MPA, podobnie jak u pozostałych chorych z zapaleniem małych naczyń związanym z przeciwciałami ANCA, a także z chorobą Behçeta, CRP jest ściśle związane z prealbuminą, jako składnikiem użytecznym w monitorowaniu stanu odżywienia. Na wielkość stężenia prealbuminy może wpływać stan zapalny.

W celu odróżnienia chorych z wysoce aktywnym zapaleniem naczyń z zajęciem narządów od chorych w okresie remisji lub osób zdrowych jest stosowana identyfikacja obiecujących krążących biomarkerów aktywności choroby za pomocą ukierunkowanej analizy proteomicznej przy użyciu próbek surowicy. Ukierunkowana proteomika obejmuje wielkoskalową kwantyfikację białek z wykorzystaniem monitorowania wybranych reakcji (*selected reaction monitoring* – SRM). Jest to technika ilościowej spektrometrii mas służąca do selektywnego wykrywania docelowych cząsteczek w złożonej próbce analitycznej; do ilościowego oznaczania białek są stosowane przeciwciała. Omawiana metoda jest wykorzystywana równolegle z monitorowaniem różnych białek

markerowych. Poza białkiem C-reaktywnym do głównych biomerkerów należą: tenascyna C (*tenascin C* – TNC), tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1* – TIMP1), bogata w leucynę alfa 2-glikoproteina 1, S100A8/A9, CD93, metaloproteinaza 9 oraz transketolaza (*transketolase* – TKT).

Generalnie stężenie białka C-reaktywnego w surowicy omawianych chorych, podobnie jak szybkość sedymentacji erytrocytów, ulega podwyższeniu; wzrost stężenia CRP, jako ogólnoustrojowego markera zapalnego związanego z nadprodukcją interleukiny 6, zwiastuje nawrót MPA. Aktywność zapalenia naczyń u chorych z MPA, podobnie jak u chorych z GPA, może dodatkowo odzwierciedlać rejestrowane w momencie rozpoznania podwyższone stężenie IgG4 w surowicy.

U chorych z MPA z przeciwciałami ANCA skierowanymi przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA) podwyższone stężenia CRP w surowicy, podobnie jak wartości wskaźnika aktywności zapalenia naczyń Birmingham (BVAS), miana ANCA, liczby krwinek białych oraz liczby płytek krwi, korelują istotnie dodatnio z poziomem surowiczego proteasomu 20S – multikatalitycznego enzymu o wysoce uporządkowanej strukturze, którego trzy z siedmiu podjednostek beta (β1, β2, β5) mają miejsca proteolityczne i wykazują aktywności podobne do kaspazy (β1), trypsyny (β2) i chymotrypsyny (β5). Wymienione podjednostki proteasomu rozcinają wiązania peptydowe w resztach aminokwasów pokwasowych (β1), pozasadowych (β2) i pohydrofobowych (β5). Stymulowane przez IFN-y podjednostki β1, β2 i β5 mogą ulec zamianie na podjednostki β1i, β2i oraz β5i, co prowadzi do zmiany izotypu proteasomu na immunoproteasom. Podwyższone stężenia proteasomu w surowicy występują u chorych z nowotworami (protaeasom ulega nadekspresji w komórkach nowotworowych), w tym ze szpiczakiem mnogim, a także w chorobach autoimmunologicznych z nieprawidłowościami limfocytów B, w których korelują z aktywnością choroby, odgrywają rolę immunologiczną w cytozolowym wytwarzaniu antygenów ograniczonych do MHC klasy I i odzwierciedlają stopień uszkodzenia komórek. Podwyższone stężenia proteasomu występują także u chorych z mikroskopowym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami ANCA skierowanymi przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA).

Z kolei stosunek stężenia białka C-reaktywnego do albumin w surowicy omawianych chorych, podobnie jak w przypadku nowotworów, chorób zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz stanów septycznych, w tym u chorych ze wstrząsem septycznym, jest niezależnym predyktorem śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny. W wyjaśnieniu roli prognostycznej wspomnianego stosunku CRP do albumin zwraca się uwagę na następujące mechanizmy: 1) stężenie CRP jest ściśle skorelowane z aktywnością IL-6, której wydzielanie wzmaga przewlekły stan zapalny, a która z kolei promuje wytwarzanie CRP w wątrobie i wydzielanie białka do krążenia obwodowego; 2) z drugiej strony IL-6 obniża lub nawet hamuje wytwarzanie albuminy w wątrobie, a tym samym zmniejsza stężenie albuminy w surowicy. Wypadkowa obydwu działań zaburza stosunek CRP/albuminy u chorych z AAV, również u chorych z MPA.

Generalnie stężenie CRP w surowicy i białka wiążącego interleukinę 18 (IL-18BP) oraz

aktywność składowych dopełniacza C3a i C5a we krwi, a także stężenie białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1/CCL2) wraz z C5a w moczu są uznawane za obiecujące biomarkery MPA. Uznaje się również, że kreatynina, hemoglobina, wskaźnik sedymentacji erytrocytów i CRP są parametrami związanymi ze śmiertelnością chorych z AAV, w tym z MPA. Natomiast uszkodzenia związane z zapaleniem naczyń, mierzone wartościami wskaźnika aktywności zapalenia naczyń w skali Birmingham (BVAS), stężenie kreatyniny i CRP w surowicy są niezależnymi czynnikami związanymi ze śmiertelnością omawianych chorych.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 jest niezależnym wskaźnikiem aktywności mikroskopowego zapalenia naczyń wytwarzanym w miejscach aktywnego zapalenia, na co wskazuje jej obecność w znacznej ilości w miejscach nacieków leukocytoklastycznych u omawianych chorych. Ponieważ PTX3 hamuje fagocytozę późnych apoptotycznych granulocytów obojętnochłonnych przez makrofagi i jest wysoce reprezentowana w miejscach nacieków leukocytoklastycznych, uznano ją za czynnik kandydujący w zjawisku leukocytoklazji dotyczącym zapalenia małych naczyń. U chorych z MPA podwyższone jest także stężenie PTX3 w surowicy, częściej u kobiet oraz u chorych z chorobą o niedawnym początku. Stężenie pTX3 w surowicy jest związane z aktywnością mikroskopowego zapalenia naczyń, a czas normalizacji stężenia może wynosić miesiące.

Pentraksyna 3 jest wytwarzana przez różne typy komórek w odpowiedzi na sygnały prozapalne, w tym IL-1 oraz TNF-α. PTX3 odzwierciedla stan zapalny naczyń niezależnie od CRP i MPO-ANCA, co sugeruje, że może ona być markerem aktywności choroby bardziej czułym niż inne testy.

Poza tym pentraksyna 3 może wykazywać działanie prozapalne wynikające z jej „podwójnej złożoności". PTX3 wpływa bezpośrednio na funkcje śródbłonka naczyniowego, prowadząc do jego zmian morfologicznych oraz dysfunkcji, poprzez szlak P-selektyna/metaloproteinaza macierzy 1. Różnorodność funkcji omawianej pentraksyny uwidacznia się w jej kluczowej roli na skrzyżowaniu odporności wrodzonej, zapalenia, odkładania się macierzy, a także w płodności kobiet. PTX3 wiąże się również selektywnie z komórkami o późnej apoptozie, co hamuje wychwytywanie tych komórek przez fagocyty oraz komórki dendrytyczne – i wpływa na usuwanie komórek apoptotycznych.

Obiecującym biomarkerem w diagnostyce AAV są przeciwciała anty-PTX3. Przeciwciała te występują u 40% chorych z MPA, GPA i EGPA, a także u 50% chorych z AAV bez ANCA zarówno MPO, jak i PR3.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń Wegenera (*granulomatosis with polyangiitis [Wegeners]* – GPA*)*, określana również jako ziarniniakowatość Wegenera (*Wegener's granulomatosis*), jest układowym martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń, które dotyczy głównie dróg oddechowych oraz nerek. Choroba wykazuje silny związek z autoprzeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofili (ANCA); poza GPA do tej grupy chorób należą także mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (EGPA).

Epidemiologia. Spośród trzech podtypów zapaleń naczyń związanych z ANCA (MPA, GPA i EGPA) GPA występuje najczęściej.

Według danych szacunkowych roczna zapadalność na milion mieszkańców wynosi 9,8 (7,4–12,2), natomiast częstość zachorowań na GPA – od 23,7 (16–31) do 160 (114–206) na milion zależy od obszaru geograficznego; większa zachorowalność występuje w chłodniejszych klimatach.

Choroba może dotyczyć wszystkich grup rasowych, głównie jednak występuje u osób rasy kaukaskiej, bez różnic związanych z płcią. Szczyt zachorowań przypada na wiek 65–74 lata, choroba może jednak występować również w wieku wcześniejszym.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza GPA nie jest poznana ostatecznie. Jest to jednak patogeneza złożona, w której uczestniczą czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. Choroba ewoluuje od niegroźnej patologii pojedynczego narządu, aż po wielonarządowe, piorunujące zapalenia naczyń o niepomyślnym rokowaniu co do życia. Zakłada się predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe oraz zmienioną odpowiedź immunologiczną.

Cechą inicjującą rozwój GPA jest występowanie surowiczych przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofili (ANCA), które często są także związane z aktywnością choroby. U 80–90% chorych z GPA-ANCA-dodatnich występują przeciwciała ze specyficznością dla proteinazy 3 (c-ANCA), natomiast u pozostałych 10–20% chorych – przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie (p-ANCA), które z kolei występują głównie u chorych z MPA. Wysokie miana przeciwciał są charakterystyczne dla aktywnych stadiów choroby, a wzrost miana przeciwciał w okresie progresji choroby zapowiada jej nawroty. Z kolei około 10% chorych z GPA jest seronegatywnych; autoprzeciwciała ANCA nie są wykrywane.

U chorych z GPA, w odróżnieniu od chorych z MPA, autoprzeciwciała ANCA przeciwko proteinazie 3 (anty-PR) są związane z polimorfizmami pojedynczego nukleotydu w *HLA-DP*, *PRTN3* (kodującego PR3) oraz *SERPINA1* (kodującego α1-antytrypsynę, a także proteazę wykazującą właściwości głównego inhibitora PR3). Niemniej mimo różnic odnoszących się do wpływów genetycznych na MPA i GPA zidentyfikowano także istotne w całym genomie powiązania dla zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami ANCA (AAV) w *loci HLA-DPB1*, *SERPINA1*, *PTPN22* i *PRTN3*; spośród wymienionych najbardziej znaczący efekt jest związany z polimorfizmami *HLA-DPB1*.

Do czynników sprzyjających rozwojowi GPA należy gronkowcowe zapalenie górnych dróg oddechowych, co powoduje, że choroba występuje częściej w miesiącach zimowych, a przewlekłe kolonizowanie przez *S. aureus* przewodów nosowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotów choroby. Infekcja może inicjować odpowiedź autoimmunologiczną ANCA, między innymi przez ekspozycję na peptydy gronkowcowe będące komplementarnymi naśladowcami proteinazy 3 (PR3) lub akumulację aktywowanych neutrofili w śluzówce górnych dróg oddechowych. Po wystąpieniu odpowiedzi autoimmunologicznej ANCA pojawiają się w krążeniu, a także w pozanaczyniowym płynie śródmiąższowym.

Do innych czynników środowiskowych należą ekspozycje na krzemionkę, węglowodory, pestycydy oraz niektóre leki, w tym sulfasalazynę.

W patogenezie GPA uczestniczą pobudzone granulocyty obojętnochłonne wraz z przeciwciałami przeciwko enzymom proteolitycznym – proteinazie seryny-PR3 oraz mieloperoksydazie (MPO) – zawartym w ziarnistościach cytoplazmatycznych neutrofili. Granulocyty obojętnochłonne po uwolnieniu ze szpiku kostnego do krążenia są pobudzane przez TNFα, po czym ulegają przyłączeniu do lokalnie aktywowanego śródbłonka, gdzie są stymulowane przez IgG ANCA poprzez sygnalizację receptora Fc (FcR). Proces ten wiąże się z poziomem ekspresji przeciwciał typu cytoplazmatycznego (PR3-ANCA) na błonie neutrofila. Aktywowane neutrofile stają się apoptotyczne w połączeniu z dalszą błonową ekspresją PR3. U chorych z GPA usuwanie apoptotycznych neutrofili może być zaburzone przez PR3-ANCA. Co z kolei utrwala stan zapalny poprzez uwalnianie prozapalnych cytokin lub też poprzez sprzyjanie autoimmunizacji w drodze prezentacji PR3 w środowisku zapalnym. Zajęcie błony śluzowej jamy ustnej, nosa oraz górnych dróg oddechowych może wskazywać również na rolę IgA (ANCA IgA) w patogenezie GPA.

Z kolei podwyższone aktywności rozpuszczalnych antygenów krążących limfocytów T: podjednostki alfa receptora interleukiny 2 (sIL-2Rα), CD4 (sCD4) i CD8 (sCD8), a także stężenia antygenu czynnika von Willebranda (*Von Willebrand factor antygen* – VWF:Ag) i przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonka (AECA) jako wskaźnika zajęcia śródbłonka naczyniowego, wskazują na aktywację komórek T i komórek śródbłonka. W fazie wstępnej choroby występuje przewaga profilu Th1 (TNF-α oraz IFN-y). Następnie dochodzi do przewagi Th2 z aktywnością cytotoksyczną oraz uszkodzeniem struktury i zaburzeniem funkcji śródbłonka. W konsekwencji dochodzi do zapalenia naczyń.

Patologicznie GPA może być identyczne z MPA, z tą różnicą, że w GPA występuje martwicze zapalenie ziarniniakowe obejmujące naczynia lub zlokalizowane wyłącznie w tkance pozanaczyniowej. Zmiany ostre – poprzedzone pierwotnym nagromadzeniem wielojądrzastych komórek olbrzymich – charakteryzują się intensywnym naciekiem neutrofilowym. Neutrofile mogą być stymulowane przez ANCA. Z kolei ANCA PR3 mogą korelować z aktywnością GPA. Możliwe jest nagromadzenie materiału włóknikowatego, co stanowi następstwo wysięku naczyniowego lub niemartwiczego uszkodzenia naczyń, określanego jako ziarniniakowatość patergiczna (*pathergic granulomatosis*). W okresie dalszym rozwijają się klasyczne cechy zapalenia ziarniniakowatego.

U chorych z GPA tkanka ziarniniakowa obejmuje komórki olbrzymie, komórki plazmatyczne, komórki dendrytyczne oraz limfocyty. Aktywowane komórki mogą powodować częściowe lub całkowite zamknięcie naczyń krwionośnych, a także atakować tkankę otaczającą, co prowadzi do rozwoju martwicy oraz trwałych uszkodzeń.

Objawy kliniczne. Zmiany kliniczne u chorych z GPA mają zróżnicowany charakter wielonarządowy. Choroba rozpoczyna się nieswoistymi objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała oraz bóle stawów i mięśni. W dalszym przebiegu dochodzi do zajęcia kilku układów i narządów, głównie triady: martwiczego zapalenia ziarniniakowego górnych i/lub dolnych dróg oddechowych, martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych oraz autoimmunologicznego martwiczego zapalenia małych naczyń układowych.

- Zajęcie górnych i dolnych dróg oddechowych należy do objawów najczęstszych.
- Zajęcie górnych dróg oddechowych dotyczy 85% chorych z GPA i obejmuje przewlekłe zapalenie zatok, nieżyt i krwawienie z nosa. W badaniu tomografii komputerowej występują: u 75% chorych zmętnienie zatok, a u 25–50% zniszczenie kości zatok. U 60–80% chorych z GPA jest zajęte nosogardło. Występują: przekrwienie błony śluzowej i krwawienie z nosa, owrzodzenia, perforacja przegrody nosowej oraz deformacja siodła. Stopień intensywności zmian w obrębie nosa koreluje z nawrotami choroby. Do kolejnych objawów należą chrypka (jako wynik ziarniniakowego zajęcia strun głosowych) oraz ból gardła.
- W dolnych drogach oddechowych powstają guzki w obrębie tkanki płucnej, do których rozwoju dochodzi u 55–90% chorych z GPA. Do objawów należą kaszel, duszność oraz upośledzenie czynności płuc. Kolejne objawy to wysięk opłucnowy, krwotok pęcherzykowy, niedodma, asymetryczne pogrubienie opłucnej oraz bliznowacenie. Możliwe jest występowanie odmy opłucnowej. U około 10–30% chorych z GPA dochodzi do zwężenia tchawicy lub oskrzeli, lub też do nietypowych pogrubień ściany i owrzodzeń oskrzeli. Możliwa jest także ANCA-ujemna ograniczona forma GPA – ze zmianą zlokalizowaną w obrębie jednego płuca, bez odchyleń w badaniach laboratoryjnych, a w obrazie tomografii komputerowej imitująca zmianę jamistą.
- Zapalenie zatok, zapalenie płuc oraz kłębuszkowe zapalenie nerek stanowią tzw. klasyczną triadę kliniczną GPA.
- Układ moczowy – zajęcie nerek znajduje się na drugim miejscu po układzie oddechowym. U 70–85% chorych z GPA dochodzi do rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek. Typowym obrazem klinicznym zajęcia nerek jest ogniskowe segmentowe kłębuszkowe zapalenie nerek bez kompleksów immunologicznych – *pauci-immume glomerulonephritis*. Z kolei w odmianie piorunującej jest to szybko postępujące półksiężycowate zapalenie kłębuszków nerkowych. Początek choroby oraz progresja zajęcia nerek są zmienne – od powolnego (miesiące – lata) do piorunującego (dni – tygodnie), prowadzącego do schyłkowej niewydolności nerek. Odnotowano też wczesne powikłanie w postaci spontanicznego pęknięcia nerki z krwawieniem okołonerkowym.
- Układowe (pauci-immunologiczne) zapalenie naczyń, głównie małych, może obejmować praktycznie każdy narząd.
- Zmiany skórne występują u 50–60% chorych z GPA. Jakkolwiek nie są to objawy specyficzne, do charakterystycznych należą plamica kończyn dolnych lub górnych, guzki skórne, owrzodzenia, grudki, pęcherzyki i guzki podskórne, zmiany o charakterze rumienia guzowatego lub ziarniniaka obrączkowatego.
- Układ nerwowy – w zależności od etapu rozwoju oraz postępu choroby zaburzenia występują u 5–55% chorych z GPA i mają charakter neuropatii obwodowej, zapalenia jednonerwowego lub wielonerwowego, neuropatii czaszkowej, zapalenia opon lub mózgu, mogą występować drgawki. Kolejne zaburzenia to zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, porażenia nerwów

czaszkowych, choroba ziarniniakowa, a także udar mózgu lub boczny udar niedokrwienny rdzenia kręgowego (zespół Wallenberga).

- Do możliwych następstw zajęcia ośrodkowego układu nerwowego należą moczówka prosta (wtórna do ziarniniakowego zajęcia podwzgórza), drgawki, zaburzenia poznawcze lub niewydolność przysadki z nagłą śmiercią. Ważnymi powikłaniami neurologicznymi GPA są krwotok śródmózgowy albo przerostowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, w tym łącznie z zapaleniem nerwu wzrokowego.
- Układ mięśniowo-szkieletowy – zapalenie stawów, bóle stawów i bóle mięśniowe – objawy występują u około 70% chorych, częściej u mężczyzn. Zmiany dotyczą najczęściej dużych stawów – kolanowych oraz kostek. Opisywane jest też symetryczne zapalenie wielostawowe małych stawów, a także zwiastujący rozwój GPA „zespół cieśni nadgarstka" i „łokieć tenisisty".
- Narząd wzroku – zmiany oczne występują u 20–50% chorych z GPA; zmiany obejmują rumień powieki, wytrzeszcz, niedrożność przewodu nosowo-łzowego, zajęcie błony śluzowej woreczka łzowego, zajęcie mięśni zewnątrzgałkowych z podwójnym widzeniem, erozję kości, a także uciskową neuropatię nerwu wzrokowego, wynikającą z obecności ziarniniaka oczodołu. Opisano również ziarniniak wrzodziejący powieki jako początkową manifestację GPA, a także powodujące zaburzenia widzenia krwotoki siatkówkowe i przedsiatkówkowe.
- Narząd słuchu – zmiany uszne występują u 30–50% chorych z GPA; składają się na nie: niedosłuch odbiorczy (u 20–30% chorych), zapalenie ucha środkowego, ból ucha oraz przewlekle zapalenie wyrostka sutkowatego (*processus mastoideus*) kości skroniowej. Możliwa jest także forma GPA ograniczona wyłącznie do jednego ucha, manifestująca się klinicznie niedosłuchem przewodzeniowym.
- Inne zmiany sensoryczne – występuje znaczne obniżenie funkcji smakowych i węchowych; upośledzenie chemosensorów może wynikać – poza zajęciem dróg oddechowych – z zaburzeń autoimmunologicznych.
- Układ sercowo-naczyniowy – zmiany sercowe występują rzadko – u około 3–15% chorych z GPA, mają charakter zaburzeń zastawkowych, zapalenia osierdzia lub zapalenia tętnic wieńcowych. Do powikłań należą zaburzenia rytmu, niewydolność serca lub kardiomiopatia. U podłoża zmian sercowo-naczyniowych mogą leżeć przyspieszone u chorych z GPA procesy miażdżycowe tętnic.

Definicja fenotypowa GPA jest trudna, ponieważ cechy kliniczne choroby w znacznym stopniu pokrywają się z MPA. Również podobnie jak w MPA, u chorych z GPA często dochodzi do martwiczego kłębuszkowego zapalenia nerek. Natomiast serologicznie MPA różni się od GPA częstszym związkiem z MPO-ANCA.

Diagnostyczne znaczenie kliniczne może wykazywać podwyższone stężenie trombomoduliny (TM) oraz rozpuszczalnej selektyny w surowicy; TM – jako parametr odzwierciedlający stopień uszkodzenia komórek śródbłonka – może pełnić funkcję markera aktywności oraz progresji uogólnionej i aktywnej ograniczonej postaci GPA, jednak jest to parametr nieswoisty dotyczący również innych zapaleń naczyń.

Histopatologia. Zasadnicze cechy obrazu histologicznego wskazują na rozległą martwicę o rozprzestrzenieniu „geograficznym". Obraz histopatologiczny w biopsji skóry obejmuje najczęściej leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (LV), martwicze zapalenie ziarniniakowe, niespecyficzne owrzodzenia, powierzchowną martwicę skóry i naskórka bez cech zapalenia, a także przewlekłe zapalenie i ostre zmiany zapalne bez zapalenia naczyń. Wszystkie wymienione zmiany rozwijają się w aktywnym okresie choroby. LV rozwija się u chorych w wieku wcześniejszym (około 30 lat); występujące u tych chorych zmiany skórne są rozleglejsze.

Obecność histologicznych zmian ziarniniakowych odróżnia GPA od MPA.

Zaangażowanie wielosystemowe oraz różnorodna symptomatologia sprawiają, że diagnoza GPA jest trudna. Choroba naśladuje wiele innych procesów chorobowych („wielka maskarada"). Wczesna diagnostyka wiąże się ze wskaźnikami przeżycia sięgającymi 83% w pierwszym roku i 74% po pięciu latach. Do głównych przyczyn zgonów należą krwotok mózgowy, zator tętnicy płucnej oraz posocznica. GPA może także stanowić rzadką odmianę nagłej śmierci z przyczyn naturalnych.

Białko C-reaktywne

W aktywnym okresie choroby stężenie surowiczego CRP oraz miana cANCA są podwyższone. Stężenie CRP w surowicy omawianych chorych, które koreluje z aktywnością interleukiny 6 (IL-6), w okresach aktywnych choroby jest podwyższone nawet w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Natomiast w okresach remisji wartości CRP pozostają w normie. Korelacja między stężeniem CRP a aktywnością choroby jest markerem bardziej czułym niż korelacja między szybkością sedymentacji erytrocytów a aktywnością choroby.

Miana przeciwciał ANCA oraz ogólne markery stanu zapalnego, takie jak szybkość sedymentacji erytrocytów i stężenie CRP są powszechnie związane z odróżnieniem aktywnej choroby od jej remisji oraz z przewidywaniem zawrotu choroby, jednak ich wartość w wymienionym zakresie nie jest precyzyjna w odniesieniu do postępowania z poszczególnymi chorymi. Uważa się, że w odróżnieniu choroby aktywnej od jej remisji wykazuje przydatność łączna ocena wartości parametrów, takich jak surowicze stężenie CRP, aktywności interleukiny 18BP (IL-18BP), lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofili (*neutrophile gelatinase associated lipocalin* – NGAL) – jako markera ostrego uszkodzenia nerek, a także podjednostki alfa receptora interleukiny 2 (IL-2Rα), która reguluje aktywację limfocytów.

Z kolei podwyższone stężenie białka C-reaktywnego wysokiej wrażliwości (hsCRP) oraz miano ANCA, oznaczane w surowicach chorych w okresie remisji, poprzedzają nawrót choroby – hsCRP występuje jako marker subklinicznego zapalenia. Ponadto w porównaniu z chorymi przed nawrotem w surowicach pobranych podczas nawrotu stężenia zarówno hsCRP, jak i CRP konwencjonalnego, a także wartość testu sedymentacji erytrocytów, są podwyższone.

Składnik surowiczy amyloidu P

Składnik surowiczy amyloidu P (SAP), podobnie jak CRP, przyczynia się do usuwania komórek apoptotycznych; zaburzenia w usuwaniu materiału apoptotycznego są związane z rozwojem autoimmunizacji. U chorych na GPA stężenie SAP jest podwyższone jednak bez korelacji z CRP i surowiczym amyloidem A (SAA),

podczas gdy stężenia CRP i SAA korelację wykazują.

Pentraksyna 3

Chorzy z czynnym zapaleniem naczyń w aktywnych zmianach skórnych, identyfikowanych w próbkach z biopsji skóry, wykazują podwyższone stężenie PTX3 indukowanej w śródbłonku przez cytokiny. Ekspresja PTX3 u tych chorych nie koreluje ze stężeniem CRP. Natomiast ulega obniżeniu po leczeniu immunosupresyjnym. PTX3 stanowi czynnik ostrej fazy wytwarzany w miejscach aktywnego stanu zapalnego. Obecność przeciwciał ANCA oraz uwalnianie związanej z naczyniami PTX3 może prowadzić do utrzymywania się późnej apoptozy neutrofili w tkankach, co wywołuje naczyniowe zmiany leukocytoklastyczne typowe dla chorych z GPA.

Ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss)

Ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss; *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [Churg-Strauss syndrome]* – EGPA) jest chorobą opisaną w 1951 roku przez polsko-amerykańskiego lekarza, patologa Jakoba Churga, oraz amerykańską patolog pochodzenia niemieckiego, Lotte Strauss, jako rozsiane martwicze zapalenie naczyń współistniejące z pozanaczyniowymi ziarniniakami występującymi wyłącznie u chorych z astmą i eozynofilią tkankową.

Choroba jest klasyfikowana jako łącząca objawy astmatyczne z zespołami hipereozynofilowymi (*hypereosinophilic syndromes* – HES) oraz z zapaleniem małych naczyń krwionośnych związanym z przeciwciałami ANCA (AAV). Zapalenie naczyń oraz proliferacja eozynofili przyczyniają się do uszkodzenia narządów.

Epidemiologia. Według danych szacunkowych odnoszących się do występowania EGPA w krajach europejskich roczna zapadalność na milion mieszkańców wynosi 0,9 (0–1,7), natomiast częstość zachorowań – od 10,7 (5–17) do 14 (0,3–27) na milion. Średni wiek w chwili rozpoznania choroby wynosi około 50 lat.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza EGPA nie jest ostatecznie poznana. Uważa się, że choroba powstaje w wyniku złożonych interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, w których konsekwencji rozwija się odpowiedź zapalna z zaangażowaniem eozynofili oraz limfocytów T i B.

EGPA jest związana z układem ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) wchodzących w skład głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC). Do najlepiej poznanych determinant genetycznych należą HLA-DRB1*04 i *07, a także HLA-DRB4, który poza tym, że jest czynnikiem ryzyka rozwoju EGPA, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju objawów naczyniowych. Wymienione determinanty warunkują aktywację limfocytów T CD4+, wywołaną przez alergeny lub antygeny. Występują również polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genu kodującego interleukinę 10 (IL-10).

Na podstawie wyników badań asocjacyjnych całego genomu wykazano dwa *loci* genomowe odnoszące się do statusu ANCA u chorych z EGPA: 1) EGPA MPO-ANCA-dodatnia z haplotypem HLA klasy II DQ, wspólnym z innymi MPO-AAV, w tym z mikroskopowym zapaleniem naczyń; 2) EGPA ANCA-ujemna z *loci* GPA33 i IL5/IRF1. Podzbiór EGPA ANCA-ujemny wykazuje związek z haplotypem IL 10.2 genu promotora

interleukiny 10 (IL-10), co prowadzi do zwiększonej produkcji tej interleukiny, co ma miejsce w uczestniczącej w patogenezie EGPA podwyższonej odpowiedzi Th2 ze wzrostem stężenia IgG4.

Do rozwoju EGPA mogą się przyczyniać rozmaite czynniki środowiskowe – do wymienianych najczęściej należą: alergeny, patogeny, szczepionki, a także leki, zwłaszcza antagoniści receptora leukotrienowego oszczędzające steroidy w astmie oraz – także stosowane u chorych z astmą – rekombinowane przeciwciało monoklonalne anty-IgE (omalizumab). Możliwy jest również patogenetyczny wpływ ekspozycji na krzemionkę.

EGPA jest destrukcyjnym ziarniniakowym zapaleniem dróg oddechowych, któremu towarzyszy nadmierna akumulacja eozynofili we krwi obwodowej i naciek eozynofilowy zaatakowanych tkanek oraz ziarniniakowe i martwicze zapalenie małych oraz średnich naczyń. Eozynofile, jako wrodzone komórki odpornościowe z grupy wielofunkcyjnych ziarnistych leukocytów, uczestniczą w patogenezie różnych zaburzeń, w tym w procesach alergicznych wraz astmą, w obronie gospodarza przed infestacjami robakami pasożytniczymi, zaburzeniach limfo- i mieloproliferacyjnych, a także w patomechanizmach niektórych chorób autoimmunologicznych oraz rzadkich zespołów hipereozynofilowych. Eozynofile, jako komórki o właściwościach cytotoksycznych, są wyposażone we wstępnie uformowane enzymatyczne i nieenzymatyczne białko kationowe (*eosinophilic cationic protein* – ECP), selektywnie wydzielane z ich specyficznych ziarnistości cytoplazmatycznych; są to białka o właściwościach cytotoksycznych i funkcjach zróżnicowanych w odniesieniu do poszczególnych narządów oraz typu ich uszkodzenia. ECP zmienia przepuszczalność błony kardiomiocytów dla jonów sodu oraz hamuje oddychanie mitochondrialne, co wpływa na jego kardiotoksyczność, a także indukuje uwalnianie przez ludzkie fibroblasty fibrogennych cytokin, w tym transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β), IL-1α i IL-1β, prowadzi także do eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego i zwłóknienia struktury endomiokardialnej u chorych z EGPA.

ECP i neurotoksyna eozynofilowa (*eosinophilic neurotoxin* – ENT) wykazują także właściwości neurotoksyczne manifestujące się klinicznie w postaci częstej u chorych z EGPA neuropatii aksonalnej. ENT działa jako struktura molekularna związana z uszkodzeniem (alarmina), aktywując w komórkach dendrytycznych szlak sygnałowy receptora toll-podobnego 2 (TLR2) za pośrednictwem białka czynnika różnicowania szpiku 88 (MyD88) (TLR2-MyD88), co prowadzi do sekrecji interleukin profilu Th2. Z kolei aktywność pochodzącego z ziarnistości eozynofili głównego białka zasadowego (MBP) prowadzi do przebudowy dróg oddechowych, zwłóknienia podnabłonkowego oraz niszczenia komórek rzęskowych, może także indukować uwalnianie histaminy z bazofilów, wytwarzanie ponadtlenków przez makrofagi pęcherzykowe oraz inicjować fibrogenezę w drodze sygnalizacji TGF-β. Wydzielane z ziarnistości eozynofili białka zasadowe uszkadzające tkanki, takie jak peroksydaza eozynofilowa, a także czynniki aktywujące płytki krwi prowadzą do zaostrzania objawów astmy oraz innych zmian chorobowych, w tym uszkodzenia mięśnia sercowego i neuropatii obwodowej. Aktywację neutrofili w odpowiedzi na stymulację antygenem wzmaga wytwarzanie prozapalnych cytokin, takich jak IL-1β, IL-8/

CXCL8 i TNF-α, co sprzyja rozwojowi martwiczego zapalenia naczyń.

Poza powyższym eozynofile jako komórki o właściwościach prokoagulacyjnych indukują mikrośrodowisko prozakrzepowe na śródbłonku, co klinicznie zwiększa możliwość rozwoju u chorych z EGPA zakrzepicy tętniczej i żylnej.

Ponieważ eozynofilia krwi i tkanek stanowi podstawę diagnostyki EGPA, uważa się, że w ujęciu patofizjologicznym EGPA wykazuje wspólne mechanizmy z alergią oraz reakcją przeciw robakom. Chorobę poprzedza astma oskrzelowa lub inna choroba alergiczna z udziałem alergii typu 1. Astma stanowi główną cechę choroby i występuje u 96–100% chorych z EGPA.

Jakkolwiek eozynofile są komórkami efektorowymi, mogą również działać jako komórki immunoregulacyjne, oddziałujące na limfocyty T. Stymulacja limfocytów T wraz z polaryzacją limfocytów T pomocniczych zachodzi w kierunku fenotypu Th2; EGPA jest uważana za chorobę z dominującą aktywacją szlaku Th2. Limfocyty T z decydentami Th2, takimi jak CD294, występują w naciekach tkankowych u chorych z EGPA. Poza tym komórki T CD4+ omawianych chorych generują odpowiedź immunologiczną Th2 w postaci IL-4, IL-5 i IL-13. Z kolei aktywowane limfocyty T, wytwarzając czynniki chemotaktyczne i aktywując makrofagi oraz IL-5, sprzyjają tworzeniu ziarniniaków.

Poza powyższym we krwi u chorych z EGPA występują wysokie stężenia IL-17, a także obniżone odsetki pełniących funkcję ochronną w rozwoju chorób autoimmunologicznych regulatorowych limfocytów T CD4 – (Treg), szczególnie w aktywnej fazie choroby, w przeciwieństwie do fazy spoczynkowej.

Na patogenezę EGPA wpływa również złożona interakcja pomiędzy elementami odporności wrodzonej i nabytej, głównie dotycząca eozynofili, neutrofili, limfocytów T (Th2) pomocniczych oraz limfocytów B. Stężenie w surowicy cytokin komórek B, takich jak czynnik aktywujący komórki B (BAFF) oraz repopulacja limfocytów B po terapii rytuksymabem, koreluje z aktywnością zapalenia małych naczyń związanego z przeciwciałami ANCA, a także z nawrotami zapalenia. U znacznej części chorych z EGPA wstępują również podwyższone stężenia IgG w surowicy, które korelują z aktywnością choroby i wskaźnikiem aktywności zapalenia naczyń.

Z kolei stymulacja komórek tucznych, makrofagów oraz eozynofili przez antygeny z dróg oddechowych prowadzi do zwiększenia aktywności rodziny eotaksyn – podrodziny chemokin CC białek chemotaktycznych wybiórczych dla eozynofili; spośród nich eotaksyna-3 mobilizuje eozynofile, aktywuje cytokiny eozynofilotropowe (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25) i koreluje z aktywnością choroby.

Zajęcie narządów oraz przebieg kliniczny RGPA mogą się różnić w zależności od statusu ANCA, co przemawia za zróżnicowanymi mechanizmami patogenetycznymi leżącymi u podstaw ANCA dodatnich i ujemnych EGPA. W odróżnieniu od MPA i GPA, przeciwciała ANCA występują u około 31–50% chorych z EGPA. U 40–70% tych chorych przeciwciała są swoiste dla mieloperoksydazy (MPO-ANCA). Okołojądrowy wzór ANCA (pANCA) ze swoistością dla MPO występuje u 74,3% chorych, cytoplazmatyczny ze swoistością dla proteinazy 3 – u 8,6%, a wzorce nietypowe z przeciwciałami anty-MPO – u 20% chorych. Status ANCA wpływa na charakterystykę i odległe wyniki chorych z EGPA. Pozostałe 50% chorych z EGPA

jest jednak seronegatywne. W odniesieniu do statusu ANCA klasycznie wyróżniono dwa różne typy chorobowe EGPA: podgrupę ANCA-ujemną oraz podgrupę ANCA-dodatnią (MPO-ANCA-dodatnią); pierwsza charakteryzuje się objawami związanymi z eozynofilami, druga – z objawami naczyniowymi związanymi z właściwością ANCA do wywoływania uszkodzenia śródbłonka i zapalenia naczyń poprzez aktywację krążących neutrofili.

Poza powyższymi u chorych z EGP podwyższonym liczbom eozynofili towarzyszy podwyższone stężenie immunoglobuliny E (IgE) w surowicy.

Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna. Generalnie w przebiegu klinicznym EGPA wyróżnia się 3 fazy (Tabela 9.8): 1) prodromalną (alergiczną), występującą najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia i wyróżniającą się występowaniem astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz zapalenia zatok; 2) eozynofilową – główne objawy to wzrost liczby eozynofili oraz nacieki narządowe, szczególnie w tkance płucnej, mięśniu sercowym i układzie pokarmowym; 3) naczyniową z martwiczym zapaleniem naczyń (plamica, neuropatia obwodowa), z ziarniniakowatością naczyniową lub pozanaczyniową oraz z objawami ogólnymi, w tym gorączką, utratą masy ciała i złym samopoczuciem. Wymienione fazy choroby mogą się jednak znacznie różnić u poszczególnych chorych z EGPA.

Na charakterystykę kliniczną EGPA wpływa status autoprzeciwciał ANCA w momencie rozpoznania. U chorych o fenotypie ANCA-ujemnym (MPO-ANCA-ujemny) dominuje aktywność eozynofilowa i niedrożność naczyń, natomiast u chorych MPO-ANCA-dodatnich – aktywność naczyniowa charakteryzująca się niedokrwieniem i stanem zapalnym naczyń.

Chorzy z EGPA o fenotypie ANCA-ujemnym charakteryzują się głównie gorączką oraz powikłaniami związanymi z eozynofilami, do których należą nacieki płucne, miokardiopatia oraz objawy żołądkowo-jelitowe.

EGPA rozpoczyna się od fazy nienaczyniowej; do czynników prodromalnych, poprzedzających fazę zapalenia naczyń, należy astma (świszczący oddech), która występuje u około 91% chorych i poprzedza rozwój choroby zasadniczej o około 9 lat. Kolejne objawy prodromalne to eozynofilowe zapalenia, w tym eozynofilowe zapalenie płuc lub eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit.

Wśród biomarkerów aktywności eozynofilowej u chorych z EGPA o fenotypie ANCA-ujemnym wymienia się bezwzględną liczbę eozynofili, korelującą dodatnio z aktywnością choroby oraz ryzykiem nawrotu, kardiotoksyczne i neurotoksyczne eozynofilowe białko kationowe (ECP) korelujące dodatnio z aktywnością EGPA oraz z liczbą eozynofili, a także powiązaną z rekrutacją neutrofili periostynę (Tabela 9.9). Pozostałe biomarkery aktywności eozynofilowej u chorych z EGPA o fenotypie ANCA-ujemnym – takie jak IgG4 (podklasy wyodrębnionej z IgG (IgG4/IgG) pod wpływem Th2, eotaksyna-3; CCL26/eotaxin-3) odgrywająca rolę chemoatraktanta dla eozynofili czy chemokina wytwarzana w grasicy, a także przez komórki prezentujące antygen, w tym komórki dendrytyczne, makrofagi i monocyty (CCL17/TARC), o właściwościach indukowania chemotaksji aktywowanych limfocytów Th2 do zaatakowanej tkanki – z powodu sprzecznych doniesień na

Tabela 9.8. Ewolucja kliniczna ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss)

Faza EGPA	Manifestacja kliniczna	
	Objaw	Częstość występowania (odsetek chorych)
faza prodromalna (alergiczna)	astma oskrzelowa	96–100%
	zaburzenia otolaryngologiczne: alergiczny nieżyt nosa, zapalenia zatok	większość chorych
faza eozynofilowa	eozynofilia obwodowa	
	eozynofilowe nacieki narządowe (płuca, serce, przewód pokarmowy)	
faza naczyniowa	neuropatia obwodowa	70%
	zmiany skórne (plamica)	67%
	zmiany nerkowe	25%
	zmiany ze strony ośrodkowego układu nerwowego	8%

temat ich przydatności diagnostycznej nie pozostają w rutynowej praktyce.

Z kolei u chorych z fenotypem MPO-ANCA-dodatnim dominuje „fenotyp naczyń krwionośnych" obejmujący w kolejności: neuropatię obwodową (neuropatię aksonalną), szybko powstające kłębuszkowe zapalenie nerek (51,4% z ogólnej liczny tej grupy chorych), objawy ze strony uszu, nosa i gardła, zmiany skórne w postaci fioletowych plam, nacieki w płucach wraz z występującym krwawieniem do pęcherzyków płucnych (u około 20% chorych) oraz kardiomiopatię.

Neuropatia obwodowa, jako powikłanie pierwotnych układowych zapaleń naczyń, jest diagnozowana głównie u chorych w początkowej fazie EGPA; występuje u nich częściej niż u chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) oraz u chorych z mikroskopowym zapaleniem naczyń. Z kolei u mniej niż 10% chorych z EGPA występuje ryzyko rozwoju eozynofilowego zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego.

Zajęcie skóry występuje u 2/3 chorych z EGPA; zlokalizowane w obrębie mononeuropatii obwodowej, dotyczącej kończyn dolnych, stanowi istotną wskazówkę kliniczną do rozpoznania choroby. Do najczęstszych zmian skórnych EGPA należą plamica oraz podskórne guzki z naciekiem eozynofili w obszarze okołonaczyniowym. Kolejnymi możliwymi objawami są zmiany pokrzywkowe, zmiany podobne do żylaków, sinica siateczkowata oraz zgorzelinowe zmiany martwicze, również na podłożu tętniczych zmian zakrzepowo-zatorowych. Plamica należy do najczęstszych zmian skórnych (około 25%) i występuje głównie na kończynach dolnych. W połączeniu z IL-5 plamica jest związana z aktywnym stanem zapalnym.

Tabela 9.9. Biomarkery aktywności naczyniowej oraz eozynofilowej chorych z EGPA zgodnie ze statusem ANCA (na podstawie: Fagni i wsp. 2021)

Klasyfikacja aktywności	Biomarkery	Uwagi
aktywność naczyniowa	ANCA	u chorych z podwyższonym mianem ANCA (trwale lub nawrotowo) lub ze wzrostem miana ANCA występuje podwyższone ryzyko nawrotu zapalenia naczyń
	markery aktywacji limfocytów B	stężenie w surowicy czynnika aktywującego komórki B oraz repopulacja limfocytów B po terapii rytuksymabem korelują z aktywnością zapalenia małych naczyń związanego z przeciwciałami ANCA, a także z nawrotami zapalenia
	białko MCP-1/CCL2 moczu (uMCP-1)	białko chemoatraktant monocytów 1 (ligand chemokiny 2): reguluje mechanikę komórkową, rekrutuje monocyty, limfocyty T i komórki dendrytyczne do obszarów zmienionych zapalnie; u chorych z EGPA przyciąga krążące monocyty do kłębuszków nerkowych stężenie MCP-1 koreluje z aktywnością choroby nerek
	rozpuszczalne w moczu białko CD163 (usCD163)	uwalniane przez makrofagi białko (klaster różnicowania) usCD163 wykazuje właściwości do wykrywania aktywnego zapalenia naczyń nerkowych, zwłaszcza w połączeniu z pomiarem uMCP-1 stężenie białka koreluje z nasileniem kłębuszkowego zapalenia nerek
	białko CD25 rozpuszczalne w surowicy i białko CD25 rozpuszczalne w moczu	aktywność białka CD25 rozpuszczalnego w surowicy (ssCD25) i białka CD25 rozpuszczalnego w moczu mają znaczenie uzupełniające wyniki pomiaru usCD163 w wykrywaniu aktywnego zapalenia naczyń nerkowych
	alternatywna droga droga dopełniacza	z aktywnością zapalenia naczyń nerkowych u chorych z EGPA o fenotypie MPO-ANCA-dodatnim korelują rozpuszczalne wykładniki alternatywnego szlaku krążącego dopełniacza C3a i C5a, C5b-9 oraz Bb
aktywność eozynofilowa	eozynofile	bezwzględna liczba eozynofili koreluje dodatnio z aktywnością choroby oraz ryzykiem nawrotu
	eozynofilowe białko kationowe	kardiotoksyczne i neurotoksyczne eozynofilowe białko kationowe (ECP) koreluje dodatnio z liczbą neutrofili oraz aktywnością EGPA
	periostyna	jest powiązana z rekrutacją neutrofili

Powszechnie związane z eozynofilową dysfunkcją naczyń zajęcie serca jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności chorych z EGPA; z zaburzeniami sercowymi ma bezpośredni związek około 50% zgonów u chorych z EGPA. Częstość zajęcia serca wynosi od 16% do 29%. Spośród nich u około 11% dochodzi do rozwoju bezpośrednio zagrażającego życiu wstrząsu kardiogennego. Możliwa jest też tamponada serca płynem z dużą zawartością (około 30%) eozynofili, powikłana porażeniem nerwu okoruchowego.

Eozynowe zapalenie zatok jest często związane z polipami nosa pogarszającymi zmysł

węchu i pogarszającymi jakość życia; zmiany w obrębie zatok różnicują EGPA z zespołem hipereozynofilowym (*hypereosinophylic syndrome* – HES). Początkową fazę EGPA może stanowić polipowatość nosa, może ona jednak także współistnieć z zajęciem płuc. U chorych z EGPA z astmą i polipami nosa możliwe jest rzadkie powikłanie w postaci przebiegającej z utratą wzroku przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego; powikłanie stanowi stan nagły, źle rokujący.

W około 90% przypadków występują objawy kliniczne inne niż wynikające z zapalenia naczyń, do których należą bóle mięśni, szybka utrata masy ciała i arytmia.

W fazie naczyniowo-nerkowej rozwija się zapalenie naczyń kłębuszków nerkowych, w którego rozwoju uczestniczą krążące monocyty przyciągane do kłębuszków przez białko chemoatraktant monocytów 1 (MCP1). W badaniu zapalenia naczyń nerkowych wykazują przydatność badanie rozpuszczalnego w moczu białka CD163 (usCD163), a także uzupełniające wyniki badania CD163, pomiary stężenia białka CD25 rozpuszczalnego z surowicy (sCD25) oraz białka usCD25 rozpuszczalnego w moczu (usCD25), stanowiącego receptor dla IL-2, odgrywającej istotną rolę w biologii limfocytów T, szczególnie w odniesieniu do chorób o podłożu zapalnym; łączne oznaczenia stężenia usCD163, usCD25 i sCD25 przewyższa czułością i swoistością wszystkie markery indywidualne. Z aktywnością zapalenia naczyń nerkowych u chorych z EGPA o fenotypie MPO-ANCA-dodatnim korelują rozpuszczalne wykładniki alternatywnego szlaku krążącego dopełniacza C3a i C5a, końcowy kompleks C5b-9 odgrywający rolę prozapalną w ostrej fazie choroby oraz frakcje rozszczepionego produktu czynnika B dopełniacza (Bb).

W kontekście MPA i GPA u chorych z EGPA zapalenie kłębuszków nerkowych występuje rzadziej, jednakże może być nie do odróżnienia. Często natomiast w zapaleniu kłębuszków nerkowych u chorych z EGPA stan zapalny charakteryzuje się znacznie intensywniejszym naciekiem eozynofili. W porównaniu z GPA intensywniejszy naciek eozynofili występuje także w martwiczym ziarniniakowym zapaleniu EGPA. Naciek eozynofili nie jest jednak histologiczną cechą patognomoniczną; do rozpoznania EGPA – poza stwierdzeniem astmy lub innej choroby alergicznej oraz eozynofilii we krwi obwodowej – niezbędne jest stwierdzenie ziarniniaków w różnych narządach, takich jak płuca, układ nerwowy i skóra – co stanowi kolejną różnicę z GPA.

W badaniach biopsji skóry cechy zapalenia naczyń występują częściej u chorych ANCA-dodatnich, natomiast nacieki i ziarniniaki eozynofilowe występują w obydwu grupach z częstością porównywalną.

W diagnostyce EGPA najpowszechniej są stosowane kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology – ACR) z 1990 roku (Tabela 9.10). Rozpoznanie jest oparte na stwierdzeniu 4 z 6 kryteriów, jednak dopiero po uzupełniającym rozpoznaniu zapalenia naczyń.

Z kolei w ocenie rokowania u chorych z EGPA jest zalecana pięcioczynnikowa skala (*five-factor score* – FFS) (Tabela 9.11). Każdemu elementowi został przypisany 1 punkt. U chorych z FFS ≥ 1 rokowanie jest gorsze i pogarsza się wraz z kolejnymi punktami.

Rokowanie u chorych z EGPA jest stosunkowo złe. EGPA może charakteryzować się źle

Tabela 9.10. Diagnostyka ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (z. Churga-Strauss, EGPA) według kryteriów klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR)

Lp.	Kryteria – objawy
1.	astma
2.	nieprawidłowości zatok przynosowych
3.	eozynofilia w krwi obwodowej (> 10%)
4.	nieutrwalony naciek płucny
5.	mononeuropatia lub polineuropatia
6.	pozanaczyniowe nacieki eozynofilowe w wywiadzie

rokującym przebiegiem ciężkim i agresywnym. Od 30% do 40% chorych doświadcza nawrotów. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla chorych bez nawrotów wynosi 58,1%, dla chorych ANCA-dodatnich 45,6–68,6%, a dla chorych ANCA-ujemnych 59,8–74,5%. Śmiertelność generalna wynosi 5–10%. Do niezależnych czynników ryzyka zgonu należą kardiomiopatia i starszy wiek chorych.

Histopatologia. Na główny obraz histopatologiczny EGPA składają się: 1) ziarniniaki pozanaczyniowe; 2) cechy zapalenia małych i średnich naczyń; 3) nacieki eozynofilowe.

Białko C-reaktywne

CRP jako białko ostrej fazy znajduje zastosowanie w diagnostyce i leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz chorób na podłożu infekcyjnym. Pomiary stężenia CRP i IgE w surowicy, liczby obwodowych eozynofili oraz wartości wskaźnika sedymentacji erytrocytów należą do powszechnej praktyki klinicznej w długoterminowej obserwacji chorych z EGPA, w tym aktywności choroby. Chorzy z EGPA wykazują podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, korespondujące ze znamiennie podwyższonym stężeniem eotaksyny-3. Zwiększone stężenie CRP, podobnie jak IL-5, IgE oraz liczba eozynofili, wykazuje silny związek z występowaniem objawów skórnych w postaci plamicy, co łącznie wskazuje na wysoką aktywność choroby. Spośród wymienionych CRP jest markerem najbardziej powiązanym z plamicą. Wzrost stężenia surowiczego CRP jest powiązany także z zawałem mięśnia sercowego w przebiegu EGPA. Stężenie surowiczego CRP u chorych z EGPA jest także wyższe niż u chorych z ciężką astmą, co jest pomocne w diagnostyce różnicowej obydwu jednostek chorobowych. Poza tym wzrost stężenia CRP zwiastuje nawrót EGPA.

W diagnostyce zapaleń naczyń nerkowych u chorych z EGPA istotną wartość diagnostyczną zyskuje stwierdzenie znacząco podwyższonego stężenia CRP u chorych z dodatnim wynikiem badania białka CD25 rozpuszczalnego w surowicy (sCD25) i ujemnym wynikiem badania rozpuszczalnego w moczu białka CD163 (usCD163) wraz ze znacząco niższymi stężeniami kreatyniny oraz obecnością białkomoczu.

U chorych z ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (z. Churga-Strauss), podobnie jak u chorych z ziarniniakowatością

Tabela 9.11. Kryteria rokownicze u chorych z ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (z. Churga-Strauss, EGPA)

Lp.	Objawy	Punkty
1.	podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	1
2.	białkomocz	1
3.	zajęcie przewodu pokarmowego	1
4.	kardiomiopatia	1
5.	zajęcie ośrodkowego układu nerwowego	1

z zapaleniem naczyń (Wegenera) oraz u chorych z mikroskopowym zapaleniem naczyń, wysokie stężenia CRP i kreatyniny, a także wysokie poziomy uszkodzenia naczyń spowodowane zapaleniem są niezależnymi czynnikami związanymi ze śmiertelnością.

Składnik surowiczy amyloidu P

W analizie proteomicznej chorych z EGPA zidentyfikowano 4 kandydujące biomarkery pod kątem wczesnej diagnozy choroby oraz diagnostyki różnicowej EGPA i astmy. Między innymi w surowicy chorych z EGPA stężenia składnika surowiczego amyloidu P (SAP), surowiczego amyloidu A1 (*serum amyloid A1* – SAA1) oraz fibrynogenu-α (*fibrinogen-α* – FGA) są podwyższone w przeciwieństwie do ich stężenia u osób zdrowych oraz osób z ciężką astmą, natomiast stężenie białka przenoszącego estry cholesterolu (*cholesteryl ester transfer protein* – CETP) – obniżone u chorych z EGPA względem osób z ciężką astmą. Ponadto stężenia SAP, SAA1 i FGA korelują dodatnio, a stężenie CETP – ujemnie z liczbą eozynofili, które są głównymi komórkami odpowiedzialnymi za rozwój EGPA, co potwierdzają również korzystne wyniki leczenia chorych z EGPA ukierunkowanym na eozynofile przeciwciałem przeciwko interleukinie 5 (mepolizumab).

Różnice stężeń przedstawionych parametrów w ujęciu całościowym wykazują ponad 78% czułość i 100% swoistość jako biomarkery diagnostyki różnicowej z astmą.

SAP, określany również jako PTX2 – w odróżnieniu od CRP oraz pentraksyny 3 (PTX3), wpływa na regulacje wrodzonego układu odpornościowego, w tym uczestniczy w inhibicji adhezji neutrofili (pozwala granulocytom rozróżnić swoją lokalizację w krwi od lokalizacji w tkance), regulacji aktywności makrofagów (silny inhibitor różnicowania makrofagów M2) oraz w hamowaniu – za pośrednictwem receptorów dla części Fc IgG (FcγR) – różnicowania fibrocytów uczestniczących w tworzeniu zmian zwłóknieniowych.

Pentraksyna 3

PTX3 uczestniczy w różnych chorobach o podłożu immunologicznym, a głównym czynnikiem wzrostu stężenia omawianej pentraksyny jest zapalenie naczyń. Podobnie jak w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera), olbrzymiokomórkowym zapaleniu naczyń i zapaleniu tętnic Takayashu, w zespole Churga-Strauss stężenie PTX3 jest podwyższone

w zmienionym zapalnie śródbłonku drobnych naczyń krwionośnych. W przeciwieństwie do pentraksyn krótkich, takich jak CRP oraz składnik surowiczego amyloidu P, które powstają w wyniku scentralizowanej syntezy w wątrobie, PTX3 powstaje głównie w miejscach zapalenia.

Masowe uwalnianie PTX3 zachodzi w neutrofilach po ich aktywacji. Uwolniona PTX3, podobnie jak mieloperoksydaza oraz proteinaza-3, jest deponowana w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych i ulega ekspresji w obrębie apoptotycznej powierzchni tych granulocytów. Natomiast komórki śródbłonka lub makrofagi podtrzymują czasową produkcję PTX3. W przestrzeni zewnątrzkomórkowej PTX3 opsonizuje antygeny, własne i obce, a także warunkuje strukturalną i funkcjonalną sprawność macierzy zewnątrzkomórkowej. Ponadto PTX3 jest zaangażowana w regulację odpowiedzi krzyżowej między elementami odporności wewnątrznaczyniowej, takimi jak neutrofile, komórki apoptotyczne, płytki krwi, komórki śródbłonka oraz komórki prezentujące antygen. PTX3 jako czynnik wchodzący w skład układu przeciwdrobnoustrojowego zlokalizowanego w zewnątrzkomórkowych pułapkach neutrofili (NET), w których skład wchodzą także mieloperoksydaza oraz proteinaza-3, może sprzyjać rozwojowi związanej z NET immunozakrzepicy, a także brać udział w przenoszeniu cytoplazmatycznych antygenów neutrofili do szpikowych komórek dendrytycznych, co sprzyja indukcji ANCA związanych z autoimmunizacją; przeciwciała anty-PTX3 reprezentujące atypowe ANCA mogą wykazywać korelację z aktywnością AAV.

Generalnie omawiane stężenie PTX3 w krwi obwodowej u chorych z AAV jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i koreluje z aktywnością choroby; ponieważ stężenie to wzrasta w ostrym stanie zapalnym, jest wyższe u chorych z niedawnym początkiem choroby. Natomiast nie koreluje z czasem trwania choroby oraz rozległością uszkodzeń. Ponadto stężenie PTX3 koreluje dodatnio z aktywnością innych reagentów ostrej fazy, takich jak CRP i wskaźnik sedymentacji erytrocytów.

PTX3 odzwierciedla stan zapalny małych naczyń, który jest głównym czynnikiem wzrostu stężenia omawianej pentraksyny. Możliwe zatem, że proces zapalny ograniczony do pojedynczego narządu lub tkanki i nieobejmujący łożyska naczyniowego może stanowić niewystarczający bodziec do podwyższenia stężenia PTX3 w krwi obwodowej, co może stanowić przyczynę stosunkowo niskiego stężenia PTX3 w surowicy u części chorych z AAV. Poza tym względny niedobór wzrostu stężenia pentraksyny odzwierciedla rolę PTX3 jako sygnału generowanego przez tkankę; prawdopodobnie preferencyjnym miejscem generowania PTX3 jest maź stawowa.

U chorych z zapaleniem naczyń PTX3 wykazuje zaangażowanie w wielu różnych patomechanizmach. W ujęciu diagnostycznym omawiana pentraksyna może być pomocna w identyfikacji zapaleń naczyń na podłożu autoimmunologicznym.

Pentraksyny, głównie SAP, ale również CRP i PTX3, mogą być zaangażowane w patogenezę ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (z. Churga-Strauss).

Z kolei autoprzeciwciała anty-PTX3 są obiecującym biomarkerem zapalenia małych naczyń związanego z przeciwciałami ANCA, szczególnie u chorych z EGPA.

Autoprzeciwciała przeciwko pentraksynom w zapaleniu małych naczyń związanym z przeciwciałami ANCA

Odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy tkanek wrodzony układ immunologiczny, składający się z ramienia komórkowego, obejmującego głównie komórki szpikowe oraz wrodzone komórki limfoidalne oraz ramienia humoralnego, w którego skład wchodzą rozpuszczalne receptory odporności wrodzonej, określane mianem rozpuszczalnych cząsteczek rozpoznawania wzorców (sPRM), bierze udział w wykrywaniu „sygnałów zagrożenia", które mogą pochodzić od: 1) „nie-ja", czyli głównie drobnoustrojów, których rozpoznawane motywy nazywane są wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMP); 2) „ja" – jako zmodyfikowane lub zmienione własne, głównie umierające komórki oraz wyrażone przez te komórki lub tkanki cząsteczki uwolnione w środowisku zewnątrzkomórkowym, czyli wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP). Wymienione sygnały, wykrywane przez receptory rozpoznawania wzorców, mają podstawowe znaczenie w procesach tolerancji wobec siebie lub ochronie przed „nie-ja".

Rozpuszczalne receptory pełnią funkcję pomostowego łączenia z nimi PAMP i DAMP. Złamanie tolerancji na sPRM, zwłaszcza w odniesieniu do autoprzeciwciał ukierunkowanych na członków rodziny pentraksyn, w tym anty-CRP, anty-SAP i anty-PTX3, ma miejsce w niektórych chorobach autoimmunologicznych, szczególnie w toczniu rumieniowatym układowym, a także w zapaleniach naczyń związanych z ANCA.

Anty-CRP. E grupie AAV przeciwciała anty-CRP występują częściej niż u osób zdrowych, jednak różnica nie jest znamienna.

Anty-SAP. W przeciwieństwie do grupy osób zdrowych, u których przeciwciała anty-SAP występują z częstością 3,2%, anty-SAP są stwierdzane u 17,5% chorych z AAV; poza tym w omawianym porównaniu u chorych z AAV miana wymienionych przeciwciał są wyższe. W części przypadków chorzy anty-SAP-dodatni są negatywni pod względem ANCA; w tej grupie anty-SAP mogą być markerem diagnostycznym.

Anty-PTX3. W surowicy 40% chorych z AAV występują autoprzeciwciała anty-PTX3. Spośród wymienionych chorych około 50% charakteryzuje się ujemnym wynikiem MPO i PR3 ANCA. Ponadto pośrednia immunofluorescencja na utrwalonych neutrofilach ujawnia specyficzny cytoplazmatyczny wzór fluorescencji anty-PTX3, odmienny od wzoru cytoplazmatycznego (c-ANCA), okołojądrowego (p-ANCA) i atypowego (a-ANCA). W porównaniu z AAV w postaci nieaktywnej poziomy przeciwciał anty-PTX3 są wyższe u chorych z aktywnymi postaciami omawianych chorób. Częstość występowania anty-PTX3 nie wykazuje różnic pomiędzy mikroskopowym zapaleniem naczyń, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (z. Churga-Strauss), co przemawia za brakiem użyteczności omawianych przeciwciał w diagnostyce różnicowej chorób z grupy zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami ANCA. Poza tym autoprzeciwciała anty-PTX3 są ograniczone do niektórych podtypów zapalenia naczyń; nie występują u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Mimo 17% homologii aminokwasowej PTX3 z należącymi do pentraksyn krótkich CRP i SAP u chorych z AAV przeciwciała anty-CRP i anty-SAP nie są wykrywane.

Istnieje hipoteza wskazująca, że anty-PTX3 opsonizują apoptotyczne neutrofile wykazujące ekspresję PTX3 na swojej powierzchni. Wymieniony mechanizm prowadzi do faworyzowania wychwytu omawianych neutrofili przez fagocyty, co wzmacnia ich immunogenność. Interakcja ANCA z MPO i PR3 wykazującymi ekspresję również na powierzchni apoptotycznych neutrofili indukuje ich fagocytozę i w następstwie produkcję cytokin prozapalnych. Patogenność anty-PTX3 może również wynikać z uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego przez wyrażaną na nich PTX3 w miejscach nacieku leukocytoklastycznego w zapaleniu małych naczyń.

Sugeruje się, że PTX3 jest nowym antygenem ANCA, a obecność przeciwciał IgG anty-PTX3 wskazuje na ich potencjalną rolę jako biomarkera diagnostycznego AAV, również u chorych z ujemnym wynikiem MPO oraz PR3 ANCA.

ZAPALENIA MAŁYCH NACZYŃ ZWIĄZANE Z KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI

Zapalenia małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi obejmują głównie: 1) zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina); 2) zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią (Tabela 9.1).

Zapalenie naczyń IgA (plamica Henocha-Schönleina)

Zapalenie naczyń IgA (plamica Henocha-Schönleina; *IgA vasculitis [Henoch-Schönlein]* – IgAV) jest nieziarniniakowym, wielonarządowym zapaleniem naczyń na podłożu autozapalnym. Choroba histologicznie charakteryzuje się naciekaniem ścian naczyń krwionośnych, głównie tętniczek, naczyń włosowatych i żyłek przez granulocyty obojętnochłonne ze złogami kompleksów immunologicznych zawierających głównie IgA. Zmianami chorobowymi jest dotknięty śródbłonek małych naczyń krwionośnych w obrębie skóry, błony maziowej, jelit oraz nerek.

IgAV, poza chorobą Kasawaki, należy do najczęstszych typów zapalenia naczyń u dzieci i młodzieży i może stanowić podłoże rozwoju plamicowego zapalenia nerek.

Epidemiologia. Zapalenie naczyń IgA stanowi większość wszystkich zapaleń naczyń występujących u dzieci i młodzieży. Roczna zapadalność na IgAV w wieku poniżej 15 lat wynosi od 3,5 w Japonii do 26,7 w Szkocji na 100 000 osób, natomiast najwyższy wskaźnik zapadalności u dzieci w wieku od 4 do 6 lat, wynoszący 70,3 na 100 000 osób, zgłoszono w Wielkiej Brytanii. Z kolei zachorowalność u osób w wieku poniżej 15 lat wynosiła w Szwecji 17,5 (dane za lata 2004–2014), a w Francji – 18,6 na 100 000 osób (2012–2014). Generalnie IgAV jest najczęstszym samoograniczającym się zapaleniem naczyń w dzieciństwie.

IgAV u osób dorosłych występuje znacznie rzadziej niż u dzieci – od około 1,5 na milion w Hiszpanii do 15 na milion w Finlandii. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Średni wiek w tej grupie chorych wynosi 50 lat.

Zróżnicowana w skali świata częstość występowania IgAV i zapalenia nerek może wynikać

z nakładania się czynników genetycznych i środowiskowych. W części przypadków IgAV może również współwystępować z rodzinną gorączką śródziemnomorską.

Podłoże genetyczne. Za rolą czynników genetycznych w rozwoju IgAV przemawiają: 1) zróżnicowane występowanie choroby w różnych grupach etnicznych; 2) tendencja do występowania rodzinnego; 3) wyniki badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS).

Głównym *locus* podatności na IgAV jest region HLA klasy II. W odróżnieniu od innych chorób autoimmunologicznych podatność na IgAV jest związana z haplotypem *DQA1*01:01/DQB1*05:01/DRB1*01:01*. Z etiopatogenezą IgAV mogą być również związane efekty alleliczne spoza regionu HLA, wpływające na odpowiedź immunologiczną i zapalną. W tej grupie wymienia się geny: cytokin (*ILRN*2, IL18 i TGFB1*), chemokin (*MCP1*), cząsteczek adhezyjnych (*SELP*), układu renina-angiotensyna (*Agt, ACE*) oraz inne (*C1GALT1, NOS2A, eNOS, PON1* i *MEFV*).

Zmiany epigenetyczne. U chorych z plamicowym zajęciem nerek mogą odgrywać rolę zmiany aktywności i ekspresji genów niezwiązane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA. Należą do nich występujące w *loci* IL-4 wyraźnie zwiększone globalne poziomy acetylacji i metylacji histonu H3 oraz trimetylacji lizyny 4 H3 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej; które to poziomy korelują dodatnio z nasileniem choroby, co wskazuje na udział nieprawidłowych modyfikacji histonów w aktywacji patologicznych odpowiedzi immunologicznych związanych z IgAV.

Czynniki środowiskowe. Na zróżnicowany geoprzestrzenny rozkład ryzyka rozwoju IgAV mogą wpływać czynniki środowiskowe, w tym obciążenie patogenami, oraz czynniki dietetyczne. Istotnym czynnikiem środowiskowym są także warunki klimatyczne, na co wskazuje dwukrotnie wyższe występowanie IgAV jesienią i zimą, natomiast rzadziej latem.

W części przypadków rozwój IgAV następuje w odpowiedzi na ekspozycję na niektóre antygeny śluzówkowe – pokarmowe, leki, szczepionki lub owady, co może również wpływać na sezonową dystrybucję choroby. Do czynników środowiskowych są zaliczane także patogenne mikroorganizmy bakteryjne, wirusowe i pasożytnicze, zwłaszcza paciorkowce grupy A (jednak z mniejszą częstotliwością występowania podwyższonego miana antystreptolizyny O), gronkowce, wirus paragrypy i ludzki parwowirus B19, *H.pylori*, w tym seropozytywność dla *H.pylori* (eradykacja terapeutyczna *H.pylori* poprawia stan kliniczny i zmniejsza częstość nawrotów IgAV) oraz COVID-19, w tym szczepionka mRNA COVID-19. Poza powyższymi do rozwoju IgAV mogą się przyczyniać szczepionki, w tym żywe antenuowane szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce, nieaktywne szczepionki antygenowe przeciwko grypie lub wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, niektóre antybiotyki, a także blokery TNF-α stosowane w chorobach zapalnych jelit, łuszczycy lub w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Etiopatogeneza. Podstawowe mechanizmy etiopatogenetyczne IgAV są wypadkową interakcji predyspozycji genetycznych, immunoglobulin ze szczególnym uwzględnieniem IgA1, aktywowanych składowych dopełniacza, cytokin i chemokin, nieprawidłowości kolagulacji, autoprzeciwciał, a także czynników środowiskowych ze znaczącym udziałem infekcji

bakteryjnych, wirusowych lub pasożytniczych, w których wyniku u osób podatnych genetycznie dochodzi do uwarunkowanego reakcjami immunologicznymi nieprawidłowego procesu zapalnego.

W patogenezie IgAV, zwłaszcza z zajęciem nerek, istotną rolę odgrywa nieprawidłowa glikozylacja IgA1; IgA1 u większości chorych z zajęciem nerek nie zawiera reszt galaktozy, co prowadzi do niedoboru galaktozy (IgA z niedoborem galaktozy; Gd-IgA1). Gd-IgA1 może być rozpoznawana przez IgA oraz IgG jako autoantygen. W następstwie dochodzi do tworzenia polimerycznych kompleksów immunologicznych: Gd-IgA1-IgA, Gd-IgA1-IgG, a także Gd-IgA1-sCd89 (sCD89 to rozpuszczalny receptor IgA Fc). Powstałe kompleksy mogą się odkładać na śródbłonku małych naczyń krwionośnych skóry, jelit i nerek, w ostatnim przypadku z uszkodzeniem kłębuszków nerkowych. Kompleksy IgA mogą aktywować granulocyty obojętnochłonne poprzez IgA Fc receptor FcαRI (CD89), co indukuje migrację i aktywację granulocytów obojętnochłonnych i prowadzi do uszkodzenia tkanek u chorych z IgAV.

We wspomnianej patologii nerek wyróżnia się etapy: 1) zwiększona produkcja glikoform IgA1 z niektórymi O-glikanami z niedoborem galaktozy (GD-IgA1); 2) wytwarzanie krążących autoprzeciwciał IgG specyficznych dla Gd-IgA1; 3) wytwarzanie krążących kompleksów immunologicznych o właściwościach patogennych i zawierających Gd-IgA1; 4) odkładanie w nerkach pochodzących z krążenia kompleksów immunologicznych Gd-IgA1-IgG, co indukuje uszkodzenie kłębuszków nerkowych; kompleksy immunologiczne Gd-IgA1-IgG wraz z aktywacją dopełniacza spełniają krytyczną rolę w rozwoju plamicowego zapalenia nerek.

Objawy kliniczne. Do głównych objawów klinicznych należą wyczuwalna palpacyjnie plamica skórna, bóle stawowe lub zapalenia stawów, objawy niedokrwienne jelit (dusznica bolesna jelit) oraz zmiany nerkowe.

Plamica o charakterze plamicy nietrombocytopenicznej lub wybroczyn o przeważającym nasileniu na kończynach dolnych jest objawem najczęstszym i najbardziej charakterystycznym, obejmującym 95–100% chorych. Plamica występuje u wszystkich chorych i jest obowiązkowym kryterium diagnostycznym wszystkich klasyfikacji: Europejskiej Ligi Przeciwko Reumatyzmowi (European League Against Rheumatism – EULAR), Międzynarodowej Organizacji Badań nad Reumatologią Dziecięcą (Pediatric Rheumatology International Trials Organization – PRINTO) oraz Europejskiego Towarzystwa Reumatologii Dziecięcej (Pedietric Rheumatology European Society – PRES). Według wymienionych klasyfikacji do rozpoznania IgAV jest niezbędne stwierdzenia jednego z czterech kryteriów: 1) bólu brzucha; 2) właściwego obrazu histopatologicznego (IgA); 3) zapalenia lub bólów stawów; 4) zajęcia nerek.

Zmiany plamicze mogą być również rozmieszczone nietypowo – w okolicach głowy i szyi, na kończynach górnych z oszczędzeniem kończyn dolnych, mogą też wykazywać charakter rozsiany. W rzadkich przypadkach zmiany skórne mogą mieć charakter pęcherzy lub pęcherzy z treścią krwistą.

Do kolejnych objawów klinicznych należą zapalenia i bóle stawów (występują ogólnie u 70–90% chorych z IgAV), które występują częściej u osób dorosłych niż u dzieci.

Jakkolwiek IgAV jest generalnie zaliczana do chorób samoograniczających się, możliwe jest jednak występowanie dalszych objawów – ostrych lub przewlekłych. U około 50% dzieci dochodzi do rozwoju zmian w układzie pokarmowym, w którego obrębie do najczęściej zajętych należą dwunastnica (druga połowa) i jelito cienkie, w rzadkich przypadkach żołądek i okrężnica. Objawy w przewodzie pokarmowym występują w następstwie krwotoków podśluzówkowych oraz gromadzenia się płynu w ścianie jelita, do czego dochodzi w następstwie zapalenia naczyń i krwotoku włośniczkowego. Zajęcie przewodu pokarmowego skutkuje bólem brzucha o charakterze kolki (występuje u 85% chorych), wymiotami (40%), utajonym krwawieniem z przewodu pokarmowego (66%), masywnym krwawieniem do dolnego odcinka przewodu pokarmowego (20%) oraz biegunką (20%). W rzadkich przypadkach objawy żołądkowo-jelitowe są pierwszą manifestacją IgAV.

U około 10–20% chorych z zajęciem układu pokarmowego występują powikłania, takie jak krwawienia, wgłobienia oraz perforacja jelit. Spośród wymienionych do najczęstszych powikłań chirurgicznych w dzieciństwie należą wgłobienia występujące u około 5% chorych. W przeciwieństwie do dzieci u osób dorosłych dolegliwości brzuszne występują rzadziej, jednak ogólny obraz chorobowy jest cięższy, a główne powikłanie zagrażające życiu stanowi perforacja przewodu pokarmowego. U osób dorosłych również częściej występują ciężkie krwawienia z przewodu pokarmowego.

Plamicowe zapalenie nerek stanowi 1–2% wszystkich przypadków przewlekłych chorób nerek i występuje u 20–60% dzieci z IgAV, u których zwykle wykazuje charakter łagodny, najczęściej objawiający się patologicznymi zmianami w moczu. Spośród wymienionych chorych u 1–15% rozwija się przewlekła niewydolność nerek, rozpoznawana przeważnie w okresie 6 miesięcy od zachorowania.

Do rzadkich opisanych manifestacji IgAV należy krwotok płucny, kończący się z reguły zejściem, obustronna przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (*anterior ischaemic optic neuropathy* – AION), a także obrzęk twarzy.

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Badania Chorób Nerek u Dzieci (International Study of Kidney Disease – ISKDC) chorych z plamiczym zapaleniem nerek podzielono na sześć grup klinicznych: 1) prawidłowe wyniki badania moczu; 2) izolowany krwiomocz lub białkomocz; 3) białkomocz z krwiomoczem; 4) ostre zapalenie nerek; 5) zespół nerczycowy; 6) ostre zapalenie nerek z białkomoczem > 50 mg/kg/d. Przedstawiony podział zmodyfikowano według bardziej czułej klasyfikacji półilościowej (*semiquantitative classification* – SQC), służącej ocenie zmian nerkowych, wskaźników aktywności i przewlekłości zmian cewkowo-śródmiąższowych; na tej podstawie wyodrębiono trzy grupy: grupa A – bez objawów choroby nerek; grupa B – niewielkie nieprawidłowości w oddawaniu moczu; grupa C – czynna choroba nerek. Do najczęstszych rozpoznań klinicznych należy zespół nerczycowy, następnie białkomocz z krwiomoczem. U chorych z ciężkimi objawami patologicznymi nerek dochodzi do łącznego odkładania się w kłębuszkach nerkowych immunoglobulin A, G i M.

Zajęcie nerek jest najważniejszym powikłaniem przewlekłym oraz główną przyczyną śmiertelności u chorych z IgAV.

Białko C-reaktywne

U chorych pediatrycznych z IgAV, w odniesieniu do osób zdrowych, liczby krwinek białych, szybkość sedymentacji krwinek czerwonych (OB), stężenia białka C-reaktywnego, IL-6, immunoglobulin IgA i IgM, a także surowiczego amyloidu A (SAA) są istotnie podwyższone; leukocytoza (> 15 000) występuje u 24% chorych, przyspieszone opadanie erytrocytów u 48%, a podwyższone stężenie CRP u 98% chorych. CRP w tej grupie chorych nie wykazuje jednak cech swoistego predyktora dla klinicznych klasyfikacji IgAV; stężenia CRP nie są zróżnicowane w odniesieniu do cech klinicznych, w tym ciężkości przebiegu choroby. Natomiast wartości stężenia CRP wraz z liczbami leukocytów, neutrofili, monocytów oraz wartościami wskaźnika wyrażającego stosunek neutrofili do limfocytów są przydatne w przewidywaniu zajęcia narządów wewnętrznych w ostrej fazie plamicy Henocha-Schönleina. Poza tym w grupie dzieci z plamiczym zapaleniem nerek występuje podwyższone stężenie wysokowrażliwego białka C-reaktywnego (hsCRP) w surowicy, które wraz z zaburzoną proporcją komórek CD19+ do CD23+ oraz zaburzonym stosunkiem mikroalbuminy do kreatyniny (UMA/Cr) w moczu, a także znacząco podwyższonymi poziomami D-dimerów, wskazują na ciężkie kłębuszkowe odkładanie fibrynogenu. Z kolei stopień kłębuszkowych depozytów fibrynogenu jest dodatnio skorelowany ze stopniem kłębuszkowego IgA, co wskazuje na zaburzoną funkcję immunologiczną, reakcje zapalne, nadkrzepliwość oraz uszkodzenie kłębuszków nerkowych u wymienionych chorych.

W ostrej fazie IgAV u dzieci podwyższone stężenie CRP koreluje znamiennie dodatnio z aktywnością katalazy (*activities of catalase* – CAT) – enzymu z grupy oksydoreduktaz, katalizującego proces rozkładu nadtlenku wodoru do wody i tlenu. Z kolei CAT koreluje znamiennie dodatnio z malonylodialdehydem (*malonylodialdehyde* – MDA) – produktem peroksydacji lipidów. Podwyższony stres oksydacyjny oraz peroksydacja lipidów mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie zapalenia naczyń w przebiegu IgAV.

Z kolei u chorych dorosłych stężenie CRP dobrze koreluje ze stężeniami prokalcytoniny i jest podwyższone oraz istotnie związane z zajęciem przewodu pokarmowego, zwłaszcza z krwawieniem. Poza CRP do grupy markerów serologicznych korelujących z zajęciem przewodu pokarmowego należą podwyższone liczby krwinek białych, podwyższone wartości D-dimerów (D-D), a także podwyższony udział odsetkowy granulocytów obojętnochłonnych. Z kolei związek z zajęciem nerek wykazują, poza podwyższonym stężeniem CRP, spadek stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL) oraz podwyższone wartości D-dimerów.

Opisano także podwyższenia stężenia CRP wraz z podwyższoną szybkością sedymentacji erytrocytów (OB) u 46-letniego mężczyzny z obustronną przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego jako pierwszą manifestacją kliniczną IgAV oraz u chorych z zapaleniem naczyń IgA po otrzymaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki COVID-19 mRNA.

Stężenie CRP ulega znaczącemu obniżeniu w efekcie leczenia IgAV rituximabem.

Pentraksyna 3

W przeciwieństwie do grupy kontrolnej stężenia PTX3 w surowicy przed leczeniem są istotnie wyższe u chorych z HSPN i IgAV, z kolei w porównaniu z IgAV – wyższe u dzieci

z HSPN. Po leczeniu stężenia PTX3 u dzieci w IgAV normalizują się.

U dzieci z HSPN stężenie PTX3 w surowicy wykazuje znamiennie dodatnie korelacje z CRP, mikroalbuminą w moczu oraz ilością białka w 24-godzinnej zbiórce moczu.

Powyższe wskazuje, że PTX3 odgrywa istotną rolę w wieloukładowym zapaleniu naczyń u chorych z IgAV i może być zaangażowane w rozwój HSPN. PTX3 jest bowiem wyrażana i uwalniana przez ludzkie komórki nabłonka proksymalnego kanalików nerkowych, a jej produkcja jest zwiększona w stanach zapalnych. Miejscowa ekspresja PTX3 może uczestniczyć w mechanizmach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz reakcjach zapalnych w nerkach. Fakt, że komórki mezangialne mogą zarówno wytwarzać, jak i być celem dla PTX3, wskazuje na potencjalną rolę omawianej pentraksyny w modulowaniu uszkodzeń kłębuszków i kanalików nerkowych w kłębuszkowym zapaleniu nerek IgA. Wysokie stężenie PTX3, jako czynnika ostrej fazy szybko wytwarzanego w miejscach aktywnego zapalenia małych naczyń – wraz z odkładaniem się IgM w biopsjach skóry, aktywnością metaloproteinazy macierzy 9 (MMP-9), szerokością dystrybucji krwinek czerwonych, aktywnością białka alfa-aktyna mięśni gładkich oraz aktywnością kinazy tyrozynowo-białkowej Met (c-Met) – może zatem znaleźć zastosowanie jako wczesny biomarker serologiczny do przewidywania HSPN u chorych z IgAV, ze względu na zapalenie naczyń byłby to marker skuteczniejszy niż CRP.

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią jest układowym zapaleniem małych naczyń, stanowiącym odrębną jednostkę kliniczną w podgrupie chorych z pokrzywkowym zapaleniem naczyń (*urticarial vasculitis* – UV), które z kolei jest rzadkim typem leukocytoklastycznego zapalenia naczyń.

Na podstawie poziomów składowych dopełniacza pokrzywkowe zapalenie naczyń dzieli się na pokrzywkowe zapalenie naczyń z normokomplementemią (*normocomplementemic urticarial vasculitis* – NUV) oraz pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (*hypocomplementemic urticarial vasculitis* – HUV); (*anti-C1q vasculitis*); (Tabela 9.12). W grupie z obniżonym poziomem składowych komplementu wyróżnia się dodatkowo zespół hipokomplementemicznego pokrzywkowego zapalenia naczyń (*hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome* – HUVS), zwany również zespołem McDuffie (*McDuffie syndrome*), do

Tabela 9.12. Podział pokrzywkowego zapalenia naczyń

Pokrzywkowe zapalenie naczyń	
Grupy	**Jednostki chorobowe**
normokomplementemiczne	pokrzywkowe zapalenie naczyń z normokomplementemią
hipokomplementemiczne	pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią
	zespół hipokomplementemicznego pokrzywkowego zapalenia naczyń (zespół McDuffie)

Tabela 9.13. Kryteria diagnostyczne zespołu hipokomplementemicznego pokrzywkowego zapalenia naczyń (HUVS)

Kryteria diagnostyczne	
duże	przewlekłe wykwity pokrzywkowe
	hipokomplementemia
małe	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
	ból brzucha
	kłębuszkowe zapalenie nerek
	bóle/zapalenie stawów
	narząd wzroku: zapalenie błony naczyniowej oka, nadtwardówki, spojówek
	dodatnie przeciwciała anty-C1q

którego rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie dwóch kryteriów dużych (hipokomplementemii i przewlekłych zmian pokrzywkowych) oraz dwóch kryteriów małych, w tym obecności przeciwciał anty-C1q (Tabela 9.13).

HUVS jest rzadkim zaburzeniem nadwrażliwości typu III, którego cechą jest pokrzywkowe zapalenie naczyń oraz przewlekła hipokomplementemia. Omawiany zespół jest związany z zajęciem wielu narządów, w tym stawów, układu oddechowego, narządu wzroku, nerek lub innych. W związku z tym, że pokrzywkowe zapalenie naczyń obserwuje się u 7–8% chorych ze SLE, a u około 50% chorych z HUVS zostaje rozpoznawany toczeń rumieniowaty układowy, niektórzy autorzy uważają, że HUVS jest rzadkim podtypem SLE; nakładanie się SLE i HUVS zwiastuje złe rokowanie.

Podstawę różnicowania przypadków NUV i HUV/HUVS stanowi analiza poziomów składowych dopełniacza w surowicy. Około 80% chorych z UV wykazuje postać NUV, natomiast HUV/HUVS dotyczy około 9–21% chorych z UV. Chorzy z NUV oraz HUV/HUVS wykazują ponadto zróżnicowany profil histopatologiczno-kliniczny (Tabela 9.14). Według części opinii HUV reprezentuje podzbiór SLE ze wspólnymi cechami klinicznymi, laboratoryjnymi oraz immunologicznymi.

U chorych z HUV/HUVS wskaźnik przeżycia 1–10 lat wynosi powyżej 80%. Przypadki zgonów są z kolei przeważnie związane z chorobą podstawową, w tym z nowotworem złośliwym.

Epidemiologia. HUV jest chorobą rzadką i dokładna częstość jej występowania nie jest znana.

Według dostępnego pojedynczego badania pochodzącego ze Szwecji roczny wskaźnik zachorowalności wynosi 0,7 na milion osób. Częstość występowania punktowa na dzień 31 grudnia 2015 roku wynosiła 9,5/milion. Mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat, 87,5% chorych stanowią kobiety. HUV stanowi 0,5% wszystkich zapaleń naczyń u dzieci.

Czynniki środowiskowe. HUV/HUVS może występować w przebiegu niektórych infekcji, takich jak zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C, mononukleoza

Tabela 9.14. Profil histopatologiczno-kliniczny pokrzywkowego zapalenia naczyń z hipokomplementemią i normokomplementemią

Cechy histopatologiczno-kliniczne	Pokrzywkowe zapalenie naczyń	
	Hipokomplementemiczne (HUV/HUVS)	Normokomplementemiczne (NUV)
odsetek chorych z pokrzywkowym zapaleniem naczyń	około 9–21%	około 80%
płeć	znaczna przewaga kobiet	
bąble pokrzywkowe > 24 godz.	u 90% chorych, u 54% częściowe blednięcie lub brak	
obrzęk naczynioruchowy	u 21,4%	u 44,4%
zajęcie ogólnoustrojowe	u 64,3%	u 44,4%
neutrofilowe zapalenie małych naczyń	u 42,9%	u 16,6%
biopsja	rozsiana neutrofilia w preparatach biopsyjnych wybarwionych hematoksyliną i eozyną	
bezpośredni test immunofluorescencyjny wykazujący immunoreagenty na granicy skórno-naskórkowej	wynik dodatni u 60%	wynik dodatni u 33,3%
gorączka	znaczący związek	
przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	znaczący związek	
toczeń rumieniowaty układowy (SLE)	znaczący związek; SLE i HUVS wykazują wspólne cechy kliniczne i laboratoryjne	

zakaźna, zakażenia grupą *Coxsackie A* oraz histoplazmoza płucna.

Etiopatogeneza. HUV jest chorobą wywołaną przez przeciwciała przeciwko składowej dopełniacza C1q odpowiedzialne za zmiany pokrzywkowe i zapalenie skórnych naczyń krwionośnych oraz objawy ogólnoustrojowe. Uważa się także, że promieniowanie UV wiąże się z nadwrażliwością typu III z odkładaniem się kompleksów antygen-przeciwciało oraz czynników dopełniacza w świetle naczyń. Aktywacja składowych dopełniacza skutkuje napływem neutrofili do skóry, zwiększa przepuszczalność naczyń oraz degranulację komórek tucznych z następowym uwalnianiem dalszych chemokin i cytokin.

Objawy kliniczne. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: typowe pokrzywkowe zmiany skórne (100% chorych), zapalenie stawów (88%), kłębuszkowe zapalenie nerek potwierdzone

biopsją (19%), zapalenie nadtwardówki/twardówki (19%) i nawracające bóle brzucha (13%). Do kolejnych objawów należy zapalenie żył skórnych. Mogą występować także zmiany skórne o charakterze pęcherzowym. Do ciężkich należą objawy nerkowe, a także występujące w niektórych przypadkach zmiany płucne z objawami obturacyjnymi. W bardzo rzadkich przypadkach może dochodzić do zajęcia osierdzia.

Możliwe jest także nakładanie się objawów HUV i zapalenia naczyń związanego z ANCA, a także nakładanie się HUV z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) z dodatnimi ANCA.

Do diagnostycznych wyników badań laboratoryjnych należą niski poziom wszystkich składowych dopełniacza oraz precypityna C1q w osoczu, złogi kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń widoczne w biopsjach skóry w obrębie zmian pokrzywkowych, a także możliwe złogi zawierające C1q w tętniczkach nerkowych.

Diagnostyka kliniczna HUV obejmuje: 1) dwa kryteria główne, w których skład wchodzą nawracające zmiany pokrzywkowe przez co najmniej 6 miesięcy oraz hipokomplementemia; 2) dwa kryteria mniejsze spośród grupy: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (wynik biopsji skóry), zmiany stawowe (ból lub zapalenie), zapalenie kłębuszków nerkowych, zmiany oczne (zapalenie błony naczyniowej lub zapalenie nadtwardówki), nawracający ból brzucha i obecność przeciwciał anty-C1q.

Ocena biopsji zmian skórnych stanowi złoty standard w diagnostyce histopatologicznej.

Białko C-reaktywne

U chorych z pokrzywkowym zapaleniem naczyń z hipokomplementemią stężenie CRP jest podwyższone, również jest przyspieszona sedymentacja erytrocytów, co pozwala na diagnostykę różnicową z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.

Zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią

Krioglobulinemia jest zaburzeniem, którego istotę stanowi utrzymująca się obecność w surowicy podwyższonych stężeń nieprawidłowych immunoglobulin, określanych jako krioglobuliny. Krioglobuliny są immunoglobulinami, których stabilność jest związana z temperaturą; ulegają odwracalnej precypitacji *in vitro* w temperaturze poniżej 37°C – krioprecypitacja surowicy w temperaturze 4°C w czasie od 3 do 7 dni – i ponownie rozpuszczają się po podgrzaniu do wymienionej temperatury; to powoduje, że zmiany chorobowe nasilają się w warunkach ekspozycji na zimno.

Na podstawie składu surowiczych krioglobulin, które dzielą się na trzy klasy (typy), krioglobulinemię dzieli się na typy: I, II i III (Tabela 9.15). Zapalenie naczyń w krioglobulinemii typu I występuje najrzadziej, natomiast najczęściej występuje krioglobulinemia mieszana (*mixed cryoglobulinemia* – MC), czyli typ III.

Z kolei w klasyfikacji klinicznej rozpoznaje się krioglobulinemię: 1) idiopatyczną – bez skojarzenia z określoną jednostką chorobową; 2) wtórną – skojarzoną z określona jednostką chorobową. W uściśleniu klasyfikacji klinicznej wyróżnia się krioglobulinemię: 1) samoistną; 2) wtórną – do chorób limfoproliferacyjnych; chorób tkanki łącznej; chorób wątroby i innych.

Obecność krioglobulin w krążeniu może wywołać krioglobuliniczne zapalenie naczyń (*cryoglobulinemic vasculitis* – CV). Jest to układowe zapalenie naczyń, w którym pośredniczą

Tabela 9.15. Podział krioglobulinemii

Krioglobulinemia			
Typ krioglobulinemii	**Częstość występowania (% krioglobuli nemii)**	**Występujące immunoglobuliny**	**Choroby współistniejące**
Typ I: prosta krioglobulinemia monoklonalna	20	wyłącznie immunoglobuliny monoklonalne: IgM, IgG – rzadziej, IgA, łańcuchy lekkie, bez aktywności czynnika reumatoidalnego	makroglobulinemia Waldenströma, przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak B-komórkowy, szpiczak
Typ II: mieszana krioglobulinemia monoklonalno-poliklonalna	25	immunoglobuliny monoklonalne związane z domeną stałą poliklonalnych łańcuchów ciężkich immunoglobulin: IgM, IgG – rzadziej, IgA – rzadziej, aktywność monoklonalnego czynnika reumatoidalnego	choroby autoimmunologiczne, choroby limfoproliferacyjne, wirus zapalenia wątroby typu C
Typ III: mieszana krioglobulinemia poliklonalna	55	wyłącznie immunoglobuliny poliklonalne – jedna lub kilka klas (IgM przeciwko poliklonalnej IgG), aktywność poliklonalnego czynnika reumatoidalnego	choroby autoimmunologiczne, zakażenia: wirus zapalenia wątroby typu C, wirus zapalenia wątroby typu B, wirus Epsteina-Barr, cytomegalovirus

kompleksy immunologiczne obejmujące małe i średnie naczynia. CV plasuje się na skrzyżowaniu chorób autoimmunologicznych i limfoproliferacyjnych.

Epidemiologia. Szacunkowa częstość występowania krioglobulinemii mieszanej, związanej z HCV, wynosi 1 na 100 000 osób. Choroba ujawnia się średnio w wieku od 42 do 52 lat. Częściej chorują kobiety – stosunek do mężczyzn wynosi 3:1.

Podłoże genetyczne. Rozważane są mutacje i polimorfizmy genu gospodarza: 1) mutacja genu *RB* kodującego białko RB zaangażowane w hamowanie cyklu komórek B – zmniejszenie ekspresji białka prowadzi do wzrostu liczby zmutowanych komórek oraz onkogenezy; 2) translokacja chromosomowa [-t(14;18)] i w następstwie zwiększona częstość występowania rearanżacji Bcl-2, co jest związane z antyapoptotyczną funkcją Bcl-2 oraz hamowaniem apoptozy

limfocytów B; 3) polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w obszarze promotora genu *TNFSF138* kodującego czynnik aktywujący komórki B (BAFF), który jest zaangażowany w rozwój i przeżycie komórek B indukowanych HCV.

Czynniki środowiskowe. Krioglobulinemia jest związana z różnymi chorobami infekcyjnymi, autoimmunologicznymi oraz nowotworami złośliwymi. Opisywano także nawroty krioglobulinemicznego zapalenia naczyń wraz z nowo rozpoznanym zapaleniem nerek o ciężkim przebiegu po szczepieniu mRNA COVID-19.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza krioglobulinemi nie jest w pełni wyjaśniona. Rolę patogenetyczną w zapaleniu naczyń związanym z krioglobulinemią mogą odgrywać czynniki środowiskowe lub wirusowe wraz z ich interakcją z genomem gospodarza.

Podstawę zapalenia naczyń w krioglobulinemii typu I stanowi monoklonalna krioglobulina związana głównie z makroglobulinemią Waldenströma, przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak B-komórkowy lub szpiczak.

Natomiast w zapaleniu naczyń w typach częściej występujących, takich jak typ II lub krioglobulinemia mieszana (typ III), na rozwój choroby autoimmunologicznej wpływa czynnik zakaźny. Obydwa typy (II i III) w 80% do 90% występują wtórnie do zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Z kolei u 40–60% chorych z HCV współwystępuje CV, w większości przypadków o przebiegu bezobjawowym, natomiast od 1% do 5% przypadków obejmuje małe i średnie naczynia różnych tkanek oraz narządów. Czynnikami ryzyka wymienionej postaci choroby są płeć żeńska, zaawansowany wiek, nadużywanie alkoholu oraz dłuższy czas infekcji HCV, a także rozległe zwłóknienie wątroby.

Podstawę zapalenia naczyń stanowi krioglobulina, w której skład wchodzi poliklonalna IgG skierowana przeciwko antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu C oraz przeciwciało monoklonalnej IgM o aktywności czynnika reumatoidalnego. Do głównych czynników sprawczych zapaleń naczyń w krioglobulinemii typu II i III należy HCV. Krioglobuliny są wytwarzane przez komórki układu immunologicznego nadmiernie pobudzone przez HCV, który może zostać zintegrowany z genomem gospodarza.

Interakcja między białkiem E2 otoczki HCV a receptorem CD 81 naiwnych limfocytów B może zwiększać rearanżację genu *VDJ* w limfocytach B reagujących na antygen, co ułatwia inokulację wirusa. Jakkolwiek HCV – jako jednoniciowy wirus RNA – nie może integrować się z DNA komórek organizmu człowieka, to jednak – na drodze mimikry molekularnej – wirusowe białko E2, antygenowo podobne do ludzkich immunoglobulin, stymuluje przeciwciała anty-IgG. Z kolei wymienione przeciwciała stymulują kaskadę dopełniacza w celu tworzenia kompleksów. W następstwie dochodzi do aktywacji różnych protoonkogenów – takich jak antyapoptotyczny Bcl-2 – powodujących wydłużenie czasu przeżycia limfocytów B odpowiedzialnych za wytwarzanie autoprzeciwciał oraz kompleksów immunologicznych, jak również mieszanych krioglobulin. Zapalenie naczyń wiązane z krioglobulinemią stanowi jedną z głównych, poza zapaleniem naczyń niekrioglobulinemicznych, prezentację pozawątrobowych objawów HCV.

Na rozpuszczalność krioglobulin wpływa częściowo struktura ciężkich i lekkich łańcuchów immunoglobulin. Szybkość usuwania z krążenia agregatów krioglobulin oraz kompleksów

immunologicznych zależy od proporcji przeciwciał do antygenu. Wytrącone immunoglobuliny powodują uszkodzenie narządów, do którego dochodzi dwoma głównymi szlakami: 1) szlakiem naczyniowym – jest to zespół nadlepkości, występujący głównie w krioglobulinemii typu I, do którego mogą prowadzić kompleksy krioprotein odkładane w naczyniach i tkankach, co leży u podłoża zapalenia kłębuszków nerkowych oraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skóry; 2) mechanizmami immunologicznymi – głównie zapalenie naczyń, występujące w krioglobulinemii mieszanej. Z kolei następstwem odkładanych w naczyniach krioprecypitatów jest rozwój niedrożności małych tętniczek, a także zakrzepica. Zatykanie naczyń i zakrzepica w kłębuszkach nerkowych prowadzą do niedokrwienia nerek, a w obrębie kończyn – do niedokrwienia i martwicy.

Procesy patogenetyczne w krioglobulinemii mieszanej wpływają także na hamowanie limfocytów T immunoregulacyjnych (Treg) CD4+CD25+, z obniżeniem ich roli w kontroli i zapobieganiu autoimmunizacji, co sugeruje rolę niedoboru komórek Treg w krioglobulinemicznym zapaleniu naczyń związanym z HCV.

Objawy kliniczne. Ponieważ mechanizmy patologiczne obejmują naczynia krwionośne, krioglobulinemiczne zapalenie naczyń wykazuje kliniczną prezentację wielosystemową.

Objawy krioglobulinemii typu I są często związane z niedrożnością naczyń; do głównych należą występujący w części przypadków objaw Raynauda, sinica skóry kończyn, zakrzepica tętnic obwodowych, owrzodzenia, a także zmiany w narządzie wzroku, najczęściej jako wylewy do siatkówki.

Natomiast indukowane przez HCV krioglobulinemiczne zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią mieszaną wykazuje cechy zapalenia naczyń, w którym pośredniczą kompleksy immunologiczne zawierające krioglobulinę. W początkowym okresie choroby zapalenie dotyczy przede wszystkim małych i średnich naczyń obszaru ogólnoustrojowego. Objawy kliniczne są bardziej rozległe oraz wykazują większą progresję. Do głównych należą zmiany skórne, ból i zapalenie stawów oraz dysfunkcja narządów wewnętrznych.

Najczęstszym wyrazem krioglobulinemicznego zapalenia naczyń jest wysypka skórna, głównie w postaci wyczuwalnej plamicy, rzadziej w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Zmiany skórne są zlokalizowane przeważnie w obrębie kończyn dolnych oraz dolnych partii tułowia, rzadziej dotyczą kończyn górnych. Wysypka plamicza może przybierać charakter zlewny lub ustępować z pozostawieniem przejściowych przebarwień. Do objawów występujących rzadziej w omawianej postaci CV należą: objaw Raynauda, sinica obwodowa lub sinica siateczkowata typu *livedo reticularis*, a w postaciach o ciężkim przebiegu mogą występować owrzodzenia kończyn dolnych z przewagą w okolicy kostek, a także z możliwością wtórnej infekcji i zgorzeli.

W zapaleniu naczyń związanym z krioglobulinemią obraz biopsji skóry wykazuje leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Jakkolwiek wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem hepatotropowym, to jednak jest przyczyną różnych zaburzeń ogólnoustrojowych, w tym chorób autoimmunologicznych, zaburzeń limfoproliferacyjnych, stawowych oraz szerokiego spektrum objawów neurologicznych. W układzie nerwowym częściej zajęte są włókna czuciowe obwodowego układu nerwowego, co skutkuje objawami mrowienia,

parestezjami oraz nasilającym się w porze nocnej drętwieniem kończyn dolnych. Rzadziej dochodzi do zajęcia układu nerwowego ośrodkowego, objawiającego się jako zapalenie naczyń mózgowych, udar niedokrwienny, przemijający atak niedokrwienny (*transient ischemic attack* – TIA) lub upośledzenie funkcji poznawczych, a także jako zaburzenia neuropsychiatryczne.

Do kolejnych zajętych narządów pozaskórnych mogą należeć generalnie źle rokujące zmiany nerkowe – głównie typu zapalenia kłębuszków nerkowych – u chorych z ujemnym mianem HCV po wyleczeniu zapalenia wirusowego wątroby (utajone zakażenie HCV), zmiany nerkowe mogą być również wywoływane przez utrzymujący się w nerkach antygen HCV. Inne zmiany dotyczą układów oddechowego, pokarmowego, a także wydzielania wewnętrznego – głównie zaburzenia tarczycowe oraz cukrzycowe; chorzy z cukrzycą typu 2 związaną z krioglobulinemią i zakażeniem HCV wykazują fenotyp cukrzycowy, a także częściej są nosicielami autoprzeciwciał narządowo nieswoistych.

Przebieg i rokowanie zapalenia naczyń w zespole krioglobulinemii mieszanej są zróżnicowane i zależą od uszkodzeń krioglobulinemicznych ważnych narządów, a także od współistniejących chorób podstawowych. Ze względu na ekspansję limfocytów B z tendencją do monoklonalizacji i możliwością rozwoju chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphoma* – NHL) z limfocytów B, krioglobulinemię, zwłaszcza z obecnością zapalenia naczyń, zalicza się do chorób przednowotworowych; z krioglobulinemią w przebiegu HCV są najczęściej związane chłoniaki.

U około 14% chorych z zapaleniem naczyń związanym z krioglobulinemią występuje tzw. katastrofalne zapalenia naczyń – termin pierwotnie użyty w odniesieniu do zespołu antyfosfilipidowego (*catastrophic antiphospolipid syndrome* – CAPS). Katastrofalne zapalenie naczyń prowadzi do objawów zagrażających życiu, w tym owrzodzeń skóry, niedokrwiennej choroby serca, gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, krytycznej neuropatii oraz udaru i niedokrwienia krezki jelit.

Białko C-reaktywne

U chorych z krioglobulinemią typu I, a także typami II i III indukowanymi przez HCV, występuje podwyższone stężenie w surowicy białka C-reaktywnego oraz wysoki wskaźnik erytrosedymentacji. Występują ponadto: dodatni czynnik reumatoidalny, krioglobuliny, obniżony poziom dopełniacza, a także podwyższone poziomy prozapalnych cytokin IL-1 beta, IL-6 i TNF-α.

ZMIENNE ZAPALENIE NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Zmienne zapalenie naczyń krwionośnych (*variable vessel vasculitis* – VVV) stanowi grupę chorób obejmującą chorobę Behçeta oraz zespół Cogana (Tabela 9.1).

Choroba Behçeta

Choroba Behçeta (*Behçet's disease* – BD) jest przewlekłą, nawrotową chorobą wieloukładową charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem

naczyń krwionośnych o różnej wielkości, z możliwym ciężkim przebiegiem obarczonym wysoką śmiertelnością.

Przyczyna i patogeneza BD nie są poznane ostatecznie. Uznaje się, że inicjacja, a także przebieg choroby zależą od czynników genetycznych, zakaźnych oraz immunologicznych.

Epidemiologia. Pierwszy opis choroby pochodzi od Hipokratesa z Kos (460–377 p.n.e.) i dotyczy endemicznej choroby z Azji Mniejszej, charakteryzującej się „przewlekłymi zapaleniami spojówek ocznych", „owrzodzeniami aftowymi" oraz „obrzękami narządów płciowych". Natomiast współczesny opis wprowadził w 1937 roku turecki profesor dermatolog Hulusi Behçet.

Choroba Behçeta ma zasięg ogólnoświatowy, jednak z najwyższym rozpowszechnieniem w populacjach wschodniej części basenu Morza Śródziemnego, Bliskiego Wschodu oraz Azji Wschodniej – wzdłuż starożytnego jedwabnego szlaku między Europą a Chinami. Odnotowane roczne wskaźniki zapadalności w odniesieniu do 100 000 osób wynoszą: w Korei Południowej – 3,9, Taiwanie – 2,4, Szwecji 0,2 i Polsce – 0,05. U mężczyzn BD występuje częściej i zmiany mają cięższy przebieg kliniczny, z zajęciem ogólnoustrojowym. W części przypadków BD może współwystępować z rodzinną gorączką śródziemnomorską.

Podłoże genetyczne. W złożonej patogenezie choroby Behçeta podatność genetyczna odgrywa rolę kluczową. Za podłożem genetycznym choroby Behçeta przemawia jej geograficzne rozmieszczenie, a także bliski związek z genem ludzkiego antygenu leukocytarnego B51 (*HLA-B51*) lub *HLA-B5*. *HLA-B51* jest głównym *locus* genu podatności na BD. Nieprawidłowe fałdowanie HLA-B51 wywołuje stres reticulum endoplazmatycznego, co prowadzi do aktywacji szlaku IL-12/IL-23. Jakkolwiek HLA-B51 jest najbardziej spójnym markerem genetycznym BD, jego powiązanie z zaburzeniami chorobowymi wynosi tylko 20%, a cały genom wykazuje powiązania z 16 różnymi *loci*.

Wyniki badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) wskazują, że – poza *HLA-51* – znaczące powiązania z chorobą Behçeta w różnych grupach etnicznych wykazują także geny *ERAP1*, *IL-10*, *IL23R-IL12RB2*, *STAT4*, *GIMAP2/GIMAP4*, *CCR1*, *UBAC2, KIAA1529*, *CPVL*, *LOC1000129342* i warianty *IL12A* rs17810546 na chromosomie 3.

Spośród polimorfizmów pojedynczego nukleotydu *allel* ryzyka choroby Behçeta w rs2061634 powoduje przestawienie seryny na cysteinę w pozycji aminokwasu 995 (S995C) w białku KIAA1529. Regulacja w górę ekspresji *STAT4* stymuluje produkcję cytokin zapalnych, w tym IL-17. Claster *GIMAP*, jako *locus* podatności na BD, jest zaangażowany w przeżycie limfocytów T. *FUT2* stanowi połączenie między genami a środowiskiem. Z kolei *locus* genu *NAALADL2* i *locus* genu *YIPF7* wykazują specyficzne powiązania choroby Behçeta z nieswoistymi zapaleniami jelit (IBD), a powiązania BD z antygenami HLA klasy I oraz z genami *IL23R*, *ERAP1*, *IL10* i *MEF*V sugerują wspólne szlaki zapalne omawianej choroby ze spondyloartropatiami.

BD wykazuje dodatkowe powiązania z rzadkimi wariantami w genach *TLR4*, *MEFV* i *NOD2*. Choroba wykazuje także związki z genami implikującymi różne regiony, do których należą warianty alleliczne w obrębie regionu genu czynnika martwicy nowotworu, a także w obrębie regionu genu związanego z MCH klasy I oraz allele genu cząsteczki adhezji

międzykomórkowej. W 1994 roku w Leiden (Holandia) odkryto punktową mutację w genie czynnika V na chromosomie 1 (mutacja Leiden). Mutacja Leiden stanowi najczęstszą dziedziczną nieprawidłowość układu krzepnięcia i stanowi czynnik ryzyka idiopatycznej zakrzepicy żylnej – która dotyczy również choroby Behçeta – a także rozwoju okluzji naczyń ocznych.

Czynniki środowiskowe. W rozwoju choroby uczestniczą czynniki infekcyjne – bakteryjne i wirusowe. Podstawowe mechanizmy immunologiczne są wyzwalane przez antygen drobnoustrojowy pozostający pod wpływami genetycznymi, które kontrolują zachowanie leukocytów oraz szlaki krzepnięcia.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza choroby Behçeta jest nieznana. W rozwoju BD uczestniczy odporność wrodzona i adaptacyjna – z udziałem infekcji bakteryjnych i wirusowych – aktywacja neutrofili oraz nadmierna odpowiedź zapalna limfocytów, w tym limfocytów cytotoksycznych (Tc) NK u osób podatnych genetycznie. W krwi obwodowej oraz w zajętych tkankach występuje zwiększona liczba limfocytów T gammadelta, które wykazują znaczącą odpowiedź proliferacyjną na peptydy białkowe szoku cieplnego.

Objawy kliniczne. BD jest chorobą o charakterze wieloukładowym – obejmuje nawracające aftowe owrzodzenia jamy ustnej i owrzodzenia narządów moczowo-płciowych, zmiany skórne o charakterze grudkowo-krostkowym oraz podobne do rumienia guzowatego, a także zmiany ogólnoustrojowe, takie jak owrzodzenia jelit, zakrzepica tętnic i żył, tętniaki tętnicze, zapalenie błony naczyniowej oka, uszkodzenia struktur nerwowych i zapalenia stawów.

BD rozpoczyna się zwykle w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Wcześniejszy początek, poza płcią męską, jest gorszym czynnikiem rokowniczym. U kobiet przeważa zajęcie skóry, błon śluzowych oraz układu mięśniowo-szkieletowego, natomiast u mężczyzn – zmiany naczyniowe, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy kliniczne BD wykazują także pewne zróżnicowanie w zależności od lokalizacji geograficznych. Mianowicie zajęcie przewodu pokarmowego występuje częściej u chorych w Azji Wschodniej, z kolei dodatni test patergii (nadreaktywność skóry na ukłucie igłą) – częściej w rejonie Morza Śródziemnego i Azji Wschodniej, rzadziej za to w Europie Północnej.

Białko C-reaktywne

Jakkolwiek kilka biomarkerów – takich jak profil IL-2 u chorych z zapaleniem błony naczyniowej, profile cytokin typu Th1/Th17, w tym IL-2, IL-6, IL-17, IL-23 i IFN-γ, które u chorych z BD aktywują szlak sygnałowy JAK1/STAT3, a także kilka powiązań genetycznych, w tym geny kodujące HLA-B51, IL-6, IL-10, IL-1β, IL-12R/IL-23R, geny kodujące cząsteczkę adhezyjną, tlenek azotu, receptor chemokin typu 5, receptory toll-podobne, a także fukozylotransferazę 2 – może stanowić cel określenia postępów leczenia BD, to jednak białko C-reaktywne oraz test szybkości sedymentacji krwinek czerwonych są jedynymi (poza PTX3) reagentami ostrej fazy stosowanymi w rutynowej praktyce klinicznej do profilowania chorych z BD.

W odróżnieniu od prokalcytoniny stężenia CRP oraz IL-6 w surowicy chorych z aktywną chorobą Behçeta są znamiennie podwyższone. U chorych z BD stężenie CRP jest ściśle związane z prealbuminą, jako składnikiem krwi testowanym w monitorowaniu stanu odżywienia, na

który może wpływać przewlekły stan zapalny w przebiegu choroby.

Pentraksyna 3

W chorobie Behçeta PTX3 odgrywa rolę kluczową. Działając lokalnie, wytwarzana przez różne typy komórek w odpowiedzi na (IL-1β) oraz TNF-α, i modulując aktywność dopełniacza, poprzez wiązanie C1q, PTX3 rozpoznaje różnorodne patogeny, ułatwiając ich rozpoznawanie przez makrofagi i komórki dendrytyczne. Pozawątrobowa synteza PTX3 uwiarygadnia jej rolę jako wskaźnika aktywności choroby w miejscach zapalenia naczyń.

Podobnie jak w niektórych chorobach autoimmunologicznych, stężenie PTX3 w surowicy u chorych z BD jest znacząco podwyższone, wykazując swoistość i czułość podobną do CRP. U chorych z zapaleniem małych naczyń krwionośnych stężenia PTX3 korelują dodatnio z aktywnością choroby i mogą służyć do monitorowania jej przebiegu.

Generalnie PTX3 może być parametrem alternatywnym do CRP w monitorowaniu przebiegu AD.

Zespół Cogana

Zespół Cogana (*Cogan's syndrome* – CsS) jest rzadkim układowym zapaleniem naczyń, opisanym po raz pierwszy przez okulistę, dr D.G. Cogana, jako „zespół niesyfilitycznego śródmiąższowego zapalenia rogówki i objawów przedsionkowo-słuchowych". Zespół charakteryzuje się niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem rogówki i obustronnymi objawami przedsionkowo-słuchowymi. Do głównych klinicznych cech ogólnoustrojowych o podłożu autoimmunologicznym należy rozwijający się postępujący niedosłuch czuciowo-nerwowy (*progressive sensorineural hearing loss* – PSNHL); poza CsS do tej grupy chorób należą: choroba Behçeta, ziarniniakowatość Wegenera, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, guzkowe zapalenie tętnic, nawracające zapalenie wielochrząstkowe, mieszana krioglobulinemia, twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, a także niesklasyfikowane układowe zapalenia naczyń. PSNHL może także stanowić odrębną jednostkę kliniczną, tzw. immunologiczną chorobę ucha wewnętrznego (*auto-immune inner ear disease*). Wymienione grupy chorób są zróżnicowane w odniesieniu do klinicznej ewolucji utraty słuchu: utrata słuchu w przebiegu wymienionych chorób ogólnoustrojowych rozwija się zwykle wolniej, natomiast u chorych z immunologiczną chorobą ucha wewnętrznego – szybciej (tygodnie lub miesiące).

Poza wymienionymi u znacznej części chorych z zespołem Cogana może dochodzić do rozwoju zaburzeń ogólnoustrojowych.

Epidemiologia. Dotychczas opisano około 300 przypadków zespołu Cogana. Choroba może występować w każdym wieku, najczęściej jednak u młodych dorosłych w wieku od 30 do 40 lat.

Objawy kliniczne. Do głównych objawów klinicznych należą szum w uszach, zawroty głowy oraz utrata słuchu podobna do występującej w chorobie Meniere'a. Wymienione objawy występują w połączeniu z objawami ocznymi na podłożu śródmiąższowego zapalenia rogówki, takimi jak niewyraźne widzenie; możliwe są objawy okulistyczne nietypowe, w tym zapalenie spojówek, zapalenie twardówki i zapalenie błony naczyniowej. Ze względu na czasową zbieżność wymienionych grup objawów, wyróżnia się zespół Cogana „typowy"

i „nietypowy". W pierwszym przypadku objawy oczne i przedsionkowo-słuchowe występują w okresie 2 lat, w drugim – odstęp pomiędzy wystąpieniem objawów usznych i ocznych przekracza 2 lata.

U znacznej części – od 66% do 80% – chorych z zespołem Cogana może dochodzić także do rozwoju zaburzeń ogólnoustrojowych, takich jak objawy żołądkowo-jelitowe, neurologiczne lub mięśniowo-szkieletowe, w tym zapalenia stawów, a także do objawów neurologicznych oraz zmian nietypowych, jak ostry udar niedokrwienny lub zapalenie mózgu.

U około 10% chorych z CsS dochodzi również do zajęcia dużych naczyń, zwłaszcza zapalenia aorty; zajęte mogą być aorta wstępująca, zastawka aortalna oraz naczynia wieńcowe. Z kolei w nielicznych przypadkach może dochodzić do ostrego symetrycznego lub pojedynczego niedokrwienia kończyn dolnych bądź górnych, manifestującego się chromaniem i martwicą.

W pojedynczych przypadkach odnotowano ropne zapalenie zgorzelinowe (*pyoderma gangrenosum*) oraz układowe zapalenie stawów.

Testy diagnostyczne

Dla celów diagnostyki klinicznej stosowane są testy laboratoryjne niespecyficzne i specyficzne. Podstawę testów specyficznych stanowi odpowiedź immunologiczna na specyficzny antygen ucha wewnętrznego; testy te charakteryzują się wysoką czułością i specyficznością, jednak nie są powszechne w praktyce klinicznej.

Natomiast wśród testów niespecyficznych wymienia się szybkość sedymentacji erytrocytów oraz stężenie białka C-reaktywnego jako monitora subklinicznej aktywności choroby; badanie stężenia CRP jest korzystne w dostosowaniu parametrów terapii steroidowej. W zespole Cogana wartości obydwu parametrów są generalnie podwyższone, jednakże nie w każdym przypadku.

JEDNONARZĄDOWE ZAPALENIE NACZYŃ

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (*leukocytoclastic vasculitis* – LV) stanowi niejednorodną grupę chorób, mogącą się objawiać w postaci łagodnej i izolowanej do skóry lub wchodzić w skład zagrażającego życiu układowego zapalenia małych naczyń. LV wykazuje bardziej cechy wzorca reakcji niż zdefiniowanej jednostki chorobowej. Zgodnie z klasyfikacją z Chapel Hill z 2012 roku, dotyczącą podziału zapaleń naczyń, LV izolowane do skóry jest określane jako leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry (*cutaneous leukocytoclastic angiitis* – CLA) – określane wcześniej jako zapalenie drobnych naczyń skóry (*cutaneous small vessel vasculitis*), zapalenie naczyń z nadwrażliwości (*hypersensitivity vasculitis*) lub martwicze zapalenie naczyń skóry (*cutaneous necrotizing vasculitis*) – histologicznie jest odzwierciedleniem stanu zapalnego wszystkich niewielkich naczyń krwionośnych – tętnic, naczyń włosowatych i żyłek postkapilarnych w powierzchownej warstwie skóry właściwej; w zapaleniu pośredniczy kompleks

immunologiczny. CLA charakteryzuje się nagromadzeniem pozostałości jądrowych z nieopróżnionych apoptotycznych lub martwiczych wielojądrzastych granulocytów obojętnochłonnych (PMN) wraz z fragmentarycznymi jadrami tych komórek w ścianie naczynia lub jej pobliżu (leukocytoklazja). Gromadzona może być także martwica fibrynoidalna, co wskazuje na niepełne usuwanie wymienionych elementów.

Charakterystyczne dla leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skóry kompleksy immunologiczne mogą stanowić objawy idiopatyczne oraz wtórne, co powoduje, że CLA reprezentuje wzorzec reakcji naczyniowej, a nie jednostkę chorobową.

Epidemiologia. W praktyce klinicznej leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry należy do najczęstszych kategorii diagnostycznych – poza reakcją na lek, rakiem skóry, chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, chorobami tkanki łącznej oraz kalcyfikacją. Roczna częstość populacyjna występowania wynosi 45 na milion. CLA występuje we wszystkich grupach wiekowych, chociaż częściej niż u dzieci – u osób dorosłych i z niewielką przewagą kobiet. Dane epidemiologiczne CLA są zróżnicowane w zależności od podstawowej etiologii. Izolowane leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry u dzieci stanowi 2,8% wszystkich zapaleń naczyń w tym przedziale wiekowym.

Czynniki prowokujące występowanie. W około 50% przypadków leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry ma charakter idiopatyczny. W pozostałych 50% CLA jest wtórne. Rozwój CLA wtórnego może być prowokowany przez różne czynniki, spośród których do najczęstszych należą leki (Tabela 9.16) oraz czynniki zakaźne, w tym COVID-19 (Tabela 9.17). Początek choroby występuje zwykle w czasie od 1 do 3 tygodni po rozpoczęciu podawania leku, który to czas jest potrzebny do powstania kompleksów antygen (lek)-przeciwciało. Z kolei poinfekcyjne CLA występuje najczęściej po paciorkowcowym zakażeniu górnych dróg oddechowych. CLA może być także wtórne w odniesieniu do ogólnoustrojowych chorób o podłożu immunologicznym i autoimmunologicznym oraz w stosunku do nowotworów złośliwych, najczęściej hematologicznych.

Ustalenie i usunięcie czynnika prowokującego może skutkować ustąpieniem CLA. W około połowie przypadków czynniki prowokujące nie są jednak znane (idiopatyczne leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry.

Patogeneza. Do głównych czynników patogenetycznych CLA należą odkładanie się kompleksów immunologicznych w ścianach małych naczyń oraz aktywacja układu dopełniacza. Dochodzi do rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych i uszkodzenia ścian naczyń prowadzącego do wtórnego wysięku erytrocytów, fibryny i surowicy. Uwalniane enzymy lizosomalne, takie jak kolagenazy i elastazy, a także reaktywne formy tlenu prowadzą do nekrozy fibrynoidalnej ścian małych naczyń. W krążeniu dochodzi do podwyższenia aktywności IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF-α.

Okołonaczyniowe złogi IgG i IgM sugerują leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, u którego podłoża leżą kompleksy immunologiczne, co jest korzystne rokowniczo. Natomiast odkładanie IgA w obrębie zmiany skórnej wskazuje na połączoną z CLA plamicę Henocha-Schönleina, co z kolei jest częstsze i o cięższym przebiegu niż CLA niezwiązane z IgA. Ponadto odkładanie IgA w naczyniach z reguły wskazuje na współistnienie z zapaleniem naczyń zapalenia nerek i przewodu pokarmowego.

Tabela 9.16. Czynniki prowokujące rozwój skórnego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń – leki

Leki			
przeciwinfekcyjne	**sercowo-naczyniowe**	**reumatologiczne**	**inne**
penicylina	beta-blokery	NLPZ	**przeciwdepresyjne:**
klindamycyna	amiodaron	metotreksat	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
rifampicyna	kaptopryl	azatiopryna	
erytromycyna	spironolakton	cyklofosfamid	
doksycyklina	furosemid	inhibitory TNF-	amitryptylina
wankomycyna	metformina	allopurinol	trazodon
cefalosporyny	waefaryna	kolchicyna	**przeciwdrgawkowe i przeciwarytmiczne:**
chinolony	tiadydy	paracetamol	
trimetoprim-sulfametoksazol	hydralazyna	rytuksymab	fenytoina
	heparyna	sekukinumab	kwas walproinowy
izoniazyd	diltiezem	sole złota	karbamazepina
acyklowir			**antyestrogenowe:**
sulfonamidy			tamoksyfen
			szczepionki:
			przeciw grypie
			przeciwpneumokokowe
			BCG
			przeciwnowotworowe:
			erlotynib
			podłoża radiokontrastowe zawierające jod

Rzadkim typem leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, charakteryzującym się przewlekłymi skórnymi zmianami pokrzywkowymi słabo odpowiadającymi na leczenie, jest wchodzące w skład pokrzywkowego zapalenia naczyń (UV), pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUV).

Objawy kliniczne. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry jest przeważnie ograniczone do skóry. Początkowe wykwity skórne CLA występują w okresie od 1 do 3 tygodni od zadziałania czynnika wywołującego. Są to wyczuwalne palpacyjnie plamki o średnicy od 1 milimetra do 1 centymetra. W kolejnym okresie wykwity ewoluują do niebledniących wybroczyn oraz palpacyjnie wyczuwalnej plamicy z możliwością zlewania się i powstawania owrzodzeń. W rzadszych

Tabela 9.17. Czynniki prowokujące rozwój skórnego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń – choroby infekcyjne, choroby o podłożu immunologicznym/autoimmunologicznym i nowotwory

Choroby		
Infekcje/przewlekłe infekcje	**O podłożu immunologicznym/ autoimmunologicznym**	**Nowotwory**
gronkowiec złocisty	zapalenia naczyń	białaczka
paciorkowcowe (górne drogi oddechowe)	zapalenia naczyń związane z ANCA	chłoniak
		szpiczak mnogi
mykobakterie	zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina)	plazmacytoma
rodzina *Neisseriaceae*		mielofibroza
rodzina *Chlamydiaceae*		gammapatia monoklonalna
COVID-19	pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią	mięsak anaplastyczny
wirus zapalenia wątroby typu B		gruczolakorak trzustki
wirus zapalenia wątroby typu C	krioglobulinemia	gruczolakorak jelit
krętek blady	toczeń rumieniowaty układowy	rak płaskonabłonkowy przełyku
HIV		
	mieszana choroba tkanki łącznej	rak oskrzeli
		rak gruczołowy płuc
	choroby zapalne jelit	rak płaskonabłonkowy płuc
	erythema elevatum diutinum	rak nerki
	zespół antyfosfolipidowy	rak pęcherza moczowego
	zespół Sjögrena	gruczolakorak prostaty
	choroba Behçeta	
	zespół Goodpasture'a	
	reumatoidalne zapalenie stawów	

przypadkach możliwy jest także rozwój zmian pokrzywkowych, małych pęcherzyków lub krwotocznych pęcherzy, krost oraz wykwitów przypominających rumień wielopostaciowy. Poszczególne wykwity mogą być w różnych stadiach rozwojowych. W rzadkich przypadkach może występować związany z urazem objaw Koebnera. Częściej występuje odwrotna koebneryzacja, charakteryzująca się zanikiem zmian w następstwie ucisku.

U większości chorych zmianom nie towarzyszą objawy subiektywne. W nielicznych przypadkach mogą jednak występować swędzenie, pieczenie lub ból zajętych okolic.

W przypadkach typowych zmiany skórne występują symetrycznie w dolnej połowie ciała,

głównie o obrębie kończyn dolnych, co przypisuje się grawitacji i zwiększonemu ciśnieniu żylnemu.

W około 30% przypadków mogą występować objawy ogólnoustrojowe, takie jak stany podgorączkowe, złe samopoczucie, utrata masy ciała, bóle mięśniowe i – występujące najczęściej i zwiastujące przewlekły przebieg choroby – bóle stawowe.

Objawy CLA mogą jednak wykazywać zróżnicowanie zależne od przyczyn zapalenia naczyń. W okresie początkowym CLA nie zajmuje narządów wewnętrznych, natomiast w dalszym przebiegu może dochodzić do zajęć trzewnych – nerkowych, żołądkowo-jelitowych lub neurologicznych, co jest przeważnie następstwem ujawnienia wcześniej istniejącego utajonego procesu zapalenia wielotętniczego.

Przebieg CLA jest przeważnie łagodny. U około 90% chorych dochodzi do samoistnego ustąpienia zmian skórnych w okresie od tygodni do miesięcy, u pozostałych 10% – w okresie od 2 do 4 lat. Śmiertelność nie przekracza 2%.

Diagnostyka laboratoryjna. W diagnostyce laboratoryjnej CLA, poza parametrami wykazanymi niżej, może być również przydatne wykonanie testów diagnostycznych dotyczących przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), poziomów składowych dopełniacza (CH50, C3 i C4), autoprzeciwciał ANCA, przeciwciał antyfosfolipidowych, krioglobulin, czynnika reumatoidalnego (RF) oraz testów na HIV.

Podstawę diagnozy CLA stanowi biopsja skóry wraz z bezpośrednią fluorescencją. Obraz histologiczny z materiału pobranego w pierwszych 18–24 godzinach: 1) powodujący uszkodzenie ściany małego naczynia naciek wewnątrz ściany i okołonaczyniowy, głównie z neutrofili; naciek ma miejsce przeważnie w strefie splotu powierzchownego skóry; 2) degeneracja neutrofili: rozpad obkurczonego jądra (kariorreksja) – leukocytoklazja z pyłem jądrowym; 3) wynaczynienie krwinek czerwonych; 4) martwica włóknikowata ścian naczyń. Obraz histologiczny z materiału starszego niż 48 godzin: 1) naciek limfocytarny.

Uzupełnienie obrazu histologicznego stanowi badanie immunofluorescencyjne z użyciem znakowanych fluoresceiną przeciwciał przeciwko IgG, IgM, IgA oraz C3; wybiórcze odkładanie IgA przemawia za zapaleniem naczyń IgA (plamica Henocha-Schönleina).

Białko C-reaktywne

Badanie stężenia białka C-reaktywnego oraz szybkości sedymentacji erytrocytów wchodzą w skład głównego laboratoryjnego panelu diagnostycznego CLA, obejmującego ponadto pełną morfologię krwi, wykładniki funkcji wątroby i nerek, elektroforezę białek surowicy i stężenie krioglobulin, przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typów C i B oraz analizę moczu, przeciwciała przeciwjądrowe, specyficzne przeciwciała przeciwko toczniowi rumieniowatemu układowemu i zespołowi Sjögrena, oznaczenie czynnika reumatoidalnego, a także badanie przeciwciał anty-CRP.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 jest markerem stanu zapalnego wytwarzanym przez komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich oraz makrofagi. PTX3 – w przeciwieństwie do SAP i dopełniacza, które mogą ułatwiać fagocytozę komórek apoptotycznych – specyficznie wiąże się z późnymi apoptotycznymi lub nekrotycznymi limfocytami linii komórkowej Jurkat (unieśmiertelniona

linia ludzkich limfocytów T), w czego wyniku hamuje fagocytozę tych komórek przez komórki dendrytyczne, a także hamuje wychwyt późnych apoptotycznych granulocytów obojętnochłonnych przez makrofagi pochodzące z monocytów. Przeciwdziałanie usuwaniu apoptotycznych granulocytów indukuje ich akumulację w ścianie naczynia, co prowadzi do rozwoju leukocytoklazji.

W zdrowej skórze osób bez zapalenia naczyń wytwarzanie PTX3 nie występuje. Natomiast w biopsjach skóry od chorych z zapaleniem małych naczyń stężenie PTX3 jest wyraźnie podwyższone w ogniskach nacieków leukocytoklastycznych. Stężenie PTX3 wykazuje związek z naciekami leukocytoklastycznymi w tkance skórnej; bowiem rozległość nacieku koreluje dodatnio z ilością zdeponowanej PTX3. Ponadto PTX3 wykazuje związek z komórkami śródbłonka, które zwiększają produkcję pentraksyny w miejscach zmienionych zapalnie. Produkcja PTX3 jest wyraźnie zwiększona w komórkach śródbłonka w ogniskach skórnych nacieków leukocytoklastycznych. Zważywszy, że PTX3 hamuje fagocytozę późnych apoptotycznych PMN przez makrofagi, dochodzi do gromadzenia w skórze martwych PMN, który to obraz jest charakterystyczny dla zapalenia małych naczyń. W aktywnych stanach zapalnych stężenie PTX3 w krwi wielokrotnie wzrasta. PTX3 jest jednak wytwarzana lokalnie, zatem stężenie omawianej pentraksyny w zapalnie zmienionej tkance, w przeciwieństwie do krwi, jest znacznie wyższe. To z kolei oznacza, że śródbłonek małych naczyń w miejscu zapalenia jest przewlekle aktywowany z następowym jego uszkodzeniem.

Piśmiennictwo

Zapalenie naczyń

1. Dominguez-Quintana M., Alba M.A., Hinojosa-Azaola A.: *Classification of ANCA- associated vasculitis: differences based on ANCA specificity and clinicopathologic phenotype*. Rheumatol Int. 2021, 41(10), 1717–1728.
2. Espinoza G.M., Prost A.: *Cogan's syndrome and other oculara vasculitides*. Curr Rheumatol Rep. 2015, 17(4), 24. doi: 10.1007/s11926-015-0499-y.
3. Grayson P.C., Ponte C., Suppieh R., Robson J.C., Craven A., Judge A. i wsp.: *2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Ann Rheum Dis. 2022, 81(3), 309–314.
4. Hickey M.J., Kubes P.: *Intravascular immunity: the host-patogen encounter in blood vessels*. Nat Rev Immunol. 2009, 9(5), 364–375.
5. Jennette J.C.: *Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides*. Clin Exp Nephrol. 2013, 17(5), 603–606.
6. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L. i wsp.: *Namenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consencus conference*. Arthritis Rheum. 1994, 37(2), 187–192.
7. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.:

2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013, 65, 1–11.
8. Mahr A., de Menthon M.: *Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects*. Curr Opin Rheumatol. 2015, 27(1), 1–9.
9. Ozen S., Batu E.D.: *Vasculitis pathogenesis: can we talk about precision medicine?* Front Immunol. 2018, 9, 1892. doi: 10.3389/fimmu.2018.01892.
10. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135.
11. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Sabbadini M.G., Manfredi A.A.: *Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation*. Arthritis Res Ther. 2015, 17(1), 16. doi: 10.1186/s13075-015-0528-2.
12. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R., Craven A., Judhe A. i wsp.: *2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis*. Ann Rheum Dis. 2022, 81(3), 315–320.
13. Stark K., Eckart A., Haidari S., Tirniceriu A., Lorenz M., von Brühl M.L. i wsp.: *Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and „instruct" rhem with pattern-recognition and motility programs*. Nat Immunol. 2013, 14(1), 41–51.
14. Suppiah R., Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C., Craven A., Khalid S. i wsp.: *2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis*. Ann Rheum Dis. 2022, 81(3), 321–326.
15. Vaideeswar P., Deshpande J.R.: *Pathology of Takayasu arteritis: A brief review*. Ann Pediatr Cardiol. 2013, 6(1), 52–58.
16. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
17. Zeher M.: *Vasculitis 2013. What are the changes introduced in the 2012 Chapel Hill Consensus Conference?* Orv Hetil. 2013, 154(40), 1571–1578.

Zapalenie dużych naczyń

1. Maksimowicz-McKinnon K., Clark T.M., Hoffman G.S.: *Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease?* Medicine (Baltimore). 2009, 88(4), 221–226.
2. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.

Zapalenie tętnic Takayasu

1. Alende-Castro V., Alonso-Sampedro M., Vazquez-Temprano N., Tuñez C., Rey D., Garcia-Iglesias C. i wsp.: *Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adult: New evidence for an old test*. Medicine (Baltimore) 2019, 98(34): e16816.
2. Alibaz-Oner F., Yentür S.P., Saruhan-Direskeneli G., Direskeneli H.: *Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for*

biomarkers. Clin Exp Rheumatol. 2015, 33 (2 Suppl 89), 32–35.
3. Asanuma Y.F., Aizaki Y., Noma H., Yokota K., Matsuda M., Kozu N. i wsp.: *Plasma pentraxin3 is associated with progression of radigraphic joint damage, but not carotid atherosclerosis, in female rheumatoid arthritis patients: 3-year prospective study*. Mod Rheumatol. 2020, 30(6), 959–966.
4. Baldini M., Maugeri N., Ramirez G.A., Giacomassi C., Castiglioni A., Prieto-González S. i wsp.: *Selective up-regulation of the soluble pattern-recognition receptor pentraxin 3 and of vascular endothelial growth factor in giant cell arteritis: relevance for recent optic nerve ischemia*. Athritis Rheum. 2012, 64(3), 854–865.
5. Berger C.T., Rebholz-Chaves B., Recher M., Manigold T., Daikeler T.: *Serial IL-6 measurement in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses*. Ann Rheum Dis. 2019, 78(7), 1012–1014.
6. Bianconi V., Sahebkar A., Atkin S.L., Pirro M.: *The regulation and importance of monocyte chamosttractant protein-1*. Curr Opin Hematol. 2018, 25(1), 44–51.
7. Birlik M., Kücükyavas Y., Aksu K., Solmaz D., Can G., Taylan A. i wsp.: *Epidemiology of Takayasu's arteritis in turkey*. Clin Exp Rheumatol. 2016, 34(3 Suppl 97), 33–39.
8. Byrne A.J., Maher T.M., Lloyd C.M.: *Pulmonary macrophages> A new therapeutic pathway in fibrosing lung disease?* Trends Mol Med. 2016, 22(4), 303–316.
9. Chen Z., Hu C., Sun F., Li J., Yang Y., Tian X. i wsp.: *Study on the associated of serum pentraxin -3 and lysosomal-associated membranę protein – 2 levels with disease activity in Chinese Takayasu's arteritis patients*. Clin Exp Rheumatol. 2019, 117(2), 109–115.
10. Cheng Y., Dang A., Lv N., Gao Q., Chen B., Liu G.: *Serum C-reactive protein level but not its gene polymorphism is associated with Takayasu arteritis*. Clin Rheumatol. 2016, 35(3), 673–678.
11. Cheng L., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Chen H. i wsp.: *Prealbumin correlates with C-reactive protein in rheumatic musculoskeletal diseases*. Ann Clin Lab Sci. 2021, 51(1), 82–89.
12. Dagna L., Salvo F., Tiraboschi M., Bozzolo E.P., Franchini S., Doglioni C. i wsp.: *Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis*. Ann Intern Med. 2011, 155(7), 425–433.
13. Dąbrowski P., Świeder G., Dąbrowska M., Guz W.: *Przypadek choroby Takayasu u 25-letniego mężczyzny*. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów 2012, 2, 256–261.
14. Deban L., Russo R.C., Sironi M., Moalli F., Scanziani M., Zambelli V. i wsp.: *Regulation of leukocyte recruiment by the long pentraxin PTX3*. Nat Immunol. 2010, 11(4), 328–334.
15. Dhawan V., Mahajan N., Jain S.: *Role of C-C chemikines in Takayasu's arteritis*. Int J Cardiol. 2006, 112(1), 105–111.
16. Dong H., Zhang Y., Zou Y., Chen Y., Yue J., Liu H. i wsp.: *Elevated chemokines concentration id associated with disease activity in Takayasu arteritis*. Cytokine. 2021, 143, 155515. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155515.

17. Dos Santos J.P., Artigiani N., Mangueira C.L.P., Filippi R.Z., Gutierrez P.S., Westra J. i wsp.: *Associations between clinical features and therapy with macrophages subpopulations and T cells in inflammatory lesions in the aorta from patients with Takayasu arteritis*. Clin Exp Immunol. 2020, 202(3), 384–393.
18. Fan L., Zhang H., Cai J., Yang L., Liu B., Wei D. i wsp.: *Clinical course and prognostic factors of chidhood Takayasu's arteritis: over 15-year cpmprehensive analysis of 101 patients*. Arthritis Res Ther. 2019, 21(1), 31. doi: 10.1186/s13075-018-1790-x.
19. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Cin E.D., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
20. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Labri A.: *The integration of inflammaging in age-related diseases*. Semin Immunol. 2018, 40, 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
21. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue reoair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
22. Garlanda C., Bottazzi B., Moalli F., Deban L., Molla F., Latini R. i wsp.: *Pentraxins and atherosclerosis: the role of PTX3*. Curr Pharm Des. 2011, 17(1), 38–46.
23. Gong Q., Qian T., Chen F., Xu X., Wang W.: *A case of anti-VEGF therapy application in Takayasu arteritis with retinopathy*. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020, 19, 100706.
24. Harrison M.: *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein*. Aust Presc. 2015, 38(3), 93–94.
25. He Y., Cheng N., Dang A., Lc N.: *Association between increased arterial stiffness measured by brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular events patients with Takayasu's arteritis*. Clin Exp Rheumatol. 2019, 117(2), 65–71.
26. He Y., Liu C., Zeng Z., Ye W., Lin J., Ou Q.: *Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol. 2018, 37(1), 161–167.
27. Inforzato A., Jaillon S., Moalli F., Barbati E., Bonavita E., Bottazzi B. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodeling*. Tissue Antigens. 2011, 77(4), 271–282.
28. Ishihara T., Haraguchi G., Kamiishi T., Tezuka D., Inagaki H., Isobe M.: *Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker*. J Am Coll Cardiol. 2011, 57(16), 1712–1713.
29. Ishihara T., Haraguchi G., Tezuka D., Kamiishi T., Inagaki H., Isobe M.: *Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers*. Circ J. 2013, 77(92), 477–483.
30. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
31. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022*

to 2012 at the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Zagreb. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
32. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp. *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
33. Karadeniz H., Güler A.A., Koca G., Salman R.B., Satis H., Atas N. i wsp.: *Serum levels of fetuin-A as a novel biomarker for disease activity in patients with Takayasu arteritis and granulomatous polyangiitis*. Clin Rheumatol. 2022, 41(4), 1169–1176.
34. Kim M., Kim M., Yoo H.J., Lee S.Y., Lee S.H., Lee J.H.: *Age-specific determinants of pulse wave velocity among metabolic syndrome components, inflammatory markers, and oxidative stress*. J Atheroscler Thromb. 2018, 25(2), 178–185.
35. Kolls J.K., Lindén A.: *Interleukin-17 family members and inflammation*. Immunity. 2004, 21(4), 467–476.
36. Kong X., Xu M., Cui X., Ma L., Cheng H., Hou J. i wsp.: *Potential role of macrophages phenotypes and CCL2 in the pathogenesis of Takayasu arteritis*. Front Immunol. 2021, 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.645516.
37. Kong X., Zhang X., Lv P., Cui X., Ma L.,Chen H. i wsp.: *Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody tocilizumab vs. cyclophosphate*. Int J Cardiol. 2018, 266, 222–228.
38. La Cava A.: *Leptin in inflammation and autoimmunity*. Cytokine. 2017, 98, 51–58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.
39. Lee S., Eun Y., Kim H., Lee J., Koh E.M., Kim D.K. i wsp.: *Factors associated with radigraphic progression in patients with Takayasu's arteritis*. Clin Exp Rheumatol. 2021, 129(2), 46–51.
40. Li J., Wang Y., Wang Y., Wang Y., Yang Y., Zhao J. i wsp.: *Association between acute phase reactants, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, and disease activity in Takayasu's arteritis patients*. Arthritis Res Ther. 2020, 22(1), 285. doi: 10.1186/s13075-020-02365-y.
41. Luchetti M.M., Piccinini G., Mantovani A., Peri G., Matteucci C., Pomponio G. i wsp.: *Exspression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA)*. Clin Exp Immunol. 2000, 119(1), 196–202.
42. Ma Y.J., Doni A., Romani L., Jürgensen N., Behrendt N., Mantovani A. i wsp.: *Ficolin-1-PTX3 complex formation promotes clearance of altered self-cells and modulates IL-8 production*. J Immunol. 2013, 191(3), 1324–1333.
43. Ma L., Yu W., Dai X., Yin M., Wang Y., Sun Y. i wsp.: *Serum leptin, a potential predictor of long-term angiographic progression in Takayasu's arteritis*. Int J Rheum Dis. 2019, 22(12), 2134–2142.
44. Mahajan N., Dhawan V., Mahmood S., Malik S., Jain S.: *Extracellular matrix remodeling in Takayasu's arteritis: role of matrix metalloproteinases and adventitial inflammation*. Arch Med Res. 2012, 43(5), 406–410.
45. Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury*. Curr Opin Immunol. 2008, 20(5), 538–544.
46. Mangiardi M., Bravi M.C., Pezzeila F.R., Ricci L., Anticoli S.: *Unsuccessful*

endovascular treatment in a patient with stroke onset of Takayasu arteritis and positive clinical outcome. Cureus. 2020, 12(12): e11980.

47. Mantovani A., Valentino S., Gentile S., Inforzato A., Bottazzi B., Garlanda C.: *The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules*. Ann N Y Acad Sci. 2013, 1285, 1–14. doi: 10.1111/nyas.12043.
48. Matsuyama A., Sakai N., Ishigami M., Hiraoka H., Kashine S., Hirata A. i wsp.: *Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis*. Circulation. 2003, 108(12), 1469–1473.
49. Melgarejo E., Medina M.A., Sánchez-Jiménez F., Urdiales J.L.: *Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes*. Int J Biochem Cell Biol. 2009, 41(5), 998–1001.
50. Morishita K.A., Rosendahl K., Brogan P.A.: *Familial Takayasu arteritis – a pediatric case and a review of the literature*. Pediatr Rheumatol Online J. 2011, 9, 6. doi: 10.1186/1546-0096-9-6.
51. Noguchi S., Numano F., Gravanis M.B., Wilcox J.N.: *Increased levels of soluble forms of adhesion melecules in Takayasu arteritis*. Int J Cardiol. 1998, 66 Suppl 1, 23–33.
52. Noris M., Daina E., Gamba S., Bonazzola S., Remuzzi G.: *Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions?* Circulation. 1999, 100(1), 55–60.
53. Origuchi T., Fukui S., Umeda M., Nishino A., Nakashima Y., Koga T. i wsp.: *The severity of Takayasu arteritis is associated with the HLA-B52 allele in Japanese Patients*. Tohoku J Exp Med. 2016, 239(1), 67–72.
54. Ortiz-Fernández L., Saruhan-Direskeneli G., Alibaz-Oner F., Kaymaz-Tahra S., Coit P., Kong X. i wsp.: *Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large mylti-ancestral genome-wide association study*. Am J Hum Genet. 2021, 108(1), 84–89.
55. Ozen S., Batu E.D.: *Vasculitis pathphenesis: can we talk about precision medicine?* Front Immunol. 2018, 9, 1892. doi: 10.3389/fimmu.2018.01892.
56. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. i wsp.: *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and Childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria*. Ann Rheum Dis. 2010, 69(5), 798–806.
57. Pathadan A.P., Tyagi S., Gupta M.D., Mahajan S., Kunal S., Mahajan B. i wsp.: *The study of novel inflammatory markers in takayasu arteritis and its correlation with disease activity*. Indian Heart J. 2021, 73(5), 640–643.
58. Pereira V.C., de Freitas C.C.M., Luvizutto G.J., Sobreira M.L., Peixoto D.E.B., Magalhães I.N. i wsp.: *Stroke as the forst clinical manifestation of Tajayasu's arteritis*. Case Rep Neurol. 2014, 6(3), 271–274.
59. Podgorska D., Podgorski R., Aebisher D., Dabrowski P.: *Takayasu arteritis – epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. J Appl Biomed. 2019, 17(1), 20. doi: 10.32725/jab.2018.005.

60. Presta M., Foglio E., Churruca Schuind A., Ronca R.: *Long petraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2*. Front Immunol. 2018, 9,2327. doi: 10.3389/fimmu.2018.02327.
61. Pulsatelli L., Boiardi L., Assirelli E., Pazzola G., Muratore F., Addimanda O. i wsp.: *Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study*. Clin Exp Rheumatol. 2017, 35 Suppl 103(1), 102–110.
62. Pulsatelli L., Peri G., Macchioni P., Boiardi L., Salvarani C., Cantini F. i wsp.: *Serum levels of long pentraxin PTX3 in patients with polymyalgia rheumatica*. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28(5), 756–758.
63. Raikovic I., Wong R., Lemarchand E., Rivers-Auty J., Rajkovic O., Garlanda C. i wsp.: *Pentraxin 3 promotes long-term cerebral blood flow recovery, angiogenesis, and neuronal survival after stroke*. J Mol Med. (Berl). 2018, 96(12), 1319–1332.
64. Rainska-Giezek T., Dąbrowska-Zamojcin E., Pawlik A.: *Tocilizumab – antagonista receptora interleukiny-6 w farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów*. Farmacja współczesna. 2011, 4, 26–28.
65. Rajsheker S., Manka D., Blomkalns A.L., Chatterjee T.K., Stoll L.L., Weintraub N.L.: *Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels*. Curr Opin Pharmacol. 2010, 10(2), 191–196.
66. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135.
67. Ren Y., Du J., Guo X., Liu O., Liu W., Qi G. i wsp.: *Cardiac valvular involvement of Takayasu arteritis*. Clin Rheumatol. 2021, 40(2), 653–660.
68. Renauer P., Sawalha A.H.: *The genetics of Takayasu arteritis*. Presse Med. 2017, 46(7–8 Pt 2): e179–e187.
69. Renauer P.A., Saruhan-Direskeneli G., Coit P., Adler A., Aksu K., Keser G. i wsp.: *Identification of susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu arteritis in a genome-wide association study*. Arthritis Rheumatol. 2015, 67(5), 1361–1368.
70. Rimland C.A., Quinn K.A., Rosenblum J.S., Schwartz M.N., Gribbons K.B., Novakovich E. i wsp.: *Outcome measures in large vessel asculitis: relationship between patient-, physician-, imaging-, and laboratory-based assessments*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020, 72(9), 1296–1304.
71. Rincon M.: *Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases*. Trends Immunol. 2012, 33(11), 571–577.
72. Rose-John S., Wintrop K., Calabrese L.: *The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical impications*. Nat Rev Rheumatol. 2017, 13(7), 399–409.
73. Saadoun D., Vautier M., Cacoub P.: *Medium – and large – vessel vasculitis*. Circulation. 2021, 143(3), 267–282.
74. Sahin S., Androvic A., Barut K., Durmus S., Gelisgen R., Uzun H. i wsp.: *Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset*

systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017, 26(10), 1089–1094.

75. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L., Hunder G.G.: *Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis*. Clin Exp Rheumatol. 2003, 21(6 Suppl 32), S23–8.
76. Sanchez-Margaret V., Martin-Romero C.: *Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway*. Cell Immunol. 2001, 211(1), 30–36.
77. Sangaletti S., Tripodo C., Chiodoni C., Guarnotta C., Cappetti B., Casalini P. i wsp.: *Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and asociated autoimmunity*. Blood. 2012, 120(15), 3007–3018.
78. Sarma K., Handique A., Phukan P., Daniala C., Chutia H., Barman B.: *Magnetic resonance angiography and multidetector CT angiography in the diagnosis if Takayasu's arteritis: Assessment of disease extent and correlation with disease activity*. Curr Med. Imaging. 2022, 18(1), 51–60.
79. Saruhan-Direskeneli G., Hughes T., Aksu K., Keser G., Coit P., Aydin S.Z. i wsp.: *Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis*. Am J Hum Genet. 2013, 93(2), 298–305.
80. Seep N.: *Zapalenia naczyń*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.II. 895–922.
81. Seringec Akkececi N., Yildirim Cetin G., Gogebakan H., Acipayam C.: *The C-reactive protein/a;bumin ratio and complete blóód parameters as indicators of disease activity in patient with Takayasu arteritis*. Med. Sci Monit. 2019, 25, 1401–1409. doi: 10.12659/MSM.912495.
82. Seyahi E.: *Takayasu arteritis: an update*. Curr Opin Rheumatol. 2017, 29(1), 51–56.
83. Shirai T., Hilhorst M., Harrison D.G., Goronzy J.J., Weyand C.M.: *Macrophages in vascular inflammation- from atherosclerosis to vasculitis*. Autoimmunity. 2015, 48(3), 139–151.
84. Sica A., Invernizzi P., Mantovani A.: *Macrophage plasticity and polarization on liver homeostasis and pathology*. Histopathology. 2014, 59(5), 2034–2042.
85. Smith E., Zarbock A., Stark M.A., Burcin T.L., Bruce A.C., Foley P. i wsp.: *IL-23 is required for neutrophil homeostasis in normal and neutrophilic mice*. J Immunol. 2007, 179(12), 8274–8279.
86. Souza D.G., Amaral F.A., Fagundes C.T., Coelho F.M., Arantes R.M.E., Sousa L.P. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 is crucial for tissue inflammation after intestinal ischemia and reperfusion in mice*. Am J Pathol. 2009, 174(4), 1309–1318.
87. Souza de A.W.S., Carvalho de J.F.: *Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis*. J Autoimmun. 2014, 48–49, 79–83.
88. Sun Y., Kong X., Cui X., Dai X., Ma L., Chen H. i wsp.: *The value of interleukin-6 in predicting disease relapse for Takayasu*

arteritis during 2-year follow-up. Clin Rheumatol. 2020, 39(11), 3417–3425.

89. Sun Y., Ma L., Ji Z., Zhang Z., Chen H., Liu H. i wsp.: *Value of whole-body contrast--enhanced magnatic resonance angiography with vessel wall imaging in quantitative assessment of disease activity and follow-up examination in Takayasu's arteritis*. Clin Rheumatol. 2016, 35(3), 685–693.
90. Tamura N., Maejima Y., Shiheido-Watanabe Y., Nakagama S., Isobe M., Sasano T.: *Plasma apolipoprotein C-2 elevation is associated with Takayasu arteritis*. Sci Rep. 2021, 11(1), 18958. doi: 10.1038/s41598-021-98615-3.
91. Tamura N., Maejima Y., Tezuka D., Takamura C., Yoshikawa S., Ashikaga T. i wsp.: *Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: potential utility as biomarkers for monitoring disease activity*. J Cardiol. 2017, 70(3), 278–285.
92. Terao C., Yoshifuji H., Kimura A., Matsumura T., Ohmura K., Takahashi M. i wsp.: *Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population*. Am J Hum Genet. 2013, 93(2), 289–297.
93. Tombetti E., Di Chio M.C., Sartorelli S., Papa M., Salerno A., Bottazzi B. i wsp.: *Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis*. Arthritis Res Ther. 2014, 16(6), 479. doi: 10.1186/s13075-014-0479-z.
94. Tombetti E., Hysa E., Mason J.C., Cimmino M.A., Camellino D.: *Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides*. Curr Rheumatol Rep. 2021, 23(3), 17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5.
95. Torun E.S., Koca N., Yalcinkaya Y., Esen B.A., Gül A., Inanc M.: *A case of Takayasu arteritis with thrombotic microangiopathy secondary to malignant hypertension due to bilateral renal artery stenosis*. Open Access Rheumatol. 2022, 14, 39–42.
96. Toshihiko N.: *Current status of large and small vessel vasculitis in Japan*. Int J Cardiol. 1996, 54 Suppl, 91–98. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88777-8.
97. Tripathy N.K., Sinha N., Nityanand S.: *Interleukin-8 in Takayasu's arteritis: plasma levels and relationship with disease activity*. Clin Exp Rheumatol. 2004, 22(6 Suppl 36), 27–30.
98. Vaideeswar P., Deshpande J.R.: *Pathology of Takayasu arteritis: A brief review*. Ann Pediatr Cardiol. 2013, 6(1), 52–58.
99. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.: *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2010, 55(13), 1318–1327.
100. Wang X., Chen B., Lv N., Liu Q., Dang A.: *Association of abnormal lipid spectrum with the disease activity of Takayasu arteritis*. Clin Rheumatol. 2015, 34(7), 1243–1248.
101. Wang Z., Dang A., Lv N.: *Brachial-Ankle pulse wave velocity is increased and associated with disease activity in patients with Takayasu arteritis*. J Atheroscler Thromb. 2020, 27(2), 172–182.
102. Wang X., Dang A., Lv N., Liu Q., Chen B.: *High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse cardiovascular events in*

patients with Takayasu arteritis with coronary artery involvement. Clin Rheumatol. 2016, 35(3), 679–684.
103. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
104. Weitoft T., Larsson A., Saxne T., Manivel V.A., Lysholm J., Knight A. i wsp.: *Pentraxin 3 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis with without autoantibodies*. Scand J Rheumatol. 2017, 46(5), 346–352.
105. Wen X., Hou R., Xu K., Han Y., Hu J., Zhang Y. i wsp.: *Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayashu arteritis activity assessment: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2021, 16(2): e0245612.
106. Wu Q., Guan S.Y., Dan Y.L., Zhao C.N., Mao Y.M., Liu L.N. i wsp.: *Circulating pentraxin-3 levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. Biomark Med. 2019, 13(16), 1417–1427.
107. Xiao Y., Yang N., Zhang Q., Wang Y., Yang S., Liu Z.: *Pentraxin 3 inhibits acute renal injury-induced interstitial fibrosis through suppression of IL-6/Stat3 pathway*. Inflammation. 2014, 37(5), 1895–1901.
108. Yamashina A., Tomiyama H., Arai T., Hirose K., Koji Y., Hirayama Y. i wsp.: *Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk*. Hypertens Res. 2003, 26(8), 615–622.
109. Ying S., Xiaomeng C., Xiaomin D., Jiang L., Peng L., Lili M. i wsp.: *Efficacy and safety of leflunomide* versus *cyclophosphamide for initial-onset Takayasu arteritis: a prospective cohort study*. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020, 12: 1759720X20930114.
110. Yu H., Liu W., Zhang Y., Yan X., Li N., Ti Y. i wsp.: *A case report: An eldrly male patient with Takayasu arteritis after coronary artery bypass grafting*. Front Cardiovasc Med. 2021, 8, 766574.
111. Zhang J., Shan L., Koussih L., Redhu N.S., Halayko A.J., Chakir J. i wsp.: *Pentraxin 3 (PTX3) expression in allergic asthmatic Airways: role in airway smooth muscle migration and chemokine production*. PLoS One. 2012, 7(4): e34965.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

1. Aghdam K.A., Sanjari M.S., Manafi N., Khorramdel S., Alemzadeh S.A., Navahi R.A.A.: *Temporal artery biopsy for diagnosing giant cell arteritis: A ten-year review*. J Ophthalmic Vis Res. 2020, 15(2), 201–209.
2. Alba M.A., Garcia-Martinez A., Prieto-González S., Tavera-Bahllo I., Corbera-Bellalta M., Planas-Rigol E. i wsp.: *Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients*. Medicine (Baltimore). 2014, 93(5), 194–201.
3. Attaseth T., Vanikieti K., Poonyathalang A., Preechawat P., Jindahra P., Wattanatranon D.: *Anterior ischemic optic neuropathy due to biopsy-proven giant cell arteritis in Thai patients*. Clin Ophthalmol. 2015, 9, 1071–1075.
4. Álvarez Rodriguez L., López-Hoyos M., Mata C., Fontalba A., Calvo Alen J.,

Marin M.J. i wsp.: *Expression and function of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis*. Ann Rheum Dis. 2011, 70(9), 1677–1683.
5. Baldini M., Maugeri N., Ramirez G.A., Giacomassi C., Castiglioni A., Prieto-González S. i wsp.: *Selective up-regulation of the soluble pattern-recognition receptor pentraxin 3 and of vascular endothelial growth factor in giant cell arteritis: relevance for recent optic nerve ischemia*. Arthritis Rheum. 2012, 64(3), 854–865.
6. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S., Knockaert D., Mortelmans L., Bobbaers H.: *Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients*. Arthritis Rheum. 2006, 55(1), 131–137.
7. Camellino D., Giusti A., Girasole G., Bianchi G., Dejaco C.: *Pathogenesis, diagnosis and management of polymyalgia theumatica*. Drugs Aging. 2019, 36(11), 1015–1026.
8. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I., Macchioni L., Ranzi A., Niccoli L. i wsp.: *Erythrocyte sdimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study*. Semin Arthritis Rheum. 2000, 30(1), 17–24.
9. Cha D.M., Lee T., Choe G., Yang H.K., Hwang J.M.: *Silent giant cell arteritis in an elderly Korean woman*. Korean J Ophthalmol. 2013, 27(3), 224–227.
10. Cheng C.K., Lee C.C., Huang K.H., Wu T.E., Peng P.H.: *Giant cell (Temporal) arteritis with anterior ischemic optic neuropathy: a biopsy-proven case in Taiwan*. J Formos Med. Assoc. 2010, 109(7), 550–554.
11. Chu X., Wang D., Zhang Y., Yin Y., Cao Y., Han X. i wsp.: *Comparison of clinical manifestations and prognosis between giant cell arteritis patients with or without sensorineural hearing loss: A retrospective study of Chinese patients*. Medicine (Baltimore). 2019, 98(17): e15286.
12. Ciantar M., Adlam D.M.: *Glossodynia and necrosis of the tongue caused by giant cell arteritis*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008, 46(3), 231–233.
13. Cid M.C., Font C., Oristrell J., de la Sierra A., Coll-Vinent B., López-Soto A. i wsp.: *Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis*. Arthritis Rheum. 1998, 41(1), 26–32.
14. Craven A., Robson J., Ponte C., Grayson P.C., Suppiah R., Judge A. i wsp.: *ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS)*. Clin Exp Nephrol. 2013, 17(5), 619–621.
15. Crowson C.S., Matteson E.L., Myasoedova E., Michet C.J., Ernste F.C., Warrington K.J. i wsp.: *The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases*. Arthritis Rheum. 2011, 63(3), 633–639.
16. Donaldson L., Margolin E.: *Vision loss in giant cell arteritis*. Pract Neurol. 2022, 22(2), 138–140.
17. Garrity S.T., Pistilli M., Vaphiades M.S., Richards N.Q., Subramanian P.S.,

Rosa P.R. i wsp.: *Ophthalmic presentation of giant cell arteritis in Africa-Americans*. Eye (Lond). 2017, 31(1), 113–118.
18. Gilden D., Nagel M.A.: *Varicella zoster virus and giant cell arteritis*. Curr Opin Infect Dis. 2016, 29(3), 275–279.
19. Gloor A.D., Yerly D., Adler S., Reichenbach S., Kuchen S., Seitz M. i wsp.: *Immuno-monitoring reveals an extended subclinical disease activity in tocilizumab-treated giant cell arteritis*. Rheumatology (Oxford). 2018, 57(10), 1795–1801.
20. González-Gay M.A., Pina T.: *Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update*. Curr Rheumatol Rep. 2015, 17(2), 6. doi: 10.1007/s11926-014-0480-1.
21. Grzybowski A., Justyńska A.: *Giant cell arteritis with normal ESR and/or CRP is rare, but not unique!* Eye (Lond). 2013, 27(12), 1418–1419.
22. Hall J.K.: *Giant-cell arteritis*. Curr Opin Ophthalmol. 2008, 19(6), 454–460.
23. Hayreh S.S.: *Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations*. Indian J Ophthalmol. 2021, 69(2), 227–235.
24. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Raman R., Zimmerman B.: *Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria*. Am J Ophthalmol. 1997, 123(3), 285–296.
25. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B.: *Ocular manifestations of giant cell arteritis*. Am J Ophthalmol. 1998, 125(4), 509–520.
26. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgereit F., de Boysson H., Brouwer E. i wsp.: *2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis*. Ann Rheum Dis. 2020, 79(1), 19–30.
27. Hiyama R., Oiwa H., Kanou Y., Nishibe S., Kono T., Nomura E.: *A case of giant cell arteritis lacking typical symptoms presenting with recurrent cerebellar infarctions: A case report and case-based review*. Mod Rheumatol Case Rep. 2021, 27;rxab030. doi: 10.1093/mrcr/rxab030.
28. Hori H., Kobashigawa T., Fukuchi T., Sugawara H.: *Giant cell arteritis manifested by chronic dry cough*. BMJ Case Rep. 2020, 13(6): e234734. doi: 10.1136/bcr-2020-234734.
29. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A., Stevens M.B., Arend W.P., Calabrese L.H. i wsp.: *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis*. Arthritis Rheum. 1990, 33(8), 1122–1128.
30. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
31. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
32. Kawamura R., Mizuma A., Kouchi M., Nagata E., Takahashi W., Takizawa S.: *A recurrent case of ischemic stroke caused by vasospasm due to giant cell arteritis*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017, 26(11): e216-e217.
33. Kermani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., Hunder G.G., Gabriel S.E., Matteson E.L. i wsp.: *Increase in age at onset of giant cell*

arteritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2010, 69(4), 780–781.
34. Kermani T.A., Schmidt J., Crowson C.S., Ytterberg S.R., Hunder G.G., Matteson E.L. i wsp.: *Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis if giant cell arteritis*. Semin Arthritis Theum. 2012, 41(6), 866–871.
35. Keser G., Aksu K., Direskeneli H.: *Discrepancies between vascular and systemic infammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited*. Rheumatology (Oxford). 2018, 57(5), 784–790.
36. Kobayashi S., Yano T., Matsumoto Y., Numano F., Nakajima N., Yasuda K. i wsp.: *Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey*. Arthritis Rheum. 2003, 49(4), 594–598.
37. Laldinpuii J., Sanchetee P., Borah A.L., Ghose M., Borah N.C.: *Giant cell arteritis (temporal arteritis): A report of four case from north east India*. Ann Indian Acad Neurol. 2008, 11(3), 185–189.
38. Laria A., Zoli A., Bocci M., Castri F., Federico F., Ferraccioli G.F.: *Systemic review of the literature and case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein*. Clin Rheumatol. 2012, 31(9), 1389–1393.
39. Li K.J., Semenov D., Turk M., Pope J.: *A meta-abalysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space*. Arthritis Res Ther. 2021, 23(1), 82. doi: 10.1186/s13075-021-02450-w.
40. Mader T.H., Werner R.P., Chamberlain D.G., Doornbos D.: *Giant cell arteritis in Alaska Natives*. Can J Ophthalmol. 2009, 44(1), 53–56.
41. Mahgoub A.E., Tessema S., Nakhleh R.: *Normal ESR, CRP and platelet count in giant cell arteritis and polymyalgia theumatica: A diagnostic conundrum*. Eur J Case Rep Intern Med. 2022, 9(2): 003192.
42. Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury*. Curr Opin Immunol. 2008, 20(5), 538–544.
43. McDonald L., Baker G., Kerr O.: *Acalp ulceration: a rare manifestation of giant cell arteritis*. BMJ Case Rep. 2019, 12(11): e230795.
44. Mears K.A., Feinsilber D.: *High-sensitivity C-reactive protein and magnetic resonance imaging in occult giant cell arteritis*. Cureus. 2020, 12(8): e9530.
45. Mehta P., Sattui S.E., van der Geest K.S.M., Brouwer E., Coneay R., Putman M.S. i wsp.: *Giant cell arteritis and COVID-19: Similarities and discriminators. A systematic literature review*. J Rheumatol. 2021, 48(7), 1053–1059.
46. Mohammad A.J., Nilsson J.Å., Jacobsson L.T.H., Merkel P.A., Turesson C.: *Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden*. Ann Rheum Dis. 2015, 74(6), 993–997.
47. Nesher G., Nesher R., Mates M., Sonnenblick M., Breuer G.S.: *Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease*. Clin Exp Rheumatol. 2008, 26(3 Suppl 49), 30–34.
48. Ness T., Bley T.A., Schmidt W.A., Lamprecht P.: *The diagnosis and treatment of*

giant cell arteritis. Dtsch Arztebl Int. 2013, 110(21), 376–385.

49. Oh L.J., Wong E., Andrici J., McCluskey P., Smith J.E.H., Gill A.J.: *Full blood count as an ancillary test to suport the diagnosis of giant cell arteritis*. Intern Med J. 2018, 48(4), 408–413.
50. O'Neill L.O., Molloy E.S.: *The role of toll-like receptors in giant cell arteritis*. Rheumatology (Oxford). 2016, 55(11), 1921–1931.
51. Parikh M., Miller N.R., Lee A.G., Savino P.J., Vacarezza M.N., Cornblath W. i wsp.: *Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proved giand cell arteritis*. Ophthalmology. 2006, 113(10), 1842–1845.
52. Parreau S., Dumonteil S., Montoro F.M., Gondran G., Bezanahary H., Palat S. i wsp.: *Giant cell arteritis-related stroke in a large inception cohort: A comparative study*. Semin Arthritis Rheum. 2022, 55, 152020. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152020.
53. Pulsatelli L., Boiardi L., Assirelli E., Pazzola G., Muratore F., Addimanda O. i wsp.: *Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor ara elevated in large-vessel vasculititis: a cross-sectional and longitudinal study*. Clin Exp Rheumatol. 2017, 35 Suppl 103(1), 102–110.
54. Pulsatelli L., Boiardi L., Assirelli E., Pazzola G., Muratore F., Addimanda O. i wsp.: *Imbalance between angigenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis*. Clin Exp Rheumatol. 2020, 38 Suppl 124(2), 23–30.
55. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135.
56. Rhee R.L., Grayson P.C., Merkel P.A., Tomasson G.: *Infections and the risk of incydent giant cell arteritis: a population-based, case-control study*. Ann Rheum Dis. 2017, 76(6), 1031–1035.
57. Salahuddin M., Sabath B.F.: *Giant cell arteritis as an uncommon cause of chronic cough: A case report*. Am J Case Rep. 2021, 22: e932945.
58. Salvarani C., Cantini F., Niccoli L., Macchioni P., Consonni D., Bajocchi G. i wsp.: *Acute-phase reactant and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study*. Arthritis Rheum. 2005, 53(1), 33–38.
59. Salvarani C., Hunder G.G.: *Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurence in a population-based study*. Arthritis Rheum. 2001, 45(2), 140–145.
60. Sammel A.M., Xue M., Karsten E., Little C.B., Smith S., Nguyen K. i wsp.: *Limited utility of novel serological biomarkers in patients newly suspected of having giant cell arteritis*. Int J Rheum Dis. 2021, 24(6), 781–788.
61. Samson M., Corbera-Bellalta M., Audia S., Planas-Rigol E., Martin L., Cid M.C. i wsp.: *Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis*. Autoimmun Rev. 2017, 16(8), 833–844.
62. Schurr C., Berthele A., Burghartz M., Kiefer J.: *Spontaneous bilateral necrosis of*

the tongue: a manifestation of giant cell arteritis? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008, 265(8), 993–998.

63. Singh R., Rajakulenthiran T., Silva S., Amarasena R.: *Acute visual loss without concurrent headaches due to ultrasound-negative, biopsy-proven giant cell arteritis*. Clin Med. (Lond). 2020, 20(Suppl 2), 58.
64. Singh S., Balakrishnan C., Mangat G., Samant R., Bambani M., Kalke S. i wsp.: *Giant cell arteritis in Mumbai*. J Assoc Physicians India. 2010, 58, 372–374.
65. Stamatis P., Turkiewicz A., Englund M., Jönsson G., Nilsson J.Å., Turesson C. i wsp.: *Infections are associated with increased risk of giant cell arteritis: A population-based case-control study from Southern Sweden*. J Rheumatol. 2021, 48(2), 251–257.
66. Suematsu E., Miyamura T., Nakamura M., Higuchi M., Mori S., Iwanaga T. i wsp.: *Clinical study of giant cell arteritis in our hospital*. Nihon Risho Meneki Gakkai Kaishi. 2015, 38(6), 466–472.
67. Suzuki F., Kimura K.: *Giant cell arteritis*. Brain Nerve. 2021, 73(5), 496–502.
68. Tian G., Chen W., Chen Q., Wang M., Zhao G., Li Z. i wsp.: *Giant cell arteritis presenting as bilateral anterior ischemic optic neuropathy: a biopsy-proven case report in Chinese patient*. BMC Ophthalmol. 2018, 18(1), 282.
69. Tombetti E., Hysa E., Mason J.C., Cimmino M.A., Camellino D.: *Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides*. Curr Rheumatol Rep. 2021, 23(3), 17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5.
70. Turesson C., Börjesson O., Larsson K., Mohammad A.J., Knight A.: *Swesish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis*. Scand J Rheumatol. 2019, 48(4), 259–265.
71. van der Geest K.S.M., Sandovici M., Brouwer E., Mackie S.L.: *Diagnostic accuracy of symptoms, physical signs, and laboratory tests for giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis*. JAMA Intern Med. 2020, 180(10), 1295–1304.
72. van Sleen Y., Graver J.C., Abdulahad W.H., van der Geest K.S.M., Boots A.M.H., Sandovici M. i wsp.: *Leukocyte dynamics reveal a persistent myeloid dominance in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica*. Front Immunol. 2019, 10, 1981. doi: 10.3389/fimmu.2019.01981.
73. van Sleen Y., Sandovici M., Abdulahad W.H., Bijzet J., van der Geest K.S.M., Boots A.M.H. i wsp.: *Markers of angiogenesis and macrophages products for predicting disease course and monitoring vascular inflammation in giant cell arteritis*. Rheumatology (Oxford). 2019, 58(8), 1383–1392.
74. van Sleen Y., Wang Q., van der Geest K.S.M., Westra J., Abdulahad W.H., Heeringa P. i wsp.: *Involvement of monocyte subsets in the immunopathology of giant cell arteritis*. Sci Rep. 2017, 7(1), 6553. doi: 10.1038/s41598-017-06826-4.
75. Walvick M.D., Walvick M.P.: *Giant cell arteritis: laboratory predictors of a positive temporal artery biopsy*. Ophthalmology. 2011, 118(6), 1201–1204.

76. Watanabe R., Maeda T., Zhang H., Berry G.J., Zeisbrich M., Brockett R. i wsp.: *MMP (matrix metalloprotease)-9-producing monocytes enable T cells to invade the vessel wall and cause vasculitis*. Circ Res. 2018, 123(6), 700–715.
77. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
78. Weyand C.M., Goronzy J.J.: *Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2013, 9(12), 731–740.
79. Yoon H.J., Park S.W., Lee H.K., Choi Y.D., Heo H.: *Bilateral arteritis anterior ischemic optic neuropathy associated with giant cell arteritis in Korea*. Korean J Ophthalmol. 2017, 31(5), 466–467.

Guzkowe zapalenie tętnic

1. Alibaz-Oner F., Koster M.J., Crowson C.S., Makol A., Ytterberg S.R., Salvarani C. i wsp.: *Clinical spectrum of medium-sized vessel vasculitis*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017, 69(6), 884–891.
2. Arai M., Shigeno K., Wada M.: *A reversible posteriori leukoencephalopathy syndrome in a patient with classical polyarteritis nodosa*. Rinsho Shinkeigaku. 1997, 37(1), 64–66.
3. Baytaroglu A., Kadayiçilar S., Agin A., Deliktas Ö., Demir S., Bilginer Y. i wsp.: *Choroidal vascularity index as a biomarker of systemic inflammation in childhood polyarteritis nodosa and adenosine deaminase-2 deficiency*. Pediatr Rheumatol Online J. 2020, 18(1), 29. doi: 10.1186/s12969-020-0417-3.
4. Bush N.C., Maxwell K.M., Hamoui N., Colegrove P.: *A case of systemic polyarteritis nodosa with spermatic cord involvement*. Nat Clin Pract Urol. 2008, 5(8), 462–466.
5. Cacoub P., Maisonobe T., Thobault V., Gatel A., Servan J., Musset L. i wsp.: *Systemic vasculitis in patients with hepatitis C*. J Rheumatol. 2001, 28(1), 109–118.
6. Caorsi R., Penco F., Grossi A., Insalaco A., Omenetti A., Alessio M. i wsp.: *ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study*. Ann Rheum Dis. 2017, 76(10), 1648–1656.
7. Corbitt M., Kurtkoti J., Rashid M., Nigam S.: *Polyarteritis nodosa presenting atypically as appendicitis and pyelonphritis in a single patient*. BMJ Case Rep. 2019, 12(2): e228072.
8. De Virgilio A., Greco A., Magliulo G., Gallo A., Ruoppolo G., Conte M. i wsp.: *Polyarteritis nodosa: a contemptorary overview*. Autoimmun Rev. 2016, 15(6), 564–570.
9. Ebert E.C., Hagspiel K.D., Nagar M., Schlesinger N.: *Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, 6(9), 960–966.
10. Eskelinen E.L., Illert A.L., Tanaka Y., Schwarzmann G., Blanz J., Von Figura K. i wsp.: *Role of LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy*. Mol Biol Cell. 2002, 13(9), 3355–3368.
11. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity*

produced at sites of inflammation. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
12. Fraenkel-Rubin M., Ergas D., Sthoeger Z.M.: *Limited polyarteritis nodosa of the male and female reproductive systems: diagnostic and therapeutic approach*. Ann Rheum Dis. 2002, 61(4), 362–364.
13. González-Meléndez A., Medina-Parrilla E.J., Vélez R., Vilá L.M.: *Isolated intestinal polyarteritis nodosa in an elderly patient*. BMJ Case Rep. 2021, 14(3): e241431. doi: 10.1136/bcr-2020-241431.
14. Gonzalez Santiago T.M., Zavialov A., Saarela J., Seppanen M., Reed A.M., Abraham R.S. i wsp.: *Dermatologic features of ADA2 deficiency in cutaneous polyarteritis nodosa*. JAMA Dermatol. 2015, 151(11), 1230–1234.
15. Guirola R., Hunter J.V., Perez M., Muscal E.: *Chilhood polyarteritis nodosa presenting with central nervous system manifestations and the postarior reversible encephalopathy syndrome*. J Child Neurol. 2014, 29(1), 103–107.
16. Hernández-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-González S., Cid M.C.: *Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa*. J Autoimmun. 2014, (48–49), 84–89.
17. Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A. i wsp.: *A reversible posteriori leukoencephalopathy syndrome*. N Rngl J Med. 1996, 334(8), 494–500.
18. Howard T., Ahmad K., Swanson J.A.A., Misra S.: *Polyarteritis nodosa*. Tech Vasc Interv Radiol. 2014, 17(4), 247–251.
19. Hsu C.T., Kerrison J.B., Miller N.R., Goldberg M.F.: *Choroidal infarction, arterial ischemic optic neuropathy, and central retinal artery accusion from polyarteritis nodosa*. Retina. 2001, 21(4), 348–351.
20. Iida H., Hanaoka H., Asari Y., Ishimori K., Kiyokawa T., Takakuwa Y. i wsp.: *Rhabdomyolysis in a patient with polyarteritis nodosa*. Intern Med. 2018, 57(1), 101–106.
21. Iudici M., Quartier P., Pagnoux C., Merlin E., Agard C., Aouba A. i wsp.: *Childhood-versus adult-onset polyarteritis nodosa resukts from the French Vasculitis Study Group Registry*. Autoimmun Rev. 2018, 17(10), 984–989.
22. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
23. Jelusić M., Vikic-Topic M., Batinic D., Milosevic D., Malenica B., Malcić I.: *Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years*. Rheumatol Int. 2013, 33(12), 3087–3090.
24. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65, 1–11.
25. Kain R., Matsui K., Exner M., Binder S., Schaffner G., Sommer E.M. i wsp.: *A novel class od autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells*. J Exp Med. 1995, 181(2), 585–597

26. Katada Y., Harada Y., Azuma N., Matsumoto K., Terada H., Kudo E. i wsp.: *Minocycline-induced vasculitis fullifing the criteria of polyarteritis nodosa*. Mod Rheumatol. 2006, 16(4), 256–259.
27. Kato T., Fuji K., Ishii E., Wada R., Hidaka Y.: *A case of polyarteritis nodosa with lesions of the superior mesenteric artery illustarting the diagnostic usefulness of three-dimensional computed tomographic angiography*. Clin Rheumatol. 2005, 24(6), 628–631.
28. Kawakami T., Okudaira A., Okano T., Takeuchi S., Kimura S., Soma Y. i wsp.: *Treatment for cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein*. J Dermatol. 2013, 40(12), 955–961.
29. Kint N., De Haes P., Blockmans D.: *Comparison between classical polyarteritis nodosa and single organ vasculitis of medium-sizes vessels: a retrospective study of 25 patients and review of the literature*. Acta Clin Belg. 2016, 71(1), 26–31.
30. Klaas J.P., Matzke T., Makol A., Fulgham J.R.: *Minocycline-induced polyarteritis nodosa-like vasculitis presenting as brainstem stroke*. J Clin Neurosci. 2015, 22(5), 904–907.
31. Kostina-O'Neil Y., Jirawuthiworavong G.V., Podell D.N., Lesser R.L.: *Choroidal and optic nerve infarction in hepatitis C – associated polyarteritis nodosa*. J Neuroophthalmol. 2007, 27(3), 184–188.
32. Levin S., Graber J., Ehrenwald E., Skeik N.: *Polyarteritis nodosa-induced pancreatinoduodenal artery aneurysmal rupture*. Int J Angiol. 2015, 24(1), 63–66.
33. Li N., Zhu B., Zhu Q., Heinati M., Wu T., Wang G. i wsp.: *Serum lysosomal-associated membranę protein-2 levels are increased in small and medium-vessel vasculitis, especially in polyarteritis nodosa*. Clin Exp Rheumatol. 2019, 37 Suppl 117(2), 79–85.
34. Nakamura J., Sugawara H., Ishii A., Tsukahara R., Demitsu T., Sanayama H. i wsp.: *Case report; a case of minocycline-induced polyarteritis nodosa with fever, arthralgia, and erythema on bilateral lower extremitaties*. Nihon Naika Gakkai Asshi. 2013, 102(8), 2053–2056.
35. Nakauchi Y., Suehiro T., Kumon Y., Chikazawa H., Hashimoto L., Morioka M. i wsp.: *Localized polyarteritis nodosa in the forearm and epididymidis*. Intern Med. 1994, 33(1), 48–52.
36. Nanthapisal S., Murphy C., Omoyinmi E., Hong Y., Standing A., Berg S. i wsp.: *Deficiency of adenosine deaminase type 2: A description of phenotype and genotype in fifteen cases*. Arthritis Rheumatol. 2016, 68(9), 2314–2322.
37. Navab R., Yeragudi Jangamareddy V.R., Midthala V., Kamalakannan T.: *A young female case of polyarteritis nodosa presenting with multisystem involvement and acute abdomen: a case report*. Cureus. 2021, 13(12): e20778. doi: 10.7759/cureus.20778.
38. Navinan M.R., Subasinghe C.J., Kandeepan T., Kulatunga A.: *Polyarteritis nodosa compleczted by posteriori reversible encephalopathy syndrome: a case report*. BMC Res Notes. 2014, 7, 89. doi: 10.1186/1756-0500-7-89.
39. Navon Elkan P., Pierce S.B., Segel R., Walsh T., Barash J., Padeh S. i wsp.:

Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. N Engl J Med. 2014, 370(10), 921–931.

40. Ozen S., Anton J., Arisoy N., Bakkaloglu A., Besbas N., Brogan P. i wsp.: *Juvenile polyarteritis: resulta of a multicenter survey of 110 children*. J Pediatr. 2004, 145(4), 517–522.
41. Ozen S., Batu E.D.: *Vasculitis pathogenesis: can we talk about precision medicine?* Front Immunol. 2018, 9, 1892. doi: 10.3389/fimmu.2018.01892.
42. Özen S., Batu E.D., Taskiran E.Z., Özkara H.A., Ünal S.,Güleray N. i wsp.: *A monogenic disease with a variety of phenotypes: deficincy of adenosine deaminase 2*. J Rheumatol. 2020, 47(1), 117–125.
43. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V. i wsp.: *Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database*. Arthritis Rheum. 2010, 62(2), 616–626.
44. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorlli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular infammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135. doi: 10.3389/fimmu.2019.01135.
45. Robinson C., Yasin Z., Patel P., Zebda H.: *A rare presentation of polyarteritis nodosa*. Cureus. 2022, 14(2): e21925. doi: 10.7759/cureus.21925.
46. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., Sene D., Maisonobe T., Musset L. i wsp.: *Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011, 63(3), 427–435.
47. Saftig P., Beertsen W., Eskelinen E.L.: *LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation*. Autophagy. 2008, 4(4), 510–512.
48. Schmid D., Münz C.: *Innate and adaptive immunity through autophagy*. Immunity. 2007, 27(1), 11–21.
49. Schwartz G.S., Harrison A.R., Holland E.J.: *Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis*. Cornea. 1998, 17(3), 278–281.
50. Stone J.H., *Polyarteritis nodosa*. JAMA. 2002, 288(13), 1632–1639.
51. Suzuki I., Kubota M., Uehara K., Shimizu H., Murata S., Makita N. i wsp.: *A case of systemic polyarteritis nodosa presenting with scrotal pain*. Hinyokika Kiyo. 2019, 65(4), 127–131.
52. Takeuchi S., Kimura S., Soma Y., Waki M., Yamaguchi M., Nakazawa D. i wsp.: *Lysosomal-associated membranę protein-2 plays an important role in the pathogenesis of promary cutaneous vasculitis*. Rheumatology (Oxford). 2013, 52(9), 1592–1598.
53. Tang S., Zhang Y., Yin S.W., Gao X.J., Shi W.W., Wang Y. i wsp.: *Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis*. Clin Exp Immunol. 2015, 180(3), 408–418.
54. Tehrani R., Nash-Goelitz A., Adams E., Dahiya M., Eilers D.: *MInocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa*. J Clin Rheumatol. 2007, 13(3), 146–149.
55. Till S.H., Amos R.S.: *Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis*

nodosa associated with streptococcal infection. Br J Rheumatol. 1997, 36(8), 909–911.
56. Vingopoulos F., Karagiotis T., Palioura S.: *Bilateral interstitial keratitis, erythema nodosum and atrial fibrillation as presenting signs of polyarteritis nodosa*. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020, 18: 100619. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100619.
57. Willcocks L.C., Lyons P.A., Rees A.J., Smith K.G.C.: *The contribution of genetic varation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis*. Arthritis Res Ther. 2010, 12(1), 202. doi: 10.1186/ar2928.
58. Wu T., Zhu B., Zhu Q., Tursun D., Liu S., Liu S. i wsp.: *Study on serum pentraxin-3 levels in vasculitis with hypertension*. J Interferon Cytokine Res. 2019, 39(9), 522–530.
59. Zhou Q., Yang D., Ombrello A.K., Zavialov A.V., Toro C., Zavialov A.V. i wsp.: *Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2*. N Engl J Med. 2014, 370(10), 911–920.
60. Zhu B., Cai X., Zhu Q., Wu T., Liu S., Liu S. i wsp.: *The association of serum anti-lysosomal-associated membranę protein-2 antibody with vasculitis combined with hypertension*. Int J Hypertens. 2022, 9656560. doi: 10.1155/2022/9656560.

Guzkowe zapalenie tętnic skórnych

1. Aghayev A., Bay C.P., Tedeschi S., Monach P.A., Campia U., Gerhard-Herman M. i wsp.: *Clinically isolated aortitis: imaging features and clinical outcomes: comparison with giant cell arteritis and giant cell aortitis*. Int J Vardiovasc Imaging. 2021, 37(4), 1433–1443.
2. Alibaz-Oner F., Koster M.J., Crowson C.S., Makol A., Ytterberg S.R., Salvarani C. i wsp.: *Clinical spectrum of medium-sized vessel vasculitis*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017, 69(6), 884–891.
3. Atisha-Fregoso Y., Hinojosa-Azaola A., Alcocer-Varela J.: *Localized, single-organ vasculitis: clinical presentation and management*. Clin Rheumatol. 2013, 32(1), 1–6.
4. Bansal N.K., Houghton K.M.: *Cutaneous polyarteritis nodosa in children: a case report and review of the literature*. Arthritis. 2010, 687547. doi: 10.1155/2010/687547.
5. Bauzá A., España A., Idoate M.: *Cutaneous polyarteritis nodosa*. Br J Dermatol. 2002, 146(4), 694–699.
6. Baytaroglu A., Kadayiçilar S., Agin A., Deliktas Ö., Demir S., Bilginer Y. i wsp.: *Choroidal vascularity index as a biomarker of systemic inflammation in childhood polyarteritis nodosa and adenosine deaminase-2 deficiency*. Pediatr Rheumatol Online J. 2020, 18(1), 29. doi: 10.1186/s12969-020-0417-3.
7. Belot A., Wassmer E., Twilt M., Lega J.C., Zeef L/A., Oojageer A. i wsp.: *Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood*. Pediatr Rheumatol Online J. 2014, 12, 44. doi: 10.1186/1546-0096-12-44.
8. Byram K., Haij-Ali R.A., Calabrese L.: *CNS vasculitis: an approach to differentia diagnosis and management*. Curr Rheumatol Rep. 2018, 20(7), 37. doi: 10.1007/s11926-018-0747-z.

9. Carlson J.A.: *The histological assessment of cutaneous vasculitis*. Histopathology. 2010, 56(1), 3–23.
10. Chasset F., Francés C.: *Cutaneous manifestations of medium- and large- cessel vasculitis*. Clin Rev Allergy Immunol. 2017, 53(3), 452–468.
11. Choi S.W., Lew S., Cho S.D., Cha H.J., Eum E.A., Jung H.C. i wsp.: *Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrne: a case report*. J Korean Med Sci. 2006, 21(2), 371–373.
12. Cinar I., Wang H., Stone J.R.: *Clinically isolated aortitis: pitfalls, progres, and possibilities*. Cardiovasc Pathol. 2017, 29, 23–32.
13. Criado P.R., Marques G.F., Morita T.C.A.B., de Carvalho J.F.: *Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review*. Autoimmun Rev. 2016, 15(6), 558–563.
14. Culver B., Itkin A., Pischel K.: *Case report and review of minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa*. Arthritis Rheum. 2005, 53(3), 468–470.
15. De Virgillo A., Greco A., Magliulo G., Gallo A., Ruoppolo G., Conte M. i wsp.: *Polyarteritis nodosa: A contemporary overview*. Autoimmun Rev. 2016, 15(6), 564–570.
16. Dutra L.A., de Souza A.W.S., Grinberg-Dias G., Barsottini O.G.P., Appenzeller S.: *Central nervous system vasculitis in adults: An update*. Autoimmun Rev. 2017, 16(2), 123–131.
17. Garg N., Kasapcopur O., Foster J. 2nd, Barut K., Tekin A., Kizilkiliç O. i wsp.: *Novel adenosine deaminase 2 mutations in a child with a fatal vasculopathy*. Eur J Pediatr. 2014, 173(6), 827–830.
18. Gonzalez Santiago T.M., Zavialov A., Saarela J., Seppanen M., Reed A.M., Abraham R.S. i wsp.: *Dermatologic features of ADA2 deficiency in cutaneous polyarteritis nodosa*. JAMA Dermatol. 2015, 151(11), 1230–1234.
19. Herbert C.R., Russo G.G.: *Polyarteritis nodosa and cutaneous polyarteritis nodosa*. Skinmed. 2003, 2(5), 277–283.
20. Hernández-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-González S., Cid M.C.: *Diagnosis and classification of polywrteritis nodosa*. J Autoimmun. 2014, (48–49), 84–89.
21. Hernández-Rodriguez J., Hoffman G.S.: *Updating single-organ vasculitis*. Curr Opin Rheumatol. 2012, 24(1), 38 –45.
22. Hernández-Rodriguez J., Tan C.D., Koening C.L., Khasnis A., Rodriguez E.R., Hoffman G.S.: *Testicular vasculitis: findings differentiating isolated disease from systemic disease in 72 patients*. Medicine (Baltomore). 2012, 91(2), 75–85.
23. Hernández-Rodriguez J., Tan C.D., Molloy E.S., Khansis A., Rodriguez E.R., Hoffman G.S.: *Vasculitis involving the breast: a clinical and histopathologic analysis of 34 patients*. Medicine (Baltimore). 2008, 87(2), 61–69.
24. Hernández-Rodriguez J., Tan C.D., Rodriguez E.R., Hoffman G.S.: *Gynecologic vascular: an analysis of 163 patients*. Medicine (Balimore). 2009, 88(3), 169–181.
25. Ishiguro N., Kawashima M.: *Cutaneous polyarteritis nodosa: a report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work*. J Dermatol. 2010, 37(1), 85–93.

26. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
27. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65, 1–11.
28. Kato A., Hamada T., Miyake T., Morizane S., Hirai Y., Yamasaki O. i wsp.: *Clinical and laboratory markers associated with relapse in cutaneous polyarteitis nodosa*. JAMA Dermatol. 2018, 154(8), 922–926.
29. Kawakami T., Yamazaki M., Mizoguchi M., Soma Y.: *High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa*. Arthritis Rheum. 2007, 57(8), 1507–1513.
30. Kint N., De Haes P., Blockmans D.: *Comparison between classical plyarteritis nodosa and single organ vasculitis of medium-sized vessels: a retrospective study of 25 patients and review of the literature*. Acta Clin Belg. 2016, 71(1), 26–31.
31. Kirchhof M.G., Lee A.Y.Y., Dutz J.P.: *D-dimer levels as a marker of cutaneous disease activity: case reports of cutaneous polyarteritis nodosa and atypical recurrent urticaria*. JAMA Dermatol. 2014, 150(8), 880–884.
32. Martins-Martinho J., Dourado E., Khmelinskii N., Espinosa P., Ponte C.: *Localized forms of vasculitis*. Curr Rheumatol Rep. 2021, 23(7), 49. doi: 10.1007/s11926-021-01012-y.
33. McColl S.R., St-Onge M., Dussault A.A., Laflamme C., Bouchard L., Boulanger J. i wsp.: *Immunomodulatory impact of the A2A adenosine receptor on the profile of chemolines produced by neutrophils*. FASEB J. 2006, 20(1), 187–189.
34. Merman E., Rosen C., Ghazarian D., Al. Habeeb A., Siddha S.: *Cutaneous polyarteritis nodosa sine nodosa*. J Cutan Med. Surg. 2014, 18(6), 420–423.
35. Minz R.W., Chhabra S., Singh S., Radotra B.D., Kumar B: *Direct immunofluorescence of skin biopsy: perspective of an immunopathologist*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010, 76(2), 150–157.
36. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Mahr A.D., Sturfelt G., Segelmark M.: *Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden*. Rheumatology (Oxford). 2007, 46(8), 1329–1337.
37. Morgan A.J., Schwartz R.A.: *Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review*. Int J Dermatol. 2010, 49(7), 750–756.
38. Morimoto A., Chen K.R.: *Reappraisal of histopathology of cutaneous polyarteritis nodosa*. J Cutan Pathol. 2016, 43(12), 1131–1138.
39. Munera-Campos M., Bielsa I., Martinez-Morillo M., Aparicio G., Olivé A., Ferrándiz C.: *Manifestations, clinical course and prognostic markers in cutaneous polyarteritis nodosa*. J Dtsch Dermatol Ges. 2020, 18(11), 1250–1259.

40. Navon Elkan P., Pierce S.B., Segel R., Walsh T., Barash J., Padeh S. i wsp.: *Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy*. N Engl J Med. 2014, 370(10), 921–931.
41. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V. i wsp.: *Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database*. Arthritis Rheum. 2010, 62(2), 616–626.
42. Sepp N.: *Zapalenia naczyń*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.II. 895–922.
43. Stone J.R., Bruneval P., Angelini A., Bartoloni G., Basso C., Batoroeva L. i wsp.: *Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases*. Cardiovasc Pathol. 2015, 24(5), 267–278.
44. Stussi G., Schneider E., Trüeb R.M., Seebach J.D.: *Acral necrosis of the fingers as initial manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa – a case report*. Angiology. 2001, 51(1), 63–67.
45. Till S.H., Amos R.S.: *Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection*. Br J Rheumatol. 1997, 36(8), 909–911.
46. Zavialov A.V., Engström A.: *Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity*. Biochem J. 2005, 391(Pt 1), 51–57.
47. Zhou Q., Yang D., Ombrello A.K., Zavialov A.V., Toro C., Zavialov A.V. i wsp.: *Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2*. N Engl J Med. 2014, 370(10), 911–920.
48. Zoshima T., Matsumura M., Suzuki Y., Kakuchi Y., Mizushima I., Fujii H. i wsp.: *A case of refractory cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B carrier status sccessfully treated with tumor necrosis factor alpha blockade*. Mod Rheumatol. 2013, 23(5), 1029–1033.

Choroba Kawasaki

1. Adjagba P.M., Desjardins L., Fournier A., Spigelblatt L., Montigny M., Dahdah N.: *N-terminal pro-brain natriuretic prptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement*. Cardiol Young. 2015, 25(7), 1311–1318.
2. Ahn J.H., Phi J.H., Kang H.S., Wang K.C., Cho B.K., Lee J.Y. i wsp.: *A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease*. J Neurosurg Pediatr. 2010, 6(2), 150–153.
3. Alexoudi I. Kanakis M., Kapsimali V., Vaiopoulos G.: *Kawasaki disease: current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management*. Autoimmun Rev. 2011, 10(9), 544–547.
4. An H.S., Kim G.B., Song M.K., Lee S.Y., Kwon H.W., Lee J.W. i wsp.: *The occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease based on C-reactive protein levels:*

a retrospective cohort study. Pedietr Rheumatol Online J.: 2021, 19(1), 78. doi: 10.1186/s12969-021-00566-6.

5. Baker A.L., Lu M., Minich L.L., Atz A.M., Klein G.L., Korsin R. i wsp.: *Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease*. J Pediatr. 2009, 154(4), 592–595.
6. Burns J.C., Cayan D.R., Tong G., Bainto E.V., Turner C.I., Shike H. i wsp.: *Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome*. Epidemiology. 2005, 16(2), 220–225.
7. Burns J.C., Glode M.P.: *Kawasaki syndrome*. Lancet. 2004, 364(9433), 533–544.
8. Burns J.C., Glode M.P., Clarke S.H., Wiggins J. Jr, Hathaway W.E.: *Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms*. J Pediatr. 1984, 105(2), 206–211.
9. Burns J.C., Herzog L., Fabri O., Tremoulet A.H., Rodó X., Uehara R. i wsp.: *Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective*. PLoS One. 2013, 8(9): e74529. doi: 10.1371/journal.pone.0074529.
10. Burns J.C., Joffe L., Sargent R.A., Glode M.P.: *Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome*. Pediatr Infect Dis. 1985, 4(3), 258–261.
11. Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P., Shulman S.T., Melish M.E., Meissner C. i wsp.: *Clinical and epidemiological characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease*. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. J Pediatr. 1991, 118(5), 680–686.
12. Carrizzo A., Lenzi P., Procaccini C., Damato A., Biagioni F., Ambrosio M. i wsp.: *Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway*. Circulation. 2015, 131(17), 1495–1505.
13. Cattalini M., Della Paolera S., Zunica F., Bracaglia C., Giangreco M., Verdoni L. i wsp.: *Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey*. Pediatr Rheumatol Online J. 2021, 19(1), 29. doi: 10.1186/s12969-021-00511-7.
14. Chen C.J., Huang F.C., Tiao M.M., Huang Y.H., Lin L.Y., Yu H.R. i wsp.: *Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease*. Scientific World Journal. 2012, 485758. doi: 10.1100/2012/485758.
15. Chen Y.H., Wang L., Feng S.Y., Cai W.M., Chen X.F., Huang Z.M. i wsp.: *The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Res Pract. 2020, 3467419. doi: 10.1155/2020/3467419.
16. Ching L.L., Nerurkar V.R., Lim E., Shohet R.V., Melish M.E., Bratincsak A.: *Elevated levels of pentraxin 3 correlate with neutrophilia and coronary artery dilation during acute Kawasaki disease*. Front Pediatr. 2020, 8, 295. doi: 10.3389/fped.2020.00295.
17. Cho K.H., Kang S.J.: *Clinically useful predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and prognosis of coronary artery lesions in patients with incomplete*

kawasaki disease. Korean Circ J. 2014, 44(5), 328–335.
18. Corwin D.J., Sartori L.F., Chiotos K., John A.R.O., Cohn K., Bassiri H. i wsp.: *Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from Kawasaki disease and bening inflammatory Illnesses in the SARS-CoV-2 pandemic*. Pediatr Emerg Care. 2020, 36(11), 554–558.
19. Dergun M., Kao A., Hauger S.B., Newburger J.W., Burns J.C.: *Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005, 159(9), 876–881.
20. Durongpisitkul K., Gururaj V.J., Park J.M., Martin C.F.: *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment*. Pediatrics. 1995, 96(6), 1057–1061.
21. Egami K., Muta H., Ishii M., Suda K., Sugahara Y., Iemura M. i wsp.: *Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease*. J Pediatr. 2006, 149(2), 237–240.
22. Falcini F., Cimaz R., Calabri G.B., Picco P., Martini G., Marazzi M.G. i wsp.: *Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients*. Clin Exp Rheumatol. 2002, 20(3), 421–426.
23. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
24. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G., Newhams M., Rose E.B., Dapul H. i wsp.: *Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19*. JAMA. 2021, 325(11), 1074–1087.
25. Fornai F., Carrizzo A., Forte M., Ambrosio M., Damato A., Ferrucci M. i wsp.: *The inflammatory protein pentraxin 3 in cardiovascular disease*. Immun Ageing. 2016, 13(1). doi: 10.1186/s12979-016-0080-1.
26. Franch-Arcas G.: *The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice*. Clin Nutr. 2001, 20(3), 265–269.
27. Franco A., Shimizu C., Tremoulet A.H., Burns J.C.: *Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kwasaki disease*. Autoimmunity. 2010, 43(4), 317–324.
28. Fuhrman M.P., Charney P., Mueller C.M.: *Hepatic protein and nutrition assessment*. J Am Diet Assoc. 2004, 104(8), 1258–1264.
29. Galeotti C., Bayry J.: *Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19*. Nat Rev Rheumatol. 2020, 16(8), 413–414.
30. Gámez-González L.B., Ulloa-Gutierrez R., Murata C., Yamazaki-Nakashimada M.A., Kim E., Estripeaut D. i wsp.: *Kawasaki disease presenting with hoarseness: A multinational study of the REKAMLATINA network*. Pediatr Int. 2021, 63(6), 643–648.
31. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue reapair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.

32. Giacalone M., Scheier E., Shavit I.: *Multysystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review*. Int J Emerg Med. 2021, 14(1), 50. doi: 10.1186/s12245-021-00373-6.
33. Godfred-Cato S., Abrams J.Y., Balachandran N., Jaggi P., Jones K., Rostad C.A. i wsp.: *Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in Children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome*. Pedietr Infect Dis J. 2022, 41(4), 315–323.
34. Guilpain P., Mouthon L.: *Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases*. Clin Rev Allergy Immunol. 2008, 35(1–2), 59–65.
35. Guo M.M.H., Tseng W.N., Ko C.H., Pan H.M., Hsieh K.S., Kuo H.C.: *Th17 – and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease*. Allergy. 2015, 70(3), 310–318.
36. Gupta A., Gill A., Sharma M., Garg M.: *Multi-system inflammatory syndrome in a Child mimicting Kawasaki disease*. J Trop Pediatr. 2021, 67(3): fmaa060. doi: 10.1093/tropej/fmaa060.
37. Guzman J., Fung M., Petty R.E.: *Diagnostic value of anti-meutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease*. J Pediatr. 1994, 124(6), 917–920.
38. Han S.B., Lee S.Y.: *Differentiating Kawasaki disease from urinary tract infection in febrile children with pyuria and C-reactive protein elevation*. Ital J Pediatr. 2018, 44(1), 137. doi: 10.1186/s13052-018-0585-7.
39. Hara T., Nakashima Y., Sakai Y., Nishio H., Motomura Y., Yamasaki S.: *Kawasaki disease: a matter of innate immunity*. Clin Exp Immunol. 2016, 186(2), 134–143.
40. Hedrich C.M., Schnabel A., Hospach T.: *Kawasaki disease*. Front Pediatr. 2018, 6, 198. doi: 10.3389/fped.2018.00198.
41. Heuclin T., Dubos F., Hue V., Godart F., Francart C., Vincent P. i wsp.: *Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography*. J Pediatr. 2009, 155(5), 695–699.
42. Hoang L.T., Shimizu C., Ling L., Naim A.N.M., Khor C.C., Tremoulet A.H. i wsp.: *Global gene expression profiling identifies new therapeutic targets in acute Kawasaki disease*. Genome Med. 2014, 6(11), 541. doi: 10.1186/s13073-014-0102-6.
43. Holman R.C., Belay E.D., Christensen K.Y., Folkema A.M., Steiner C.A., Schonberger L.B.: *Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997 – 2007*. Pediatr Infect Dis J. 2010, 29(6), 483–488.
44. Huang Y.H., Lin K.M., Ho S.C., Yan J.H., Lo M.H., Kuo H.C.: *Increased incidence of Kawasaki disease in Taiwan in recent years: A 15 years Nationalwide Population – based cohort study*. Front Pediatr. 2019, 7, 121. doi: 10.3389/fped.2019.00121.
45. Ishida A., Matsuo S., Kawamura S., Nishikawa T.: *Subarachnoid hemorrhage due to nonbranching aneurysm of the middle cerebral artery in a toung adult with a history of Kawasaki disease*. Surg Neurol Int. 2014, 5, 5. doi: 10.4103/2152-7806-125285.

46. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitis in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
47. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L. i wsp.: *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an internetional consensus conference*. Arthritis Rheum. 1994, 37(2), 187–192.
48. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., Kumar T.S., Danda D., Singh S.: *Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management*. Rheumatol Int. 2021, 41(1), 19–32.
49. Kanegaye J.T., Van Cott E., Tremoulet A.H., Salgado A., Shimizu C., Kruk P. i wsp.: *Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease*. J Pediatr. 2013, 162(6), 1259–1263.
50. Kao A.S., Getis A., Brodine S., Burns J.C.: *Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases*. Pediatr Infect Dis J.: 2008, 27(11), 981–985.
51. Kato H., Sugimura T., Akagi T., Sato N., Hashino K., Maeno Y. i wsp.: *Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10-to 21-year follow-up study of 594 patients*. Circulation. 1996, 94(6), 1379–1385.
52. Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S., Shigematsu I., Yanagawa H.: *A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan*. Pediatrcs. 1974, 54(3), 271–276.
53. Kim J.J., Hong Y.M., Yun S.W., Han M.K., Lee K.Y., Song M.S. i wsp.: *Assessment of risk factor for Korean children with Kawasaki disease*. Pediatr Cardiol. 2012, 33(4), 513–520.
54. Kim G.B., Park S., Eun L.Y., Han J.W., Lee S.Y., Yoon K.L. i wsp.: *Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in South Korea, 2012–2014*. Pedietr Infect Dis J. 2017, 36(5), 482–485.
55. Kim J.J., Park Y.M., Yoon D., Lee K.Y., Song M.S., Lee H.D. i wsp.: *Identification of KCNN2 as a susceptibility locus for coronary artery aneurysms in Kawaaki disease using genome-wide association analysis*. J Hum Genet. 2013, 58(8), 521–525.
56. Kimura Y., Yanagimachi M., Ino Y., Aketagawa M., Matsuo M., Okayama A. i wsp.: *Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis*. Sci Rep. 2017, 7, 43732. doi: 10.1038/srep43732.
57. Kitoh T., Ohara T., Muto T., Okumura A., Baba R., Koizumi Y. i wsp.: *Increased pentraxin 3 levels correlate with IVIG responsiveness and coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease*. Front Immunol. 2021, 12, 624802. doi: 10.3389/fimmu.2021.62.4802.
58. Kobayashi T., Inoune Y., Takeuchi K., Okada Y., Tamura K., Tomomasa T. i wsp.: *Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease*. Circulation. 2006, 113(22), 2606–2612.
59. Kobayashi T., Kobayashi T., Morikawa A., Ikeda K., Seki M., Shimoyama S. i wsp.: *Efficacy of intravenous immunoglobulin*

combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. J Pediatr. 2013, 163(2), 521–526.

60. Kumrah R., Vignesh P., Rawat A., Singh S.: *Immunogenetics of Kawasaki disease*. Clin Rev Allergy Immunol. 2020, 59(1), 122–139.
61. Kuo H.C., Lo M.H., Hsieh K.S., Guo M.M.H., Huang Y.H.: *High-dose aspirin id associated with anemia and does not confer benefit to disease outcomes in Kawasaki disease*. PLoS One. 2015, 10(12): e0144603. doi: 10.1371/journal.pone.0144603.
62. Kuo H.C., Yang K.D., Chang W.C., Ger L.P., Hsieh K.S.: *Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment*. Pediatr Neonatal. 2012, 53(1), 4–11.
63. Lamrani L., Manlhiot C., Elias M.D., Choueiter N.F., Dionne A., Harahsheh A.S. i wsp.: *Kawasaki disease shock syndrome vs classical Kawasaki disease: a meta-analysis and comparison with SARS--CoV-2 multisystem inflammatory syndrome*. Can J Cardiol. 2021, 37(10), 1619–1628.
64. Lee Z.M., Chu C.L., Chu C.H., Chang L.S., Kuo H.C.: *Multiple intravenous antibiotics usage is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease*. Pediatr Neonatal. 2022, 63(2), 117–124.
65. Lee S.M., Lee J.B., Go Y.B., Song H.Y., Lee B.J., Kwak J.H.: *Prediction of resistance to standard intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease*. Korean Circ J. 2014, 44(6), 415–422.
66. Leuin S.C., Shanbhag S., Lago D., Sato Y., Sun X., Jain S. i wsp.: *Hoarseness as a presenting sign in children with Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J. 2013, 32(12), 1392–1394.
67. Levitt D.G., Levitt M.D.: *Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements*. Int J Gen Med. 2016, 9, 229–55. doi: 10.2147/IJGM.S102819.
68. Liang C.D., Kuo H.C., Yang K.D., Wang C.L., Ko S.F.: *Coronary artery fistula associated with Kawasaki disease*. Am Heart J. 2009, 157(3), 584–588.
69. Lin Y.J., Chang J.S., Liu X., Tsang H., Chien W.K., Chen J.H. i wsp.: *Genetic variants in PLCB4/PLCB1 as susceptibility loci for coronary artery aneutysm formation in Kawasaki disease in Han Chinese in Taiwan*. Sci Rep. 2015, 5, 14762. doi: 10.1038/srep14762.
70. Lin M.T., Wu M.H.: *The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives*. Glob Cardiol Sci Pract. 2017, 2017(3): e201720. doi: 10.21542/gcsp.2017.20.
71. Liu X., Wang L., Zhou K., Shao S., Hua Y., Wu M. i wsp.: *Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio as a biomarker for initial and repeated intravenous immunoglobulin resistance in a large cohort of Kawasaki disease patients: a prospective cohort study*. Pediatr Rheumatol Online J. 2021, 19(1), 24. doi: 10.1186/s12969-021-00517-1.
72. Ma R., Zhang W., Wang T., He X., Huang Z., Zhu J. i wsp.: *Pentraxin 3, long expression in mononuclear cells of patients with acute coronary syndrome: Correlation*

with C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 levels. J Int Med. Res. 2014, 42(3), 677–683.

73. Makino N., Nakamura Y., Yashino M., Sano T., Ae R., Kosami K. i wsp.: *Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014*. Pediatr Int. 2018, 60(6), 581–587.
74. Manlhiot C., O'Shea S., Bernknopf B., LaBelle M., Chahal N., Dillenburg R.F. i wsp.: *Epidemiology of Kawasaki disease in Canada 2004 to 2014: Comparison of survellance using administrative data vs periodic medical record review*. Can J Cardiol. 2018, 34(3), 303–309.
75. Marrani E., Burns J.C., Cimaz R.: *How should we classify Kawasaki disease?* Front Immunol. 2018, 9, 2974. doi: 10.3389/fimmu.2018.02974.
76. Matsubara T., Ichiyama T., Furukawa S.: *Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease*. Clin Exp Immunol. 2005, 141(3), 381–387.
77. Matsubara Y., Matsubara D., Ae R., Kosami K., Aoyama Y., Yashiro M. i wsp.: *Cumulative incidence of Kawasaki disease with cardiac sequelae in Japan*. Pediatr Int. 2020, 62(4), 444–450.
78. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., Burns J.C., Bolger A.F., Gewitz M. i wsp.: *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Hearth Association*. Circulation. 2017, 135(17), e927-e999.
79. Miura M., Kobayashi T., Kaneko T., Ayusawa M., Fukazawa R., Fukushima N. i wsp.: *Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events*. JAMA Pediatr. 2018; 172(5): e180030. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030.
80. Motoki N., Akazawa Y., Yamazaki S., Hachiya A., Motoki H., Matsuzaki S. i wsp.: *Prognostic significance of QT interval dispersion in the response to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease*. Circ J. 2017, 81(4), 537–542.
81. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., Sadakane A., Tsuboi S., Aoyama Y. i wsp.: *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey*. J Epidemiol. 2012, 22(3), 216–221.
82. Naoe S., Takahashi K., Masuda H., Tanaka N.: *Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions*. Acta Pathol Jpn. 1991, 41(11), 785–797.
83. Nash M.C., Shah V., Reader J.A., Dillon M.J.: *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-endothelial cell antibodies are not increased in Kawasaki disease*. Br J Rheumatol. 1995, 34(9), 882–887. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.882.
84. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., Gewitz M.H., Tani L.Y., Burns J.C. i wsp.: *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Theumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the young, American Hearth Assocition*. Peduatrics. 2004, 114(6), 1708–1733.
85. Nie H., Wang S., Wu Q., Xue D., Zhou W.: *Five immune-gene-signatures*

participate in the development and pahogenesis of Kawasaki disease. Immun Inflamm Dis. 2021, 9(1), 157–166.

86. Naval Rivas M., Porritt R.A., Cheng M.H., Bahar I., Arditi M.: *COVI-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome- the superantigen hypothesis*. J Allergy Clin Immunol. 2021, 147(1), 57–59.
87. Numano F., Shimizu C., Jimenez-Fernandez S., Vejar M., Oharaseki T., Takahashi K. i wsp.: *Galectin-3 is a marker of myocardial and vascular fibrosis in Kawasaki disease patients with giant aneurysms*. Int J Cardiol. 2015, 201, 429–437. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.063.
88. Ogawa S.: *Biomarker*. Nihon Rinsho. 2014, 72(9), 1578–1584.
89. Okuma Y., Suda K., Nakaoka H., Katsube Y., Mitani Y., Yoshikane Y. i wsp.: *Serum tenascin-C as a novel predictor for risk of coronary artery lesion and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease – a multicenter retrospective study*. Circ J. 2016, 80(11), 2376–2381.
90. Onouchi Y.: *The genetics of Kawasaki disease*. Int J Rheum Dis. 2018, 21(1), 26–30.
91. Onouchi Y., Gunji T., Burns J.C., Shimizu C., Newburger J.W., Yashiro M. i wsp.: *ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms*. Nat Genet. 2008, 40(1), 35–42.
92. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M., Baker S.C., Takahashi M., Bhatti T.R. i wsp.: *Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study*. PLoS One. 2012, 7(6), e38998. doi: 10.1371/journal.pone.0038998.
93. Ozen S., Batu E.D.: *Vasculitis pathogenesis: can we talk about precision medicine?* Front Immunol. 2018, 9, 1892. doi: 10.3389/fimmu.2018.01892.
94. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Saerorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135. doi: 10.3389/fimmu.2019.01135.
95. Robert A.C., Parmentier A.L., Schulze O., Verney C., Huet F., Thiriez G. i wsp.: *Studying clinical, biologic and echocardiography criteria to predict a resistant Kwasaki disease in children*. Pediatr Infect Dis J. 2021, 40(8), 710–714.
96. Rodó X., Ballester J., Cayan D., Melish M.E., Nakamura Y., Uehara R. i wsp.: *Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns*. Sci Rep. 2011, 1, 152. doi: 10.1038/srep00152.
97. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S.T., Rand K.H., Tretiakova M.S., Perlman E.J. i wsp.: *Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence suport the hypothesis of a „new" virus associated with Kawasaki disease*. J Infect Dis. 2011, 203(7), 1021–1030.
98. Rypdal M., Rypdal V., Burney J.A., Cayan D., Bainto E., Skochko S. i wsp.: *Clustering and climate associations of Kawasaki disease in San Diego County suggest environmental triggers*. Sci Rep. 2018, 8(1), 16140. doi: 10.1038/s41598-018-33124-4.

99. Saadoun D., Vautier M., Cacoub P.: *Medium – and large – vessel vasculitis*. Circulation. 2021, 143(3), 267–282.
100. Sabatier I., Chabrier S., Brun A., Hees L., Cheylus A., Gollub R. i wsp.: *Stroke by carotid artery complete occlusion in Kawasaki disease: case report and review of literature*. Pediatr Neurol. 2013, 49(6), 469–473.
101. Salo E., Griffiths E.P., Farstad T., Schiller B., Nakamura Y., Yashiro M. i wsp.: *Incidence of Kawasaki disease in northen European contries*. Pediatr Int. 2012, 54(6), 770–772.
102. Sano T., Kurotobi S., Matsuzaki K., Yamamoto T., Maki I., Miki K. i wsp.: *Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment*. Eur J Pedietr. 2007, 166(2), 131–137.
103. Sato S., Kawashima H., Kashiwagi Y., Hoshika A.: *Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients*. Int J Rheum Dis. 2013, 16(2), 168–172.
104. Seringec Akkececi N., Yildirim Cetin G., Gogebakan H., Acipayam C.: *The C-reactive protein/slbumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis*. Med Sci Minit. 2019, 25,1401–1409.
105. Shimizu C., Jain S., Davila S., Hibberd M.L., Lin K.O., Molkara D. i wsp.: *Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease*. Circ Cardiovasc Genet. 2011, 4(1), 16–25.
106. Singh S., Vignesh P., Burgner D.: *The epidemiology of Kawasaki disease: a global update*. Arch Dis Child. 2015, 100(11), 1084–1088.
107. Son M.B.F., Gauvreau K., Ma L., Baker A.L., Sundel R.P., Fulton D.R. i wsp.: *Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006*. Pediatrics. 2009, 124(1), 1–8.
108. Suddleson E.A., Reid B., Woolley M.M., Takahashi M.: *Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome*. J Pediatr Surg. 1987, 22(10), 956–959.
109. Sunar I., Ataman S.: *Serum C-reactive protein/albumin ratio in rheumatoid arthritis and its relationship with disease activity, physical function, and quality of life*. Arch Rheumatol. 2020, 35(2), 247–253.
110. Tan A.X., Tang X.M.: *Clinical characteristics and risk factors of recurrent Kawasaki disease*. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2021, 59(12), 1038–1042.
111. Tanaka S., Sagiuchi T., Kobayashi I.: *Ruptured pediatric posterior cerebral artery aneurysm 9 yaears after the onset of Kawasaki disease: a case report*. Childs Nerv Syst. 2007, 23(6), 701–706.
112. Terai M., Yasukawa K., Narumoto S., Tateno S., Oana S., Kohna Y.: *Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease*. Am J Cardiol. 1999, 83(3), 337–339.
113. Tremoulet A.H., Best B.M., Song S., Wang S., Coirinaldesi E., Eichenfield J.R. i wsp.: *Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease*. J Pediatr. 2008, 153(1), 117–121.
114. Tsai C.M., Yu H.R., Tang K.S., Huang Y.H., Kuo H.C.: *C-reactive protein to albumin ratio for predicting coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin*

resistance in Kawasaki disease. Front Pediatr. 2020, 8, art. 607631. doi: 10.3389/fped.2020.607632.

115. Tsuda E., Hirata T., Matsuo O., Abe T., Sugiyama H., Yamada O.: *The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease*. Pediatr Cardiol. 2011, 32(2), 176–182.
116. Tulloh R.M.R., Mayon-White R., Harnden A., Ramanan A.V., Tizard E.J., Shingadia D. i wsp.: *Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015*. Arch Dis Child. 2019, 104(7), 640–646.
117. Uehara R., Belay E.D., Maddox R.A., Holman R.C., Nakamura Y., Yashiro M. i wsp.: *Analysis of potential risk factor associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan*. Pediatr Infect Dis J. 2008, 27(2), 155–160.
118. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. i wsp.: *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study*. Lancet. 2020, 395(10239), 1771–1779.
119. Wang S., Best B.M., Burns J.C.: *Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J. 2009, 28(6), 538–539.
120. Wang Y., Qian S.Y., Yuan Y., Wang Q., Gao L., Chen X. i wsp.: *Do cytokines correlate with refractory Kawasaki disease in children?* Clin Chim Acta. 2020, 506, 222–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.014.
121. Wang Z., Wang Q., Jin J., Rong X., Wu T., Qiu H. i wsp.: *The diagnostic role of AIM2 in Kawasaki disease*. Clin Exp Med. 2021, 21(1), 41–47.
122. Wang C.L., Wu Y.T., Liu C.A., Kuo H.C., Yang K.D.: *Kawasaki disease: infection, immunity and genetics*. Pediatr Infect Dis J. 2005, 24(11), 998–1004.
123. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
124. Watts R.A., Robson J.: *Introduction, epidemiology and classification of vasculitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018, 32(1), 3–20.
125. Weiss P.F.: *Pediatric vasculitis*. Pedoatr Clin North Am.: 2012, 59(2), 407–423.
126. Yamamoto N., Sato K., Hoshina T., Kojiro M., Kusuhara K.: *Utility of ferritin as a predictor of the patients with Kawasaki disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy*. Mod Rheumatol. 2015, 25(6), 898–902.
127. Yamasaki K., Kurimura M., Kasai T., Sagara M., Kodama T., Inoue K.: *Determination of ohysiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations*. Clin Chem Lab Med. 2009, 47(4), 471–477.
128. Yang S., Song R., Zhang J., Li X., Li C.: *Predictive tool for intravenous immunoglobulin resistance of Kawasaki disease in Beijing*. Arch Dis Child. 2019, 104(3), 262–267.
129. Ye Q., Gong F.Q., Shang S.Q., Hu J.: *Intravenous immunoglobulin treatment responsivenes depends on the degree of CD8+ T cell activation in Kawasaki disease*. Clin Immunol. 2016, 171, 25–31. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.012.
130. Yeom J.S., Cho Y.H., Koo C.M., Jun J.S., Park J.S., Seo J.H. i wsp.: *A pilot study*

evaluating cerebral vasculitis in Kawasaki's disease. Neuropediatrics. 2018, 49(6), 392–396.
131. Yeom J.S., Cho J.Y., Woo H.O.: *Understanding the importance of cerebrovascular involvement in Kawasaki disease*. Korean J Pediatr. 2019, 62(9), 334–339.
132. Yonesaka S., Takahashi T., Eto S., Sato T., Otani K., Ueda T. i wsp.: *Biopsy-proven myocardial sequels in Kawasaki disease with giant coronary aneurysms*. Cardiol Young. 2010, 20(6), 602–609.

Zapalenia małych naczyń związane z przeciwciałami ANCA

1. Aratani Y.: *Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function*. Arch Biochem Biophys. 2018, 640, 47–52.
2. Basu N., Watts R., Bajema I., Baslund B., Bley T., Boers M. i wsp.: *EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis*. Ann Rheum Dis. 2010, 69(10), 1744–1750.
3. Falk R.J., Jennette J.C.: *ANCA disease: where is this field heading?* J Am Soc Nephrol. 2010, 21(5), 745–752.
4. Fu H.L., Hsu T.C., Chang C.C., Tsay G.J.: *Antigenic specificity of anti-neutrophil cytoplasmic antibody*. J Formos Med. Assoc. 2001, 100(1), 35–39.
5. Geetha D., Jefferson J.A.: *ANCA – associated vasculitis: Core curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020, 75(1), 124–137.
6. Holding S., Fisher V.J., Abuzakouk M.: *Incidence of PR3- and MPO--ANCA autoantibody specificity changes in ANCA-associated vasculitis*. Ann Clin Biochem. 2015, 52(Pt 2), 297–301.
7. Hu N., Westra J., Kallenberg C.G.M.: *Dysregulated neutrophil-endothelial interaction in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitides: implications for pathogenesis and disease intervention*. Autoimmun Rev. 2011, 10(9), 536–543.
8. Jennette J.C., Falk R.J.: *Small-vessel vasculitis*. N Engl J Med. 1997, 337(21), 1512–1523.
9. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
10. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H.: *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated smal-vessel vasculitis*. Annu Rev Pathol. 2013, 8, 139–160.
11. Jennette J.C., Hoidal J.R., Falk R.J.: *Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3*. Blood. 1990, 75(11), 2263–2264.
12. Jennette J.C., Nachman P.H.: *ANCA glomerulonephritis and vasculitis*. Clin J Am Soc Nephrol. 2017, 12(10), 1680–1691.
13. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L., Hu Y., Senior B.A., Jennette C.E. i wsp.: *Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis*. Arthritis Rheum. 2012, 64(10), 3452–3462.

14. Martin-Nares E., Fernandez-Molina G.: *What is the meaning of ANCA positivity in IgG4=related disease?* Rheumatology (Oxford). 2021, 60(8), 3845–3850.
15. Puszczewicz M.: *Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA)*. Reumatologia. 2005, 43, 6, 341–348.
16. Russell K.A., Wiegert E., Schroeder D.R., Hombueder H.A., Specks U.: *Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies under actual clinical testing conditions*. Clin Immunol. 2002, 103(2), 196–203.
17. Simon A., Subra J.F., Guilpain P., Jeannin P., Pignon P., Blanchard S. i wsp.: *Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis*. PLoS One. 2016, 11(1): e0147091. doi: 10.1371/journal.pone.0147091.
18. Stoffel M.P., Csernok E., Herzberg C., Johnson T., Carroll S.F., Gross W.L.: *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against bactericidal/permeability increasing protein (BPI): a new seromarker for inflammatory bowel disease and associated disorders*. Clin Exp Immunol. 1996, 104(1), 54–59.
19. Sugawara S.: *Immune function of proteinase 3*. Crit Rev Immunol. 2005, 25(5), 343–360.
20. Thomas J.O.: *HMG1 and 2: architectural DNA-binding proteins*. Biochem Soc Trans. 2001, 29(Pt4), 395–401.
21. Uesugi H., Ozaki S., Sobajima J., Osakada F., Shirakawa H., Yoshida M. i wsp.: *Prevalence and characterization of novel pANCA, antibodies to the high mibility group non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2, in systemic rheumatic diseases*. J Rheumatol. 1998, 25(4), 703–709.

Mikroskopowe zapalenie naczyń

1. Abe M., Okada K., Maruyama N., Matsumoto S., Fuke Y., Fujita T. i wsp.: *A case of femoral hemorrhage in a patient with microscopic polyangiitis with low levels of myaloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody*. Clin Exp Nephrol. 2011, 15(3), 414–418.
2. Aritomi T., Nawata M., Nawata A., Himeno Y., Saito K., Tanaka Y.: *Rituximab in remission induction and maintenance therapy for microscopic polyangiitis associated with gastric cancer: a case report*. Mod Rheumatol Case Rep. 2022, 6(2), 239–242.
3. Bansal P.J., Tobin M.C.: *Neonatal microscopic polyagiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004, 93(4), 398–401.
4. Baruah P., Dumitriu I., Peri G., Russo V., Mantovani A., Manfredi A.A. i wsp.: *The tissue pentraxin PTX3 limits C1q-mediated complement activation and phagocytosis of apoptosis cells by dendritic cells*. J Leukoc Biol. 2006, 80(1), 87–95.
5. Boes B., Hengel H., Ruppert T., Multhaup G., Koszinowski U.H., Kloetzel P.M.: *Interferon gamma stimulation modulates the proteolytic activity and cleavage site preference of 20S mouse proteosomes*. J Exp Med. 1994, 179(3), 901–909.
6. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.:

Anti-pentraxin antobodies in autoimmune diseases: Bystanders or pathological actors? Front Immunol. 2021, 11, art. 626343.
7. Carrizzo A., Lenzi P., Procaccini C., Damato A., Biagioni F., Ambrosio M. i wsp.: *Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction Through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway*. Circulation. 2015, 131(17), 1495–1505.
8. Chen M., Jayne D.R., Zhao M.H.: *Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management*. Nat Rev Nephrol. 2017, 13(6),359–367.
9. Cheng L., Gou S.J., Qiu H.Y., Ma L., Fu P.: *Complement regulatory proteins in kidneys of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis*. Clin Exp Immunol. 2018, 191(1), 116–124.
10. Cheng L., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Chen H.: *Prealbumin correlates with C-reactive protein in rheumatic musculoskeletal diseases*. Ann Clin Lab Sci. 2021, 51(1), 82–89.
11. Chung S.A., Seo P.: *Microscopic polyangiitis*. Rheum Dis Clin North Am. 2010, 36(3), 545–558.
12. Colby T.V., Fukuoka J., Ewaskow S.P., Helmers R., Leslie K.O.: *Pathologic approach to pulmonary hemorrhage*. Ann Diagn Pathol. 2001, 5(5), 309–319.
13. Dagostin M.A., Nunes S.L.O., Shinjo S.K., Pereira R.M.R.: *Mortality predictors in ANCA-associated vasculitis: experience of a Brazilian monocentic cohort of a rheumatology center*. Medicine (Baltimore). 2021, 100(51): e28305.
14. Deshayes S., Aouba A., Khoy K., Mariotte D., Lobbedez T., Silva N.M.: *Hypocomplementemia id associated with worse renal survival in ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis*. PLoS One. 2018, 13(4): e0195680.
15. Egerer K., Kuckelkom U., Rudolph P.E., Rückert J.C., Dörner T., Burmester G.R. i wsp.: *Circulating proteosomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases*. J Rheumatol. 2002, 29(10), 2045–2052.
16. Endo A., Hoshino J., Suwabe T., Sumida K., Mise K., Himaratsu R. i wsp.: *Significance of small renal artery lesions in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*. J Rheumatol. 2014, 41(6), 1140–1146.
17. Fang F., Li Y.M., Hu S.T., Wang H.T., Liu D.G., Wang C.: *Clinicopathological diagnosis of diffuse alveolar hemorrhage*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016, 96(2), 108–112.
18. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sited of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
19. Fukui S., Iwamoto N., Umeda M., Nishino A., Nakashima Y., Koga T. i wsp.: *Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis*. Medicine (Baltimore). 2016, 95(37): e4871.
20. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A.: *Pentaxins at the crossroads between innate immunity, inflammation,*

matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol. 2005, 23, 337–366.
21. Geetha D., Jefferson J.A.: *ANCA – associated vasculitis: Core curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020, 75(1), 124–137.
22. Gillette M.A., Carr S.A.: Quantitative analysis of peptides and proteins in biomedicine by targeted mass spectrometry. Nat Methods. 2013, 10(1), 28–34.
23. Gou S.J., Yuan J., Chen M., Yu F., Zhao M.H.: *Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Kidney Int. 2013, 83(1), 129–137.
24. Gou S.J., Yuan J., Wang C., Zhao M.H., Chen M.: *Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN*. Clin J Am Soc Nephrol. 2013, 8(11), 1884–1891.
25. Groll M., Ditzel L., Löwe J., Stock D., Bochtler M., Bartunik H.D. i wsp.: *Structure of 20S proteosome from Yeats at 2.4 a resolution*. Nature. 1997, 386(6624), 463–471.
26. Haas M., Eustace J.A.: *Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases*. Kidney Int. 2004, 65(6), 2145–2152.
27. Haberhauer G., Fries W., Hinterberger W.: *Arthritis, cutaneous vasculitis and autoantibody multiplicity following thymothymomectomy for pure red cell aplasia*. Clin Exp Rheumatol. 1993, 11(4), 459–460.
28. Hiramatsu Y., Kotani T., Takeuchi T., Kurimoto T., Makino S., Hanafusa T.: *MIcroscopic polyangiitis complicated by oculomotor nerve palsy*. Jpn J Ophtalmol. 2013, 57(2), 221–224.
29. Holding S., Fisher V.J., Abuzakouk M.: *Incidence of PR3- and MPO-ANCA autoantibody specificity changes in ANCA-associated vasculitis*. Ann Clin Biochem. 2015, 52(Pt 2), 297–301.
30. Holmes M.V., Sen D.: *Microscopic polyagiitis and myasthenia gravis: the battle of Occam and Hickam*. Clin Rheumatol. 2007, 26(11), 1981–1983.
31. Homma S., Matsushita H., Nakata K.: *Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitides*. Respirology. 2004, 9(2), 190–196.
32. Hu N., Westra J., Kallenberg C.G.M.: *Dysregulated neutrophil-endothelial interaction in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) – associated vasculitides: omplications for pathogenesis and disease intervention*. Autoimmun Rev. 2011, 10(9), 536–543.
33. Huang H., Wang Y.X., Jiang C.G., Liu J., Li J., Xu K. i wsp.: *A retrospective study og microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China*. BMC Pulm Med. 2014, 14, 8. doi: 10.1186/1471-2466-14-8.
34. Ishizaki J., Takemori A., Suemori K., Matsumoto T., Akita Y., Sada K.E. i wsp.: *Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Arthritis Res Ther. 2017, 19(1), 218.
35. Isoda K., Nuri K., Shoda T., Kotani T., Satoh T., Ishida S. i wsp.: *Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and haemorrhage: a case report and review*

of literature. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2010, 33(2), 111–115.
36. Isoda K., Takeuchi T., Ishida T., Makino S., Hanafusa T.: *Pneumomediastinum in a patient with microscopic polyangiitis preceded by interstitial pneumonia*. Intern Med. 2014, 53(8), 891–893.
37. Jakob C., Egerer K., Liebisch P., Türkmen S., Zavrski I., Kuckelkorn U. i wsp.: *Circulating proteosome levels are an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma*. Blood. 2007, 109(5), 2100–2105.
38. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
39. Jennette J.C., Falk R.J.: *Amall-vessel vasculitis*. N Engl J Med. 1997, 337(21), 1512–1523.
40. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H.: *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated smal-vessel vasculitis*. Annu Rev Pathol. 2013, 8, 139–160.
41. Jung T., Grune T.: *Structure of the proteasome*. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012, 109, 1–39.
42. Kallenberg C.G.M., Heeringa P., Stegeman C.A.: *Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006, 2(12), 661–670.
43. Karras A., de Montpreville V., Fakhouri F., Grünfeld J.P., Lesavre P. for the Groupe d'Etudes des Nephropathies Associées aux Thymomes: *Renal and thymic pathology in thymoma – associated nephropathy: report of 21 cases and review of the literature*. Nephrol Dial Transplant. 2005, 20(6), 1075–1082.
44. Kennedy J.J., Abbatiello S.E., Kim K., Yan P., Whiteaker J.R., Lin C. i wsp.: *Demonstrating the feasibility of large-scale development of standarized assays to quantify human proteins*. Nat Methods. 2014, 11(2), 149–155.
45. Kim M.H., Ahn J.Y., Song J.E., Choi H., Ann H.W., Kim J.K. i wsp.: *The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis of sepsis shock treated with early goal-directed therapy*. PLoS One. 2015, 10(7): e0132109.
46. Kishigawa H., Tojima H., Tokudome T.: *Microscopic polyagiitis and pulmonary fibrosis in a patient who diet of Candida pneumonia and intra-alveolar hemorrhage*. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997, 35(8), 915–920.
47. Kobayashi M., Hasegawa T., Iwabuchi S., Fukushima M., Koie H., Kannari K.: *The effect of thymectomy on myasthenia gravis, thrombocytopenia, and granulocytopenia associeted with thymoma: report of a case*. Surg Today. 1995, 25(12), 1061–1065.
48. Komagata Y., Nomura K., Yoshihara K., Kawashima S., Kaname S., Arimura Y. i wsp.: *AP-VAS 2012 case report: MPO-ANCA-negative relapse of MPO-ANCA-associated vasculitis*. CEN Case Rep. 2013, 2(2), 180–183.
49. Kronbichler A., Kerschbaum J., Gründinger G., Leierer J., Mayer G., Rudnicki M.: *Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis*

and microscopic polyangiitis. Nephrol Dial Transplant. 2016, 31(6), 930–936.

50. Kusebauch U., Campbell D.S., Deutsch E.W., Chu C.S., Spicer D.A., Brusniak M.Y. i wsp.: *Human SRMAtlas: a resourse of targeted assays to quantify the complete human proteome*. Cell. 2016, 166(3), 766–778.
51. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S., Holle J.U., Watts R.A., Jayne D.R.W. i wsp.: *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis*. N Engl J Med. 2012, 367(3), 214–223.
52. Magrini E., Mantovani A., Garlanda C.: *The dual complexity of PTX3 in health and disease: A balancing act?* Trends Mol Med. 2016, 22(6), 497–510.
53. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S.: *Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recepture estimate*. Arthritis Rheum. 2004, 51(1), 92–99.
54. Maruyama H., Hirayama K., Yamashira M., Ohgi K., Tsujimoto R., Takayasu M. i wsp.: *Serum 20S proteasome levels are associated with disease activity in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis*. BMC Rheumatol. 2020, 4, 36. doi: 10.1186/s41927-020-00137-4.
55. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H., Suzuki M., Shiina M.: *IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions*. Clin Sci (Lond). 2012, 122(4), 143–159.
56. Miyamoto Y., Hirayama K., Maruyama H., Ohgi K., Takayasu M., Shimohata H. i wsp.: *Microscopic polyangiitis associated with thymic tumor: a case report and review of the literature*. BMC Nephrol. 2019, 20(1), 123. doi: 10.1186/s12882-019-1319-9.
57. Miyawaki Y., Katsuyama T., Sada K.E., Taniguchi K., Kakio Y., Wada J.: *Developmnet of intracerebral hemorrhage in the short-term clinical course of a patient with microscopic polyangiitis without neurological symptoms at diagnosis: an autopsy case*. CEN Case Rep. 2016, 5(2), 173–178.
58. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Mahr A.D., Sturfelt G., Segelmark M.: *Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden*. Rheumatology (Oxford). 2007, 46(8), 1329–1337.
59. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Westman K.W.A., Sturfelt G., Segelmark M.: *Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(12), 1560–1565.
60. Moon J.S., Ahn S.S., Park Y.B., Lee S.K., Lee S.W.*: C-reactive protein to serum albumin ratio i san independent predictor of all-cause mortality in patients with ANCA-associated vasculitis*. Yonsei Med J., 2018, 59(7), 865–871.
61. Okura T., Miyoshi K., Jotoku M., Enomoto D., Irita J., Nagao T. i wsp.: *A patient with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive polyangiitis who developed sensorineural hearing loss and scleritis*. Intern Med. 2011, 50(16), 1725–1728.

62. Padoan R., Gatto M., Ghirardello A., Tonello M., Franco C., Felicetti M. i wsp.: *IgG anti-pentraxin 3 antibodies are a novel biomarker of ANCA-associated vasculitis and better identify patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Autoimmun. 2021, 124, 102725. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102725.
63. Parambil J.G., Keogh K.A., Fervenza C., Ryu J.H.: *Microscopic polyangiitis associated with thymoma, exacerbating after thymomectomy*. Am J Kidney Dis. 2006, 48(5), 827–831.
64. Picotti P., Aebersold R.: *Selected raction monitoring-based proteomics: workflows, potential, pitfalls and future directions*. Nat Methods. 2012, 9(6), 555–566.
65. Qin G., Tu J., Liu L., Luo L., Wu J., Tao L. i wsp.: *Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomerkers of Crohn's disease activity*. Med Sci Monit. 2016, 22, 4292–4400. doi: 10.12659/msm.897460.
66. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1135.
67. Rossum van A.P., Fazzini F., Limburg P.C., Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Mantovani A. i wsp.: *The prototypic tissue pentraxin PTX3, in contrast to the short pentraxin serum amyloid P, inhibits phagocytosis of late apoptosis neutrophils by macrophages*. Arthritis Rheum. 2004, 50(8), 2667–2674.
68. Rossum van A.P., Pas H.H., Fazzini F., Huitema M.G., Limburg P.C., Jonkman M.F. i wsp.: *Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoklastic lesions in patients with small-vessel vasculitis*. Arthritis Rheum. 2006, 54(3), 986–991.
69. Schreiber A., Rousselle A., Becker J.U., von Mässenhausen A., Linkermann A., Kettritz R.: *Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017, 114(45), E9618–E9625.
70. Schreiber A., Xiao H., Jennette J.C., Schneider W., Luft F.C., Kettritz R.: *C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis*. J Am Soc Bephrol. 2009, 20(2), 289–298.
71. Sendoh W., Higami K., Harigai M., Matsumoto J., Nanke Y., Nakanishi Y. i wsp.: *A case of microscopic polyangiitis and respiratory muscle involvement*. Ryumachi. 1999, 39(5), 757–762.
72. Simon A., Subra J.F., Guilpain P., Jeannin P., Pignon P., Blanchard S. i wsp.: *Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis*. PLoS One. 2016, 11(1): e0147091.
73. Stegeman C.A.: *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis*. Nephrol Dial Transplant. 2002, 17(12), 2077–2080.
74. Sun X., Peng M., Zhang T., Li Z., Song L., Li M. i wsp.: *Clinical features and long-term outcomes of interstitial lung disease with anti-neutrophil cytoplasmic antibody*. BMC Pulm Med. 2021, 21(1), 88.
75. Thomas C.R., Wright C.D., Loehrer P.J.: *Thymoma: state of the art*. J Clin Oncol. 1999, 17(17), 2280–2289.

76. Tsukamoto M., Shimizu S., Koizumi M., Kitahara N., Ohtaki Y., Aoki S. i wsp.: *AP-VAS 2012 case report: a case of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive microscopic polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis and hearing loss*. CEN Case Rep. 2013, 2(2), 144–147.
77. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A., Toya S.P., Boki K.A., Zormpala A. i wsp.: *Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis*. Eur Respir J. 2010, 36(1), 116–121.
78. Valli G., Fogazzi G.B., Cappellari A., Rivolta E.: *Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis*. Am J Kidney Dis. 1998, 31(2), 350–355.
79. Wang K.Y., Shimajiri S., Yoshida T., Yamada S., Sasaguri Y.: *An autopsy case of microscopic polyagiitis associated with bacterial endocarditis*. J UOEH. 2010, 32(3), 273–279.
80. Wolf J., Schmitt V., Palm F., Grau A.J., Bergner R.: *Peripheral neuropathy as initial manifestations of primary systemic vasculitides*. J Neurol. 2013, 260(4), 1061–1070. doi: 10.1007/s00415-012-6760-7.
81. Xiao H., Schreiber A., Heeringa P., Falk R.J., Jennette J.C.: *Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*. Am J Pathol. 2007, 170(1), 52–64.
82. Yamaguchi S., Maeda S., Yonishi H., Hesaka A., Iwahashi E., Sasaki K. i wsp.: *Plasma pentraxin 3 (PTX3) level is associated with the disease activity of microscopic polyangiitis (MPA)*. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2017, 59(2), 79–84.
83. Yoo J., Ahn S.S., Jung S.M., Song J.J., Park Y.B., Lee S.W.: *No overlap between IgG4-related disease and microscopic polyangiitis and granulopamtosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study*. Clin Rheumatol. 2019, 38(4), 1147–1154.
84. Yuan J., Gou S.J., Huang J., Hao J., Chen M., Zhao M.H.: *C5a and its receptor in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis*. Arthritis Res Ther. 2012, 14(3), R140. doi: 10.1186/ar3873.
85. Zhou T., Zhan J., Hong S., Hu Z., Fang W., Qin T. i wsp.: *Ratio of C-reactive protein/albumin i san inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer*. Sci Rep. 2015, 5, 10481. doi: 10.1038/strep10481.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)

1. Abdou N.I., Kullman G.J., Hoffman G.S., Sharp G.C., Specks U., McDonald T. i wsp.: *Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s*. J Rheumatol. 2002, 29(2), 309–316.
2. Ahmad I., Lee W.C., Nagendran V., Wilson F., Shortidge R.T.: *Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000, 62(3), 149–155.
3. Andrada-Elena M., Ioana T.T., Mihaela F.M., Irina-Elena C., Andrei T.I., Florian B.: *Wegener's granulomatosis with orbital involvement: case report and*

literature review. Rom J Ophthalmol. 2021, 65(1), 93–97.
4. Banerjee A., Armas J.M., Dempster J.H.: *Wegener's granulomatosis: diagnostic dilemma*. J Laryngol Otol. 2001, 115(1), 46–47.
5. Barksdale S.K., Hallahan C.W., Kerr G.S., Fauci A.S., Stern J.B., Travis W.D.: *Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients*. Am J Surg Pathol. 1995, 19(2), 161–172.
6. Bijl M., Bootsma H., Van Der Geld Y., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M., Van Rijswijk M.H.: *Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase reaction*. Ann Rheum Dis. 2004, 63(7), 831–835.
7. Binda V., Moroni G., Messa P.: *ANCA-associated vasculitis with renal involvement*. J Nephrol. 2018, 31(2), 197–208.
8. Boehme M.W., Schmitt W.H., Youinou P., Stremmel W.R., Gross W.L.: *Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides*. Am J Med. 1996, 101(4), 387–394.
9. Brosa Morros H., Subirá O., Gomá Gállego M., Paùles Villar M.J., Mascaró Zamora F., Abia Serrano M.: *Ulecrative granuloma of the eyelid as the initial manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): a case report*. Orbit. 2017, 36(4), 243–246.
10. Burkhardt O., Köhnlein T., Wrenger E., Lux A., Neumann K.H., Welte T.: *Predicting outcome and survival in patients with Wegener's granulomatosis treated on the intensive care unit*. Scand J Rheumatol. 2007, 36(2), 119–124.
11. Cannady S.B., Batra P.S., Koening C., Lorenz R.R., Citardi M.J., Langford C. i wsp.: *Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases*. Laryngoscope. 2009, 119(4), 757–761.
12. Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U.: *Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis*. Curr Rheumatol Rep. 2012, 14(6), 481–493.
13. Chen G.X., Dong Y., Ju Z.B.: *A clinical analysis of 32 patients with diffuse alveolar hemorrhage in diffuse connective tissue diseases*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2008, 47(5), 362–365.
14. Choi H.A., Lee M J., Chung C.S.: *Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis*. J Neurol. 2017, 264(4), 724–732.
15. Cocco G., Gasparyan A.Y.: *Myocardial ischemia in Wegener's granulomatosis: coronary atherosclerosis versus vasculitis*. Open Cardiovasc Med J. 2010, 4, 57–62.
16. Csernok E., Gross W.L.: *Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)*. Expert Rev Clin Immunol. 2013, 9(7), 641–648.
17. Comarmond C., Cacoub P.: *Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment*. Autoimmun Rev. 2014, 13(11), 1121–1125.
18. D'Cruz D., Direskenelli H., Khamashta M., Hughes G.R.: *Lymphocyte activation markers and von Willebrand factor antygen in Wegener's granulomatosis: potential markers for disease activity*. J Rheumatol. 1999, 26(1), 103–109.

19. Denissen N.H.A.M., Peters J.G.P., Masereeuw R., Barrera P.: *Can sulfasalazine therapy induce or exacerbate Wegener's granulomatosis?* Acand J Rheumatol. 2008, 37(1), 72–74.
20. De Parisot A., Puéchal X., Langrand C., Raverot G., Gil H., Perard L. i wsp.: *Pituitary involvement in granulomatosis with polyagiitis: report of 9 patients and review of the literature*. Medicine (Baltimore). 2015, 94(16): e748.
21. Emamikhah M., Sina F., Mokhtari M., Shirani F., Asadipanah M.: *Wegener's granulomatosis presenting as Wallenberg syndrome: a case report*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019, 28(8), e107-e109.
22. Esposito D., Trimpou P., Giugliano D., Dehlin M., Ragnarsson O.: *Piyuitary dysfunction in granulomatosis with polyagiitis*. Pituitary. 2017, 20(5), 594–601.
23. Falk R.J., Gross W.L., Guillevin L., Hoffman G.S., Jayne D.R.W., Jennette J.C. i wsp.: *Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis*. Arthritis Rheum. 2011, 63(4), 863–864.
24. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Cin E.D., Bozzolo E. i wsp.*: PTX3 in smaill-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
25. Geetha D., Jefferson J.A.: *ANCA – associated vasculitis: Core curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020, 75(1), 124–137.
26. Geier C., Steed K.: *„Carpal tunel syndrome" and „tennis elbow" as prodromes for granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's granulomatosis)*. BMJ Case Rep. 2019, 12(2): e227348.
27. Gubbels S.P., Barkhuizen A., Hwang P.H.: *Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis*. Otolaryngol Clin North Am. 2003, 36(4), 685–705.
28. Heitkötter B., Kuhnen C., Schmidt S., Wittschieber D.: *Granulomatosis with polyagiitis (Wegener's granulomatosis): a rare variant of sudden natural death*. Int J Legal Med. 2018, 132(1), 243–248.
29. Hind C.R., Winearls C.G., Lockwood C.M., Rees A.J., Pepys M.B.: *Objective monitoring of activity in Wegener's granulomatosis by measurement of serum C-reactive protein concentration*. Clin Nephrol. 1984, 21(6), 341–345.
30. Holding S., Fisher V.J., Abuzakouk M.: *Incidence of PR3- and MPO-ANCA autoantibody specificity changes in ANCA-associated vasculitis*. Ann Clin Biochem. 2015, 52(Pt 2), 297–301.
31. Horai Y., Miyamura T., Takahama S., Hirata A., Nakamura M., Ando H. i wsp.: *Refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis successfully treated with rituximab: a case report*. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2010, 33(2), 105–110.
32. Hu N., Westra J., Kallenberg C.G.M.: *Membrane-bound proteinase 3 and its receptors: relevance for the pathogenesis of Wegener's granulomatosis*. Autoimmun Rev. 2009, 8(6), 510–514.
33. Ito Y., Shinogi J., Yuta A., Okada E., Taki M., Matsukage H.: *Clinical records: a case report of Wegener's granulomatosis limited to the ear*. Auris Nasus Larynx. 1991, 18(3), 281–289.

34. Jennette J.C.: *Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)*. Clin Exp Immunol. 2011, 164(Suppl 1), 7–10.
35. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
36. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H.: *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated smal-vessel vasculitis*. Annu Rev Pathol. 2013, 8, 139–160.
37. Kallenberg C.G.M., Heeringa P., Stegeman C.A.: *Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006, 2(12), 661–670.
38. Kälsch A.I., Csernok E., Münch D., Birck R., Yard B.A., Gross W. i wsp.: *Use of highly sensitive C-reactive protein for followup of Wegener's granulomatosis*. J Rheumatol. 2010, 37(11), 2319–2325.
39. Kelley J.M., Edberg J.C., Kimberly R.P.: *Weneger's granulomatosis: a model of auto--antibodies in mucosal autoimmunity*. Clin Immunol. 2010, 134(2), 104–112.
40. Kisacik B., Önder M.E., Sayarlioglu M., Onat A.M.: *Symmetric polyarthritis as an initial symptom in granulomatosis with polyangiitis: a report of six cases and review of the literature*. Eur J Rheumatol. 2018, 5(3), 191–193.
41. Koritala T., Mene-Afejuku T.O., Schaefer M., Dondapati L., Pleshkova Y., Yasmin F. i wsp.: *Granulomatous polyangiitis with renal involvement: a case report and review of literature*. Cureus. 2021, 13(11): e19814. doi: 10.7759/cureus.19814.
42. Leidig M., Schmiedecke T., John S. Mann J., Weber M.: *Spontaneous jidney rupturę as early complication of Wegener's granulomatosis*. Dtsch Med. Wochenschr. 1992, 117(12), 455–459.
43. Leeuw de K., Bijzet J., van der Graaf A.M., Stegeman C.A., Smit A.J., Kallenberg C.G. i wsp.: *Patients with Wegener's granulomatosis: a long-term follow-up study*. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28(1 Suppl 57), 18–23.
44. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S., Holle J.U., Watts R.A., Jayne D.R.W. i wsp.: *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis*. N Engl J Med. 2012, 367(3), 214–223.
45. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S.: *Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recepture estimate*. Arthritis Rheum. 2004, 51(1), 92–99.
46. Matlach J., Freiberg F.J., Gadeholt O., Göbel W.: *Vasculitis-like hemorrhagic retinal angiopathy in Wegener's granulomatosis*. BMC Res Notes. 2013, 6, 364.
47. McGeoch L., Carette S., Cuthbertson D., Hoffman G.S., Khalidi N., Koening C.L. i wsp.: *Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis*. J Rheumatol. 2015, 42(7), 1209–1212.
48. Merkel P.A., Xie G., Monach P.A., JI X., Ciavatta D.J., Byun J. i wsp.: *Identification of functional and expression polymorphism*

associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2017, 69(5), 1054–1066.

49. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Mahr A.D., Sturfelt G., Segelmark M.: *Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden*. Rheumatology (Oxford). 2007, 46(8), 1329–1337.
50. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Westman K.W.A., Sturfelt G., Segelmark M.: *Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(12), 1560–1565.
51. Monach P.A., Warner R.L., Lew R., Tómasson G., Specks U., Stone J.H. i wsp.: *Serum biomarkers of disease activity in longitudinal assessment of patients with ANCA-associated vasculitis*. ACR Open Rheumatol. 2022, 4(2), 168–176.
52. Morelli S., Di Castelmenardo A.M.G., Conti F., Sgreccia A., Alessandri C., Bernardo M.L. i wsp.: *Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis*. Rheumatol Int. 2000, 19(6), 209–212.
53. Nachman P.H., Henderson A.G.: *Pathogenesis of lung vasculitis*. Semin Respir Crit Care Med. 2011, 32(3), 245–253.
54. Nakahama H., Yokokawa T., Okada M., Miyazaki M., Imai N., Kubori S. i wsp.: *Distinct responses of interleukin-6 and other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener's granulomatosis*. Intern Med. 1993, 32(2), 189–192.
55. Newman N.J., Slamovits T.L., Friedland S., Wilson W.B.: *Neuro-ophtalmc manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegener's granulomatosis*. Am J Ophtalmol. 1995, 120(5), 613–621.
56. Nishino H., Rubino F.A., DeRemee R.A., Swanson J.W., Parisi J.E.: *Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic*. Ann Neurol. 1993, 33(1), 4–9.
57. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G.I.: *Epidemiology of ANCA-associated vasculitis*. Rheum Dis Clin North Am. 2010, 36(3), 447–461.
58. Olivencia-Simmons I.: *Wegener's granulomatosis: symptoms, diagnosis, and treatment*. J Am Acad Nurse Pract. 2007, 19(6), 315–320.
59. Panupattanapong S., Stwalley D.L., White A.J., Olsen M.A., French A.R., Hartman M.E.: *Epidemiology and outcomes of granulomatosis with polyangiitis in pediatric and working-age adult population in the United States: analysis of a large national claims database*. Arthritis Rheumatol. 2018, 70(12), 2067–2076.
60. Pauls S., Krüger S., Barth T.F.E., Brambs H.J., Juchems M.S.: *Atypical bronchial thickening and ulceration: a rare radiological finding in Wegener's granulomatosis*. Br J Radiol. 2007, 80(956), 173–175.
61. Proft F., Steinbach S., Dechant C., Witt M., Reindl C., Schulz S. i wsp.: *Gustatory and olfactory function in ptients with granulomatosis with polyangiitis*

(Wegener's). Acand J Rheumatol. 2014, 43(6), 512–518.
62. Quartuccio L., Bond M., Isola M., Monti S., Felicetti M., Furini F. i wsp.: *Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: long-term outcome and mortality predictors*. J Autoimmun. 2020, 108, 102397. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102397.
63. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., de Groot K., Rudert H., Nölle B. i wsp.: *An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long – term outcome in 155 patients*. Arthritis Rheum. 2000, 43(5), 1021–1032.
64. Rossum van A.P., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M.: *Activation, apoptosis, and clearance of neutrophils in Wegener's granulomatosis*. Ann N Y Acad Sci. 2005, 1051, 1–11. doi: 10.1196/annals.1361.041.
65. Sadiq S.A., Jennings C.R., Jones N.S., Downes R.N.: *Wegener's granulomatosis: the ocular manifestations revisited*. Orbit. 2000, 19(4), 253–261.
66. Sato N., Tsubochi H., Kishimoto K., Imai T., Kaimori M.: *Anti-neutrophil cytoplasmic anti body (ANCA)-negative limited form of Wegener's granulomatosis; report of a case*. Kyobu Geka. 2007, 60(7), 591–594.
67. Sheehan R.E., Flint J.D.A., Müller N.L.: *Computed tomography features of the thoracic manifestations of Wegener granulomatosis*. J Thorac Imaging. 2003, 18(1), 34–41.
68. Shi X., Zhang Y., Lu Y.: *Risc factor and treatment of pneumothorax secondary to granulomatosis with polyagiitis: a clinical analysis of 25 cases*. J Cardiothorac Surg. 2018, 13(1), 7.
69. Shin M.S., Young K.R., Ho K.J.: *Wegener's granulomatosis upper respiratory tract and pulmonary radiographic manifestations in 30 cases with pathogenesis consideration*. Clin Imaging. 1998, 22(2), 99–104.
70. Sproson E.L., Jones N.S., Al.-Deiri M., Lanyon P.: *Lessons learn in the management of Wegener'sgranulomatosis: long-term follow-up of 60 patients*. Rhinology. 2007, 45(1), 63–67.
71. Stegeman C.A.: *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis*. Nephrol Dial Transplant. 2002, 17(12), 2077–2080.
72. Takala J.H., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M.: *Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981–2000*. Scand J Rheumatol. 2010, 39(1), 71–76.
73. Takaoka H., Hashimoto A., Nogi S., Iwata K., Futami H., Arinuma Y. i wsp.: *Case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifested with asymptomatic intracerebral hemorrhage*. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2013, 36(1), 58–61.
74. Takazawa T., Ikeda K., Nagaoka T., Hirayama T., Yamamoto T., Yanagihashi M. i wsp.: *Wegener granulomatosis – associated optic perineritis*. Orbit. 2014, 33(1), 13–16.
75. Tomasson G., Grayson P.G., Mahr A.D., Lavalley M., Merkel P.A.: *Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis*. Rheumatology (Oxford). 2012, 51(1), 100–109.

76. Vera-Lastra O., Olvera-Acevedo A., McDonal-Vera A., Pacheco-Ruelas M., Gayosso-Rivera J.A.: *Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment*. Gac Med. Mex. 2009, 145(2), 121–129.
77. Wiatr E., Gawryluk D.: *Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANCA) – rekomendacje diagnostyczne i lecznicze*. Pneumonol Alergol Pol. 2013, 81, 479–491.
78. Woywodt A., Knoblauch H., Kettritz R., Schneider W., Göbel U.: *Sudden death and Wegener's granulomatosis of the pituitary*. Scand J Rheumatol. 2000, 29(4), 264–266.
79. Xie G., Roshandel D., Sherva R., Monach P.A., Lu E.Y., Kung T. i wsp.: *Association of granulomatosis with polysngiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis*. Arthritis Rheum. 2013, 65(9), 2457–2468.

Ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss)

1. Achara K.R., Ackerman S.J.: *Eosinophil granule proteins: form and function*. J Biol Chem. 2014, 289(25), 17406–17415.
2. Alberici F., Martorana D., Bonatti F., Gioffredi A., Lyons P.A., Vaglio A.: *Genetics of ANCA-associated vasculitides: HLA and beyond*. Clin Exp Rheumatol. 2014, 32(3 Suppl 82), 90–97.
3. Apirami M., Pratheepan J.A., Kumanan T., Guruparan M., Selvaratnam G.: *Vardiogenic shock: an unusual initial presentation of Churg-Strauss syndrome*. Case Rep Rheumatol. 2018: 2076837.
4. Arima M., Kanoh T.: *Eosinophilic myocarditis associated with dense deposits of eosinophil cationic protein (ECP) in endomyocardium with high serum ECP*. Heart. 1999, 81(6), 669–671.
5. Bacciu A., Bacciu S., Mercante G., Ingegnoli F., Grasselli C., Vaglio A. i wsp.: *Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome*. Acta Otolaryngol. 2006, 126(5), 503–509.
6. Bacciu A., Buzio C., Giordano D., Pasanisi E., Vincenti V., Mercante G. i wsp.: *Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome*. Laryngoscope. 2008, 118(2), 325–329.
7. Baragetti A., Knoflach M., Cuccovillo I., Grigore L., Casula M., Garlaschelli K. i wsp.: *Pentraxin3 (PTX3) plasma levels and carotid intima media thickness progression in the general population*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014, 24(5), 518–523.
8. Bibby S., Healy B., Steele R., Kumareswaran K., Nelson H., Beasley R.: *Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database*. Thorax. 2010, 65(2), 132–138.
9. Boutet M.A., Nerviani A., Lliso-Ribera G., Leone R., Sironi M., Hands R. i wsp.: *Circulating and synovial pentraxin-3 (PTX3) wxpression levels correlate with rheumatoid arthritis severity and tissue infiltration independently of conventional treatment response*. Front Immunol. 2021, 12, 686795.
10. Braunberger T., Mounessa J.S., O'Leary R., Carlson E., Newman S.:

Limb-threatening arterial thrombosis in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyagiitis. J Am Coll Clin Wound Spec. 2017, 8(1–3), 28–30.

11. Cereda A.F., Pedrotti P., De Capitani L., Giannattasio C., Roghi A.: *Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyagiitis (EGPA) with cardiac magnatic resonance*. Eur J Intern Med. 2017, 39, 51–56. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.014.
12. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M., Cordier J.F., Hamidou M., Viallard J.F. i wsp.: *Eosinophilic granulomatosis with polyagiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and lonf-term followup of the 383 patients enrlled in the French Vasculitis Study Group cohort*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 270–281.
13. Correia A.S., Goncalves A., Araújo V., Almeida e Silva J., Pereira J.M., Pereira P.R. i wsp.: *Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic myocardotis: a diagnostic challenge*. Rev Port Cardiol. 2013, 32(9), 707–711.
14. Courand P.Y., Croisille P., Khouatra C., Cottin V., Kirkorian G., Bonnefoy E.: *Churg-Strauss syndrome presenting with acute myocardotis and cardiogenic shock*. Heart Lung Circ. 2012, 21(3), 178–181.
15. Crawford J.R., Pilling D., Gomer R.H.: *FcγRI mediates serum amyloid P inhibition of fibrocyte differentiation*. J Leukoc Biol. 2012, 92(4), 699–711.
16. Cui N., Su L., Wang H., Long Y., Pang C., Yang F. i wsp.: *A case report of Churg--Strauss syndrome presenting with cardiogenic shock treated with extracorporeal membranę oxygenation*. Medicine (Baltimore). 2015, 94(43): e1757.
17. Çiledag A., Deniz H., Eledag S., Özkal C., Düzgün N., Erekul S. i wsp.: *An aggressive and lethal course of Churg-Strauss syndrome with alveolar hemorrhage, intestinal perforation, cardiac failure and peripheral neuropathy*. Rheumatol Int. 2012, 32(2), 451–455.
18. Dagostin M.A., Nunes S.L.O., Shinjo S.K., Pereira R.M.R.: *Mortality predictors in ANCA-associated vasculitis: experience of a Brazilian monocentric cohort of a rheumatology center*. Medicine (Baltimore). 2021, 100(51): e28305.
19. Dallos T., Heiland G.R., Strehl J., Karonitsch T., Gross W.L., Moosig F. i wsp.: *CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum. 2010, 62(11), 3496–3503.
20. Deban L., Russo R.C., Sironi M., Moalli F., Scanziani M., Zambelli V. i wsp.: *Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3*. Nat Immunol. 2010, 11(4), 328–334.
21. de Carli M.L., Miyazawa M., Nonogaki S., Shirata N.K., Oliveira D.T., Pereira A.A.C. i wsp.: *M2 macrophages and inflammatory cells in oral lesions of chronic paracoccidioidomycosis*. J Oral Pathol Med. 2016, 45(2), 141–147.
22. Dejaco C., Oppl B., Monach P., Cuthbertson D., Carette S., Hoffman G. i wsp.: *Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)*. PLoS One. 2015, 10(3): e0121737.
23. Dekkema G.J., Abdulahad W.H., Bijma T., Moran S.M., Ryan L., Little M.A. i wsp.:

Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2019, 34(2), 234–242.

24. Dennert R.M., van Passen P., Schalla S., Kuznetsova T., Alzand B.S., Staessen J.A. i wsp.: *Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum. 2010, 62(2), 627–634.
25. Evers T.M.J., Sheikhhassani V., Haks M.C., Storm C., Ottenhoff T.H.M., Mashaghi A.: *Single-cell analysis reveals chemokine-mediated differentia regulation of monocyte mechanics*. Science. 2021, 25(1), 103555.
26. Fagni F., Bello F., Emmi G.: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: dissecting the pathophysiology*. Front Med. (Lausanne). 2021, 8, 627776.
27. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Cin E.D., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in smaill-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
28. Free M.E., Bunch D.O., McGregor J.A., Jones B.E., Berg E.A., Hogan S.L. i wsp.: *Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population*. Arthritis Rheum. 2013, 65(7), 1922–1933.
29. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A.: *Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility*. Annu Rev Immunol. 2005, 23, 337–366.
30. Geetha D., Jefferson J.A.: *ANCA – associated vasculitis: Core curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020, 75(1), 124–137.
31. Giavina-Bianchi P., Giavina-Bianchi M., Agondi R., Kalil J.: *Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient*. Int Arch Allergy Immunol. 2007, 144(2), 155–158.
32. Gioffredi A., Maritati F., Oliva E., Buzio C.: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview*. Front Immunol. 2014, 5, 549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549.
33. Gou S.J., Yuan J., Chen M., Yu F., Zhao M.H.: *Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Kidney Int. 2013, 83(1), 129–137.
34. Gómez-Puerta J.A., Gedmintas L., Costenbader K.H.: *The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis*. Autoimmun Rev. 2013, 12(12), 1129–1135.
35. Grayson P.C., Monach P.A., Pagnoux C., Cuthbertson D., Carette S., Hoffman G.S. i wsp.: *Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyagiitis*. Rheumatology (Oxford). 2015, 54(8), 1351–1359.
36. Greco A., Rizzo M.I., De Virgillo A., Gallo A., Fusconi M., Ruoppolo G. i wsp.: *Churg-Strauss syndrome*. Autoimmun Rev. 2015, 14(4), 341–348.
37. Gue Y.X., Prasad S., Isenberg D., Gorog D.A.: *A case of repetitive myocardial infarction with unobstructed coronaries*

due to Churg-Strauss syndrome. Eur Heart J Case Rep. 2019, 3(2):ytz041. doi: 10.1093/ehjcr/ytz041.

38. Guilpain P., Auclair J.F., Tamby M.C., Servettaz A., Mahr A., Weill B. i wsp.: *Serum eosinophil cationic protein: a marker of disease activity in Churg-Strauss syndrome*. Ann N Y Acad Sci. 2007, 1107, 392–399. doi: 10.1196/annals.1381.041.
39. Holding S., Fisher V.J., Abuzakouk M.: *Incidence of PR3- and MPO-ANCA autoantibody specificity changes in ANCA-associated vasculitis*. Ann Clin Biochem. 2015, 52(Pt 2), 297–301.
40. Hu W., van Steijn L., Li C., Verbeek F.J., Cao L., Merks R.M.H. i wsp.: *A novel function of TLR2 and MyD88 in the regulation of leukocyte cell migration behavior during wounding in Zebrafish larvae*. Front Cell Dev Bio. 2021, 9, 624571. doi: 10.3389/fcell.2021.624571.
41. Imanaka S., Komatsu K., Oka Y., Takahashi M.: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting with ischemic optic neuropathy*. Rinsho Shinkeigaku. 2022, 62(6), 481–486.
42. Isozaki T., Homma T., Sagara H., Kasama T.: *Role of cytokines in EGPA and the possibility of treatment with an anti-IL-5 antibody*. J Clin Med. 2020, 9(12), 3890. doi: 10.3390/jcm9123890.
43. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A.,Moalli F. i wsp.: *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrphil granules and localizes in extracellular traps*. J Exp Med. 2007, 204(4), 793–804.
44. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H.: *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis*. Annu Rev Pathol. 2013, 8, 139–160.
45. Kallenberg C.G.M., Heeringa P., Stegeman C.A.: *Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006, 2(12), 661–670.
46. Kanda T., Tanio H., Wu C., Nishihara H., Nogaki F., Ono T.: *Churg-Strauss syndrome with severe granulomatous angiitis and crescentic glomerulonephritis, which developed during therapy with a leukotriene receptor antagonist*. Clin Exp Nephrol. 2010, 14(6), 602–607.
47. Kataoka H., Tomita T., Kondo M., Mukai M.: *Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Rheumatol Int. 2021, 41(2), 449–454.
48. Kawakami T., Soma Y., Kawasaki K., Kawase A., Mizoguchi M.: *Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome*. Arch Dermatol. 2005, 141(7), 873–878.
49. Khoury P., Grayson P.C., Klion A.D.: *Eosinophilic in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis*. Nat Rev Rheumatol. 2014, 10(8), 474–483.
50. Kiene M., Csernok E., Müller A., Metzler C., Trabandt A., Gross W.L.: *Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum. 2001, 44(2), 469–473.
51. Kitching A.R., Anders H.J., Basu N., Brouwer E., Gordon J., Jayne D.R. i wsp.:

ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers. 2020, 6(1), 71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.

52. Lepse N., Abdulahad W.H., Kallenberg C.G.M., Heeringa P.: *Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides*. Autoimmun Rev. 2011, 11(2), 77–83.
53. Lyons P.A., Peters J.E., Alberici F., Liley J., Coulson R.M.R., Astle W. i wsp.: *Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyabgiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status*. Nat Commun. 2019, 10(1), 5120. doi: 10.1038/s41467-019-12515-9.
54. Maharjan A.S., Roife D., Brazill D., Gomer R.H.: *Serum amyloid P inhibits granulocyte adhesion*. Fibrogenesis Tissue Repair. 2013, 6(1), 2. doi: 10.1186/1755-1536-6-2.
55. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S.: *Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recepture estimate*. Arthritis Rheum. 2004, 51(1), 92–99.
56. Mahr A., Moosig F., Neumann T., Szczeklik W., Taillé C., Vaglio A. i wsp.: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assesment and management*. Curr Opin Rheumatol. 2014, 26(1), 16–23.
57. Maino A., Rossio R., Cugno M., Marzano A.V., Tedeschi A.: *Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis*. Curr Vasc Pharmacol. 2012, 10(5), 670–675.
58. Malek T.R.: *The biology of interleukin-2*. Annu Rev Immunol. 2008, 26, 453–479.
59. Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury*. Curr Opin Immunol. 2008, 20(5), 538–544.
60. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., Michel B.A., Bloch D.A., Arend W.P. i wsp.: *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)*. Arthritis Rheum. 1990, 33(8), 1094–1100.
61. Mastalerz L., Celińska-Löwenhoff M., Krawiec P., Batko B., Tłustochowicz W., Undas A.: *Unfavorably altered fibrin clot properties in patients with eosinophilic granulomatosis with polyagiitis (Churg-Strauss syndrome): association with thrombin generation and eosinophilia*. PLoS One. 2015, 10(11): e0142167.
62. Maugeri N., Rovere-Querini P., Slavich M., Coppi G., Doni A., Bottazzi B. i wsp.: *Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction*. J Immunol. 2011, 187(2), 970–979.
63. McClure M., Gopaluni S., Jayne D., Jones R.: *B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options*. Nat Rev Rheumatol. 2018, 14(10), 580–591.
64. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Mahr A.D., Sturfelt G., Segelmark M.: *Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis*

nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2007, 46(8), 1329–1337.

65. Mohammad A.J., Jacobsson L.T.H., Westman K.W.A., Sturfelt G., Segelmark M.: *Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa*. Rheumatology (Oxford). 2009, 48(12), 1560–1565.
66. Moran S.M., Monach P.A., Zgaga L., Cuthbertson D., Carette S., Khalidi N.A. i wsp.: *Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Nephrol Dial Transplant. 2020, 35(2), 283–291.
67. Moreira A.P., Cavassani K.A., Hullinger R., Rosada R.S., Fong D.J., Murray L. i wsp.: *Serum amyloid P attenuates M2 macrophage activation and protects against fungal spore-induced allergic airway disease*. J Allergy Clin Immunol. 2010, 126(4), 712–721: e7.
68. Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L.: *Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (fomerly named Churg-Strauss syndrome)*. J Autoimmun. 2014, 48–49, 99–103.
69. Nagase H., Ueki S., Fujieda S.: *The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis*. Allergol Int. 2020, 69(2), 178–186.
70. Nishi R., Koike H., Ohyama K., Fukami Y., Ikeda S., Kawagashira Y. i wsp.: *Differential clinicipathologic features of EGPA- associated neuropathy with and without ANCA*. Neurology. 2020, 94(16), e1726–e1737.
71. Noth I., Strek M.E., Leff A.R.: *Churg-Strauss syndrome*. Lancet. 2003, 361(9357), 578–594.
72. O'Reilly V.P., Wong L., Kennedy C., Elliot L.A., O'Meachair S., Coughlan A.M. i wsp.: *Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis*. J Am Soc Nephrol. 2016, 27(9), 2906–2916.
73. Padoan R., Gatto M., Ghirardello A., Tonello M., Franco C., Felicetti M. i wsp.: *IgG anti-pentraxin 3 antibodies are a novel biomarker of ANCA-associated vasculitis and better identify patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Autoimmun. 2021, 124, 102725. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102725.
74. Pagnoux C., Guilpain P., Guillevin L.: *Churg-Strauss syndrome*. Curr Opin Rheumatol. 2007, 19(1), 25–32.
75. Pagnoux C., Nair P., Xi Y., Khalidi N.A., Carette S., Cuthbertson D., Grayson P.C. i wsp.: *Serum cytokine and chemokine levels in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, hypereosinophilic syndrome, or eosinophilic asthma*. Clin Exp Rheumatol. 2019, 117(2), 40–44.
76. Pakbaz M., Pakbaz M.: *Cardiac invplvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a meta-analysis of 62 case report*. J Tehran Heart Cent. 2020, 15(1), 18–26.
77. Pavlov I.Y., De Forest N., Delgado J.C.: *Specificity of EIA immunoassay*

for complement factor Bb testing. Clin Lab. 2011, 57(3), 225–228.
78. Pepys M.B., Hirschfield G.M.: *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest. 2003, 111(12), 1805–1812.
79. Polzer K., Karonitsch T., Neumann T., Eger G., Haberler C., Soleiman A. i wsp.: *Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity*. Rheumatology (Oxford). 2008, 47(6), 804–808.
80. Puéchal X., Rivereau P., Vichon F.: *Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab*. Eur J Intern Med. 2008, 19(5), 364–366.
81. Ramirez G.A., Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Maugeri N.: *Bet on NETs! Or on how to translate basic science into clinical practice*. Front Immunol. 2016, 7, 417. doi: 10.3389/fimmu.2016.00417.
82. Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Blasi M., Sartorelli S., Di Chio M.C., Baldini M. i wsp.: *Corrigendum: PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases*. Front Immunol. 2019, 10, 1755.
83. Rhee R.L., Holweg C.T.J., Wong K., Cuthbertson D., Carette S., Khalidi N.A. i wsp.: *Serum periostin as a biomarker in eosinophilic granulomatosis with polyagiitis*. PLoS One. 2018, 13(10): e0205768.
84. Rovere P., Peri G., Fazzini F., Bottazzi B., Doni A., Bondanza A. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antygen-presenting dendritic cells*. Blood. 2000, 96(13), 4300–4306.
85. Sabré-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A., Pagnoux C., Mouthon L., Jayne D. i wsp.: *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome*. Ann Intern Med. 2005, 143(9), 632–638.
86. Saha B., Saha A., Cordeiro-Rudnisky F., Shkolnik B., Beegle S.: *Destructive upper airway disease from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): The very first case*. Case Rep Rheumatol. 2019, 2019, 6173869.
87. Sangaletti S., Tripodo C., Chiodoni C., Guarnotta C., Cappetti B., Casalini P. i wsp.: *Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antogens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity*. Blood. 2012, 120(15), 3007–3018.
88. Segal M., Stokes J.R., Casale T.B.: *Anti-immunoglobulin e therapy*. World Allergy Organ J. 2008, 1(10), 174–183.
89. Shah A.M., Brutsaert D.L., Meulemans A.L., Andries L.J., Capron M.: *Eosinophils from hypereosinophilic patients damage endocardium of isolated feline heart muscle preparations*. Circulation. 1990, 81(3), 1081–1088.
90. Simon A., Subra J.F., Guipain P., Jeannin P., Pignon P., Blanchard S. i wsp.: *Detection of anti-pentrxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis*. PLoS One. 2016, 11(1): e0147091.
91. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U., Bottero P., Radice A., Tosoni C. i wsp.: *Prevalence and clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum. 2005, 52(9), 2926–2935.

92. Sommerville R.B., Noble J.M., Vonsattel J.P., Delapaz R., Wright C.B.: *Eosinophilic vasculitis in an isolated central nervous system distribution*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007, 78(1), 85–88.
93. Soragni A., Yousefi S., Stoeckle C., Soriaga A.B., Sawaya M.R., Kozlowski E. i wsp.: *Toxicity of eosinophil MBP is repressed by intracellular crystallization and promoted by extracellular aggregation*. Mol Cell. 2015, 57(6), 1011–1021.
94. Suganuma K., Hashimoto T., Sato H., Suzuki T., Sakurai S.: *Oculomotor nerve palsy following cardiac tamponadę with Churg-Strauss syndrome: a case report*. Case Rep Neurol. 2011, 3(3), 274–277.
95. Swartz J.M., Dyer K.D., Cheever A.W., Ramalingam T., Pesnicak L., Domachowske J.B. i wsp.: *Schistosoma mansoni infection in eosinophil lineage-ablated mice*. Blood. 2006, 108(7), 2420–2427.
96. Tam F.W.K., Sanders J.S., George A., Hammad T., Miller C., Dougan T. i wsp.: *Urinary monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis*. Nephrol Dial Transplant. 2004, 19(11), 2761–2768.
97. Tsukadaira A., Okubo Y., Kitano K., Horie S., Momose T., Takashi S. i wsp.: *Eosinophil active cytokines and Surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome*. Allergy Asthma Proc. 1999, 20(1), 39–44.
98. Tsurikisawa N., Oshikata C., Kinoshita A., Tsuburai T., Saito H.: *Longterm prognosis of 121 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan*. J Rheumatol. 2017, 44(8), 1206–1215.
99. Vaglio A., Buzio C., Zwerina J.: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art*. Allergy. 2013, 68(3), 261–273.
100. Vaglio A., Martorana D., Maggiore U., Grasselli C., Zanetti A., Pesci A. i wsp.: *HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum. 2007, 56(9), 3159–2166.
101. Vaglio A., Moosig F., Zwerina J.: *Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment*. Curr Opin Rheumatol. 2012, 24(1), 24–30.
102. Vaglio A., Strehl J.D., Manger B., Maritati F., Alberici F., Beyer C. i wsp.: *IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome*. Ann Rheum Dis. 2012, 71(3), 390–393.
103. Van Coillie E., Van Damme J., Opdenakker G.: *The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines*. Cytokine Growth Factor Rev. 1999, 10(1), 61–86.
104. Venge J., Lampinen M., Håkansson L., Rak S., Venge P.: *Identification of IL-5 and RANTES as the major eosinophil chemoattractans in the asthmatic lung*. J Allergy Clin Immunol. 1996, 97(5), 1110–1115.
105. Venhoff N., Niessen L., Kreuzaler M., Rolink A.G., Hässler F., Rizzi M. i wsp.: *Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease*. Autoimmunity. 2014, 47(6), 401–408.
106. Watanabe H., Noguchi E., Shio K., Iwadate H., Kobayashi H., Ohira H.: *Usefulness of complement split product, Bb, as a clinical marker for disease activity of lupus nephritis*. Fukushima J Med Sci. 2006, 52(2), 103–109.

107. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., Khoury P., Klion A., Langford C.A. i wsp.: *Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyagiitis*. N Engl J Med. 2017, 376(20), 1921–1932.
108. Wechsler M.E., Wong D.A., Miller M.K., Lawrence-Miyasaki L.: *Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab*. Chest. 2009, 136(2), 507–518.
109. Weitoft T., Larsson A., Saxne T., Manivel V.A., Lysholm J., Knight A. i wsp.: *Penytaxin 3 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis with and without autoantibodies*. Scand J Rheumatol. 2017, 46(5), 346–352.
110. Wieczorek S., Hellmich B., Gross W.L., Epplen J.T.: *Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al*. Arthritis Rheum. 2008, 58(1), 329–330.
111. Wolf J., Schmitt V., Palm F., Grau A.J., Bergner R.: *Peripheral neuropathy as initial manifestations of primary systemic vasculitides*. J Neurol. 2013, 260(4), 1061–1070.
112. Xiao J., Lu S., Wang X., Liang M., Dong C., Zhang X. i wsp.: *Serum proteomic analysis identifies SAA1, FGA, SAP, and CETP as new biomarkers for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Front Immunol. 2022, 13, 866035. doi: 10.3389/fimmu.2022.866035.
113. Yang D., Chen Q., Su S.B., Zhang P., Kurosaka K., Caspi R.R. i wsp.: *Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses*. J Exp Med. 2008, 205(1), 79–90.
114. Zagai U., Dadfar E., Lungahl J., Venge P., Sköld C.M.: *Eosinophil cationic protein stimulates TGF-beta1 release by human lung fibroblasts in vitro*. Inflammation. 2007, 30(5), 153–160.
115. Zwerina J., Bach C., Martorana D., Jatzwauk M., Hegasy G., Moosig F. i wsp.: *Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study*. Rheumatology (Oxford). 2011, 50(10), 1823–1827.

Autoprzeciwciała przeciwko pentraksynom w zapaleniu małych naczyń związanym z przeciwciałami ANCA

1. Brilland B., Vinatier E., Subra J.F., Jeannin P., Augusto J.F., Delneste Y.: *Anti-pentaxin antibodies in autoimmune diseases:byastanders or pathophysiological actors?* Front Immunol. 2021, 11, 626343. doi: 10.3389/fimmu.2020.626343.
2. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
3. Gilligan H.M., Bredy B., Brady H.R., Hébert M.J., Slayter H.S., Xu Y. i wsp.: *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the Surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming*. J Exp Med. 1996, 184(6), 2231–2241.
4. Harper L., Cockwell P., Adu D., Savage C.O.: *Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplamic*

autoantibody-associated vasculitis. Kidney Int. 2001, 59(5), 1729–1738.
5. Janeway C.A.Jr, Medzhitov R.: *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol. 2002, 20, 197–216.
6. Locati M., Curtale G., Mantovani A.: *Diversitey, mechanisms, and significance of macrophages plasticity*. Annu Rev Pathol. 2020, 15, 123–147.
7. Padoan R., Gatto M., Ghiraldello A., Tonello M., Franco C., Felicetti M. i wsp.: *IgG anti-pentraxin 3 antibodies are a novel biomarker of ANCA-associated vasculitis and better identify patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Autoimmun. 2021, 124, 102725. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102725.
8. Simon A., Subra J.F., Guilpain P., Jeannin P., Pignon P., Blanchard S. i wsp.: *Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis*. PLoS One. 2016, 11(1): e0147091. doi: 10.1371/journal.pone.0147091.
9. van Rossum A.P., Pas H.H., Fazzini F., Huitema M.G., Limburg P.C., Jonkman M.F. i wsp.: *Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis*. Arthritis Rheum. 2006, 54(3), 986–991.

Zapalenie naczyń IgA (plamica Henocha-Schönleina)

1. AlGhoozi D.A., AlKhayyat H.M.: *A child with Henoch-Achonlein purpura secondary to a COVID-19 infection*. BMJ Case Rep. 2021, 14(1): e239910.
2. Allez M., Denis B., Bouaziz J.D., Battistella M., Zagdanski A.M., Bayart J. i wsp.: COVID-19-related IgA vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2020, 72(11), 1952–1953.
3. Audemard-Verger A., Pillebout E., Amoura Z., Cacoub P., Jourde-Chide N., Lioger B. i wsp.: *Gastrointestinal involvement in adult IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): updated picture from a Frebch multicentre and retrospective series of 260 cases*. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(10), 3050–3057.
4. Balci-Peynircioglu B., Kaya-Akça Ü., Arici Z.S., Avci E., Akkaya-Ulum Z.Y., Karadag Ö. I wsp.: *Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients*. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(6), 1372–1380.
5. Barut K., Sahin S., Kasapcopur O.: *Pediatric vasculitis*. Curr Opin Rheumatol. 2016, 28(1), 29–38.
6. Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V., Garcia-Fuentes M., Gonzalez-Gay M.A.: *Henoch-Schönlein purpura in adulthood and Childhood: two different wxpressions of the same syndrome*. Arthritis Rheum. 1997, 40(5), 859–864.
7. Bussolati B., Peri G., Salvidio G., Verzola D., Mantovani A., Camussi G.: *The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells*. J Immunol. 2003, 170(3), 1466–1472.
8. Chen Y.H., Lin T.Y., Chen C.J., Chen L.K., Jan R.H.: *Familial cases of Henoch-Schönlein purpura in Taiwanese Aborigines*. Pediatr Neonatol. 2012, 53(5), 320–324.
9. Coppo R., Mazzucco G., Cagnoli L., Lupo A., Schena F.P.: *Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Reanal*

Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. Nephrol Dial Transplant. 1997, 12(11), 2277–2283.
10. Ece A., Kelekçi S., Kaamaz H., Hekimoglu A., Balik H., Yolbas I. i wsp.: *Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and total antioxidant status in children with Henoch-Schönlein purpura*. Clin Rheumatol. 2008, 27(2), 163–169.
11. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
12. Gardner-Medwin J.M.M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T.R.: *Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins*. Lancet. 2002, 360(9341), 1197–1202.
13. Ge W., Wang H.L., Sun R.P.: *Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children*. Eur J Padiatr. 2014, 173(2), 213–218.
14. Hamzaoui A., Melki W., Harzallah O., Njim L., Klii R., Mahjoub S.: *Gastrointestinal involvement revealing Henoch Schonlein purpura in adults: Report of three cases and review of the literature*. Int Arch Med. 2011, 4(1), 31. doi: 10.1186/1755-7682-4-31.
15. Hastings M.C., Rizk D.V., Kiryluk K., Nelson R., Zahr R.S., Novak J. i wsp.: *IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications*. Pediatr Nephrol. 2022, 37(4), 719–733.
16. Heineke M.H., Ballering A.W., Jamin A., Mladdem S.B., Monteiro R.C., Van Egmont M.: *New indights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)*. Autoimmun Rev. 2017, 16(2), 1246–1253.
17. Hoskins B., Keeven N., Dang M., Keller E., Nagpal R.: *A child with COVID-19 and immunoglobulin A vasculitis*. Pediatr Ann. 2021, 50(1), 44–48.
18. Hung T.Y., Liu M.C., Hsu C.F., Lin Y.C.: *Facial edema as the initial presentation of Henoch-Schonlein purpura in a 5-year-old boy*. Pediatr Emerg Care. 2009, 25(1), 31–32.
19. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
20. Jelusic M., Sestan M., Giani T., Cimaz R.: *New insights and challenges associated with IgA vasculitis and IgA vasculitis with nephritis–is it time to change the paradigm of the most common systemic vasculitis in childhood?* Front Pediatr. 2022, 10: 853724.
21. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
22. Karadag S.G., Çakmak F., Çil B., Tanatar A., Sönmez H.E., Kiyak A. i wsp.: *The relevance of practical laboratory markers in predicting gastrointestinal and renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura*. Postgrad Med. 2021, 133(3), 272–277.

23. Kawasaki Y., Suyama K., Yugeta E., Katayose M., Suzuki S., Sakuma H. i wsp.: *The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture, Japan*. Int Urol Nephrol. 2010, 42(4), 1023–1029.
24. Khader Y., Burmeister C., Patel D., Ambati A., Altorok N.: *Henoch-Schonlein purpura presenting as upper gastrointestinal bleed in an adult patient*. Cureus. 2021, 13(3): e13879. doi: 10.7759/cureus.13879.
25. Kiryluk K., Moldoveanu Z., Sanders J.T., Eison T.M., Suzuki H., Julian B.A. i wsp.: *Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis*. Kidney Int. 2011, 80(1), 79–87.
26. Koskela M., Nihtila J., Ylinen E., Kolho K.L., Nuutinen M., Ritari J. i wsp.: *HLA-DQ and HLA-DRB1 alleles associated with Henoch-Schönlein purpura nephritis in Finnish pediatric population: a genome-wide association study*. Pediatr Nephrol. 2021, 36(8), 2311–2318.
27. Koskela M., Ylinen E., Ukonmaanaho E.M., Harmainen H.A., Heikkilä P., Lohi J. i wsp.: *The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis*. Pediatr Nephrol. 2017, 32(7), 1201–1209.
28. López-Mejias R., Carmona F.D., Castañeda S., Genre F., Remuzgo-Mertinez S., Sevilla-Perez B. i wsp.: *A genome-wide association study suggests the HLA class II region as the major susceptibility locus for IgA vasculitis*. Sci Rep. 2017, 7(1), 5088. doi: 10.1038/s41598-017-03915-2.
29. Luciana B., Ilaria C., Isabella C., Gentile C., Grasso E.A., Di Donato G. i wsp.: *Epidemiological and clinical aspects of immunoglobulin A vasculitis in childhood: a retrospective cohort study*. Ital J Pedietr. 2021, 47(1), 237. doi: 10.1186/s13052-021-01182-6.
30. Luo S., Liang G., Zhang P., Zhao M., Lu Q.: *Aberrant histone modifications in peripheral blood mononuclear cells from patients with Henoch-Schönlein purpura*. Clin Immunol. 2013, 146(3), 165–175.
31. Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B.: *Pentraxin in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3*. J Clin Immunol. 2008, 28(1), 1–13.
32. Maritari F., Fenoglio R., Pillebout E., Emmi G., Urban M.L., Rocco R. i wsp.: *Brief report: Rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein)*. Arthritis Rheumatol. 2018, 70(1), 109–114.
33. Moriya S., Iitaka K., Koshino H., Tomonaga K. Kasai N.: *Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children: comparison of the incidence and severity between two 12-year groups*. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2000, 42(1), 36–40.
34. Narchi H.: *Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with norma lor minimal urinary findings: a systematic review*. Arch Dis Child. 2005, 90(9), 916–920.
35. Nauta A.J., de Haij S., Bottazzi B., Mantovani A., Borrias M.C., Aten J. i wsp.: *Human renal epithelial cells produce the*

long pentraxin PTX3. Kidney Int. 2005, 67(2), 534–553.
36. Nie Y.L., Song Z.X., Tao J., Han X., Yang L. i wsp.: *Correlation of serological markers with development of systemic involvement in adult immunoglobulin A vasculitis: A retrospective study of 259 patients in Central China*. Curr Med Sci. 2021, 41(5), 888–893.
37. Nishimura N., Shiomichi Y., Takeuchi S., Akamine S., Yoneda R., Yoshizawa S.: *IgA vasculitis following COVID-19 vaccination*. Mod Rheumatol Case Rep. 2022, 4;rxa014. doi: 10.1093/mrcr/rxac014.
38. Nothhaft M., Klepper J., Kneitz H., Meyer T., Hamm H., Morbach H.: *Hemorhhagic Bullous Henoch-Schönlein purpura: Case report and review of the literature*. Front Pediatr. 2019, 6, 413. doi: 10.3389/fped.2018.00413.
39. Novák J., Csiki Z., Sebesi J., Takáts A., Demeter P., Sipka S.: *Elevated level of Helicobacter pylori antibodies in Henoch--Schonlein purpura*. Orv Hetil. 2003, 144(6), 263–267.
40. Novák J., Márki-Zay J., Csiki Z., Sebesi J., Takáts A., Sipka S.: *[Schonlein-Henoch purpura in adulthood (gastrointestinal manifestation and endoscopy)]*. Z Gastroenterol. 2001, 39(9), 775–782.
41. Olson J.C., Kelly K.J., Pan C.G., Wortmann D.W.: *Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch- Schönlein purpura*. Pedietrics. 1992, 89(6 Pt 2), 1177–1181.
42. Oni L., Sampath S.: *Childhood IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura)–advances and knowledge gaps*. Front Pediatr. 2019, 7, 257. doi: 10.3389/fped.2019.00257.
43. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. i wsp.: *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch--Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and Childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria*. Ann Rheum Dis. 2010, 69(5), 798–806.
44. Ozen S., Sag E.: *Childhood vasculitis*. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(Suppl 3), iii95-iii100.
45. Özdemir Z.C., Çetin N., Kar Y.D., Öcal H.O., Bilgin M., Bör Ö.: *Hemotologic incides for predicting internal organ involvement in Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis)*. J Pediatr Hematol Oncol. 2020, 42(1), e46-e49.
46. Park S.J., Suh J.S., Lee J.H., Lee J.W., Kim S.H., Han K.H. i wsp.: *Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis*. Expert Rev Clin Immunol. 2013, 9(12), 1223–1238.
47. Penny K., Fleming M., Kaźmierczak D., Thomas A.: *An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura*. Paediatr Nurs. 2010, 22(10), 30–35.
48. Pillebout E., Jamin A., Ayari H., Housset P., Pierre M., Sauvaget V. i wsp.: *Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children*. PLoS One. 2017, 12(11): e0188718. doi: 10.1371/journal.pone.0188718.
49. Purevdorj N., Mu Y., Gu Y., Zheng F., Wang R., Yu J. i wsp.: *Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch-Schonlein purpura*. Clin Biochem. 2018, 52, 167–170. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2017.11.006.

50. Ragkousis A., Xirou T., Bontzos G., Gkoumas E., Kontou E.: *Bilateral anterior ischaemic optic neuropathy as first manifestation of Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis)*. Mediterr J Rheumatol. 2020, 32(1), 81–85.
51. Ramelli V., Lava S.A.G., Simonetti G.D., Bianchetti M.G., Ramelli G.P., Milani G.P.: *Blistering eruptions in childhood Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature*. Eur J Pediatr. 2017, 176(4), 487–492.
52. Rasmussen C., Tisseyre M., Garon-Czmil J., Atzenhoffer M., Guillevin L., Salem J.E. i wsp.: *Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach*. 2021, 20(1), 102707. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102707.
53. Rigante D., Castellazzi L., Bosco A., Esposito S.: *Is there a crossroad between infections, genetics, and Henosh-Schönlein purpura?* Autoimmun Rev. 2013, 12(10), 1016–1021.
54. Song Y., Huang X., Yu G., Qiao J., Cheng J., Wu J. i wsp.: *Parhogenesis of IgA vasculitis: An up-to-date review*. Front Immunol. 2021, 12, 771619. doi: 10.3389/fimmu.2021.771619.
55. Suliman M.E., Yilmaz M.I., Carrero J.J., Qureshi A.R., Saglam M., Ipcioglu O.M. i wsp.: *Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advances chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol. 2008, 3(4), 976–985.
56. Teng X., Wang Y., Lin N., Sun M., Wu J.: *Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients*. Clin Rheumatol. 2016, 35(3), 667–671.
57. Ulas T., Tursun I., Dal M.S., Eren M.A., Buyukhatipoglu H.: *Rapid improvement of Henoch-Achonlein purpura associated with the treatment of Helicobacter pylori infection*. J Res Med Sci. 2012, 17(11), 1086–1088.
58. Wang F., Huang L., Tang H., Li X., Zhu X., Wang X.: *Sugnificance of glomerular fibrynogen deposition in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis*. Ital J Pediatr. 2018, 44(1), 97. doi: 10.1186/s13052-018-0538-1.
59. Wang Q., Liu W., Zhang L.: *Procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers to dtermine gastrointestinal involvement in adult Henoch-Schönlein purpura patients*. Acta Reumatol Port. 2020, 45(1), 34–38.
60. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
61. Weiss P.F., Klink A.J., Luan X., Feudtner C.: *Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainflunza pediatric hospitalizations and hospitaized cases of Henoch-Schönlein purpura*. J Rheumatol. 2010, 37(12), 2587–2594.
62. Williams C.E., Toner A., Wright R.D., Oni L.: *A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis*. Pediatr Nephrol. 2021, 36(10), 3033–3044.
63. Xiong L.J., Tong Y., Wang Z.L., Mao M.: *Is Helicobacter pylori infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese*

children? a meta-analysis. World J Pediatr. 2012, 8(4), 301–308.
64. Xu H., Li W., Mao J.H., Pan Y.X.: *Association between red blood cell distribution width and Henoch-Achonlein purpura nephritis*. Medicine (Baltimore). 2017, 96(23): e7091.
65. Yang Y.H., Hung C.F., Hsu C.R., Wang L.C., Chuang Y.H., Lin Y.T. i wsp.: *A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Twain*. Rheumatology (Oxford). 2005, 44(5), 618–622.
66. Yel S., Dursun I., Pinarbasi A.S., Günay N., Özdemir S., Sahin N. i wsp.: *Patient outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis according to the New Semiquantitative Classification*. Fetal Pediatr Pathol. 2020, 39(5), 381–389.
67. Yüksel S., Çaglar M., Evrengül H., Becerir T., Tepeli E., Ergin A. i wsp.: *Could serum pentraxin 3 levels and IgN deposition in skin biopses predict subsequent renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura?* Pedietr Nephrol. 2015, 30(6), 969–974.
68. Zhang Y., Gu W., Mao J.: *Sibling cases of Henoch-Schönlein purpura in two families and review of literature*. Pedietr Dermatol. 2008, 25(3), 393–395.
69. Zhang L., Han C., Sun C., Meng H., Ye F., Na S. i wsp.: *Serum levels of alpha-smooth muscle actin and c-Met as biomarkers of the degree of severity of Henoch-Achonlein purpura nephritis*. Transl Res. 2013, 161(1), 26–36.
70. Zhang G.Z., Wu X.C., Yi H., Peng X.J., Dang X.Q., He X.J. i wsp.: *Realationship between clinical manifestations and renal pathology in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007, 9(2), 129–132.
71. Zhou T.B., Yin S.S.: *Association of matrix metalloproteinase-9 level with the risk of renal involvement for Henoch-Schönlein purpura in children*. Ren Fail. 2013, 35(3), 425–429.

Pokrzywkowe zapaleni naczyń z hipokomplementemią

1. Alomari M., Al. Momani L., Khazaaleh S., Almomani S., Yaseen K., Alhaddad B.: *Exceptional association of hypocomplementemic urtucarial vasculitis syndrome (HUVS) and symptomatic pulmonary histoplasmosis: a case-based literature review*. Clin Rheumatol. 2019, 38(6), 1691–1697.
2. Aydogan K., Karadogan S.K., Adim S.B., Tunali S.: *Hypocmplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus*. Int J Dermatol. 2006, 45(9), 1057–1061.
3. Carlson J.A.: *The histological assessment of cutaneous vasculitis*. Histopathology. 2010, 56(1), 3–23.
4. Corthier A., Jachiet M., Bertin D., Servais A., Barbet C., Bigot A. i wsp.: *Biopsy-proven kidney involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis*. BMC Nephrol. 2022, 23(1), 67. doi: 10.1186/s12882-022-02689-8.
5. Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B., Gibson L.E., Rogers R.S. 3rd.: *Clinicopathologic correlation of hypocmplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis*. J Am Acad Dermatol. 1998, 38(6 Pt 1), 899–905.

6. Dincy C.V.P., George R., Jacob M., Mathai E., Pulimood S., Eapen E.P.: *Clinicopathologic profie of normocomplementemic and hypocomplementemic urtocarial vasculitis: a study from South India*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008, 22(7), 789–794.
7. Grotz W., Baba H.A., Becker J.U., Baumgärtel M.W.: *Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge*. Dtsch Arztebl Int. 2009, 106(46), 756–763.
8. Ion O., Obrisca B., Ismail G., Sorohan B., Balanica S., Mircescu G. i wsp.: *Kidney involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome–a case–based review*. J Clin Med. 2020, 9(7), 2131.
9. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
10. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
11. Kervarrec T., Binois R., Bléchet C., Estéve É.: *Hypocomplementemic urticarial vasculitis with bullous lesions and pericardial involvement*. Ann Dermatol Venereol. 2015, 142(10), 557–562.
12. Kolkhir P., Bonnekoh H., Kocatürk E., Hide M., Metz M., Sánchez-Borges M. i wsp.: *Management of urticarial vasculitis: a worldwide physician perspective*. World Allergy Organ J. 2020, 13(3): 100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107.
13. Mehregan D.R., Gibson L.E.: *Pathophysiology of urticarial vasculitis*. Arch Dermatol. 1998, 134(1), 88–89.
14. Sjöwall C., Mandl T., Skattum L., Olsson M., Mohammad A.J.: *Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis)*. Rheumatology (Oxford). 2018, 57(8), 1400–1407.
15. Zuberbier T., Abarer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. i wsp.: *The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definitione, classification, diagnosis and management of urticaria*. Allergy. 2018, 73(7), 1393–1414.

Zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią

1. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Giuggioli D., Nesti C., Longombardo G. i wsp.: *Theroid invelvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia*. QJM. 2004, 97(8), 499–506.
2. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Sebastiani M., Nesti C., Barani L. i wsp.: *Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia patients*. Rheumatology (Oxford). 2004, 43(2), 238–240.
3. Antonelli A., Ferri C., Ferrari S.M., Ghiri E., Goglia F., Pampana A. i wsp.*: Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia*. Arthritis Rheum. 2009, 60(12), 3841–3847.
4. Authier F.J., Bassez G., Payan C., Guillevin L., Pawlotsky J.M., Degos J.D. i wsp.: *Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV*

neuropathy. Neutology. 2003, 60(5), 808–812.

5. Bataille S., Kaplanski G., Boucraut J., Halfon P., Camus C., Daniel L. i wsp.: *Membranoproliferative glomerulonephritis and mixed cryoglobulinemia after hepatitis C virus infection secondary to glomerular NS3 viral antygen deposits*. Am J Nephrol. 2012, 35(2), 134–140.
6. Boyer O., Saadoun D., Abriol J., Dodille M., Piette J.C., Cacoub P. i wsp.: *CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis*. Blood. 2004, 103(9), 3428–3430.
7. Danishwar M., Jamil Z., Khan S., Nakhla M., Ahmad I., Ali M.A. i wsp.: *Persistence of cryoglobulinemic vasculitis after DAA induced HCV cure*. J Clin Med. 2022, 11(4), 984. doi: 10.3390/jcm11040984.
8. Dawson T.M., Starkebaum G.: *Isolated central nervous system vasculitis assiciated with hepatitis C infection*. J Rheumatol. 1999, 26(10), 2273–2276.
9. Desbois A.C., Cacoub P., Saadoun D.*: Cryoglobulinemia: an update in 2019*. Joint Bone Spine. 2019, 86(6), 707–713.
10. Duarte J.M., Ocampo P., Ramos S.G., Carballo O.G., Barcia R.E., Arévalo C.E.: *Type-I cryoglobulinaemia associated to monoclonal gammapathy of undetermined significance*. Prague Med Rep. 2020, 121(3), 194–199.
11. Faccioli J., Nardelli S., Gioia S., Riggio O., Ridola L.: *Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection*. World J Gastroenterol. 2021, 27(29), 4846–4861.
12. Ferri C., Mascia M.T.: *Cryoglobulinemc vasculitis*. Curr Opin Rheumatol. 2006, 18(1), 54–63.
13. Ferri C., Ramos-Casals M., Zignego A.L., Arcaini L., Roccatello D., Antonelli A. i wsp.: *International diagnosis guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statment*. Autoimmun Rev. 2016, 15(12), 1145–1160.
14. Gragnani L., Lorini S., Martini L., Stasi C., Visentini M., Petraccia L. i wsp.: *Rapid improvement of psychiatric stigmata after IFN-free treatment in HCV patients with and without cryoglobulinemic vasculitis*. Clin Rheumatol. 2022, 41(1), 147–157.
15. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N.: *Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis*. Hepatology. 2002, 36(4 Pt 1), 978–985.
16. Kayode-Ajala F., Ejikeme C., Picone J., Sanyal A.: *A case of hepatitis C related mixed cryoglobulinemia syndrome. J Comminuty Hosp Intern Med*. Perspect. 2022, 12(2), 53–56.
17. Kikuchi S., Pastore Y., Fossati-Jimack L., Kuroki A., Yoshida H., Fulpius T. i wsp.: *A transgenic mouse model of autoimmune glomerulonephritis and necrotizing arteritis associated with cryoglobulinemia*. J Immunol. 2002, 169(8), 4644–4650.
18. Kong D., Wu D., Wang T., Li T., Xu S., Chen F. i wsp.: *Detection of viral antigens in renal tissue of glomerulonephritis patients without serological evidence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection*. Int J Infect Dis. 2013, 17(7), 535–538.
19. Machida K., Cheng K.T.H., Pavio N., Sung V.M.H., Lai M.M.C.: *Hepatitis C*

virus E2-CD81 interaction induces hypermutation of the immunoglobulin gene in B cells. J Virol. 2005, 79(13), 8079–8089.
20. Machida K., Liu J.C., McNamara G., Levine A., Duan L., Lai M.M.C.: *Hepatitis C virus causes uncoupling of mitotic Checkpoint and chromosomal poliploidy through the Rb pathway*. J Virol. 2009, 83(23), 12590–12600.
21. Majdan M.: *Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych*. Reumatologia 2007, 45(6), 391–396.
22. Minami Y., Kudo M.: *Hepatitis C virus--induced cryoglobulinemic vasculitis*. Brain Nerve. 2018, 70(2), 133–137.
23. Manganelli P., Salaffi F., Subiaco S., Carotti M., Cervini C., Consigli G. i wsp.: *Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus*. Br J Dermatol. 1996, 35(10), 978–982.
24. Monti G., Galli M., Invernizzi F., Pioltelli P., Saccardo F., Monteverde A. i wsp.: *Cryoglobulinemias: a multi- centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias*. QJM. 1995, 88(2), 115–126.
25. Monti G., Saccardo F., Pioltelli P., Rinaldi G.: *The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC)*. Clin Exp Rheumatol. 1995, 13 Suppl 13, 129–133.
26. Moretti R., Giuffré M., Merli N., Caruso P., Di Bella S., Tiribelli C. i wsp.: *Hepatitis C virus-related central and peripheral nervous system dosirders*. Brain Sci. 2021, 11(12), 1569. doi: 10.3390/brainsci11121569.
27. Ragab G., Hussein M.A.: *Vasculitis syndromes in hepatitis C virus: A review*. J Adv Res. 2017, 8(2), 99–111.
28. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosh X.: *The cryoglobulinaemias*. Lancet. 2012, 379(9813), 348–360.
29. Rosa D., Saletti G., De Gregorio E., Zorat F., Comar C., D'Oro U. i wsp.: *Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(51), 18544–18549.
30. Santer D.M., Ma M.M., Hockman D., Landi A., Tyrrell D.L.J., Houghton M.: *Enhanced activation of memory, but not naïve, B cells in chronic hepatitis C virus--infected patients with cryoglobulinemia and advanced liver fibrosis*. PLoS One. 2013, 8(6): e68308. doi: 10.1371/journal.pone.0068308.
31. Schneider P., MacKay F., Steiner V., Hofmann K., Bodmer J.L., Holler N. i wsp.: *BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth*. J Exp Med. 1999, 189(11), 1747–1756.
32. Silva F., Pinto C., Barbosa A., Borges T., Dias C, Almeida J.: *New insights in cryoglobulinemic vasculitis*. J Autoimmun. 2019, 105, 102313. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102313.
33. Specker C., Passens D., Achlaak J.: *Cryoglobulinemic vasculitis*. Z Rheumatol. 2022, 81(4), 300–304.
34. Suszek D., Majdan M.: *Cryoglobulins and cryoglobulinemic casculitis*. Wiad Lek. 2018, 71(1 pt 1), 59–63.

35. Vermeersch P., Gijbels K., Mariën G., Lunn R., Egner W., White P. i wsp.: *A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins*. Clin Chem. 2008, 54(1), 39–43.
36. Vornicu A., Berechet A., Frătilă G., Obriscă B., Jurcut C., Ismail G.: *Relapse of cruoglobulinemic vasculitis with new-onset severe renal involvement in two patients following mRNA COVID-19 vaccination: a case report*. Medicine (Baltimore). 2022, 101(23): e29431.
37. Zignego A.L., Ferri C., Giannelli F., Giannini C., Caini P., Monti M. i wsp.: *Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas*. Ann Intern Med. 2002, 137(7), 571–580.

Choroba Behçeta

1. Alpaslan Mesci B., Isbilen Basok B., Gül Sagun H., Gönenli G., Kavala M., Kasapoglu Günal E. i wsp.: *Can pentraxin-3 be a candidate marker in the follow-up of the patients with Behcet's disease?* Arch Rheumatol. 2016, 32(2), 91–95.
2. Adam B., Calkoglu E.: *Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004, 18(3), 318–320.
3. Atas N., Babaoglu G., Demirel E., Celik B., Bilici Salman R. i wsp.: *Use of prognostic nutritional index in the evaluation of disease activity in patients with Behcet's disease*. Eur J Rheumatol. 2020, 7(3), 99–104.
4. Balci-Peynircioglu B., Kaya-Akça Ü., Arici Z.S., Avci E., Akkaya-Ulum Z.Y., Karadag Ö. i wsp.: Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(6), 1372–1380.
5. Batu E.D.: *Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease*. Rheumatol Int. 2019, 39(1), 37–46.
6. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde H. i wsp.: *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to actovated protein C*. Nature. 1994, 369(6475), 64–67.
7. Bonitsis N.G., Luong Nguyen L.B., La-Valley M.P., Papoutsis N., Altenburg A., Kötter I. i wsp.: *Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of dta from the literature*. Rheumatology (Oxford). 2015, 54(1), 121–133.
8. Cheng L., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Chen H.: *Prealbumin correlates with C-reactive protein in rheumatic musculoskeletal diseases*. Ann Clin Lab Sci. 2021, 51(1), 82–89.
9. de Menthon M., Lavalley M.P., Maldini C., Guillevin L., Mahr A.: *HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies*. Arthritis Rheum. 2009, 61(10), 1287–1296.
10. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Theum. 2001, 44(12), 2841–2850.

11. Fei Y., Webb R., Cobb B.L., Direskeneli H., Saruhan-Direskeneli G., Sawalha A.H.: *Identification of novel genetic susveptibility loci for Behçet's disease using a genome-wide association study*. Arthritis Res Ther. 2009, 11(3): R66. doi: 10.1186/ar2695.
12. Gül A.: *Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomevide association studies*. Curr Opin Rheumatol. 2014, 26(1), 56–63.
13. Halil Yavuz I., Ozaydin Yavuz G.: *The role of pentraxin 3 in pemphigus vulgaris*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(4), 503–507. doi: 10.5114/ada.2019.81234.
14. Hou S., Yang Z., Du L., Jiang Z., Shu Q., Chen Y. i wsp.: *Identyfication of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study*. Arthritis Rheum. 2012, 64(12), 4104–4113.
15. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65(1), 1–11.
16. Kanecki K., Nitsch-Osuch A., Goryński P., Tarka P., Kutera A., Tyszko P.: *Behçet disease: a rare systemic vasculitis in Poland*. Pol Arch Intern Med. 2017, 127(10), 652–656.
17. Kappen J.H., Medina-Gomez C., van Hagen P.M., Stolk L., Estrada K., Rivadeneira F. i wsp.: *Genome-wide association study in an admixed case series reveals IL12A as a new candidate in Behçet disease*. PLoS One. 2015, 10 (3): e0119085. doi: 10.1371/journal.pone.0119085.
18. Kim S.W., Jung Y.S., Ahn J.B., Shin E.S., Jang H.W., Lee H.L. i wsp.: *Identification of genetic susceptibility loci for intestinal Behçet's disease*. Sci Rep. 2017, 7, 39850. doi: 10.1038/srep39850.
19. Kirino Y., Bertsias G., Ishigatsubo Y., Mizuki N., Tugal-Tutkun I., Seyahi E. i wsp.: *Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1*. Nat Genet. 2013, 45(2), 202–207.
20. Lee U.J., Horie Y., Wallace G.R., Choi Y.S., Park J.A., Choi J.Y. i wsp.: *Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease*. Ann Rheum Dis. 2013, 72(9), 1510–1516.
21. Lee Y.B., Lee S.Y., Choi J.Y., Lee J.H., Chae H.S., Kim J.W. i wsp.: *Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behçet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006–2015)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018, 32(6), 999–1003.
22. Lin Y.H., Tai T.Y., Pu C.Y., Hwang D.K., Chung Y.M., Chou Y.J.: *Epidemiology of Behcet's disease in Taiwan: A population-based study*. Ophtalmic Epidemiol. 2018, 25(4), 323–329.
23. Mizuki N., Meguro A., Ota M., Ohno S., Shiota T., Kawagoe T. i wsp.: *Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci*. Nat Genet. 2010, 42(8), 703–706.
24. Mohammad A., Mandl T., Sturfelt G., Segelmark M.: *Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet's disease in*

southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2013, 52(2), 304–310.
25. Morton L.T., Situnayake D., Wallace G.R.: *Genetics of Behçet's disease*. Curr Opin Rheumatol. 2016, 28(1), 39–44.
26. Ozen S., Batu E.D.: *Vasculitis pathogenesis: can we talk about precision medicine?* Front Immunol. 2018; 9, 1892. doi: 10.3389/fimmu.2018.01892.
27. Remmers E.F., Cosan F., Kirino Y., Ombrello M.J., Abaci N., Satorius C. i wsp.: *Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease*. Nat Genet. 2010, 42(8), 698–702.
28. Sadeghi A., Davatchi F., Shahram F., Karimimoghadam A., Alikhani M., Pezeshgi A. i wsp.: *Serum profiles of cytokines in Behcet's diseae*. J Clin Med. 2017, 6(5), 49. doi: 10.3390/jcm6050049.
29. Tulunay A., Dozmorov M.G., Ture-Ozdemir F., Yilmaz V., Eksioglu-Demiralp E., Alibaz-Oner F. i wsp.: *Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease*. Genet Immun. 2015, 16(2), 170–175.
30. Tursen U., Gurler A., Boyvat A.: *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease*. Int J Dermatol. 2003, 42(5), 346–351.
31. Verity D.H., Vaughan R.W., Madanat W., Kondeatis E., Zureikat H., Fayyad F. i wsp.: *Factor V Leiden mutations is associated with ocular invelvement in Behçet disease*. Am J Ophthalmol. 1999, 128(3), 352–356.
32. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W., Stanford M.R.: *Behçet's disease: from Hippocrates to the third millenium*. Br J Ophthalmol. 2003, 87(9), 1175–1183.
33. Watts R.A., Hatemi G., Burns J.C., Mohammad A.J.: *Global epidemiology of vasculitis*. Nat Rev Rheumatol. 2022, 18(1), 22–34.
34. Xavier J.M., Shahram F., Sousa I., Davatchi F., Matos M., Abdollahi B.S. i wsp.: *FUT2, filling the gap between genes and environment in Behçet's disease?* Ann Rheum Dis. 2015, 74(3), 618–624.
35. Yazici H., Chamberlain M.A., Tüzün Y., Yurdakul S., Müftüoglu A.: *A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease*. Ann Rheum Dis. 1984, 43(1), 74–75.
36. Yazici H., Fresco I., Yurdakul S.: *Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007, 3(3), 148–155.
37. Zierhut M., Mizuki N., Ohno S., Inoko H., Gül A., Onoé K. i wsp.: *Immunology and functional genomics of Behçet's disease*. Cell Mol Life Sci. 2003, 60(9), 1903–1922.

Zespół Cogana

1. Berrettini S., Ravecca F., Bruschini L., Ursino F., Sellari-Franceschini S.: *Progressive sensorineural hearing loss: immunologic etiology*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 1998, 18(4 Suppl 59), 33–41.
2. Chua E.P.C., Mallett R.B., Dahiya S.: *Cogan's syndrome with pyoderma gangrenosum: management of two uncommon disorders with aggressive presentation in a patient*. BMJ Case Rep. 2018, brc2017223876.
3. Cochrane A.D., Tatoulis J.: *Cogan's syndrome with aortitis, aortic regurgitation,*

and aortic arch vessel stenoses. Ann Thorac Surg. 1991, 52(5), 166–1167.
4. Cote D.N., Molony T.B., Waxman J., Parsa D.: *Cogan's syndrome manifesting as sudden bilateral deafness: diagnosis and management*. Soutg Med J. 1993, 86(9), 1056–1060.
5. Durtette C., Hachulla E., Resche-Rigon M., Papo T., Zénone T., Lioger B. i wsp.: *Cogan syndrome: characteristics, outcome and treatment in a French nationvide retrospective study and leterature review*. Autoimmun Rev. 2017, 16(12), 1219–1223.
6. Espinoza G.M., Wheeler J., Temprano K.K., Keller A.P.: *Cogan's syndrome: clinical presentation and update on treatment*. Curr Allergy Asthma Rep. 2020, 20(9), 46.
7. Iliescu D.A., Timaru C.M., Batras M., De Simone A., Stefan C.: *Cogan's syndrome*. Rom J Ophtalmol. 2015, 59(1), 6–13.
8. Little L.M., Randleman J.B.: *Cogan syndrome masquerading as corneal ectopia*. Am J Ophthalmol Case Rep. 2021, 24, 101215.
9. Maikap D., Pradhan A., Padhan P.: *A rare case of atypical Cogan's syndrome presenting as encephalitis*. Mod Rheumatol Case Rep. 2022, 6(2), 305–308.
10. Migliori G., Battisti E., Pari M., Vitelli N., Cignolani C.: *A shifty diagnosis: Cogan's syndrome. A case report and review of the literature*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2009, 29(2), 108–113.
11. Mohseni M.M.: *Acute limb ischemia in Cogan symdrome*. Am J Case Rep. 2022, 23, e935929.
12. Oh W.H., Lee J.H., Hwang J.H.: *Atypical Cogan's syndrome qith choroidal effusien: a case report*. Case Rep Ophthalmol. 2022, 13(2), 336–340.
13. Rolon N.C., Gemelli N.A., Giannasi S.: *Acute ischemic stroke in a patient with Cogan's syndrome*. J Integr Neurosci. 2022, 21(1), 23.
14. Saiin K., Konishi T., Ninagawa K., Anzai T.: *Cogan syndrome with aortic regurgitation and multiple vasculopathy*. Intern Med. 2022, 61(12), 1921–1922.
15. Salamat A., Strieth S.: *Atypical Cogan syndrome as a differentia diagnosis of sudden sensorineural hearing loss*. HNO. 2022, 70(5), 405–414.

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry

1. Alalwani M., Billings S.D., Gota C.E.: *Clinical significance of immunoglobulin deposition in leukocytoclastic vasculitis: a 5-year retrospective study of 88 patients at cleveland clinic*. Am J Dermatopathol. 2014, 36(9), 723–729.
2. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D.P., Lohse C.M.: *Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Mayo Clin Proc. 2014, 89(11), 1515–1524.
3. Baigrie D., Goyal A., Crane J.S.: *Leukocytoclastic vasculitis*. W: StatPearls [Internet]. Trasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, 2022 May 8. Free Books&Documents. PMID: 29489227. Bookshelf ID: NBK482159.
4. Barksdale S.K., Hallahan C.W., Kerr G.S., Fauci A.S., Stern J.B., Travis W.D.:

Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. Am J Surg Pathol. 1995, 19(2), 161–172.

5. Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V., Garcia-Fuentes M.: *Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients*. Medicine (Baltimore). 1998, 77(6), 403–418.
6. Carlson J.A.: *The histological assessment of cutaneous vasculitis*. Histopathology. 2010, 56(1), 3–23.
7. Carlson J.A., Cavalire L.F., Grant-Kels J.M.: *Cutaneous vasculitis: diagnosis and management*. Clin Dermatol. 2006, 24(5), 414–429.
8. Chango Azanga J.J., Calle Sarmiento P.M., Lopetegui Lia N., Alexander S.A., Modi V.: *Leukocytoclastic vasculitis: An early skin biopsy makes a difference*. Cureus. 2020, 12(5): e7912. doi: 10.7759/cureus.7912.
9. Chen K.R., Carlson J.A.: *Clinical approach to cutaneous vasculitis*. Am J Clin Dermatol. 2008, 9(2), 71–92.
10. Dominguez-Santas M., Diaz-Guimaraens B., Garcia Abellas P., Moreno-Garcia Del Real C., Burgos-Blasco P., Suarez-Valle A.: *Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(10), e536-e537.
11. Ellis A., Billings S.D., Khanna U., Warren C.B., Piliang M., Vij A. i wsp.: *Diagnoses of hospitalized patients with skin abnormalities promping biopsy by consulting dermatologists: A 3-year review from a tertiary care center*. J Cutan Pathol. 2020, 47(4), 346–356.
12. Fazzini F., Peri G., Doni A., Dell'Antonio G., Dal Cin E., Bozzolo E. i wsp.: *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of diseae activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum. 2001, 44(12), 2841–2850.
13. Fekete G.L., Fekete L.: *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with erlotinib treatment: a case report and review of the literature*. Exp Ther Med. 2019, 17(2), 1128–1131.
14. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A.: *Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility*. Annu Rev Immunol. 2005, 23, 337–366.
15. Ilvas M., Sharma A.: *Leukocytoclastic vasculitis in transplant recipients: a case series of 7 patients*. JAAD Case Rep. 2017, 3(4), 291–293.
16. Jelusić M., Kostić L., Frković M., Davidivić M., Malcić I.: *Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2022 to 2012 at the Department of Paediatrics, Univrsity Hospital Centre Zagreb*. Reumatizam. 2015, 62(2), 6–10.
17. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. i wsp.: *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013, 65, 1–11.
18. Kolkhir P., Bonnekoh H., Kocatürk E., Hide M., Metz M., Sánchez-Borges M. i wsp.: *Management of urticarial vasculitis: a worldwide physician perspective*. World Allergy Organ J. 2020, 13(3), 100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107.

19. Li X., Xia J., Padma M., Ma Z., Tian Y.: *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis as the first manifestation of malignant syphilis co-infected with human immunodeficiency virus*. J Cutan Pathol. 2019, 46(5), 393–395.
20. Loricera J., Blanco R., Ortiz-Sanjuán F., Hernández J.L., Pina T., González-Vela M.C. i wsp.: *Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases*. Rheumatology (Ocford). 2015, 54(1), 77–82.
21. Martins-Martinho J., Dourado E., Khmelinskii N., Espinosa P., Ponte C.: *Localized forms of vasculitis*. Curr Rheumatol Rep. 2021, 23(7), 49. doi: 10.1007/s11926-021-01012-y.
22. Mayor-Ibarguren A., Feito-Rodriguez M., Quintana Castanedo L., Ruiz-Bravo E., Montero Vega D., Herranz-Pinto P.: *Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(10), e541–e542.
23. Michel B.A., Hunder G.G., Bloch D.A., Calabrese L.H.: *Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders*. J Rheumatol. 1992, 19(5), 721–728.
24. Micheletti R.G.: *Cutaneous vasculitis in rheumatologic disease: Current concepts of skin and systemic manifestations*. Clin Dermatol. 2018, 36(4), 561–566.
25. Nakamura T., Wakiguchi H., Okazaki F., Asano N., Hoshii Y., Hasegawa S.: *Purpuric drug eruotion without leukocytoclastic vasculitis associated with vancomycin*. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020, 38(1), 47–51.
26. Pastuszczak M., Celińska-Löwenhoff M., Sułowicz J., Wojas-Pelc A., Musiał J.: *Clinical study on single-organ cutaneous small vessels vasculitis (SoCSVV)*. Medicine (Baltimore). 2017, 96(12): e6376.
27. Pillebout E., Thervet E., Hill G., Alberti C., Vanhille P., Nochy D.: *Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors*. J Am Soc Nephrol. 2002, 13(5), 1271–1278.
28. Shavit E., Alavi A., Sibbald R.G.: *Vasculitis-what do we have to know? A review of literature*. Int J Low Extrem Wounds. 2018, 17(4), 218–226.
29. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T., Koyama Y., Kitahara T., Sasaki T. i wsp.: *Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with geart failure*. Am Heart J. 2008, 155(1), 75–81.
30. Tai Y.J., Chong A.H., Williams R.A., Cumming S., Kelly R.I.: *Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis*. Australas J Dermatol. 2006, 47(2), 92–96.
31. van Rossum A.P., Fazzini F., Limburg P.C., Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Mantovani A. i wsp.: *The prototypic tissue pentraxin PTX3, in contrast to the short pentraxin serum amyloid P, inhibits phagocytosis of late apoptotic neutrophils by macrophages*. Arthritis Rheum. 2004, 50(8), 2667–2674.
32. van Rossum A.P., Pas H.H., Fazzini F., Huitema M.G., Limburg P.C., Jonkman M.F. i wsp.: *Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic*

lesions in patients with small-vessel vasculitis. Arthritis Rheum. 2006, 54(3), 986–991.
33. Weng C.H., Liu Z.C.: *Drug-induced anti--neutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis*. Chin Med. J (Engl). 2019, 132(23), 2848–2855.
34. Wick M.R., Patterson J.W.: *Cutaneous paraneoplastic syndromes*. Semin Diagn Parhol. 2019, 36(4), 211–228.
35. Yamamoto T., Kaburagi Y., Izaki S., Tanaka T., Kitamura K.: *Leukocytoclastics: ultrastructural in situ nick end labeling study in anaphylactoid purpura*. J Dermatol Sci. 2000, 24(3), 158–165.
36. Yavuz I.H., Yavuz G.O.: *The role pentraxin 3 in pemphigus vulgaris*. Postepy Dermatol Alergol. 2020, 37(4), 503–507.

10. Choroby przydatków skóry

ZAPALENIE APOKRYNOWYCH GRUCZOŁÓW POTOWYCH

Zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*hidradenitis suppurativa* – HS), określane również jako trądzik odwrócony (*acne inversa*), jest przewlekłą nawracającą i wyniszczającą ogólnoustrojową chorobą zapalną skóry, u której podłoża leżą autozapalne zaburzenia procesów rogowacenia.

Epidemiologia. Generalnie szacunkowa częstość występowania zapalenia apokrynowych gruczołów potowych wynosi około 1% populacji, ale wykazuje zróżnicowanie geograficzne; jest najwyższa w Europie, gdzie wynosi 1–4%, niższa w USA, Azji i Ameryce Południowej. W Europie i USA częstość występowania HS u kobiet jest dwukrotnie wyższa niż u mężczyzn, natomiast w Azji i regionie Pacyfiku – wyższa u mężczyzn. Choroba rozpoczyna się zwykle od wczesnych lat dorosłych.

Etiopatogeneza. W etiopatogenezie zapalenia apokrynowych gruczołów potowych uznawana wcześniej teoria okluzji gruczołów potowych ustępuje miejsca teorii autozapalnej chorobie zaburzeń rogowacenia na podłożu autoimmunizacji.

Etiopatogeneza HS jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Cechą inicjującą jest okluzja przewodów wyprowadzających gruczołów apokrynowych. W patogenezie uczestniczą czynniki genetyczne i środowiskowe, z udziałem elementów układów hormonalnego i odpornościowego:

Czynniki genetyczne. Około jedna trzecia chorych z zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) – mniejszy odsetek u chorych pochodzenia azjatyckiego – ma dodatni wywiad rodzinny. Rodzinna postać HS wykazuje wzór dziedziczenia autosomalny dominujący ze 100% penetracją. Za rodzinne występowanie HS są odpowiedzialne mutacje genu kodującego nikastrynę (*NCSTN*), która jest podjednostką kofaktora γ-sekretazy/Notch, wpływającej na proliferację komórek w fazie S.

Kompleks γ-sekretazy jest wielopodjednostkową proteazą transbłonową typu asparatylowego, składającą się z 4 różnych podjednostek: prezeniliny (*presenilin*), wzmacniacza prezeniliny-2 (*presenilin enhancer-2*), nikastryny (*nicastrin*) oraz ubytku przedniego gardła 1 (*anterior pharynx-defective 1*). Wymienione podjednostki są kodowane przez 6 genów – odpowiednio: *PSEN1*/*PSEN2*, *PSENEN*, *NCSTN* i *APH1A*/*APH1B*. γ-sekretaza katalizuje regulowaną proteolizę wewnątrzbłonową wielu białek błonowych typu I, w tym receptorów Notch, a także białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein* – AmPP) w celu wytworzenia amyloidu β – neurotoksycznego peptydu zaangażowanego w patogenezę choroby Alzheimera. Sygnalizacji Notch odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu wewnętrznej i zewnętrznej osłony korzenia mieszka włosowego.

Niedobór szlaku sygnałowego Notch skutkuje konwersją mieszków włosowych do torbieli naskórkowych, upośledza homeostazę gruczołów apokrynowych oraz stymuluje odporność wrodzoną, w czym pośredniczy receptor toll-podobny (TLR), poprzez wpływ na podtrzymywanie stanu zapalnego.

Dotychczas na całym świecie zdefiniowano 57 mutacji y-sekretazy – w trzech z sześciu genów: 39 mutacji w *NCSTN*, 14 w *PSENEN* oraz 4 w *PSEN1*.

U chorych z HS warianty genetyczne mogą działać za pośrednictwem szlaków związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), łączących mieszki włosowe, stan zapalny wywołany za pośrednictwem limfocytów T pomocniczych 17 oraz choroby wywołane lekami. Część chorych z rodzinnym występowaniem HS została zidentyfikowana z mutacjami *GSC*. Kompleks *GSC* rozszczepia *in silico* ponad 70 różnych substratów uczestniczących w cyklu komórkowym i zapaleniu, w tej liczbie EGFR, IL-1, TNF-α oraz receptor międzybłonowy Notch. Kilka cząsteczek szlaku Notch, znanych jako substraty y-skretazy, stanowi motyw jednoczący w patogenezie HS – poprzez powiązania z proliferacją keratynocytów – z nikotynizmem oraz wariantami sekwencji w *GSC*, co odgrywa kluczową rolę w patogenezie HS. Dysregulacja Notch nie jest jednak wyłączną cechą HS, występuje bowiem również w innych zapalnych chorobach skóry. Wykazujące aktywność w lejku gruczołu potowego składniki szlaku EGFR są powiązane z sygnalizacją *SOX9* i *Wnt* odpowiedzialnymi za progresję cyklu włosowego i produkcją IL-17A. W zaburzeniach sygnalizacji EGFR oraz w zwiększonej wrażliwości na szlaki prozapalne pośredniczy interferon.

Generalnie w dziedziczeniu HS uczestniczą zarówno zaburzenia jednogenowe, jak i poligenowe. Do pierwszej grupy należą wady w sygnalizacji Notch i funkcji inflamasomu, do drugiej – wady w genach zaangażowanych w homeostazę naskórka i stan zapalny.

Predyspozycje genetyczne, podobnie jak nikotynizm, otyłość i czynniki hormonalne, należą do ustalonych czynników etiopatogenetycznych HS.

Czynniki środowiskowe. W patogenezie HS uwzględnia się interakcje między genami a czynnikami środowiskowymi, w tym stylem życia, szczególnie z nadwagą i otyłością oraz nikotynizmem.

Nadwaga i otyłość wpływają zarówno na częstość rozwoju HS, jak i na nasilenie choroby. Ze względu na wymienione parametry wyróżniono dwa klinicznie odmienne podtypy HS: 1) HS o wysokim BMI (BMI > 35) – podtyp o cięższym przebiegu; 2) HS o niskim BMI (BMI < 25) – podtyp o przebiegu lżejszym. W warunkach otyłości dochodzi do zamknięcia fałdów skórnych, zmian wilgotności i pH, a także kolonizacji mikrobiologicznej wraz z prozapalnymi odpowiedziami keratynocytów.

HS wykazuje także związek z zespołem metabolicznym, rozumianym jako dyslipidemia, hiperglikemia, nadciśnienie, otyłość i insulinooporność. Nadwaga oraz otyłość sprzyjają rozwojowi HS poprzez: 1) większe fałdy skórne powodujące zwiększone naprężenia mechaniczne, tarcie i nacisk, a także sprzyjającą rozwojowi drobnoustrojów podwyższoną lokalną temperaturę oraz wilgotność; 2) podtrzymywanie ogólnoustrojowego stanu zapalnego niskiego stopnia, co sprzyja insulinooporności, zaburzeniom metabolizmu glukozy i lipidów, dysfunkcji naczyń i komórek oraz zapaleniu

skóry. Wymienione zaburzenia przyczyniają się do rozwoju stanu prozapalnego.

Ocenia się, że nikotynizm wiąże się z około 2-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na HS. W rozważaniach mechanizmów wpływu nikotynizmu na HS uwzględniano: 1) zaburzenie zwiększonego stosunku limfocytów T pomocniczych do T regulatorowych (Treg); 2) obniżoną u palaczy ekspresję genów związanych z Notch; 3) podniesienie wewnątrzkomórkowego poziomu cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) i następowe wzmocnienie produkcji IL-10; 4) wpływ na dysbiozę naskórka. Mimo powyższych ustaleń związek między występowaniem HS a nikotynizmem uważa się za kontrowersyjny.

Mikrobiom skóry. Zakażenie bakteryjne i kolonizacja skóry są uważane za wtórny czynnik patogenny, mogący pogorszyć przebieg HS. Pęknięcie jednostek włosowo-łojowych powoduje uwalnianie bakterii w skórze właściwej, co podtrzymuje przewlekły stan zapalny.

Na kolonizację skóry oraz skład jakościowy drobnoustrojów (bakterii, wirusów, grzybów) wpływa topografia skóry oraz reprezentacja jej przydatków, w przypadku HS – gruczołów apokrynowych (wilgotna skóra). Zaburzona w okolicach typowych dla HS homeostatyczna symbioza między mikrobiomem a skórnym układem odpornościowym może prowadzić do stanu zapalnego. Zmieniony u chorych z HS mikrobiom zajętej skóry jest związany z warunkami okluzyjnymi fałdów skórnych oraz następową prozapalną odpowiedzią keratynocytów. Główne zaburzenia składu flory: 1) do bakterii powszechnie hodowanych ze skóry okolic zajętych u chorych z HS należą gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), gronkowce koagulazo-ujemne oraz niektóre gatunki Gram-ujemnych bakterii jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*; 2) stosunkowo często hodowane ze skóry okolic zajętych u chorych z HS Gram – ujemne bakterie beztlenowe z rodzaju *Porphyromanas* (rodzina *Porphyromonadaseae*) oraz rodzaju *Prevotella*; 3) w zmienionej skórze dominują Gram-dodatnie gatunki maczugowców (*Corynebacterium*) lub Gram-dodatnie ziarniaki beztlenowe z rodzaju *Petoniphilus* – obydwa gatunki nie są wykrywane u osób zdrowych; 4) okolice zajmowane przez HS są częstym siedliskiem grzybów drożdżopodobnych z rodzaju *Candida*, które wykazują rolę w aktywności zapalnej w HS, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby; 5) z kolei inaczej niż u osób zdrowych w miejscach zmienionych u chorych z HS mniejszą liczebność względną wykazują izolacje *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*).

W aspekcie molekularnym dysbiotyczne drobnoustroje skóry wpływają na: 1) wytwarzanie peptydów i białek przeciwdrobnoustrojowych oraz indukowanie uwalniania wstępnie uformowanej IL-1α przez keratynocyty; 2) aktywację szlaków dopełniacza C2a i C5a; 3) kontrolę ekspresji IL-1; 4) zwiększenie produkcji IL-17A oraz IFN-γ przez występujące w skórze limfocty T. Ponadto wymienione drobnoustroje stwarzają ryzyko nadkażenia wraz z utrzymywaniem się stanu zapalnego.

Nie jest jednak pewne, czy dysbioza stanowi przyczynę, czy konsekwencję procesu patogenetycznego HS.

Hormony płciowe. Za potencjalną rolą hormonów w patogenezie HS przemawiają: 1) częstsze występowanie HS u kobiet; 2) związek HS z wiekiem; zachorowania występują rzadko przed okresem dojrzewania, a także po menopauzie, natomiast najczęściej między 11

a 30 rokiem życia, w którym to okresie aktywność androgenów w skórze wykazuje wysokie wartości – sygnalizacja zapalna reguluje odpowiedź specyficzną dla płci, związaną głównie z genami reagującymi na androgeny u kobiet i zmianami metabolizmu lipidów u mężczyzn, z kolei sygnalizacja hormonalna komórek macierzystych naskórka w obszarach struktur regulowanych przez androgeny może odgrywać rolę w proliferacji i różnicowaniu keratynocytów, co prowadzi do zaczopowania mieszków włosowych; 3) zróżnicowanie nasilenia choroby w zależności od cyklu miesiączkowego – zaostrzenie choroby w okresach przedmiesiączkowych i okołomiesiączkowych; 4) związek nasilenia choroby z ciążą: złagodzenie w okresie ciąży i pogorszenie po porodzie; 5) poprawa stanu klinicznego HS na skutek terapii antyandrogenowej; 6) podobieństwo z trądzikiem pospolitym.

Układ odpornościowy. U podstaw rozwoju zmian chorobowych HS – poza niedrożnością i zapaleniem mieszka włosowego – leży dysregulacja wrodzonego i nabytego układu immunologicznego. W patogenezie HS istotną rolę przypisuje się rodzinie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP), w której skład wchodzą małe cząsteczki efektorowe wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, takie jak ludzkie β-defensyny 1-3, katelicydyna LL-37, rybonukleaza RNaza-7, białko wiążące wapń S100 A7 (S100A7), kalgranulina A (S100A8), kalgranulina B (S100A9) oraz koebnerisina (S100A15). Wymienione cząsteczki są wytwarzane przez różne komórki zasiedlające skórę i wykazują w niej aktywność przeciwdrobnoustrojową, modulację odpowiedzi zapalnych, utrzymywanie homeostazy skórnej oraz uczestniczą w gojeniu ran.

W patogenezie HS dochodzi także do aktywacji kolejnego elementu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, jakim jest kaskada dopełniacza; do aktywacji dochodzi na drodze trzech różnych, chociaż połączonych, mechanizmów: szlaku klasycznego, lektynowego oraz alternatywnego. Wszystkie szlaki generują konwertazę C3, która z kolei pobudza produkcję konwertazy C5, a w konsekwencji kompleksu atakującego błonę C5b-9. Nie jest jednak pewne, czy aktywacja dopełniacza jest elementem patogenezy HS, czy też konsekwencją zaistniałych procesów chorobowych.

W patogenezie HS uczestniczy także zmodyfikowany profil cytokin, zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i w wysięku, a także w surowicy. Wśród cytokin wymienia się rodzinę IL-1, TNF-α, IFN-γ, rodzinę cytokin IL-17, rodzinę cytokin IL-12, rodzinę cytokin IL-10 oraz pełniącą funkcję zarówno prozapalną, jak i przeciwzapalną cytokinę IL-6.

Przewlekła odpowiedź immunologiczna prowadzi do silnego bólu, wytwarzania wydzieliny ropnej, nieodwracalnego zniszczenia tkanek oraz odczynów reparacyjnych w postaci blizn.

Zmiany na poziomie mikroskopowym. Pierwotne zaburzenie w rozwoju HS obejmuje niedrożność i zapalenie mieszka włosowego. Okluzja prowadzi do rozszerzenia, a następnie pęknięcia, w którego wyniku dochodzi do rozprzestrzeniania w otaczającej skórze bakterii oraz keratyny, co wzmaga odpowiedź chemotaktyczną ze strony neutrofili i limfocytów. Powstający zapalny naciek komórkowy leży u podstaw tworzenia się ropni, a następnie zniszczenia jednostki włosowo-łojowej wraz z innymi strukturami przydatków.

W pełni rozwinięte HS wykazuje swoistą charakterystykę histologiczną oraz molekularną.

Zmiany chorobowe charakteryzują się intensywnym naciekiem komórek zapalnych, w tym neutrofili, limfocytów oraz histiocytów, spośród których aktywowane neutrofile i limfocyty, łącznie z TNF-α, są zaangażowane w początek choroby.

Do głównych wczesnych zmian (68–82% próbek tkankowych) należą hiperkeratoza i przerost nabłonka gruczołowego oraz zapalenie okołomieszkowe, natomiast do cech rzadszych (około 28% próbek tkankowych) – pęknięcie struktur gruczołowych. Poza tym występuje naskórkowy przerost łuszczycypodobny z podnaskórkowym naciekiem komórek zapalnych w przestrzeniach międzygruczołowych, składający się z komórek CD-3, CD-4, CD-8, CD-68 i CD-79. U chorych z HS z zapaleniem okołomieszkowym współistnieją hiperkeratoza pęcherzykowa z okluzją oraz komedogeneza. Z kolei prozapalne środowisko cytokinowe – w którego powstawaniu udział biorą przede wszystkim znajdujące się w skórze właściwej makrofagi CD68+, wraz z wyrażonymi przez nie receptorami toll-podobnymi – będące głównym źródłem prozapalnych cytokin, takich jak IL-23, IL-1β i TNF-α, może prowadzić do proliferacji keratynocytów. Wokół zmian guzkowych występują mieszane nacieki zapalne obejmujące limfocyty T, komórki dendrytyczne, komórki plazmatyczne, neutrofile oraz monocyty/makrofagi. Powstawanie ropni i drenażu tkankowego wraz z rozwojem tuneli nabłonkowych występuje w fazie zaawansowanej, która wykazuje charakter autozapalny, a także obecność nacieków limfocytów B oraz zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofili (NET). Tunele skórne są aktywnymi strukturami zapalnymi, a kluczową rolę w ich powstawaniu, podobnie jak w powstawaniu blizn, odgrywają fibroblasty. Wokół tuneli dochodzi do dalszej rekrutacji zapalnej i powstawania torbieli, które ostatecznie pękają i uwalniają do skóry właściwej włókna keratynowe oraz bakterie. Wymienione zaburzenia wzmacniają odpowiedź zapalną poprzez aktywację inflamasomu oraz szlak interleukin profilów T-helper (IL-1β i IL-23) Th17 (IL-17), co prowadzi do trwającego cyklu ciężkiego i nieuleczalnego zapalenia oraz drenażu tkankowego. Natomiast w zmianach skórnych występuje naciek neutrofili oraz obecność NET; kluczowym regulatorem biologii neutrofili jest czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) indukowany przez IL-1β oraz IL-17.

Objawy kliniczne. Zmiany skórne HS zaczynają się wokół mieszków włosowych. Główne objawy to bolesne nawracające skórne i podskórne guzki zapalne i ropnie, których pęknięcie może powodować przetoki i bliznowacenie. Wykwity lokalizują się w anatomicznych okolicach wyprzeniowych, bogatych w gruczoły apokrynowe – pachowych, pośladkowych i okołoodbytniczych oraz pośladkowych, a u kobiet także w okolicy międzypiersiowej. Do możliwych lokalizacji nietypowych należą także talia, powłoki brzuszne, szczególnie okolica okołopępkowa, jak i klatka piersiowa. Zajęcie pośladków jest obserwowane częściej w kohortach azjatyckich niż amerykańskich i europejskich. Cechą inicjującą HS jest okluzja przewodu wyprowadzającego i w następstwie tworzenie torbieli, ich pęknięcia i wtórnego zakażenia bakteryjnego. U części chorych zmianom może towarzyszyć wyciek ropny z nieprzyjemnym zapachem. Cechą HS jest przewlekłość; choroba charakteryzuje się nawracającymi zaostrzeniami, a także bolesnością znacznie pogarszającą jakość życia.

HS wykazuje powiązania z chorobami współistniejącymi, w części wynikającymi ze stylu życia. Do głównych tego typu należą: zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie, choroby zapalne jelit, spondyloartropatia, cukrzyca, insulinooporność, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nikotynizm, depresja i inne zaburzenia poznawcze lub psychiczne, lęk oraz trądzik – u kobiet także zespół policystycznych jajników. Poza tym HS może współistnieć z chorobami naczyniowo-sercowymi, które mają związek z potencjalnym skróceniem oczekiwanej długości życia.

Metody klasyfikacji zapalenia apokrynowych gruczołów potowych. Do oceny zaawansowania i ciężkości przebiegu HS opracowano kilka systemów punktacji. Do głównych należą:

- System inscenizacji Hurleya (*Hurley staging system* – HSS). Jest to klasyfikacja najprostsza i najczęściej stosowana w rutynowej praktyce klinicznej. Klasyfikacja Hurleya obejmuje trzy stadia: Stadium I – pojedyncze lub mnogie ropnie bez zatok i bliznowacenia; Stadium II – pojedyncze lub mnogie ropnie nawracające z tworzeniem przetok i bliznowaceniem; Stadium III – ropnie rozlane lub prawie rozlane na całej okolicy, z licznymi drogami połączeń. Klasyfikacja Hurleya jest wyłącznie jakościowa, w związku z tym nie nadaje się do monitorowania skuteczności terapeutycznej.
- Ogólna ocena lekarza (*HS Physicians Global Assessment* – HS-PGA). Zasadę klasyfikacji stanowi zliczanie we wszystkich zajętych okolicach poszczególnych wykwitów: ropni, przetok, guzków zapalnych i niezapalnych. System obejmuje sześć stadiów choroby o nasileniu wzrastającym w skali od 1 do 6 – od stadium I (czyste): brak zmian klinicznych, do stadium VI (ciężkie): > 5 ropni lub przetok drenujących. Klasyfikacja ma charakter orientacyjny.
- Zmodyfikowana skala Sartoriusa (*modified Sartorius scores* – MSS). Jest to dynamiczny i bardziej szczegółowy system klasyfikacji, który polega na zliczaniu pojedynczych guzków oraz przetok w siedmiu okolicach anatomicznych, z pomiarem najdłuższej odległości pomiędzy dwoma zmianami identycznymi pod względem typu. Klasyfikacja jest pracochłonna, a efekt w praktyce klinicznej mało optymalny.
- Wskaźnik nasilenia HS (*HS severity index* – HSSI). Metoda jest oparta na ocenie parametrów obiektywnych (liczba zmian skórnych i zajęta powierzchnia ciała) oraz subiektywnych (nasilenie bólu – za pomocą wizualnej skali analogowej, a także nasilenie drenażu – za pomocą liczby codziennych zmian opatrunków).
- Wskaźnik oceny rozległości i nasilenia zmian HS (*hidradenitis suppurativa area and severity index* – HASI) – stanowi nową propozycję oceny ciężkości HS opracowaną na podstawie wskaźnika oceny ciężkości łuszczycy (*psoriasis area and severity index* – PASI). Ocenie podlegają cztery klasyczne objawy HS: rumień, grubość nacieku, drenaż i tkliwość. Każdy z objawów ocenia się w skali Likerta, z punktacją 0–3 dla każdej okolicy ciała. Metoda ma charakter pilotażowy.

Białko C-reaktywne

W surowicy chorych z HS występuje podwyższenie stężenia CRP oraz przyspieszenie

wskaźnika sedymentacji erytrocytów (ESR); wymienione wskaźniki – o wartościach równoległych do podwyższenia aktywności cytokin prozapalnych, takich jak IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A oraz ludzkiego rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworu I (*human soluble tumor necrosis factor receptor* – sTNF-RI) – wykazuja istotną liniową korelację z kliniczną aktywnością choroby, co przemawia za aktywacją szlaków wymienionych cytokin. Aktywność CRP koreluje także dodatnio z ekspresją białka A7 wiążącego wapń S100 (S100A7) w zmienionej skórze oraz ujemnie ze stężeniem hemoglobiny; u chorych z HS występuje bowiem skłonność do niedokrwistości.

CRP jest syntetyzowane w wątrobie w odpowiedzi na stymulację cytokinami. Proteina charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania i normalizacją w okresie kilku dni po ustaniu bodźca przyczynowego. Te warunki powodują, że pomiary stężenia CRP są często używane do określenia działania ponownego bodźca wywołującego stan zapalny. Ponadto podwyższone stężenia CRP wykazują związki z uszkodzeniem tkanek, urazami, oparzeniami, chorobami autoimmunologicznymi oraz nowotworami złośliwymi. Podwyższenie stężeń IL-6 i CRP w surowicy jest końcowym wynikiem intensywnej aktywacji neutrofili u chorych z najcięższymi postaciami klinicznymi HS. IL-6 wydzielana do surowicy po aktywacji neutrofili przez limfocyty TH17 może zapoczątkować ostatni etap ogólnoustrojowego zapalenia u omawianych chorych poprzez uwolnienie CRP w wątrobie. Na wyjściowe stężenia CRP mogą jednak także wpływać autoprzeciwciała CRP (anty-CRP) oraz polimorfizmy genetyczne, które nie wpływają na szybkość ESR.

Z kolei do przyspieszenia ESR prowadzi szybsza agregacja erytrocytów, którą umożliwia neutralizacja ujemnie naładowanych krwinek czerwonych przez liczne dodatnio naładowane białka osocza. Na wyniki pomiaru ESR mogą wpływać stany fizjologiczne, które prowadzą do zmian liczby lub kształtu erytrocytów, a także stężenie fibrynogenu oraz stężenia białek ostrej i nieostrej fazy (immunoglobuliny). Wartości ESR mogą pozostawać podwyższone w okresie do kilku dni, ale także do kilku tygodni po rozwoju stanu zapalnego. Z kolei u chorych z HS u podstaw przyspieszenia ESR może leżeć wysokie obciążenie zapaleniem, w którego przebiegu dochodzi do uwalniania dodatnio naładowanych interleukin oraz wspomnianych wyżej dodatnio naładowanych białek osocza promujących agregację erytrocytów. Ponadto przyspieszenie ESR może wynikać z często występujących u chorych z HS niedokrwistości, leukocytozy bądź trombocytozy. Zatem na ESR, w odróżnieniu od podwyższenia stężenia CRP w odpowiedzi tylko na cytokiny w stanie zapalnym, może wpływać wiele czynników związanych z HS.

Generalnie wartości CRP, ESR oraz interleukiny 6 w surowicy mimo niejednoznaczności diagnostycznej są skutecznymi biomarkerami w ocenie nasilenia stanu zapalnego u chorych z HS. Wymienione parametry korelują także z aktywnością HS oraz wykazują przydatność w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie. Z ciężkością choroby jest także istotnie dodatnio skorelowany stosunek białka C-reaktywnego w surowicy do albuminy.

Poza powyższym w porównaniu z osobami zdrowymi u chorych z HS występuje istotnie wyższe stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hsCRP), którego stężenie ulega

obniżeniu po leczeniu, co wskazuje, że hsCRP – wraz z IL-6 oraz leukocytozą krwi obwodowej zdominowanej przez neutrofile i monocyty – może być stosowane jako wskaźnik ogólnoustrojowego zapalenia oraz odpowiedzi na leczenie. Ponadto hsCRP wraz z płcią męską, wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz grubością nasierdziowej tkanki tłuszczowej (*epicardial fat thickness* – EFT) są niezależnymi predyktorami ciężkości HS.

Piśmiennictwo

Zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

1. Akdogan N., Alli N., Uysal P.I., Topcuoglu C., Candar T., Turhan T.: *Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study*. Arch Dermatol Res. 2018, 310(10), 785–793.
2. Akdogan N., Dogan S., Incel-Uysal P., Karabulut E., Topcuoglu C., Yalcin B. i wsp.: *Serum amyloid A and C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate are important indicators in hidradenitis suppurativa*. Arch Dermatol Res. 2020, 312(4), 255–262.
3. Akiyama M., Takeichi T., McGrath J.A., Sugiura K.: *Autoinfammatory keratinization diseases*. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(6), 1545–1547.
4. Alatas E.T., Biteker M., Alatas O.D.: *Epicardial fat thickness is increased and associated with disease severity in hidradenitis suppurativa*. Arch Dermatol Res. 2020, 312(7), 467–472.
5. Altmeier S., Toska A., Sparber F., Teijeira A., Halin C., Gut-Landmann S.L.: *IL-1 coordinates the neutrophil responses to C. albicans in the oral mucosa*. PLoS Pathog. 2016, 12(9): e1005882.
6. Amano M., Grant A., Kerdel F.A.: *A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa*. Int J Dermatol. 2010, 49(8), 950–955.
7. Andriano T.M., Benesh G., Babbush K.M., Hosgood H.D., Lin J., Cohen S.R.: *Serum inflammatory markers and leukocyte profiles accurately describe hidradnitis suppurativa disease severity*. Int J Dermatol. 2022. doi: 10.1111,ijd.16244.
8. Batycka-Baran A., Baran W., Nowicka-Suszko D., Kozioł-Gałczyńska M., Bieniek A., Matusiak Ł. i wsp.: *Serum concentration and skin expression of S100A7(Psoriasin) in patients suffering from hidradenitis suppurativa*. Dermatology. 2021, 237(5), 733–739.
9. Belkaid Y., Segre J.A.: *Dialoque between skin microbiota and immunity*. Science. 2014, 346(6212), 954–959.
10. Benzecry V., Grancini A., Guanziroli E., Nazzaro G., Barbareschi M., Marzano A.V. i wsp.: *Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a prospectove bacteriological study and review of the literature*. D Ital Dermatol Venereol. 2020, 155(4), 459–463.
11. Bettoli V., Naldi L., Cazzaniga S., Zauli S., Atzori L., Borghi A. i wsp.: *Overweight,*

diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. Br J Dermatol. 2016, 174(1), 195–197.
12. Boer J.: *Should hidradenitis suppurativa be included in dermatoses showing Koebnerization*? *Is it friction or fiction?* Dermatology. 2017, 233(1), 47–52.
13. Boer J., Weltevreden E.F.: *Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopahological study of early lesions*. Br J Dermatol. 1996, 135(5), 721–725.
14. Byrd A.S., Carmina-Rivera C., O'Neil L.J., Carlucci P.M., Cisar C., Rosenberg A.Z. i wsp.: *Neutrophil extracellular traps, B cell, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa*. Sci Transl Med. 2019, 11(508): eaav5908.
15. Calao M., Wilson J.L., Spelman L., Billot L., Rubel D., Watts A.D. i wsp.: *Hidradenitis suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: a population-based cross-sectional study*. PLoS One. 2018, 13(7): e0200683.
16. Canoui-Poitrine F., Le Thuaut A., Revuz J.E., Viallette C., Gabison G., Poli F. i wsp.: *Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study*. J Invest Dermatol. 2013, 133(6), 1506–1511.
17. Cao L., Morales-Heil D.J., Roberson E.D.O.: *Nicastrin haploinsufficiency alters expression of type I interferon-stimulated genes: the relationship to familial hidradenitis suppurativa*. Clin Exp Dermatol. 2019, 44(4): e118-e125.
18. Castro F., Cardoso A.P., Concalves R.M., Serre K., Oliveira M.J.: *Interferon-gamma at the crossroads of tumor immune surveillance or evasion*. Front Immunol. 2018, 9, 847. doi: 10.3389/fimmu.2018.00847.
19. Charrow A., Savage K.T., Flood K., Kimball A.B.: *Hidradenitis suppurativa for the dermatologic hospitalist*. Cutis. 2019, 104(5), 276–280.
20. Chiang P.M., Fortna R.R., Price D.L., Li T., Wong P.C.: *Specific domains in anterior pharyngs-defective 1 determine its intramembrane interactions with nicastrin and presenilin*. Neurobiol Aging. 2012, 33(2), 277–285.
21. Collier E.K., Price K.N., Grogan T.R., Naik H.B., Shi V.Y., Hsiao J.L.: *Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa*. Int J Womens Dermatol. 2020, 6(5), 372–376.
22. Çetinarslan T., Türel Ermertcan A., Özyurt B., Gündüz K.: *Evaluation of the laboratory parameters in hidradenitis suppurativa: can we use new inflammatory biomarkers?* Dermatol Ther.2021, 34(2): e14835. doi: 10.1111/dth.14835.
23. Del Duca E., Morelli P., Bennardo L., Di Raimondo C., Nistricó S.P.: *Cytokine pathway and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa*. Int J Mol Sci. 2020, 21(22), 8436.
24. Duchatelet S., Miskinyte S., Delage M., Ungeheuer M.N., Lam T. Benhadou F. i wsp.: *Low prevalence of GSC gene mutations in a large cohort of predominantly Caucasian patients with hidradenitis suppurativa*. J Invest Dermatol. 2020, 140(10), 2085–2088: e14.

25. Enocsson H., Gullstrand B., Eloranta M.L., Wetterö J., Leonard D., Rönnblom L. i wsp.: *C-reactive protein levels in systemic lupus wrythematosus are modulated by the interferon gene signature and CRP gene polymorphism rs1205*. Front Immunol. 2021, 11, 622326. doi: 10.3389/fimmu.2020.622326.
26. Fitzsimmons J.S., Guilbert P.R., Fitzsimmons E.M.: *Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 1985, 113(1), 1–8.
27. Francis R., McGRath G., Zgang J., Ruddy D.A., Sym M., Apfeld J. i wsp.: *aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of beta-APP, and presenilin protein accumulation*. Dev Cell. 2002, 3(1), 85–97.
28. Frew J.W.: *Hidradenitis suppurativa i san autoinflammatory keratinization disease: a review of the clinical, histologic, and molecular evidence*. JAAD Int. 2020, 1(1), 62–72.
29. Frew J.W., Hawkes J.E., Krueger J.G.: *A systematic review and critical evaluation of immunohistochemical associations in hidradenitis suppurativa*. F1000Res. 2018, 7, 1923. doi: 10.12688/f1000research.17268.2.
30. Frew J.W., Navrazhina K.*: In silico analysis of gamma-secretase-complex mutations in hidradenitis suppurativa demonstrates disease--specific substrate recognition and cleavage alterations.* Front Med. (Lausanne). 2019, 6, 206. doi: 10.3389/fmed.2019.00206.
31. Frew J.W., Navrazhina K., Marohn M., Lu P.J.C., Krueger J.G.: *Contribution of fibroblasts to tunnel formation and inflammation in hidradenitis suppurativa/acne inversa*. Exp Dermatol. 2019, 28(8), 886–891.
32. Gallo R.L., Hooper L.V.: *Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine*. Nat Rev Immunol. 2012, 12(7), 503–516.
33. Gauntner T.G.: *Hormonal, stem cell and Notch signaling as possible mechanisms of disease in hidradenitis suppurativa: a systems-level transcriptomic analysis*. Br J Dermatol. 2019, 180(1), 203–204.
34. Ghias M.H., Hyde M.J., Tomalin L.E., Morgan B.P., Alavi A., Lowes M.A. i wsp.: *Role of the complement pathway in inflammatory skin diseases: a focus on hidradenitis suppurativa*. J Invest Dermatol. 2020, 140(3), 531–536.e1.
35. Gibson R.S., Porter M.L., Kimball A.B.: *Erythrocyte sedimentation rate, rather than C-reactive protein, may be the preferred biomarker for hidradenitis suppurativa*. JAAD Int. 2022, 8, 47–48. doi: 10.1016/j.jdin.2022.04.005.
36. Gold D.A., Reeder V.J., Mahan M.G., Hamzavi I.H.: *The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol. 2014, 70(4), 699–703.
37. Goldfarb N., Ingram J.R., Jemec G.B.E., Naik H.B., Piguet V., Hyde M.J. i wsp.: *Hidradenitis suppurativa area and severity index (HASI): a pilot study to develop a novel instrument to measure the physical signs of hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 2020, 182(1), 240–242.
38. Grand D., Navrazhina K., Frew J.W.: *Integrating complement into the molecular pathogenesis of hidradenitis suppurativa*. Exp Dermatol. 2020, 29(1), 86–92.
39. Grice E.A., Segre J.A.: *The skin microbiome*. Nat Rev Microbiol. 2011, 9(4), 244–253.

40. Hayama K., Fujita H., Hashimoto T., Terui T. Japanese HS Research Group.: *Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries*. J Dermatol. 2020, 47(7), 743–748.
41. Hayashi N., Hayama K., Takahashi K., Kurokawa I., Okazaki M., Kashiwagi T. i wsp.: *Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan*. J Dermatol. 2022, 49(4), 411–421.
42. Hessam S., Sand M., Gambichler T., Bechara F.G.: *Correlation of inflammatory serum markers with isease severity in patients with hidradenitis suppurativa (HS)*. J Am Acad Dermatol. 2015, 73(6), 998–1005.
43. Huang C.M., Lowes M.A., Cserti C., Alavi A.: *Hemoglobin levels and serum C-reactive protein in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa*. J Cutan Med Surg. 2019, 23(5), 501–506.
44. Hunger R.E., Surovy A.M., Hassan A.S., Braathen L.R., Yawalkar N.: *Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor*. Br J Dermatol. 2008, 158(4), 691–697.
45. Ingram J.R.: *The genetics of hidradenitis suppurativa*. Dermatol Clin. 2016, 34(1), 23–28.
46. Jemec G.B.E.: *Clinical practice. Hidradenitis suppurativa*. N Engl J Med. 2012, 166(2), 158–164.
47. Jenei A., Dajnoki Z., Medgyesi B., Gáspár K., Béke G., Kinyó A. i wsp.: *Apocrine gland-rich skin has a non-inflammatory IL-17-related immune milieu, that turns to inflammatory IL-17--mediated disease in hidradenitis suppurativa*. J Invest Dermatol. 2019, 139(4), 964–968.
48. Jfri A.H., O'Brien E.A., Litvinov I.V., Alavi A., Netchiporouk E.: *Hidradenitis suppurativa: comprehensive review of predisposing genetic mutations and changes*. J Cutan Med. Surg. 2019, 23(5), 519–527.
49. Jiménez-Gallo D., de la Varga-Martinez R., Ossorio-Garcia L., Albarrán--Planelles C., Rodriguez C., Linares--Barrios M.: *The clinical significance of increased serum proinflammatory cytokines, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in patients with hidradenitis suppurativa*. Mediators Inflamm. 2017, art. 2450401. doi: 10.1155/2017/2450401.
50. Kaneko N., Kurata M., Yamamoto T., Morikawa S., Masumoto J.: *The role of interleukin-1 in general pathology*. Inflamm Regen. 2019, 39, 12. doi: 10.1186/s41232-019-0101-5.
51. Kanni T., Tzanetakou V., Savva A., Kersten B., Pistiki A., van de Veerdonk F.L. i wsp.: *Compartmentalized cytokine response in hidradenitis suppurativa*. PLoS One. 2015, 10(6): e013522. doi: 10.1371/journal.pone.013522.
52. Kanya P., Rattarittamrong E., Wongtakan O., Rattanathammethee T., Chai--Adisaksopha C., Tantiworawit A. i wsp.: *Platelet function tests and inflammatory thrombocytosis and secondary thrombocytosis*. Asian Pac J Cancer Prev. 2019, 20(7), 2079–2085.
53. Kaur S., Bansal Y., Kumar R., Bansal G.: *A panoramic review of IL-6: structure,*

pathophysiological roles and inhibitors. Bioorg Med Chem. 2020, 28(5): 115327. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115327.
54. Kelly G., Prens E.P.: *Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa*. Dermatol Clin. 2016, 34(1), 51–58.
55. Khader S.A., Thirunavukkarasu S.: *The tale of IL-12 and IL-23: a paradigm shift*. J Immunol. 2019, 202(3), 629–630.
56. Kromann C.B., Ibler K.S., Kristiansen V.B., Jemec G.B.E.: *The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa*. Acta Derm Venereol. 2014, 94(5), 553–557.
57. Kurzen H., Jung E.G., Hartschuh W., Moll I., Franke W.W., Moll R.: *Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)*. Br J Dermatol. 1999, 141(2), 231–239.
58. Lapić I., Padoan A., Bozzato D., Plebani M.: *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation*. Am J Clin Pathol. 2020, 153(1), 14–29.
59. Lee J.H., Kwon H.S., Jung H.M., Kim G.M., Bae J.M.: *Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationvide population-based study*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018, 32(10), 1784–1790.
60. Lima A.L., Karl I., Giner T., Poppe H., Schmidt M., Presser D. i wsp.: *Keratinocytes and neutrophils are important sourses of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 2016, 174(3), 514–521.
61. Macklis P.C., Tyler K., Kaffenberger J., Kwatra S., Kaffenberger B.H.: *Lifestyle modifications associated with symptom improvement in hidradenitis suppurativa patients*. Arch Dermatol Res. 2022, 314(3), 293–300.
62. Mammucari C., di Vignano A.T., Sharov A.A., Neilson J., Havrda M.C., Roop D.R. i wsp.: *Integration of Notch 1 and calcineurin/NFAT signaling pathway in keratinocyte growth and differentiation control*. Dev Cell. 2005, 8(5), 665–676.
63. Marzano A.V., Chiricozzi A., Giovanardi G., Argenziano G., Bettoli V., Bianchi L. i wsp.: *Creation of a severity index for hidradenitis suppurativa that includes a validated quality-of-life measure: the HIDRAscore*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(8), 1815–1821.
64. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L.: *The IL-17 family of cytokines in health and disease*. Immunity. 2019, 50(4), 892–906.
65. Melnik B.C., John S.M., Chen W., Plewig G.: *T helper 17 cell/regulatory Y-cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa: the link to hair follicle dissection, obesity, smoking and autoimmune comrbidities*. Br J Dermatol. 2018, 179(2), 260–272.
66. Melnik B.C., Plewig G.: *Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa)*. Br J Dermatol. 2013, 168(4), 876–878.
67. Miller I.M., Ellervik C., Vinding G.R., Zarchi K., Ibler K.S., Knudsen K.M. i wsp.: *Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurstiva*. JAMA Dermatol. 2014, 150(12), 1273–1280.
68. Miller I.M., Ring H.C., Prens E.P., Rytgaard H., Mogensen U.B., Ellervik C. i wsp.: *Leukocyte profile in peripheral blood and neutrophil-lymfocyte ratio in hidradenitis*

suppurativa: a comparative cross-sectional study of 462 cases. Dermatology. 2016, 232(4), 511–519.

69. Mondaudie H., Seits-Polski B., Corille A., Benzaken S., Lacour J.P., Passeron T.: *Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein are potential predictive markers of response to infliximab in hidradnitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol. 2017, 76(1), 156–158.
70. Mortimer P.S., Dawber R.P., Gales M.A., Moore R.A.: *Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens*. Br Med J (Clin Res Ed). 1986, 292(6515), 245–248.
71. Napolitano M., Megna M., Timoshchuk E.A., Patruno C., Balato N., Fabbrocini G. i wsp.: *Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment*. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017, 10: 105–115. doi: 10.2147/CCID.S111019.
72. Omine T., Miyagi T., Hayashi K., Yamaguchi S., Takahashi K.: *Clinical characteristics of hidradenitis suppurativa patients in Okinawa, Japan: differences between East Asia and Western countries*. J Dermatol. 2020, 47(8), 855–862.
73. Ouyang W., O'Garra A.: *Il-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation*. Immunity. 2019, 50(4), 871–891.
74. Özkur E., Erdem Y., Altunay I.K., Demir D., Dolu N.Ç., Serin E. i wsp.: *Sum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case-control study*. An Bras Dermatol. 2020, 95(6), 708–713.
75. Pan Y., Lin M.H., Tian X., Cheng H.T., Gridley T., Shen J. i wsp.: *Gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis*. Dev Cell. 2004, 7(5), 731–743.
76. Panza F., Solfrizzi V., Frisardi V., Capurso C., D'Introno A., Colacicco A.M. i wsp.: *Disease-modyfying approach to the treatment of Azheimer's disease: from alpha--secretase activatos to gamma-secretase inhibitors and modulators*. Drugs Aging. 2009, 26(7), 537–555.
77. Phan K., Charlton P., Smith S.D.: *Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome–systematic review and adjusted meta--analysis*. Int J Dermatol. 2019, 58(10), 1112–1117.
78. Phan K., Charlton O., Smith S.D.: *Hidradenitis suppurativa and polycystic ovarian syndrome: systematic review and meta-analysis*. Australias J Dermatol. 2020, 61(1), e28-e33.
79. Ping A.E., Simpson M.A., Desai N., Trembath R.C., Barker J.N.W.: *y-secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis*. J Invest Dermatol. 2013, 133(3), 601–607.
80. Prens E., Deckers I.: *Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update*. J Am Acad Dermatol. 2015, 73(5 Suppl 1), 8–11.
81. Rangarajan A., Talora C., Okuyama R., Nicolas M., Mammucari C., Oh H. i wsp.: *Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation*. EMBO J. 2001, 20(13), 3427–3436.
82. Revuz J.E., Canoui-Poitrine F., Wolkenstein P., Viallette C., Gabison G., Pouget F. i wsp.: *Prevalence and factors*

associayed with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol. 2008, 59(4), 596–601.

83. Riis P.T., Ring H.C., Themstrup L., Jemec G.B.: *The role of androgens and estrogens in hidradenitis suppurativa–a systematic review*. Acta Dermatovenerol Croat. 2016, 24(4), 239–249.
84. Riis P.T., Saunte D.M., Benhadou F., Del Marmol V., Guillem P., El-Domyati M. i wsp.: *Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients-different subtypes?* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018, 32(2), 307–312.
85. Ring H.C., Thorsen J Saunte D.M., Lilje B., Bay L., Riis P.T. i wsp.: *The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls*. JAMA Dermatol. 2017, 153(9), 897–905.
86. Rosi E., Fastame M.T., Scandagli I., Di Cesare A., Ricceri F., Pimpinelli N. i wsp. *Insights into the pathogenesis of HS and therapeutical approaches*. Biomedicines. 2021, 9(9), 1168. doi: 10.3390/biomedicines9091168.
87. Sabat R., Jemec G.B.E., Matusiak Ł., Kimball A.B., Prens E., Wolk K.: *Hidradenitis suppurativa*. Nat Rev Dis Primers. 2020, 6(1), 18. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1.
88. Saraç Öztürk G., Ergun T., Peker Eyüboglu I., Akkiprik M.: *Serum high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, interleukin (IL)–1β, IL17A and IL-23 levels in patients with hidradenitis suppurativa*. Cytokine. 2021, 144, art. 155585. doi: 10.1016/.cyto.2021.155585.
89. Sartorius K., Emtestam L., Jemec G.B.E., Lapins J.: *Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tabacco smoking and obesity*. Br J Dermatol. 2009, 161(4), 831–839.
90. Savage K.T., Flood K.S., Porter M.L., Kimball A.B.: *TNF-α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa*. Ther Adv Chronic Dis. 2019, 10: 2040622319851640.
91. Schrader A.M.R., Deckers I.E., van der Zee H.H., Boer J., Prens E.P.: *Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity*. J Am Acad Dermatol. 2014, 71(3), 460–467.
92. Shah A., Alhusayen R., Amini-Nik S.: *The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa*. Inflamm Res. 2017, 66(11), 931–945.
93. Shanmugam V.K., Jones D., McNish S., Bendall M.L., Crandall K.A.: *Transcriptome patterns in hidradenitis suppurativa: support for the role of antimicrobial peptides and interferon pathways in disease pathogenesis*. Clin Exp Dermatol. 2019, 44(8), 882–892.
94. Sung S., Kimball A.B.: *Counterpoint: analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States*. J Am Acad Dermatol. 2013, 69(5), 818–819.
95. van der Zee H.H., Laman J.D., Boer J., Prens E.P.: *Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments*. Exp Dermatol. 2012, 21(10), 735–739.
96. Vilanova I., Hernández J.L., Mata C., Durán C., Garcia-Unzueta M.T.,

Portilla V. i wsp.: *Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018, 32(5), 820–824.

97. von Laffert M., Helmbold P., Wohlrab J., Fiedler E., Stadie V., Marsch W.C.: *Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis*. Exp Dermatol. 2010, 19(6), 533–537.
98. von Laffert M., Stadie V., Wohlrab J., Marsch W.C.: *Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae*. Br J Dermatol. 2011, 164(2), 367–371.
99. Vossen A.R.J.V., Ardon C.B., van der Zee H.H., Lubberts E., Prens E.P.: *The anti-inflammatory potency of biologics targeting tumor necrosis factor-α, interleukin (IL)-17A, IL-12/23 and CD20 in hidradenitis suppurativa: an ex vivo study*. Br J Dermatol. 2019, 181(2), 314–323.
100. Vossen A.R.J.V., van der Zee H.H., Prens E.P.: *Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model*. Front Immunol. 2018, 9, 2965. doi: 10.3389/fimmu.2018.02965.
101. Wang Z., Yan Y., Wang B.: *γ-secretase genetics of hidradenitis suppurativa: a systematic literature review*. Dermatology. 2021, 237(5), 698–704.
102. Wang B., Yang W., Wen W., Sun J., Su B., Liu B. i wsp.: *Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa*. Science. 2010, 330(6007), 1065. doi: 10.1126/science.1196284.
103. Wark K.J.L., Cains G.D.: *The microbiome in hidradenitis suppurativa: a review*. Dermatol Ther (Heidelb). 2021, 11(1), 39–52.
104. Wolk K., Join-Lambert O., Sabat R.: *Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 2020, 183(6), 999–1010.
105. Wolk K., Warszawska K., Hoeflich C., Witte E., Schneider-Burrus S., Witte K. i wsp.: *Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa*. J Immunol. 2011, 182(2), 1228–1239.
106. Wu Y., Ma Y., Xu T., Zhang Q.Z., Bai J., Wang J. i wsp.: *Nicotine enhances Staphylococcus epidermidis biofilm formation by altering the bacterial autolysis, extracellular DNA releasing, and polysaccharide intercellular adhesion production*. Front Microbiol. 2018, 9, 2575. doi: 10.3389/fmicb.2018.02575.
107. Xiao X., He Y., Li C., Zhang X., Xu H., Wang B.: *Nicastrin mutations in familial acne inversa impact keratinocyte proliferation and differentiation through the Notch and phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling pathway*. Br J Dermatol. 2016, 174(3), 522–532.
108. Yang J.H., Moon J., Kye Y.C., Kim K.J., Kim M.N., Ro Y.S. i wsp.: *Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea*. J Dermatol. 2018, 45(12), 1389–1395.
109. Yao Y., Thomsen S.F.: *The role of interleukin-17 in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa*. Dermatol Online J. 2017, 23(7): 13030/qt8rw2j9zv.

110. Zouboulis C.C., da Costa A.N., Fimmel S., Zouboulis K.C.: *Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(7), 1555–1563.

111. Zouboulis C.C., da Costa A.N., Makrantonaki E., Hou X.X., Almansouri D., Dudley J.T. i wsp.: *Alterations in innate immunity and epithelial cell differentiation are the molecular pillars of hidradenitis suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020, 34(4), 846–861.

11. Choroby metaboliczne

SKROBIAWICE

Skrobiawice (amyloidozy) są zaburzeniami na podłożu niewłaściwego fałdowania białka z prawidłowej struktury spirali α do pofałdowanej warstwy β. Patologie występują rzadko. Nieprawidłowe fałdowanie białek skutkuje powstawaniem białka włókienkowatego – amyloidu, które jest odkładane pozakomórkowo, co prowadzi do uszkodzenia tkanek i dysfunkcji narządów. Skrobiawicę mogą powodować różne białka prekursorowe, z których każde leży u podstaw patogenezy odmiennej postaci klinicznej choroby. Częstość występowania różnych postaci klinicznych skrobiawicy jest zróżnicowana regionalnie.

Amyloid. Pojęcie „amyloid" (gr. *amylon*, łac. *amylum*) oznacza substancję podobną do skrobii. Z pierwotnego użycia w botanice zostało ono zaadaptowane do „amyloidozy" przez Rudolfa Virchowa w 1854 roku. W następstwie rozwoju metod barwienia histologicznego, zwłaszcza z użyciem czerwieni Kongo oraz mikroskopii polaryzacyjnej, wykazano, że w różnych tkankach mogą występować różne złogi pozakomórkowe, z których każdy jest związany z określoną jednostką chorobową. Wszystkie typy amyloidu są wtórne do podstawowego procesu wytwarzania jego prekursorów.

Amyloid składa się z zewnątrzkomórkowych, wysoce zorganizowanych, strukturalnie wytrzymałych i opornych na trawienie proteolityczne włókienek białkowych (włókienek amyloidowych) o strukturze polimerowej. Szkielety wymienionych struktur polimerowych stanowią nieprawidłowo sfałdowane amyloidowe białka osocza o antyrównoległej konformacji arkusza β, które – połączone wiązaniami wodorowymi – tworzą protofilamenty. Protofilamenty poprzez swoje łańcuchy boczne tworzą włókienka amyloidowe o szerokości około 10 nm i niekreślonej długości, ułożone jako „krzyżowe β-arkusze". W złogi amyloidowe *in vivo* agreguje wiele różnych polipeptydów, ale włókienka w tkankach każdego chorego są przeważnie tworzone z jednego prekursora białka. W obrębie omawianych włókienek wyróżnia się kilka klas. Niezależnie od typu białka prekursorowego powstałe różne typy amyloidu wykazują jeden wspólny aspekt – wiązanie z barwnikiem Kongo, który wykazuje czerwone zabarwienie w świetle normalnym lub dwójłomne (podwójnie załamane) zielone zabarwienie w świetle spolaryzowanym. Infiltracja tkanek przez złogi amyloidowe występuje w lokalizacji miejscowej lub ogólnoustrojowej.

Włókna amyloidu *in vivo*, poza głównym białkiem szkieletowym, zawierają ściśle związane z fibrylami związki towarzyszące, do których należą głównie składnik surowiczy amyloidu P (SAP), a także proteoglikany, zwłaszcza proteoglikany siarczanu heparanu. Poza tym w złogach obecne są niektóre apolipoproteiny. Nierozpuszczalność i odporność na rozkład (katabolizm) białka włókienkowatego

powoduje systematyczne i postępujące gromadzenie się amyloidu w tkankach, co prowadzi do postępującej niewydolności narządowej.

Włókna oraz oligomery amyloidowe wykazują związki z różnymi chorobami człowieka, między innymi z chorobą Alzheimera oraz stanami prionowymi.

Skrobiawice – podział. Wyróżnia się skrobiawice dziedziczne i nabyte. Każde mogą zajmować różne narządy, takie jak serce, płuca, przewód pokarmowy, wątroba, nerki, mięśnie, skóra oraz tkanki miękkie.

Niezależnie od podziału na skrobiawice dziedziczne i nabyte, rozróżnia się skrobiawice zlokalizowane (*localized amyloidoses* – LA) oraz ogólnoustrojowe (układowe) (*systemic amyloidoses* – SA).

Aktualna klasyfikacja amyloidu stosowana w praktyce medycznej jest oparta na typie białka amyloidu. Na podstawie badań z dziedziny proteomiki opartej na spektrometrii mas zidentyfikowano 36 różnych białek amyloidogennych, z których 14 uczestniczy w rozwoju poszczególnych postaci ogólnoustrojowych skrobiawicy (chociaż większość postaci występuje bardzo rzadko), natomiast 19 – w formach zlokalizowanych. Pozostałe 3 białka mogą występować zarówno w postaciach ogólnoustrojowych, jak i miejscowych. Poza wymienionymi występują również agregaty ściśle wewnątrzkomórkowe. U chorych z LA do wytwarzania i odkładania amyloidu dochodzi w tym samym miejscu. Z kolei u chorych z SA prekursor białka włókienkowatego ulega ekspresji w jednym miejscu – np. wątrobie lub szpiku kostnym – skąd uwalniany do osocza krwi w postaci rozpuszczalnej, jest rozprowadzany drogą krążenia i ostatecznie odkładany jako włókienka amyloidu w różnych narządach.

Patogeneza. Za rozwój obydwu postaci skrobiawicy – układowej i zlokalizowanej – odpowiadają:

- nadmierna produkcja białka, co sprzyja amyloidogenności;
- występowanie białka zmutowanego o podwyższonej tendencji do nieprawidłowego fałdowania niż białko o konformacji, w jakiej występuje i funkcjonuje w organizmie (białko natywne);
- wrodzona tendencja białka do tworzenia amyloidu.

Skrobiawice skórne

Depozyt skórny amyloidu charakteryzuje skrobiawice skórne pierwotne i wtórne, a także skrobiawice układowe z zajęciem skóry (Tabela 11.1). Wymienione postacie skrobiawicy mogą mieć charakter nabyty lub dziedziczny oraz pierwotny (brak ewidentnej choroby predysponującej) lub wtórny (obecność swoistej choroby podstawowej).

Pierwotna zlokalizowana skrobiawica skórna

Pierwotna zlokalizowana skrobiawica skórna (*primary localized cuteneous amyloidosis* – PLCA) jest chorobą charakteryzującą się pozakomórkowym odkładaniem heterogenicznych białek amyloidowych w obrębie skóry, bez zaangażowania układowego (ogólnoustrojowego). PLCA występuje głównie w populacjach Azji Południowo-Wschodniej, Chin oraz Ameryki Południowej. Jednak około 60% wszystkich chorych ma fenotyp skóry II lub III i jest pochodzenia środkowoeuropejskiego oraz śródziemnomorskiego. Choroba dotyczy głównie osób w średnim wieku, a około 30% wszystkich chorych ma

Tabela 11.1. Skrobiawice skórne

Grupy	Choroby	
pierwotna zlokalizowana skrobiawica skórna	liszaj amyloidowy	
	skrobiawica plamista	
	skrobiawica guzkowa	
	skrobiawica dwufazowa	
	skrobiawica dyschromowa skóry	
	skrobiawica odbytniczo-krzyżowa	
	skrobiawica skórna poikilodermapodobna	
skrobiawice skórne wtórne	towarzyszące guzom	rak podstawnokomórkowy
		brodawki łojotokowe
		rogowacenie słoneczne
		choroba bowena
		grudkowatość bowenoidalna
		szpiczak mnogi
		mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu A2 z chromochłonnym guzem nadnerczy i rakiem rdzeniastym tarczycy
	towarzyszące elastozie	po terapii PUVA
skrobiawice układowe z zajęciem skóry	skrobiawica układowa pierwotna	
	skrobiawica układowa wtórna	
wrodzone zespoły skrobiawicze	skrobiawica transtyretynowa	
	zespół Muckle'a-Wellsa	
	rodzinna gorączka śródziemnomorska	
	zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2B (MEN 2B)	

w wywiadzie atopową chorobę skóry lub chorobę tarczycy.

W procesie związanym z pierwotną zlokalizowaną skrobiawicą skóry może także uczestniczyć interleukina 31 (IL-31); w dziedzicznej (rodzinnej) postaci PLCA występują mutacje zmiany sensu w genach receptora IL-31 A (*IL31RA*) i w genach receptora onkostatyny M (*OSMR*). Rodzinna postać choroby występuje w około 10% przypadków.

Istnieją trzy główne podtypy (warianty kliniczne) PLCA: liszaj amyloidowy, skrobiawica plamista i skrobiawica guzkowa. Poza tym istnieją także inne rzadko występujące postaci,

takie jak skrobiawica dwufazowa, skrobiawica dyschromowa skóry, skrobiawica odbytniczo-krzyżowa i skrobiawica poikilodermapodobna. Podtypy morfologiczne wykazują związek z czasem trwania oraz nasileniem objawów choroby.

Liszaj amyloidowy

Istotę liszaja amyloidowego (*lichen amyloidosus* – LAm), określanego również jako skrobiawica liszajowata, stanowi odkładanie się amyloidu, do którego może dochodzić w następstwie przewlekłego drapania skóry, wtórnego do atopowego zapalenia skóry lub zastoinowego zapalenia skóry.

Epidemiologia. LAm należy do najczęściej występujących wariantów PLCA w Azji, Ameryce Południowej i Europie. Choroba najczęściej objawia się w piątej lub szóstej dekadzie życia, z przewagą u mężczyzn, zwłaszcza z ciemniejszą pigmentacją skóry.

Etiopatogeneza. Etiologia LAm jest w części nieznana, a w części wynika z przewlekłego urażania naskórka (tarcie), co jest związane z często poprzedzającym objawem, jakim jest świąd. Przewlekłe drapanie i tarcie skóry może wpływać na odkładanie amyloidu w skórze poprzez indukowanie degradacji keratynocytów i tworzenie amyloidu przez makrofagi oraz fibroblasty skóry. Włókienka amyloidu – w odmianie ograniczonej do skóry (amyloid AK) – wywodzą się z włókien pośrednich keratyny w wyniku uszkodzenia naskórka i apoptozy keratynocytów. Uszkodzenie keratynocytów rozpoczyna powstawanie zlokalizowanych skórnych złogów amyloidowych złożonych z włókien amyloidu, dla których prekursorem są keratynocyty naskórka z udziałem tonofilamentów. Proces apoptozy prowadzi do degradacji keratynocytów, w którego wyniku stają się one komórkami nitkowatymi, a w następstwie – masami nitkowatymi lub ciałkami Civatte'a; ten końcowy proces konwersji może być wspomagany przez fibroblasty skóry. Ciałka Civatte'a wpadają do skóry właściwej przez uszkodzoną błonę podstawną. W brodawkach skóry właściwej ciałka Civatte'a są ściśle związane z wyspami amyloidu.

Do odkładania się amyloidu dochodzi w skórze uprzednio prawidłowej, bez oznak odkładania się tegoż amyloidu w narządach wewnętrznych.

Jakkolwiek LAm jest najczęściej chorobą odosobnioną, szczególnie w postaciach uogólnionych może być jednak związana z innymi chorobami, jak między innymi atopowe zapalenie skóry, ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides*), liszaj płaski (*lichen planus*), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (*autoimmune thyreoiditis*) – choroba Hashimoto, nadczynność tarczycy (*hyperthyroidism*), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (*ankylosing spondylitis*) – choroba Bechterewa, mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2A (*multiple endocrine neoplasia type 2A*) – zespół Sipple'a, rozrost naczyń limfatycznych z eozynofilią (*angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia*) i zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Objawy kliniczne. Do objawów klinicznych zalicza się swędzące, mnogie, hiperkeratotyczne lub nawet brodawkowate, twarde grudki, barwy od różowej do czerwonobrunatnej, z powierzchnią połyskującą liszajowato. Grudki łączą się, tworząc blaszkowate ogniska o pofałdowanym wzorze. Pomiędzy ogniskami skóra nie jest uszkodzona. Zmiany chorobowe wykazują predylekcję do przednich powierzchni podudzi, ale mogą obejmować także powierzchnie wyprostne przedramion, ramiona i uda, a także twarz. Poza ograniczaniem się

do zlokalizowanych obszarów ciała w rzadkich przypadkach zmiany mogą przybierać charakter uogólniony. Przyczyna postaci uogólnionej nie jest znana, możliwe jest występowanie rodzinne.

Przebieg LAm jest przewlekły.

Badanie histopatologiczne. W większości przypadków zdiagnozowanie LAm jest możliwe na podstawie obrazu klinicznego. W przypadkach wątpliwych przydatne okazuje się także nieinwazyjne badanie dermoskopowe, również z użyciem mikroskopii konfokalnej. Natomiast w przypadkach wątpliwych złotym standardem pozostaje badanie histopatologiczne, które ujawnia ortohiperkeratozę z akantozą oraz złogi bladoróżowej bezpostaciowej substancji zlokalizowane na szczycie brodawek skórnych. Złogi, histologicznie identyczne z występującymi w skrobiawicy plamistej, znajdują się głównie w warstwie brodawkowatej skóry właściwej bezpośrednio pod warstwą podstawną (rozrodczą) naskórka i nie zajmują naczyń krwionośnych skóry. Kliniczne zmiany pigmentacji są związane z nietrzymaniem pigmentu, a także obecnością ziarnistości melaniny w złogach w obrębie brodawek skórnych.

Diagnostyka różnicowa. Różnicowanie obejmuje postacie liszaja płaskiego, takie jak liszaj zwykły przewlekły (*lichen simplex chronicus*), liszaj płaski barwnikowy (*lichen planus pigmentosus*), liszaj płaski przerostowy (*hypertrophic lichen planus*), a także świerzbiączkę guzkową (*prurigo nodularis*), kolagenozę perforującą (*perforating collagenosis*) oraz kępki żółte (żółtaki).

Skrobiawica plamista

Skrobiawica plamista (*macular amyloidosis* – MA) jest określana również jako skrobiawica międzyłopatkowa (*interscapular amyloidisis*) lub skrobiawica z pocierania (*frictional amyloidosis*).

Epidemiologia. Podobnie jak LAm, MA należy do najczęstszych wariantów PLCA. Choroba jest powszechna u Azjatów, szczególnie u Tajwańczyków i Hindusów, występuje także w Ameryce Środkowej i Południowej oraz na Bliskim Wschodzie, natomiast jest rzadka w Europie i Ameryce Północnej. MA jest chorobą osób w średnim wieku, z przewagą u kobiet.

Etiopatogeneza. Patogeneza choroby jest nieznana. Uważa się, że MA jest pochodzenia wieloczynnikowego. Do odkładania pochodzącego z keratynocytów amyloidu przyczynia się przewlekłe drapanie lub pocieranie.

Skrobiawica plamista wykazuje związek z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi, takimi jak choroba Alzheimera, co przemawia za wspólnymi mechanizmami patogenetycznymi obydwu chorób, wynikającymi z odkładania się białka amyloidu.

Objawy kliniczne. Głównymi objawami skórnymi są szarobrązowe plamki o średnicy 2–3 mm, które w przebiegu choroby łączą się, tworząc symetryczne ogniska o charakterystycznym siateczkowatym lub pofałdowanym (falującym) wzorze. Wykwity plamiste w 82% przypadków charakteryzują się świądem, w pozostałych 18% – nie wykazują objawów subiektywnych. Zaburzenia barwnikowe jakkolwiek nieswoiste dominują w obrazie klinicznym. Zmiany obejmują najczęściej obszar międzyłopatkowy, natomiast czasami tułów i kończyny – ramiona i uda. Opisywano też twarzową lokalizację plam barwnikowych.

Rozpoznanie MA opiera się na klinicznej identyfikacji zmian skórnych. Ostateczne potwierdzenie rozpoznania stanowi badanie histopatologiczne. Dla celów rozpoznania MA stosowano bezpośrednią immunofluorescencję

oraz immunohistochemię z użyciem przeciwciał antycytokeratynowych.

Badanie hitopatologiczne. Obraz histologiczny wykazuje podobieństwo do występującego w liszaju amyloidowym. Objawem typowym jest poszerzenie brodawek skórnych, z możliwym amorficznym wyglądem, czasem z ograniczoną możliwością wykazania amyloidu. Niekiedy są widoczne melanofagi powodujące przebarwienia wynikające z przechodzenia melaniny do skóry właściwej. Złotym standardem wykrywania złogów amyloidowych u chorych z MA jest badanie bioptatów pod mikroskopem elektronowym.

Diagnostyka różnicowa. MA wymaga różnicowania z takimi chorobami, jak liszaj płaski barwnikowy (*lichen planus pigmentosus*), liszaj zwykły przewlekły (*lichen simplex chronicus*), poikilodermia Civetta (*poikiloderma of Civatte*), melanoza tarciowa (*friction melanosis*), przebarwienia pozapalne oraz *notalgia paresthetica*.

Skrobiawica guzkowa

Skrobiawica guzkowa (*nodular amyloidosis* – NA) charakteryzuje się zewnątrzkomórkowym odkładaniem się białka amyloidu typu AL (gdzie A oznacza amyloid, L – łańcuch lekki immunoglobuliny) w skórze właściwej i tkance podskórnej wraz z naczyniami krwionośnymi, bez depozytów ogólnoustrojowych.

Epidemiologia. Pierwotna zlokalizowana skórna skrobiawica guzkowa należy na postaci najrzadszych, stanowiących 1,5% wszystkich przypadków pierwotnej zlokalizowanej skrobiawicy skórnej. Choroba występuje z jednakową częstością u obu płci i nie wykazuje związków z określonymi populacjami rasowymi. Średni wiek zachorowania wynosi 55 lat, a zakres od 33 lat do 86 lat. Czynniki ryzyka nie są znane.

Etiopatogeneza. W przeciwieństwie do LAm i MA skrobiawica guzkowa jest związana z lokalną proliferacją skórnych monoklonalnych komórek plazmatycznych będących źródłem złogów białka lekkiego łańcucha amyloidu L w skórze właściwej i tkance podskórnej. Około 25% chorych z NA wykazuje związek z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca, zespół CREST (kalcynoza, objaw Raynauda, zaburzenia motoryki przełyku, sklerodaktylia, teleangiektazje), zespół Sjögrena i grasiczak. Opisano również skrobiawicę guzkową u chorego z twardziną układową, toczniem rumieniowatym układowym, a także skrobiawicę zlokalizowaną na twarzy, występującą po niewielkim urazie (zadrapanie przez kota).

Objawy kliniczne. W obrazie klinicznym dominują zmiany guzkowe; zwykle jest to pojedynczy guzek, mogą także być guzki liczne. Guzki są twarde, mają kolor od różowego do brązowego. Rozmiary guzków wahają się od kilku milimetrów do centymetra i mogą się zlewać, tworząc wykwity w postaci naciekowych blaszek. Opisano także nietypowe zmiany prezentujące się jako prosaki (*milia*) oraz objawy skrobiawicy guzkowej zlokalizowane na łożysku paznokcia palucha.

Zmiany chorobowe obejmują obszary akralne – są zwykle zlokalizowane w obrębie głowy i szyi, twarzy, zwłaszcza na nosie, a także na tułowiu, kończynach i narządach płciowych. W rzadkich przypadkach możliwa jest też – zaliczana do nietypowych – lokalizacja w obrębie dolnej części pleców lub palców stóp. Choroba ma charakter przewlekły i nie wykazuje odniesień ogólnoustrojowych.

W większości przypadków przebieg choroby jest ograniczony do skóry i wykazuje przebieg

łagodny. Jednak w około 7% przypadków możliwa jest progresja do zajęcia systemowego.

Badanie histopatologiczne. Badanie histopatologiczne stanowi podstawę rozpoznania. W materiale z biopsji widoczne są rozsiane złogi amyloidowe z naciekiem komórek plazmatycznych. Zabarwienie czerwienią Kongo i oglądanie w świetle spolaryzowanym uwidacznia charakterystyczne dla skrobiawic jasnozielone dwójłomności. Z kolei podtypowanie amyloidu jest możliwe z wykorzystaniem mikrodysekcji laserowej oraz spektrometrii mas.

Skrobiawica dwufazowa

Skrobiawica dwufazowa (*biphasic amyloidosis* – BA) – stanowi rzadkie połączenie skrobiawicy plamistej (MA) i liszaja amyloidowego (LAm), co wskazuje na związek obydwu jednostek chorobowych.

Skrobiawica dyschromowa skóry

Skrobiawica dyschromowa skóry (*amyloidosis cutis dyschromica* – ACD) stanowi przewlekły i postępujący wariant pigmentacyjny pierwotnej skrobiawicy skórnej, opisany po raz pierwszy przez Takafumiego Morishimę w 1970 r.

Epidemiologia. ACD jest bardzo rzadko występującą postacią pierwotnej skrobiawicy skóry; dotychczas opisano około 50 przypadków, częściej w krajach azjatyckich, zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej. Choroba występuje z przewagą u kobiet.

Etiopatogeneza. Pochodzenie ACD nie jest znane. Choroba występuje zarówno sporadycznie, jak i – częściej – rodzinnie. Do zachorowań rodzinnych dochodzi we względnie młodym wieku; średni wiek zachorowań rodzinnych wynosi 6 lat, natomiast zachorowań sporadycznych – 23 lata. W ACD rodzinnej występują mutacje utraty funkcji w genie *GPNMB* kodującym przezbłonową glikoproteinę – białko B czerniaka bez przerzutów – (c.393T>G) i mutacja delecji z przesunięciem ramki odczytu (c.719_720delTG). Patogenną rolę związaną z ACD – poprzez dominujący negatywny wpływ na *GPNMB* typu dzikiego – odgrywa autosomalna dominująca mutacja p.C413S oraz – w homozygotycznych wariantach genu *GPNMB* u chorych rodowodu chińskiego – mutacja c.565C>T. Generalnie u chorych z ACD wykazano 14 mutacji: 5 mutacji przesunięcia ramki odczytu, 4 mutacje nonsensowne, 4 mutacje zmiany sensu oraz 1 mutację miejsca splicingu. Utrata funkcji *GPNMB* leży u podłoża autosomalnej recesywnej amyloidozy dyschromowej skóry u ludzi.

Do głównych czynników etiopatogenetycznych choroby należy wrodzona nadwrażliwość na promieniowanie UV, w czego wyniku dochodzi do indukowanego przez promieniowanie świetlne UVB i UVC zaburzenia mechanizmów naprawy DNA w keratynocytach i fibroblastach. Dodatnie barwienie cytokeratyn CK34βE12 i CK5/6 wskazuje na pochodzenie amyloidu z keratynocytów.

ACD towarzyszą różne choroby, w tym autoimmunologiczne, takie jak twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów, a także cukrzyca, nadciśnienie, rak jelita grubego oraz nietypowa choroba Parkinsona. Opisano ponadto przypadek współistnienia ACD z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF).

Objawy kliniczne. ACD charakteryzuje się: 1) symetrycznymi przebarwieniami o układzie siateczkowatym z dyskretnymi odbarwionymi plamkami naczyniowymi (siateczkowatą hiper- i hipopigmentają) – zmiany występują na całym ciele; 2) występowaniem miernie

nasilonego świądu lub jego braku; 3) początkiem w wieku przedpokwitaniowym; 4) ogniskowym podnaskórkowym odkładaniem złogów amyloidu – w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Zmiany chorobowe nie wykazują zajęcia ogólnoustrojowego.

Poza objawami typowymi opisano przypadki nakładania się objawów klinicznych ACD oraz innych wariantów pierwotnej skrobiawicy skórnej, w tym wariantu liszajowatego, poikilodermopodobnego, dyschromicznego i pęcherzowego.

Objawy kliniczne skrobiawicy rodzinnej i sporadycznej nie różnią się. W obydwu przypadkach nie odnotowano także zaangażowania systemowego.

Badanie histopatologiczne. W obrazie histopatologicznym wycinka z biopsji sztancowej jest widoczne odkładanie się bezkomórkowego, amorficznego materiału eozynofilowego w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Materiał eozynofilowy, po wybarwieniu metachromatycznym fioletem krystalicznym wykazuje kompatybilność z amyloidem. Złogi wybarwiają się także czerwienią Kongo. W obrębie skóry właściwej występuje miernie nasilony naciek zapalny, w którego skład wchodzą głównie ułożone okołonaczyniowo limfocyty, a także nieliczne melanofagi.

Diagnostyka różnicowa. Różnicowanie wymaga uwzględnienia genodermatozy typu *dyschromatosis universalis hereditaria*, skóry pergaminowatej i barwnikowej (*xeroderma pigmentosum*), skrobiawicy skórnej poikilodermapodobnej oraz idiopatycznej hipomelanozy kropelkowej (*idiopathic guttate hypomelanosis*).

Skrobiawica odbytniczo-krzyżowa

Skrobiawica odbytniczo-krzyżowa (*anosacral amyloidosis* – ASA). Jest to rzadka postać pierwotnej skrobiawicy skórnej, opisanej tylko w krajach azjatyckich, w tym w Japonii i Chinach.

Etiopatogeneza choroby nie została wyjaśniona.

Zmiany kliniczne mają charakter dobrze odgraniczonych, brązowych plam lub blaszek, rozchodzących się liniowo od odbytu do okolicy krzyżowej. Przypadki o przebiegu lekkim wykazują nieznaczne liszajowacenie barwy jasnobrązowej, natomiast przypadki ciężkie charakteryzują się wyraźną hiperkeratozą o ciemnobrązowym zabarwieniu powierzchni. W części przypadków w okolicy dotkniętej zmianami występuje świąd.

U chorych z ASA w innych okolicach skóry mogą występować inne odmiany skrobiawicy, w tym skrobiawica plamista.

W piśmiennictwie zachodnim nie opisano przypadku wymienionego podtypu skrobiawicy.

Skrobiawica skórna poikilodermapodobna

Skrobiawica skórna poikilodermapodobna (*poikiloderma-like cutaneous amyloidosis* – PCA) jest niezwykle rzadką postacią choroby, opisaną po raz pierwszy w 1936 roku, a w roku 1959 sklasyfikowaną jako wariant skrobiawicy skórnej, która występuje przeważnie na terenie Azji. Chorzy z tym wariantem skrobiawicy wykazują zmiany podobne do poikilodermii. Wyróżnia się dwa kliniczne typy skrobiawicy skórnej poikilodermapodobnej – typ zwykły i zespół PCA:

- typ zwykły – charakteryzuje się występowaniem poikilodermicznych objawów skórnych, liszajowatych, grudek oraz pęcherzy – wykwity wykazują późny początek. Zmiany lokalizują się na twarzy, małżowinach usznych, szyi, tułowiu i kończynach. U większości chorych występuje przewlekły świąd;

- zespół PCA dotyczy wczesnego okresu życia. Występują objawy zwykłego PCA, które pojawiają się wraz ze złogami amyloidu i są często związane z nadwrażliwością na światło i z niskim wzrostem. W części przypadków występuje rogowacenie dłoniowo-podeszwowe oraz tworzenie pęcherzy. Wiek, w którym występują zmiany chorobowe ma podstawowe znacznie dla odróżnienia PCA zwykłego od zespołu PCA.

Badanie histopatologiczne. Obraz z biopsji skóry wykazuje nadmierne rogowacenie wraz z ogniskowym zanikiem naskórka. W warstwie brodawkowatej skóry właściwej występuje materiał eozynofilowy i amorficzny. W preparatach barwionych czerwienią Kongo uwidacznia się odkładanie amyloidu w warstwie brodawkowatej skóry właściwej zajętej przez zmiany barwnikowe i liszajowate.

Skrobiawice skórne wtórne

Wtórne skrobiawice skórne są zmianami histopatologicznymi występującymi w skórze właściwej w rozmaitych łagodnych, przednowotworowych i złośliwych stanach skóry; zmiany skórne są bez znaczenia klinicznego.

Do najczęstszych przyczyn odkładanie się amyloidu w skórze należą guzy skóry, w tym rak podstawnokomórkowy (*basal cell carcinoma*), brodawki łojotokowe (*seborrheic warts*), rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis*), choroba Bowena (*Bowen's disease*) i grudkowatość bowenoidalna (*bowenoid papulosis*), a także szpiczak mnogi (*multiple mieloma*) oraz mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu A2 (zespół Sipple'a) z chromochłonnym guzem nadnerczy i rakiem rdzeniastym tarczycy, a także towarzyszące elastozy po terapii PUVA.

U chorych z wtórną zlokalizowaną skrobiawicą skórną złogi amyloidowe w skórze są ilościowo niewielkie i często trudne do uwidocznienia w rutynowym wybarwieniu hematoksyliną i eozyną. Zlokalizowany w skórze amyloid, z udziałem składnika P, wykazuje również tendencję do zajmowania włókien elastyny.

Skrobiawice układowe (ogólnoustrojowe) z zajęciem skóry

Skrobiawice układowe (*systemic amyloidosis* – SA), zwane również skrobiawicami ogólnoustrojowymi, są rzadko występującymi zaburzeniami powstającymi na bazie nieprawidłowego fałdowania białek, w czego wyniku dochodzi do odkładania patologicznych zewnątrzkomórkowych złogów włókienek amyloidu, zawsze opłaszczonych normalnym białkiem osocza – surowiczym składnikiem amyloidu P (SAP), co prowadzi do rokującej niepomyślnie postępującej niewydolności narządowej.

SA mogą być dziedziczne lub nabyte. Istotę każdej stanowi zajęcie wielu narządów lub tkanek – najczęściej nerek, a w następnej kolejności serca, wątroby, nerwów, przewodu pokarmowego, płuc, mięśni, tkanek miękkich i skóry. Możliwe są również zaburzenia neurologiczne, powiększenie wątroby oraz skłonność do występowania siniaków.

Wprowadzenie proteomiki opartej na spektrometrii mas pozwoliło na typowanie amyloidu oraz dokładne typowanie białka prekursorowego. Spośród 36 zidentyfikowanych białek amyloidogennych 14 może wywołać odrębne postacie SA, z których każda jest wywołana innym białkiem prekursorowym powodującym powstawania i odkładanie tkankowe amyloidu. Objawy kliniczne SA są determinowane przede wszystkim przez białko prekursorowe oraz

zajęte narządy. Niektóre typy skrobiawic układowych, takie jak skrobiawica serca lub skrobiawica transtyretynowa typu dzikiego (ATTR), wywołują objawy w jednym narządzie dominującym, natomiast inne, w tym skrobiawica łańcuchów lekkich (AL), wykazują tendencją do zajęcia wielonarządowego.

Najczęstszymi skrobiawicami układowymi związanymi z wtórnym zajęciem skóry są: 1) skrobiawica układowa pierwotna – skrobiawica AL, gdzie A oznacza amyloid, a L oznacza łańcuch lekki immunoglobuliny; 2) skrobiawica układowa wtórna (skrobiawica AA). Złogi amyloidu w skrobiawicy układowej – w odróżnieniu od pierwotnej zlokalizowanej skrobiawicy skórnej, w której pochodzą z peptydów keratynowych nekrotycznych keratynocytów – pochodzą ze złogów immunoglobulin lub białek surowicy i są przeważnie zlokalizowane w ścianach naczyń krwionośnych występujących w skórze właściwej.

Skrobiawica układowa pierwotna

Skrobiawica układowa pierwotna – skrobiawica łańcuchów lekkich immunglobulin, skrobiawica AL (*AL amyloidosis* – AL) – jest postacią skrobiawicy układowej o ciężkim i zagrażającym życiu przebiegu. Chorobę dzieli się dalej na podtypy ALκ i ALλ.

Epidemiologia. AL jest najczęstszą postacią skrobiawicy układowej, stanowiącą 59–68% wszystkich postaci. Choroba występuje głównie u chorych w starszym wieku. Średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 63 lata, a około 90% chorych jest w wieku powyżej 50 lat. W krajach zachodnich skrobiawica AL występuje z częstością 1–9 przypadków na 100 000 osobolat.

Etiopatogeneza. U podłoża skrobiawicy AL leży zaburzenie klonów komórek plazmatycznych, w którego wyniku klon rezydujący w szpiku kostnym wydziela nadmierną ilość fragmentów immunoglobulin, głównie łańcuchów lekkich. Istotę choroby stanowi nieprawidłowe fałdowanie białek, do którego dochodzi w wyniku przekształcenia wydzielonych łańcuchów lekkich immunoglobulin z ich rozpuszczalnych stanów funkcjonalnych do zorganizowanych skupisk włóknistych amyloidu, w czego wyniku dochodzi do zaburzenia funkcji dotkniętych narządów.

W wyjątkowych przypadkach podjednostkę białkową mogą tworzyć łańcuchy ciężkie immunoglobuliny (H) lub obydwa łańcuchy – lekki i ciężki (LH). Amyloidogenne łańcuchy lekkie charakteryzują się zwiększoną toksycznością, szczególnie w kardiomiocytach (poprzez wzrost komórkowego stresu oksydacyjnego, indukcję dysfunkcji kurczliwości kardiomiocytów oraz apoptozę poprzez niekanoniczny szlak p38alpha MAPK) i w klonalnych komórkach plazmatycznych odpowiedzialnych za sekrecję łańcucha lekkiego. AL jest jedyną postacią skrobiawicy, która jest wtórna do zaburzenia komórek plazmatycznych klonów. Włókna amyloidowe odkładane w tkankach ludzkich, poza podstawowym składnikiem, jakim jest czyste białko prekursorowego amyloidu, zawierają także inne białka – do najczęstszych należą białka amyloidu surowicy oraz apolipoproteiny E, A1 i A4.

Do innych zaburzeń wydzielania białek monoklonalnych mogących powodować wystąpienie AL należą chłoniak limfoplazmatyczny, wywodzący się z limfocytów B, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej – chłoniak typu MALT, a także przewlekła białaczka limfocytowa. U 10% chorych z AL występuje aktywny szpiczak mnogi określany parametrami:

podwyższone stężenie wapnia, niewydolność nerek, niedokrwistość i zmiany lityczne kości (*hypercalcemia, renal failure, anaemia, bone lytic lesions* – CRAB).

Niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z amyloidozą łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) jest również stan odżywienia.

Objawy kliniczne. AL sprawia często trudności diagnostyczne, co wynika z podstępnego i nieswoistego przebiegu oraz różnicowania objawów w odniesieniu do poszczególnych chorych. Chorzy skarżą się zwykle na uczucie zmęczenia, zawroty głowy, utratę masy ciała oraz objawy związane z zajętymi narządami. Głównie dochodzi do zajęcia wielonarządowego. Do narządów najczęściej zajętych należy serce (około 70–80% chorych), a na drugim miejscu – nerki (około 50–60%). Objawy zwykle mają charakter podstępny. Dochodzi głównie do niewydolności serca i niedociśnienienia ortostatycznego, zespołu nerczycowego i (lub) niewydolności nerek, hepatomegalii i (lub) podwyższonego stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy, neuropatii autonomicznej i (lub) obwodowej, zespołu cieśni nadgarstka, makroglosji, dysfagii, a także skazy krwotocznej (u niektórych chorych z powodu niedoboru czynnika X) wraz ze skłonnością do powstawania siniaków. Do objawów występujących rzadziej należą chromanie żuchwy, miopatia, zaburzenia motoryki żołądka (gastropareza) i rzekoma niedrożność jelit, a także poliartralgia, suchość jamy ustnej (kserostomia) oraz łysienie.

U około połowy chorych z AL poza zajęciem ogólnoustrojowym występują także zmiany kliniczne w obrębie skóry i błon śluzowych; zajmowane bywają błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu moczowego oraz górnych i dolnych dróg oddechowych.

Zmiany skórno-śluzówkowe charakteryzują się wysoką urażalnością naczyń spowodowaną okołonaczyniowymi złogami amyloidu; wymienione zmiany są zlokalizowane głównie w okolicy drenowanej przez żyłę główną górną. Typowe zmiany mają charakter drobnych wylewów do fałdów skóry lub drobnych wylewów po urazach błon śluzowych. Zmiany długotrwałe przybierają postać błyszczących nacieczonych ognisk o gładkiej powierzchni – zmiany te lokalizują się przede wszystkim w obrębie twarzy, owłosionej skóry głowy oraz w obrębie genitaliów. W przypadku zajęcia palców obraz przybiera charakter twardziny skrobiawiczej. Możliwe jest także występowanie zmian o charakterze pęcherzowym.

Zmiany dotyczące błon śluzowych dotyczą głównie jamy ustnej oraz odbytu. W obrębie jamy ustnej dochodzi do powiększenia języka, nacieczonych ognisk w obrębie całej jamy ustnej oraz powodującego chrypkę uszkodzenia strun głosowych. W obrębie odbytu występują zmiany guzkowe ze skłonnością do krwawienia.

Diagnostyka. Skrobiawica AL ma charakter postępujący, w związku z czym istotne znaczenie odgrywa wczesna diagnoza, która opiera się na: 1) wykryciu i typowaniu amyloidu; 2) poszukiwaniu chorób hematologicznych, które mogą leżeć u podłoża AL.

Do wykrycia amyloidu służą próbki z biopsji diagnostycznej pochodzącej z wywołujących objawy kliniczne narządów (serce, nerki) lub tkanek, takich jak podskórna tkanka tłuszczowa albo szpik kostny. Biopsje diagnostyczne z objawowych narządów i tkanek wykazują zróżnicowaną czułość: ponad 95% w przypadku objawowego narządu, 75% do 85% – tłuszcz, a od

50% do 65% – szpik kostny. Do barwienia preparatów (w poszukiwaniu amyloidu) służą barwniki: czerwień Kongo, tioflawina T i siarczanowany błękit alcjański. Barwienie czerwienią Kongo ujawnia jasnozieloną dwójłomność w świetle spolaryzowanym. Do identyfikacji nierozgałęzionych włókienek o długość 8 do 11 nm służy mikroskopia elektronowa. Z kolei do określenia białka prekursorowego służy poddanie amyloidu bezpośredniemu sekwencjonowaniu za pomocą spektrometrii mas lub metod immunohistochemii.

W diagnostyce skrobiawicy AL wskazana jest ocena zaburzenia klonalnego w surowicy i moczu, z kolei u chorych ze skrobiawicą dziedziczną – analiza genotypowa w celu potwierdzenia wyniku typowania.

Natomiast diagnostyka chorób podstawowych jest domeną tematycznych dyscyplin medycznych.

Rokowanie. Spośród wszystkich postaci skrobiawicy układowej skrobiawica AL rokuje najgorzej – mediana czasu przeżycia chorych nieleczonych wynosi około 8 miesięcy. Przeżycie zależy głównie od ciężkości zajęcia serca.

Skrobiawica układowa wtórna

Skrobiawica układowa wtórna, zwana również skrobiawicą AA (*AA amyloidosis*), jest zespołem skrobiawicy ogólnoustrojowej występującej sporadycznie lub wywołanej przewlekłą stymulacją zapalną. Ogólnie stanowi 4–12% postaci skrobiawicy. Amyloidogennym białkiem prekursorowym jest surowiczy amyloid A (SAA). SAA – wytwarzany przez hepatocyty stymulowane cytokinami prozapalnymi, takimi jak IL-6, IL-1 oraz TNF. SAA jest reagentem ostrej fazy odgrywającym rolę w regulacji immunologicznej dotyczącej opsonizacji w procesie fagocytozy bakteryjnej oraz odwrotnego transportu cholesterolu z uszkodzonych tkanek.

Wytwarzanie SAA ma charakter wtórny do procesów zapalnych i zakaźnych, co wpływa na częstość występowania skrobiawicy AA w zależności od epidemiologii chorób podstawowych. Zidentyfikowano 48 stanów patologicznych silnie związanych z wtórną skrobiawicą układową, spośród nich do najważniejszych należą: 1) przewlekłe infekcje: rozstrzenie oskrzeli, gruźlica, zapalenie szpiku kostnego; 2) reumatologiczne/autoimmunologiczne/przewlekłe zapalne: reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, ropnie mnogie pach; 3) choroby dziedziczne: rodzinna gorączka śródziemnomorska, okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome* – TRAPS), okresowy zespół związany z kriopiryną (*cryopiryn-associated periodic syndromes* – C-APSs); 4) nowotwory łagodne: choroba Castlemana (*Castleman's disease*), różne nowotwory lite i hematologiczne. Obserwowano również wystąpienie skrobiawicy AA w następstwie alkaptonurii – bardzo rzadko występującej choroby rozwijającej się na podłożu braku aktywności oksydazy kwasu homogentyzynowego, co prowadzi do jego akumulacji kwasu.

Zmiany narządowe dotyczą głównie nerek; odpowiedzialne za niewydolność nerek złogi amyloidowe prawie zawsze obejmują kłębuszki, a często tkankę śródmiąższową i naczynia krwionośne. Drugim zajętym narządem jest wątroba, natomiast serce bywa zajęte rzadziej, a przewód pokarmowy i układ nerwowy – rzadko. Skóra jest zwykle niezmieniona.

Diagnoza skrobiawicy AA jest głównie oparta na wyniku biopsji nerek lub wątroby.

Mediana przeżycia chorych ze skrobiawicą AA wynosi 11 lat. Zwiększone ryzyko zgonu występuje u chorych w podeszłym wieku, z podwyższonym stężeniem kreatyniny i wysokim stężeniem amyloidu A w surowicy oraz z zajęciem nerek i wątroby (złogi amyloidu).

Wrodzone zespoły skrobiawicze

Do głównych wrodzonych zespołów skrobiawiczych zajmujących skórę należą: skrobiawica trastyretynowa, zespół Muckle'a-Wellsa, rodzinna gorączka śródziemnomorska oraz zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2B.

Skrobiawica transtyretynowa

Skrobiawica transtyretynowa (*transthyretin amyloidosis*), określana również jako dziedziczna skrobiawica ATTR (*hereditary ATTR amyloidosis* – hATTR) lub jako ATTRv (v – wariant), stanowi 3–33% wszystkich postaci klinicznych skrobiawicy. U podłoża hATTR leży białko amyloidogenne, którym jest transtyretyna (*transthyretin* – TTR). TTR jest α-globuliną wytwarzaną głównie w wątrobie, poza tym (mniej niż 5%) – w splocie naczyniówkowym i nabłonku barwnikowym siatkówki – białko składa się z czterech identycznych podjednostek 127 aminokwasów bogatych w struktury β i znajduje się w osoczu krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i ciele szklistym oka. TTR, poprzez wiązanie się z białkiem wiążącym retinol, umożliwia jego transport, a także staje się dodatkowym nośnikiem hormonów tarczycy T3 i T4. Poza tym, jako białko tetramerowe, TTR może dysocjować na monomery, przez co nabywa właściwości amyloidogennych.

Mimo że hATTR jest chorobą monogenetyczną, charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem fenotypowym. Klinicznie u chorych występują niewydolność serca oraz wrodzona poineuropatia indukowana złogami amyloidu.

Skrobiawica hATTR może nakładać się z podtypem skrobiawicy ATTR typu dzikiego (*wilt-type ATTR amyloidosis* – ATTRwt); rozróżnienie pomiędzy nimi jest możliwe na podstawie sekwencjonowania genu *TTR*. Transtyretyna typu dzikiego jest normalnym białkiem osocza; białko krąży w postaci tetrameru czterech identycznych podjednostek, które działają jako transporter dla hormonu tarczycy oraz białka wiążącego retinol. Jako białko amyloidogenne, transtyretyna tworzy mikroskopijne złogi amyloidowe u prawie wszystkich osób w wieku powyżej 80 lat. Wrodzona amyloidogenność TTR typu dzikiego jest intensyfikowana przez ponad 100 różnych opisanych mutacji punktowych, które kodują podstawienia pojedynczych reszt w sekwencji białkowej TTR. W wyniku dochodzi do rozwoju autosomalnie dominującej dziedzicznej skrobiawicy.

Penetracja kliniczna alleli patogennych nie jest jednak pełna, co powoduje, że istnieje duża liczba bezobjawowych nosicieli wariantu transyteryny. U podłoża ATTRwt leży TTR, jako białko normalne (niezmutowane). Zmniejszenie liczebności białek prekursorowych włókienek amyloidu zatrzymuje odkładanie i progresję choroby.

ATTRwt jest chorobą wieku starszego; mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 75 lat. Około 90% chorych stanowią mężczyźni. Do objawów wczesnych, występujących u 30–50% chorych i poprzedzających ostateczne rozpoznanie o 5–10 lat, należy zespół cieśni nadgarstka (*carpal tunel syndrome*). Po wprowadzeniu metody nieinwazyjnego obrazowania coraz częściej jest rozpoznawana skrobiawica sercowa transyterynowa typu dzikiego, w jej

przebiegu powszechnym objawem klinicznym jest migotanie przedsionków, które wymaga antykoagulacji ze względu na dużą skłonność do tworzenia skrzepliny. Możliwe są także arytmie komorowe. ATTRwt prowadzi ostatecznie do kardiomiopatii naciekowej, skutkującej często niewydolnością serca. ATTR wraz ze skrobiawicą łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) są postaciami skrobiawicy, w których zajęcie serca jest powszechne. Typowym objawem klinicznym jest rodzinna polineuropatia amyloidowa, głównie neuropatia obwodowa i autonomiczna, której główną przyczynę stanowią mutacje punktowe w genie transtyretyny; spośród nich do najczęstszych należy mutacja *V30M*. Rodzinna polineuropatia amyloidowa spowodowana wymienioną mutacją wykazuje znaczne zróżnicowanie wieku zachorowania pomiędzy skoncentrowanymi przestrzennie grupami społecznymi (klastrami), rodzinami i pokoleniami.

Innymi częstymi objawami są zwężenie odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia. Rzadziej choroba obejmuje płuca, przewód pokarmowy i woreczek żółciowy, nerki, gruczoł krokowy i pęcherz moczowy oraz narząd wzroku. Mediana przeżycia wynosi 3,6 roku.

Zespół Muckle'a-Wellsa

Zespół Muckle'a-Welssa (*Muckle-Wells syndrome* – MWS), określany również jako zespół okresowy związany z kriopiryną (*cryopyrin-associated periodic syndrome* – C-APS), jest rzadko występującą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczoną autosomalnie dominująco, ciężką chorobą autozapalną, u której podłoża leżą mutacje w genie *NLRP3*. Są to mutacje zmiany sensu wzmocnienia funkcji w białku 3 zawierającym domenę pirynową receptorów typu NOD (NLRP3) w genie *NLRP3*. Z MWS jest związana także nowa mutacja punktowa c.92A>T w eksonie 1 genu *NLRP3*, która powoduje mutację p.D31V w domenie pirynowej (PYD) *NLRP3*, co aktywuje inflamason *NLRP3* i indukuje MWS.

Mutacje w wymienionym genie skutkują konstytutywną aktywacją kaspazy 1 oraz nadmiernym wydzielaniem interleukiny 1β (IL-1β), co wyzwala objawy zapalne; stężenie IL-1β może wpływać na ciężkość przebiegu choroby.

Poza MWS mutacje w genie *NLRP3* powodują także inne choroby autozapalne związane z genem kriopiryny, takie jak rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (*familial cold autoinflammatory syndrome* – FCAS), znany również jako rodzinna pokrzywka z zimna (*familial cold air urticaria* – FCAU), a także noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (*neonatal onset multisystem inflammatory disease* – NOMID), znana również jako przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome* – CINCA).

Mutacje *NLPR3* E311K są związane z heterogenicznym spektrum klinicznym. Do głównych, klasycznych objawów MWS należy triada: wysypka podobna do pokrzywki, niedosłuch odbiorczy i skrobiawica. Z pokrzywką związana jest nawracająca gorączka, bóle brzucha oraz zmęczenie i zapalenie spojówek. Do typowych objawów należą ponadto epizody wywołane przez zimno (zwiększona wrażliwość na zimno, wilgoć lub zmiany temperatury), objawy mięśniowo-szkieletowe, przewlekłe aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz nieprawidłowości szkieletowe. Natomiast głuchota i zagrażająca życiu amyloidoza należą

do zmian późnych. Możliwe jest zapalenie osierdzia, a u 10–50% także związana z amyloidozą niewydolność nerek. Cechy mikroskopowe wycinków skóry wykazują podobieństwo do występujących w innych typach pokrzywki.

Rodzinna gorączka śródziemnomorska

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (*familial Mediterranean fever* – FMF), określana również jako dziedziczne uogólnione zapalenie błon surowiczych (*hereditary polyserositis*), jest najczęstszą monogenową chorobą autozapalną o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym.

U podłoża FMF leżą mutacje genu gorączki śródziemnomorskiej (*MEFV*), który jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 16. *MEFV* koduje pirynę (znaną również jako marenostryna) – białko składające się z 781 aminokwasów, aktywujące należącą do grupy proteaz cysteinowych kaspazę-1. W wyniku mutacji funkcji nabytych w genie *MEFV* dochodzi do aktywacji kompleksu piryna/inflammason, co prowadzi do przekształcenia pro-IL-1 w aktywną IL-1β, która jest główną cytokiną stanu zapalnego i gorączki.

FMF występuje szczególnie u osób z grup etnicznych wschodniego regionu Morza Śródziemnego, przede wszystkim wśród Żydów, Arabów, Włochów, Ormian i Turków; w wymienionych populacjach częstość nosicielstwa wynosi od 1:3 do 1:5.

FMF charakteryzuje się nawracającymi stanami gorączkowymi i zapaleniem błony surowiczej oraz zlokalizowanymi zwykle na podudziach zmianami rumieniowymi przypominającymi różę; epizody gorączkowych stanów zapalnych trwają od 12 do 72 godzin. Stany zapalne są przedzielane okresami bezobjawowymi.

W dłuższej perspektywie choroba jest obarczona możliwością rozwoju wyniszczającego i śmiertelnego powikłania FMF, jakim jest ogólnoustrojowa skrobiawica, w tym wtórna skrobiawica nerek, powodowana białkiem amyloidowym A i odpowiadająca za 35–60% zgonów w grupie chorych z FMF. Na rozwój skrobiawicy wpływa pochodzenie etniczne oraz czynniki środowiskowe i genetyczne. Mutacje genu *MEFV* w eksonie 10 charakteryzują się dużą penetracją, co skutkuje cięższym przebiegiem klinicznym, wyższymi wskaźnikami skrobiawicy AA oraz większą opornością na leczenie. Do najczęstszych genotypów należy allel M694V, najbardziej szkodliwy w stanie homozygotycznym, w którym jest istotnie i niezależnie związany ze skrobiawicą nerek. Z neutrofili homozygotycznych nosicieli M694V są uwalniane wyższe stężenia cytokin z rodziny IL-1, IL-18, S100A12 pochodzenia szpikowego, a także kaspaza-1.

Zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2B (MEN 2B)

Zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2B, określany również jako mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2B (*multiple endocrine neoplasia type 2B* – MEN 2B), jest zespołem nowotworowym, występującym rodzinnie i dziedziczonym autosomalnie dominująco oraz charakteryzującym się występowaniem guzów w obrębie różnych gruczołów dokrewnych. U podłoża zespołu leżą warianty linii zarodkowej w protoonkogenie *RE* zaaranżowanym podczas procesu wprowadzania obcego DNA lub RNA do komórki eukariotycznej – proces transfekcji (*Rearranged during Transfection* – *RET*). *RET*, zlokalizowany na chromosomie 10 (10q11.2) i złożony z 21

eksonów, koduje receptor kinazy tyrozynowej, wyrażany głównie w komórkach neuroendokrynnych i nerwowych. Onkogen *RET* odgrywa najistotniejszą rolę w tkance neuroendokrynnej, w której kontroluje wzrost i różnicowanie komórek, natomiast jego mutacja zaburza ich proliferację. Specyficzne mutacje *RET* wpływają na fenotypową ekspresję choroby oraz aktywność rdzeniastego raka tarczycy u chorych z MEN 2.

Klasycznie w grupie MEN wyróżnia się dwie odrębne jednostki kliniczne: MEN 2A i MEN 2B, które wraz z rodzinnym rdzeniastym rakiem tarczycy są najbardziej charakterystycznymi wariantami MEN2, występującym z częstością 1–10 na 100 000. MEN 2A i MEN 2B różnią się agresywnością raka tarczycy oraz rozległością zajętych narządów.

MEN 2A jest związany z guzem chromochłonnym nadnerczy (*phaeochromocytoma*), rakiem rdzeniastym tarczycy (*medullary thyroid carcinoma*), pierwotną nadczynnością przytarczyc (*primary hyperparathyroidism*), liszajem amyloidowym (*lichen amyloidosus*) oraz z chorobą Hirschprunga (*Hirschprung's disease*) definiowaną jako wpływające na motorykę jelita grubego zaburzenie rozwojowe jelitowego układu nerwowego. MEN 2A jest określany także jako zespół Sipple'a (*Sipple's syndrome*). Jest to podtyp najczęstszy, stanowiący 80% przypadków MEN2, a najczęściej występującym wariantem patogennym w tym typie są podstawienia aminokwasów cysteiny w kodonie 634 protoonkogenu *RET*. Zespół Sipple'a charakteryzuje się występowaniem rdzeniastego raka tarczycy, pierwotnej nadczynności przytarczyc (*primary hyperparathyroidism*) i guzem chromochłonym nadnerczy.

Natomiast MEN 2B stanowi najbardziej agresywną odmianę MEN2. Około 95% przypadków MEN 2B jest uwarunkowanych patogennym wariantem w kodonie 918 w eksonie 16 protoonkogenu *RET*. W odróżnieniu od MEN 2A częściej MEN 2B powstaje jako wynik wariantów patogennych *de novo* linii zarodkowej (germinalnej), czego następstwem jest zwykle opóźnione rozpoznanie.

Szacunkowa częstość występowania MEN 2B jest oceniana na 1 na 600 000 do 1 na 4 miliony. Natomiast szacunkowa roczna zapadalność wynosi 4 na 100 milionów.

Objawy kliniczne. Do głównych skórnych objawów klinicznych MEN 2B należą mnogie nerwiaki warg i jamy ustnej. Poza tym u wszystkich chorych występuje wczesny rozwój rdzeniastego raka tarczycy (*medullary thyroid carcinoma*) z możliwymi przerzutami; profilaktyczna całkowita tyreodektomia jest zalecana do 6 miesiąca życia. U 50% chorych występują mnogie obustronne guzy chromochłonne nadnerczy (*phaeochromocytoma*) z zagrożeniem zejścia w okresie okołooperacyjnym z powodu przełomu sercowo-naczyniowego. Możliwe jest także występowanie ganglioneuromatozy przewodu pokarmowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, zaburzeń okulistycznych oraz cech marfanoidalnej budowy ciała.

Skrobiawice i pentraksyny

Ludzkie białka należące do nadrodziny pentraksyn, takie jak białko C-reaktywne oraz surowiczy składnik amyloidu P (SAP) należą do prawidłowych białek osoczowych. Obydwa są stosowane w diagnostyce klinicznej, a także stanowią cele dla określonych terapii skrobiawic.

Białko C-reaktywne

CRP jest klasycznym ludzkim białkiem ostrej fazy, które jest rutynowo mierzone w praktyce klinicznej na całym świecie w celu monitorowaniu aktywności choroby w odniesieniu do nieswoistej odpowiedzi ostrej fazy, a także oceny odpowiedzi na leczenie. CRP wiąże się ze zmodyfikowanymi lipoproteinami o małej gęstości, polisacharydami bakteryjnymi, komórkami apoptotycznymi oraz materiałem jądrowym. Spośród reakcji patologicznych, w których znajduje zastosowania pomiar stężenia CRP, wymienia się infekcję, ostry lub przewlekły stan zapalny, ryzyko metaboliczne, a także zaburzenia autoimmunologiczne. Jest to białko dynamiczne, szybko reagujące, całkowicie niespecyficzne i nieglikozylowane; wykazuje 10 000-krotny zakres stężenia, natomiast nie ma doniesień na temat jego niedoborów. Białko – poprzez oddziaływanie na szlak dopełniacza i receptory Fcy – może przyczyniać się także do regulacji odporności wrodzonej.

Jakkolwiek istnieje znaczny stopień homologii sekwencji (51% identyczności i 66% homologii) w obrębie nadrodziny pentraksyn, CRP i SAP są białkami funkcjonalnie zróżnicowanymi. Wartość stężenia białka C-reaktywnego oraz szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR) mogą służyć do rozpoznania, oceny nasilenia i przebiegu skrobiawicy oraz odpowiedzi na leczenie choroby podstawowej wywołującej skrobiawicę wtórną. Jednakże zarówno CRP, jak i SAP mogą oddziaływać z terminalnymi włókienkami amyloidowymi i/lub rozpuszczalnymi gatunkami prekursorowymi tych włókienek, co przemawia za fundamentalną rolą wymienionych pentraksyn w homeostazie białek.

Skrobiawica układowa pierwotna (AL). Poza wiekiem, poziomem krążącego N-końcowego peptydu natriuretycznego pro-B (*N-terminal pro-B type natriuretic peptide* – NT-proBNP), ciężkością objawów niewydolności serca (skala New York Heart Association – NYHA) i wartością współczynnika względnej grubości ściany lewej komory (*relative wall thickness* – RWT), wartość stężenia białka C-reaktywnego należy do istotnych predyktorów zwiększonej śmiertelności u chorych z układową pierwotną skrobiawicą (AL) z objawami niewydolności serca. Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego wraz z niską wartością składowej 3 dopełniacza (C3) odnotowano także w przypadku powiększenia języka (*macroglossia*) w przebiegu skrobiawicy układowej pierwotnej (AL).

Skrobiawica układowa wtórna (AA). Podwyższone stężenia CRP i białka surowiczego amyloidu A (SAA) w surowicy – poza obecnością dziedzicznej choroby autozapalnej i przewlekłej choroby reumatycznej dużym opóźnieniem właściwego leczenia choroby pierwotnej, zaawansowanym wiekiem oraz genotypem SAA1α/α – należą do czynników ryzyka skrobiawicy układowej wtórnej. Stężenie CRP ulega normalizacji bądź obniżeniu w następstwie leczenia choroby, również na skutek blokady interleukiny 6.

Skrobiawica sercowa transtyretynowa typu dzikiego. W kardiomiopatii ATTRwt, podwyższone stężenie CRP, wraz ze zwiększonym szczytowym zużyciem tlenu (V02max), ekwiwalentem oddechowego dwutlenku węgla (nachylenie VE/VO2), wartościami sodu i kreatyniny, może identyfikować chorych ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Zespół Muckle'a-Welssa (MWS). U zdecydowanej większości chorych z MWS występują podwyższone klasyczne markery stanu

zapalnego, szczególnie silnie związane z aktywnością choroby stężenie CRP (u 100% chorych), ulegające normalizacji po skutecznym leczeniu, co wykazuje związek z poprawą stanu klinicznego, głównie z poprawą niedosłuchu. Poza podwyższonym stężeniem CRP występuje także – w zależności od aktywności choroby – przyspieszony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (54%). U niektórych chorych wykazano nieprawidłowości fibrynogenu, podwyższony poziom ferrytyny oraz neutrofilię. Za najlepszy model diagnostyczny MWS uznaje się podwyższone markery stanu zapalnego, zwłaszcza CRP/amyloid A w surowicy, a także co najmniej dwa objawy typowe omawianego zespołu.

Rodzinna gorączka śródziemnomorska. U chorych ze skrobiawicą związaną z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF) stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, wraz z przyspieszoną sedymentacją erytrocytów, jest podwyższone w okresach ataków choroby i wykazuje tendencję do normalizacji w odpowiedzi na leczenie, w tym leczenie inhibitorami interleukiny 1. Z kolei utrzymujące się wysokie stężenie CRP w okresie beznapadowym może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju skrobiawicy u omawianych chorych.

Składnik surowiczy amyloidu P

Składnik surowiczy amyloidu P (SAP), znany również jako pentraksyna-2 (PTX2), został pierwotnie wyizolowany jako pochodzący z surowicy i występujący we wszystkich typach złogów amyloidowych. Jest to należące do krótkich pentraksyn konstytutywne białko (glikoproteina) osocza o zakresie stężenia w krążeniu wynoszącym od 20 do 50 mg/l; stężenie to jest ściśle regulowane na poziomie prawie stałym dla każdego człowieka; nie są jednak znane niedobory lub polimorfizmy strukturalne białka. Również niezmienny jest pojedynczy typowy N-połączony oligosacharyd ludzkiego SAP. Jako białko lektynowe SAP – w sposób zależny od wapnia – wiąże się z macierzami molekularnymi, takimi jak DNA, chromatyna, histony oraz błony zawierające fosfoetanoloaminę, co wskazuje – poprzez interakcję z agregatami prefibrylarnymi – na jego rolę w usuwaniu komórek o późnej apoptozie i pośredniczeniu w ich wychwytywaniu przez makrofagi pochodzące z monocytów.

Składnik surowiczego amyloidu P wykazuje właściwości markera diagnostycznego – rozpoznaje węglowodany, substancje jądrowe oraz włókienka amyloidowe, dzięki czemu wykazuje przydatność terapeutyczną w chorobach zakaźnych, autoimmunizacji i skrobiawicy. Zważywszy, że jest to białko osocza powszechnie obecne w złogach amyloidowych, SAP jest także możliwym celem terapeutycznym we wszystkich postaciach skrobiawicy układowej, prowadzącym do zubożenia krążącego SAP oraz usuwania amyloidu – także w odniesieniu do różnych chorób będących czynnikiem amyloidogennym, w tym sercowo-naczyniowych, płucnych, nerkowych, neurologicznych oraz autoimmunologicznych. Z kolei we wczesnym stadium miażdżycy oraz zwłóknienia mięśnia sercowego SAP może pełnić funkcję ochronną. SAP wykazuje także ochronny wpływ na indukowaną przez mutanty osoczowego białka transtyretyny (TTR) śmierć komórek i fenotypy zwyrodnieniowe, co wynika z osłabienia toksyczności wczesnych agregatów amyloidogennych.

SAP w amyloidogenezie. Ludzki SAP, jako niewłóknista glikoproteina osocza tworzona w wątrobie, nie będąca białkiem ostrej

fazy, wykazuje zdolność specyficznego wiązania *in vitro* i *in vivo* z włókienkami amyloidu wszystkich typów, co sprawia że jest on uniwersalnym składnikiem wszystkich pozakomórkowych ludzkich złogów amyloidowych; wiązanie SAP stabilizuje włókienka amyloidu, natomiast przeciwciała przeciwko SAP mogą ułatwiać fagocytozę oraz usuwanie amyloidów.

Krążący SAP jest prekursorem składnika amyloidu P (AP). Wraz z apolipoproteiną E (ApoE), SAP wchodzi w skład białek sygnatur amyloidu (*amyloid signature proteins* – ASPs). W skrobiawicach u ludzi ASPs odkładają się w tkankach wraz z włókienkami amyloidu i biorą udział w patogenezie choroby. W warunkach *in vivo* SAP, wraz z proteoglikanami siarczanu heparanu, stanowi związek towarzyszący głównemu białku, z którego jest zbudowany amyloid. Krążący w surowicy SAP może być skutecznie zubożany przez podanie specyficznego drobnocząsteczkowego związku ligandu, który niekonwalencyjnie łączy pary cząsteczek SAP.

Główna rola SAP w amyloidogenezie polega na zwiększeniu i odkładaniu włókienek amyloidowych poprzez wiązanie się z ich powierzchnią w sposób zależny od wapnia, co stabilizuje strukturę tych włókienek i ma kluczowe znaczenie dla ich odporności na degradację proteolityczną, a także przyczynia się do tworzenia i utrzymywania amyloidu *in vivo*.

SAP jako środek terapeutyczny. Podobnie jak CRP, SAP może przyczyniać się do modulowania odporności wrodzonej. Jako niewłókniste prawidłowe białko osocza, stanowi 10–15% złogów amyloidowych, niezależnie od ich pochodzenia.

Generalnie podwyższone stężenie SAP, zarówno systemowe, jak i lokalne, jest postrzegane jako obiecujący środek terapeutyczny w chorobach, w których pozytywną rolę odgrywa zdolność omawianej pentraksyny do usuwania szczątków komórkowych oraz obniżania czynności wrodzonego układu odpornościowego. Z kolei w stanach chorobowych, w których przebiegu wywołuje korzystny efekt uwalnianie wrodzonego układu immunologicznego, pozytywną rolę odgrywa obniżenie stężenia SAP lub zmniejszenie jego wpływu. Z tego względu SAP stał się celem usuwania trzewnych złogów amyloidowych, między innymi metodą podawania przeciwciała monoklonalnego anty-SAP; obniżenie stężenia SAP jest potencjalnym środkiem terapeutycznym dla skrobiawicy – SAP jako białko osocza jest bowiem powszechnie obecny w złogach amyloidowych we wszystkich postaciach skrobiawicy.

Badanie obrazowe. SAP może wiązać się ze strukturami wspólnymi dla wszystkich typów włókienek amyloidowych, co powoduje, że jest wszechobecny w złogach amyloidowych, które chroni przed rozszczepianiem proteolitycznym poprzez stabilizację agregatów. Oznaczany radiologicznie skan SAP – jako rodzaj scyntygraficznego testu obrazowania, w którym jest wykorzystywany jod-123 i składnik surowiczy amyloidu P (123-SAP) – stanowi czułą metodę scyntygraficzną służącą lokalizacji i określenia ilościowego ogólnoustrojowych złogów amyloidowych, również w tkankach, które nie są uznawane za zaangażowane klinicznie lub anatomicznie niedostępnych dla biopsji. Jest to nieinwazyjna metoda obrazowania diagnostycznego, z możliwością monitorowania naturalnego przebiegu klinicznego różnych postaci skrobiawicy. Scyntygrafia pozwala także na ocenę ilościową złogów amyloidu, w tym ich cofanie się, gdy stężenie odpowiedniego

białka prekursorowego włókienek amyloidu jest zmniejszone.

Obrazowanie depozytów SAP, będącego również celem terapeutycznym, służy także do określania odpowiedzi na leczenie, za którego skutecznością przemawia eliminacja złogów amyloidowych.

Scyntygrafia jest swoistą i czułą metodą wykrywania i monitorowania amyloidu wątrobowego, nerkowego i śledzionowego. Scyntygrafia SAP znakowanego jodem 123 spełnia warunki diagnostyczne u około jednej trzeciej chorych ze zlokalizowaną skrobiawicą oraz u zdecydowanej większości chorych ze skrobiawicą układową, w tym ze skrobiawicą układową wtórną (AA) i skrobiawicą układową pierwotną (AL), natomiast mniej u chorych z typem dziedzicznym ATTR. Różnice wynikają z niejednakowego rozkładu obciążenia amyloidem wymienionych typów skrobiawicy. Jednakże metoda ma ograniczoną wartość w diagnostyce obrazowej układu nerwowego oraz serca. Możliwość badania serca ogranicza krótki okres półtrwania izotopu, z kolei możliwość oceny skrobiawicy śródmózgowej lub nerwów obwodowych – powolna penetracja SAP w układzie nerwowym.

U chorych z dwoma najczęstszymi postaciami skrobiawicy układowej (ATTR i AL) w ocenie dostępności farmakologicznej przeciwciał przeciwko składnikowi surowiczemu amyloidu P do tkanki śródmiąższowej mięśnia sercowego, w celu zmniejszenia stężenia krążącego SAP, rozważano badanie metodą immuno-pozytonowej tomografii emisyjnej (immuno-PET).

Czułą i specyficzną metodą diagnostyki oraz typowania amyloidozy układowej jest badanie aspiratów podskórnej tkanki tłuszczowej z wykorzystaniem proteomiki opartej na spektrometrii mas.

Pentraksyna 3

Pentraksyna 3 (PTX3), jako prototypowe białko należące do grupy pentraksyn długich produkowanych w różnych tkankach w przebiegu stanu zapalnego, oddziałuje z niektórymi ligandami, w tym czynnikami wzrostu, składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej oraz – uczestnicząc w aktywacji dopełniacza i ułatwiając patogenu przez fagocyty – wybranymi patogenami. Jako białko o właściwościach rozpoznawania wzorców, PTX3 jest także składnikiem humoralnego ramienia odporności wrodzonej z możliwością regulacji stanu zapalnego. W organizmie człowieka stężenia PTX3 w warunkach fizjologicznych są bardzo niskie: ≤2 ng/ml. Mogą jednak ulegać gwałtownemu podwyższeniu w różnych stanach patologicznych, co powoduje, że PTX3 może odgrywać ważną role diagnostyczną i prognostyczną.

Podwyższone stężenie PTX3 jest zaliczane do zastępczych markerów chorób układu krążenia występujących u osób z rodzinną skrobiawicą AA wiązaną z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF-AA), u których występują powiązania z homozygotyczną mutacja M694V w genie rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (*MEFV*). Wymienione podwyższenie stężenia PTX3 koreluje z wyższymi wartościami zależnego od przepływu rozszerzenia tętnicy (*flow-mediated dilatation* – FMD), wyższymi wartościami testu poziomów grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (*carotid intima-media thickness test* – CIMT) oraz podwyższeniem wartości czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23).

AMYLOIDOPATIE SKÓRY I MÓZGU

Choroby zaliczane do grupy skrobiawic powstają na skutek pozakomórkowego odkładania się amyloidu stanowiącego nieprawidłowe, włókniste białko powstające w wyniku zaburzeń fałdowania białek. W tworzeniu się amyloidu, jako naddrugorzędowej struktury cross-beta, zasadniczą rolę odgrywa konwersja peptydów lub białek z ich rozpuszczalnych stanów funkcjonalnych do agregatów włóknistych o wysokim stopniu zorganizowania, w którym to procesie uczestniczą główne wewnątrzkomórkowe systemy kontroli jakości białek, zewnątrzkomórkowe białka opiekuńcze, składniki macierzy oraz proteazy.

Odkładanie się powstałych agregatów białkowych może występować w lokalizacji ogólnoustrojowej lub miejscowej. W lokalizacji miejscowej złogi amyloidowe są ograniczone do jednego narządu. Ze względu na występowanie narządowe wyróżnia się: 1) stany nieneuropatyczne, charakteryzujące się zajęciem tkanek i narządów innych niż tkanka mózgowa, w tym skóry – jako pierwotna skrobiawica skórna, która może przybierać postać liszaja amyloidowego (LA), skrobiawicy plamistej (MA) lub skrobiawicy guzkowej (NA); 2) stany neurodegeneracyjne, w których agregacja amyloidu występuje w tkance mózgowej i obejmuje chorobę Alzheimera (*Alzheimer disease* – ADs), chorobę Parkinsona (*Parkinson disease* PDs) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotropic lateral sclerosis* – ALS). Wpływ na amyloidozę neurodegeneracyjną może także wywierać materiał amyloidogenny deponowany poza ośrodkowym układem nerwowym.

Stany nieneuropatyczne oraz stany neurodegeneracyjne wykazują zaburzenia konformacyjne wynikające z połączenia skóra-mózg.

W skrobiawicy skóry i mózgu odgrywają rolę geny *PSEN1*, kodujący białko presenilinę-1 oraz gen *ApoE4* kontrolujący apolipoproteinę E. Presenilina-1 jest prekursorem amyloidu biorącego udział w wymianie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Utrata preseniliny wiąże się z chorobami zapalnymi skóry. W skórze osób z chorobą Alzheimera występują zmiany funkcjonalne, takie jak obniżona obrona oksydacyjna, dysfunkcja sygnalizacji receptora bradykininy w fibroblastach oraz ekspresja białek β-amyloidu, a także związanego z mikrotubulami i odpowiadającego za ich stabilizację, występującego prawie wyłącznie w komórkach nerwowych białka tau, będącego desjalizowaną (pozbawioną kwasu sjalowego) transferyną (MAPT).

Z kolei kodowana przez allel *APOE4* apolipoproteina ε4 przyspiesza agregację rozpuszczalnych oligomerów β-amyloidu (Aβ) oraz odkładanie amyloidu, zmniejsza klirens amyloidu oraz wychwyt glukozy, upośledza czynność receptora glutaminianu, a także upośledza plastyczność synaptyczną; wielkość wymienionych zaburzeń koreluje ze spadkiem funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera. Niepowodzenie poznawcze jest zazwyczaj poprzedzane o wiele lat akumulacją amyloidu. W obrazie histopatologicznym tkanki mózgowej ujawniają się złogi beta-amyloidu – we wczesnych fazach choroby w obszarze przyhipokampowym, a w okresie późniejszym w układzie limbicznym. Złogi amyloidowe w mózgu i skórze wykazują wspólną ultrastrukturę

w odniesieniu do amyloidogennej sekwencji peptydowej, a także wspólny mechanizm patogenny. W skórze osób z chorobą Alzheimera występuje także uwalniany przez keratynocyty prekursor beta-białka amyloidu (*amyloid beta-protein precursor* – AbPP), który wykazuje cechy autokrynnego stymulatora wzrostu w naskórku.

Poza wykazującym cechy skrobiawicy neurodegeneracyjnej ALS choroba Alzheimera wykazuje związki z postaciami skrobiawicy skórnej LAm, MA i NA, natomiast skrobiawica dyschromowa skóry (ACD) – z nietypowo przebiegającą chorobą Parkinsona cechującą się spastycznością i osłabieniem motorycznym.

Za związkiem skóra-mózg przemawia także neurogenne zapalenie i wywołany stresem psychoemocjonalnym świąd. Powodowane przez świąd drapanie prowadzi do stanu zapalnego, mediowanego przez hormon uwalniający kortykotropinę (*corticotropin-releasing hormone* – CRH) oraz należące do neuropeptydów neurotensynę i substancję P. Z kolei wywołany stan zapalny indukuje zmiany konformacyjne prowokujące odkładanie się amyloidu. Wymienione mechanizmy zapalenia skóry mogą skutkować odkładaniem się amyloidu w tkance mózgowej, z kolei zapalenia neurogenne mogą warunkować powstawanie skrobiawicy skóry – obydwa stany wynikają z podobnych mechanizmów patogenetycznych.

W patogenezie oraz postępowaniu diagnostyczno-prognostycznym chorób z grupy amyloidopatii skóry i mózgu, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona i stwardnienie zanikowe boczne, odgrywają rolę biomarkery z nadrodziny pentraksyn, zarówno krótkich, jak i długich, w tym neuronalnych (Tabela 11.2). Niektóre długie pentraksyny ulegają ekspresji w mózgu, a niektóre biorą udział w plastyczności neuronalnej i degeneracji.

Szczegółowe opisy przedstawionych zagadnień wykraczają jednak poza ramy dermatologii.

STOPA CUKRZYCOWA

Cukrzyca (*diabetes mellitus* – DM) jest jednym z najczęściej występujących i wyniszczających zaburzeń metabolicznych. W skali globalnej DM dotyczy około 463 milionów osób, z tendencję wzrostową, szacowaną do roku 2045 na około 700 milionów zachorowań. Główną cechą kliniczną cukrzycy jest zaburzona regulacja stężenia glukozy we krwi wraz z zaburzeniami sygnalizacji insuliny. Cukrzycę dzieli się na typ 1 (T1DM) i typ 2 (T2DM).

T1DM, wcześniej określana również jako cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca młodzieńcza, obejmuje 5–10% ogółu chorych na cukrzycę. Choroba stanowi zaburzenie endokrynologiczne. U jej podłoża leżą głównie zaburzenia autoimmunologiczne, w których wyniku dochodzi do niszczenia komórek β trzustki i braku insuliny, co skutkuje hiperglikemią i ketozą. Na ryzyko rozwoju choroby wpływa ponad 75 *loci* genetycznych w regionie HLA oraz poza nim. T1DM jest rozważana głównie w grupie wiekowej pediatrycznej, ale występuje w każdym wieku i prezentuje szerokie spektrum kliniczne.

Natomiast T2DM stanowi 90–95% ogólnej liczby chorych na cukrzycę. Podatność na rozwój T2DM determinują częściowo

Tabela 11.2. Biomarkery z nadrodziny pentraksyn w chorobach z grupy amyloidopatii skóry i mózgu

Choroby	Oznaczane pentraksyny					
	Krótkie		Długie	Neuronalne		
	CRP	SAP	PTX3	NPTX1	NPTX2	NPTXR
choroba Alzheimera	+	+	+	+	+	+
choroba Parkinsona	+	+	+		+	+
stwardnienie zanikowe boczne	+					

predyspozycje genetyczne, ale ważną rolę w obecnej globalnej epidemii choroby odgrywają czynniki behawioralne, takie jak niezdrowa dieta i siedzący tryb życia, a także wczesne czynniki rozwojowe oraz ekspozycja wewnątrzmaciczna; te czynniki odgrywają rolę w podatności na T2DM w późniejszych okresach życia. Większość chorych z T2DM wykazuje ryzyko powikłań, z których główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności stanowią powikłania sercowo-naczyniowe.

Długotrwale niekontrolowana cukrzyca prowadzi do powikłań makro- i mikronaczyniowych (Tabela 11.3), które mogą skutkować wielu komplikacjami powodującymi niepełnosprawność lub nawet zagrażającymi życiu. Do głównych powikłań cukrzycy prowadzących do niepełnosprawności lub śmiertelności zalicza się – poza powikłaniami sercowo-naczyniowymi – niewydolność nerek, choroby nerwowe, a także cukrzycowe owrzodzenia stóp.

Cukrzycowe wrzodzenia stóp (*diabetic foot ulcer* – DFUs), określane również jako stopa cukrzycowa (*diabetic foot* – DF), rozwija się u 19% do 34% chorych z cukrzycą. Stopa cukrzycowa rozwija się na podłożu zaburzeń tętnic obwodowych i neuropatii cukrzycowej, które prowadzą do upośledzenia perfuzji i czucia kończyn dolnych, co utrudnia gojenie. Owrzodzenia cukrzycowe, penetrujące skórę właściwą i tkankę podskórną, są wynikiem zaburzeń równowagi homeostazy gospodarza, na co wpływa złożona paleta zapalnych cytokin, lokalnych proteaz, a także reaktywnych form tlenu i azotu.

DF stanowi jedno z głównych przewlekłych powikłań cukrzycy i jest najważniejszą przyczyną nieurazowych obrażeń stopy prowadzących do niepełnosprawności, zwiększenia ryzyka amputacji kończyn dolnych i zejścia śmiertelnego. Wśród czynników ryzyka owrzodzeń stopy cukrzycowej wymienia się: cukrzycę trwającą ponad 10 lat, płeć męską, niekontrolowane stężenie cukru we krwi, a także choroby układu krążenia i nerek. Chorzy z owrzodzeniami stopy cukrzycowej wykazują dużą podatność owrzodzeń na ciężkie zapalne infekcje ran, czemu sprzyja istniejąca u tych chorych neuropatia oraz dysfunkcja naczyń krwionośnych. Połowa owrzodzeń stopy cukrzycowej zostaje powikłana infekcjami, w tym rozprzestrzeniającymi się do tkanek podskórnych – mięśni, stawów, kości i szpiku kostnego. Zapalenie kości i szpiku (DFO) jest najczęstszą infekcją związaną z owrzodzeniem stopy cukrzycowej oraz z powikłaniami odpowiedzialnymi za wielorakie następstwa, w tym martwicę i utratę kończyny. Ponadto ze względu na anatomię stopy może

dochodzić do proksymalnego rozprzestrzeniania się zakażenia i rozwoju martwicy niedokrwiennej. W tej grupie u około 20% chorych występują wskazania do wysokiej amputacji kończyny dolnej.

Istnieje wiele klasyfikacji owrzodzeń stopy cukrzycowej, których celem jest pomoc w opracowaniu standaryzowanych metod postępowania leczniczego. Jednym z częściej stosowanych systemów klasyfikacji jest pięciostopniowa skala Wagnera, oparta na ocenie głębokości rany oraz rozległości martwicy tkanek (Tabela 11.4). Skala Wagnera nie uwzględnia niedotlenienia i infekcji tkanek. Z kolei w systemie czterostopniowej oceny Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Stopy Cukrzycowej (*International Working Group on the Diabetic Foot* – IWGDF) i PEDIS: perfuzja (***P****erfusion*), rozległość (***E****xtent*), głębokość (***D****epth*), zakażenie (***I****nfection*) oraz czucie (***S****ensation*) uwzględniono zakażenie, rozległość zajętych tkanek, a także zajęcie ogólnoustrojowe o charakterze posocznicy (Tabela 11.5). Ze względu na zróżnicowane cechy owrzodzeń stopy cukrzycowej wprowadzono także standard klasyfikacyjny TEXAS (Tabela 11.6); w tym systemie owrzodzenia stopy cukrzycowej są podzielone na 4 stopnie (A-D), a każdy stopień na odrębne 4 stopnie (1–4) odzwierciedlające rolę ukrwienia i infekcji w patogenezie owrzodzenia.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) jest jednym z najczęściej stosowanych markerów stanu zapalnego; białko pomaga w procesie usuwania bakterii poprzez aktywację klasycznego szlaku układu dopełniacza – w mechanizmie wiązania z C1q. Wzrost stężenia CRP osiąga szczyt w drugim dniu rozwoju procesu zapalnego.

Wysokie stężenia CRP wykazują wyraźny związek z rozwojem zakażenia owrzodzenia stopy cukrzycowej, będącego kluczowym powikłaniem związanym z amputacją kończyny dolnej oraz śmiertelnością pooperacyjną u chorych z cukrzycą. CRP wykazuje przydatność diagnostyczno-prognostyczną zarówno jako parametr samodzielny, jak i w poniższych powiązaniach.

- Wysokie stężenia CRP, IL-18, fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną (Lp-PLA2) i fibrynogenu należą do niezależnych czynników ryzyka rozwoju i progresji stopy cukrzycowej. Do czynników omawianego ryzyka zaliczają się również stężenia CRP oraz głębokość owrzodzenia inwazyjnego.
- CRP, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) oraz podwyższone stężenie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem (*ischaemia-modified albumin* – IMA); parametry mają wysoką wartość predykcyjną w przewidywaniu ciężkości owrzodzeń stopy cukrzycowej, szczególnie w różnicowaniu klasy 4 i 5 według systemu klasyfikacji Wagnera (Tabela 11.3).
- Złożony algorytm obejmujący CRP, kalprotektynę, liczbę krwinek białych oraz powierzchnię zakażenia wykazuje przydatność w diagnostyce różnicowej owrzodzeń stopy cukrzycowej niezakażonych od łagodnie zakażonych. Kalprotektyna jest markerem zapalenia neutrofilowego, a jej wartości z wysięku z rany są przydatne w podejmowaniu decyzji o włączeniu antybiotykoterapii.
- Wzrost stężenie CRP, wysoki wynik testu sedymentacji krwinek czerwonych (ESR, OB) oraz podwyższone stężenie białka prokalcytoniny (PCT) – w tym zestawie parametry wykazują wartość

Tabela 11.3. Powikłania cukrzycy

Kategoria	Choroba
powikłania makronaczyniowe	choroba wieńcowa serca
	choroba tętnic obwodowych
	choroba naczyń mózgowych
powikłania mikronaczyniowe	retinopatia cukrzycowa
	nefropatia
	neuropatia

Tabela 11.4. Ciężkość owrzodzeń stopy cukrzycowej według systemu klasyfikacji Wagnera

Klasa	Charakterystyka kliniczna
1	owrzodzenie powierzchowne
2	owrzodzenie zajmujące ścięgna, więzadła, torebkę stawową lub powięź – bez ropnia i/lub zapalenia kości
3	owrzodzenie głębokie, z ropniem i/lub zapaleniem kości
4	zgorzel obejmująca część stopy
5	rozległy stopień owrzodzenia stopy

Tabela 11.5. Klasyfikacja ciężkości owrzodzeń stopy cukrzycowej zgodnie z systemem oceny Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Stopy Cukrzycowej (IWGDF)

Stopień	Charakterystyka kliniczna
1	Owrzodzenie stopy cukrzycowej bez infekcji
2	Obecność 2 lub więcej z wymienionych objawów zakażenia: ropień, rumień, tkliwość, ocieplenie, stwardnienie; jeśli obecne zapalenie tkanki łącznej lub rumień, to ograniczone do 2 cm wokół owrzodzenia
3	Objawy zakażenia jak wyżej plus obecność 1 lub więcej z: zapalenie tkanki łącznej o obszarze powyżej 2 cm, głęboki ropień tkanki, zgorzel, zajęcie kości
4	Objawy zakażenia jak wyżej plus zajęcie ogólnoustrojowe (posocznica)

diagnostyczną zapalenia kości i szpiku kostnego (*osteomyelitis*) u chorych ze stopą cukrzycową, a także spełniają rolę wskaźników w przewidywaniu wystąpienia zapalenia kości i szpiku oraz powikłań o charakterze choroby tętnic obwodowych (*peripheral arterial disease* – PAD). CRP jest przydatne w diagnostyce różnicowej zapalenia koci oraz szpiku z infekcjami tkanek miękkich u chorych ze stopą

Tabela 11.6. Klasyfikacja ciężkości owrzodzeń stopy cukrzycowej według standardu klasyfikacyjnego TEXAS

Stopień	Charakterystyka kliniczna
A	brak infekcji i niedokrwienia
B	obecne zakażenie
C	obecne niedokrwienie
D	obecne infekcja i niedokrwienie
Stopień	**Charakterystyka kliniczna**
1	rana pokryta nabłonkiem
2	rana powierzchowna
3	rana penetrująca do ścięgna lub torebki stawowej
4	rana penetrująca do kości lub przestrzeni stawowej

cukrzycową i wysokimi wartościami ESR. Natomiast polipeptyd prokalcytonina, składający się ze 116 aminokwasów, jest prekursorem hormonu kalcytoniny, syntetyzowanej i wydzielanej przez komórki C tarczycy w następstwie aktywacji – w procesie modulowanym przez cytokiny związane z sepsą – kaskady zapalnej przez komórki wątroby oraz komórki jednojądrzaste. Prokalcytonina odgrywa ważną rolę w diagnostyce owrzodzeń stopy cukrzycowej; wartości jej pomiaru wykazują również przydatność w diagnostyce różnicowej cukrzycowego zapalenia kości i szpiku kostnego z zapaleniem tkanki łącznej stopy, a także z innymi ogólnoustrojowymi zakażeniami bakteryjnymi. Prokalcytonina nie odgrywa jednak znaczącej roli diagnostycznej w przypadku łagodnego zakażenia owrzodzenia stopy cukrzycowej; u tych chorych biomarkerem o wyższej wartości diagnostycznej jest bialko C-reaktywne wysokiej czułości (hsCRP). Wielkości wymienionych markerów, w zależności od rozległości kaskady zapalnej kierowanej przez komórki zapalne i cytokiny, narastają w tempie zróżnicowanym w zależności od ciężkości choroby.

CRP, ESR, PCT oraz IL-6 wykazują również wysoką przydatność w monitorowaniu efektów leczenia.

- Wysokie stężenie CRP oraz wartość testu sedymentacji erytrocytów (ESR), podwyższona liczba krwinek białych, niskie stężenie hemoglobiny i albumin, neuropatia, waskulopatia, a także wysoki stopień owrzodzeń stopy w klasyfikacji Wagnera są wysoce powiązanymi i najważniejszymi czynnikami prognostycznymi amputacji kończyny; niezależnym czynnikiem ochronnym przed wysoką amputacją kończyny dolnej u chorych z PAD jest interwencja wewnątrznaczyniowa.
- Podwyższone stężenie CRP i liczba trombocytów, występowanie PAD oraz rozwój wielu drobnoustrojów w głębokiej hodowli

tkankowej – stanowią niezależne czynniki ryzyka śmiertelności chorych z zakażeniem stopy cukrzycowej. Wiarygodnym predyktorem śmiertelności u omawianych chorych są także rosnące stężenie CRP oraz podeszły wiek chorych.

- Ocena leczenia zapalenia kości i szpiku stopy cukrzycowej – stagnacja wyników pomiaru stężenia czynników nieswoistych, takich jak CRP i test ESR, wykazuje związek ze złymi wynikami klinicznymi i często sugeruje charakter dalszego postępowania leczniczego, w tym amputacji stopy lub kończyny dolnej. Czynniki ryzyka niepowodzenia leczenia i konieczności amputacji stopy/kończyny stanowią również wysokie wartości początkowego stężenia CRP i liczby krwinek białych, a także wskazującego na czynność nerek stężenia kreatyniny w surowicy.
- Zgodnie z systemem klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Stopy Cukrzycowej (IWGDF) (Tabela 11.4) stężenie CRP wraz z wartościami pomiaru sedymentacji erytrocytów, prokalcytoniny, a także obrazowanie rentgenowskie, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), termografia w podczerwieni, badanie sonda-kość oraz biopsja kości z oceną mikrobiologiczną, są użyteczne w diagnozowaniu stopnia 1, 2 i 3 zapalenia kości i szpiku stopy cukrycowej (*diabetic foot osteomyelitis* – DFO). W diagnozowaniu DFO CRP ma czułość 68,5% i swoistość 70,6%.
- CRP oraz ESR wykazują przydatność w monitorowaniu wyników leczenia zapalenia kości i szpiku, a stagnacja wartości obydwu parametrów jest wyrazem złego wyniku klinicznego.
- CRP jest również predykcyjnym czynnikiem rozwoju sepsy.

Poza powyższym wykazano, że na ryzyko zapalenia kości i szpiku kostnego stopy cukrzycowej oddziałują łącznie polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNPs) w genie białka C-reaktywnego i potencjalne czynniki środowiskowe.

Pentraksyna 3

Stężenie pentraksyny 3 koreluje ujemnie ze wzrostem wydzielania insuliny, stymulowanym w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy w surowicy, a także z otyłością i zespołem metabolicznym, co wskazuje na rolę PTX3 w kontroli procesów metabolicznych, również przewlekle zaburzonych w wymienionych zespołach. W następstwie hiperglikemii dochodzi do upośledzenia fagocytarnej i bakteriobójczej funkcji wielojądrzastych granulocytów obojętnochłonnych, do stresu oksydacyjnego, wzrostu stężenia cytokin zapalnych, w tym TNF-α, TGF-β oraz interleukiny 6. Wymienione zaburzenia wzmagają predyspozycję do infekcji owrzodzeń stopy cukrzycowej.

U osób zdrowych stężenie PTX3 jest ściśle związane z wiekiem, płcią oraz stężeniem glukozy we krwi. Jako składnik odporności wrodzonej oraz wymiany komórek martwiczych/apoptotycznych, PTX3 jest syntetyzowana w jednojądrzastych komórkach fagocytarnych, szpikowych komórkach dendrytycznych, komórkach śródbłonka, fibroblastach, komórkach mięśniówki gładkiej oraz w komórkach maziowych, a jej synteza jest indukowana czynnikami drobnoustrojowymi i zapalnymi z zaangażowaniem receptorów toll-podobnych. Do miejscowego wytwarzania PTX3 dochodzi bardzo wcześnie w przebiegu choroby zapalnej, gdzie oddziałuje z kilkoma ligandami i wykazuje

właściwości wielofunkcyjne; stężenia pentraksyny korelują z nasileniem infekcji wirusowych i bakteryjnych u chorych w stanie krytycznym.

Pentraksyna 3, podobnie jak białko C-reaktywne, jest reagentem ostrej fazy pomocnym w diagnostyce różnicowej niezakażonego i łagodnie zakażonego owrzodzenia stopy cukrzycowej, a także w rozpoznaniu infekcji tkanek miękkich, zmian kostnych i posocznicy u chorych z cukrzycą. Może też być predyktorem amputacji kończyny dolnej oraz śmiertelności pooperacyjnej. Maksymalne stężenie PTX3 w surowicy chorych ze stopą cukrzycową występuje w czasie od 6 do 8 godzin po wystąpieniu stanu zapalnego, co wskazuje, że PTX3 może być skutecznym i wczesnym markerem diagnostycznym i prognostycznym u chorych z zakażonym owrzodzeniem stopy cukrzycowej (*infected diabetic foot ulcers* – IDFU), także pomocnym w podjęciu decyzji o wykonaniu amputacji.

Podejmowane są próby zastosowania nowych technik identyfikacji IDFU obejmujących badania oparte na technologii molekularnej, takich jak genomika, proteomika, metabolomika oraz mikrobiom. Jednak ich wyższość w omawianym temacie nie została jeszcze udowodniona ostatecznie.

Piśmiennictwo

Skrobiawice

1. Aboosi M.A., Abalkhail A., Kasim O., Al-Khatib A., Quarquaz F., Todd D. i wsp.: *Friction melanosis: a clinical, histologic, and ultrastructural study in Jordanian patients*. Int J Dermatol. 2004, 43(4), 261–264.
2. Agrawal A., Singh P.P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pattern recognition by pentraxins*. Adv Exp Med Biol. 2009, 653, 98–116.
3. Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J., Centola M., Pras E., Chae J.J. i wsp.: *Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reeal new ancentral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population*. Am J Hum Genet. 1999, 64(4), 949–962.
4. Almenara Tejederas M., Alonso Garcia F., Aguilera Morales W.A., de la Prada Alvarez F., Salgueira Lazo M.: *Bockade of interleukin-6 as a possible therapeutic target for AA amyloidosis*. Nefrologia (Engl Ed). 2021, S0211-699(21)00086-2.
5. Andersson K., Pokrzywa M., Dacklin I., Lundgren E.: *Inhibition of TTR aggregation-induced cell death-a new role for serum amyloid P component*. PLoS One. 2013, 8(2): e57766.
6. Apaydin R., Bilen N., Bayramgürler D., Harova G., Cetinarslan B.: *Lichen amyloidosis, ankylosing spondylitis and autoimmune thyreoiditis: coincidence or association?* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000, 14(2), 135–137.
7. Arbustini E., Verga L., Concardi M., Palladini G., Obici L., Merlini G.: *Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis*. Amyloid. 2002, 9(2), 108–114.

8. Atalar E., Dogan I., Gök K., Güven S.C., Maras Y., Ceylan G.G. i wsp.: *The effectiveness of anti-interleukin-1 therapy on subclinical inflammation parameters during the attack-free period in familial Mediterranean fever patients: a case-control study*. Turk J Med Sci. 2022, 52(2), 522–523.
9. Awal G., Kaur S.: *Association of cutaneous amyloidosis with neurodegenerative amyloidosis: correlation or coincidence?* J Clin Aesthet Dermatol. 2018, 11(4), 25–27.
10. Baltz M.L., Capsi D., Evans D.J., Rowe I.F., Hind C.R., Pepys M.B.: *Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits*. Clin Exp Immunol. 1986, 66(3), 691–700.
11. Baykal C., Hurdogan O., Kobaner C.B., Ekinci A.P., Buyukbabani N.: *Secondary localized cutaneous amyloidosis is not rare in Bowen's disease and Bowenoid papulosis*. Turk Patoloji Derg. 2022, 38(1), 54–59.
12. Behr F.D., Levine N., Bangert J.: *Lichen amyloidosis associated with atopic dermatitis: clinical resolution with cyclosporine*. Arch Dermatol. 2001, 137(5), 553–555.
13. Belli A.A., Kara A., Dere Y., Yilmaz N.: *Associationof amyloidosis cutis dyschromica and familial Mediterranean fever*. An Bras Dermatol. 2017, 92(5 Suppl 1), 21–23.
14. Bellinato F., Rosina P., Sina S., Girolomoni G.: *Primary nodular localized cutaneous amyloidosis of the scalp associated with systemic lupus erythematosus*. Arch Rheumatol. 2022, 37(1), 145–147.
15. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y. i wsp.: *Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee*. Amyloid. 2018, 25(4), 215–219.
16. Bergesio F., Ciciani A.M., Manganaro M., Palladini G., Santostefano M., Brugnano R. i wsp.: *Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome*. Nephrol Dial Transplant. 2008, 23(3), 941–951.
17. Bhat A., Selmi C., Naguwa S.M., Cheema G.S., Gershwin M.E.: *Currents concepts on the immunopathology of amyloidosis*. Clin Rev Allergy Immunol. 2010, 38(2), 97–106.
18. Bhoyrul B., Ng A., Laws P.M., Mathew B., Shanmugam S.: *Primary localized cutaneous amyloidosis affecting female individuals of a Pakistani pedigree*. Am J Dermatopathol. 2019, 41(1), 382–385.
19. Bickerstaff M.C., Botto M., Hutchinson W.I., Herbert J., Tennent G.A., Bybee A. i wsp.: *Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity*. Nat Med. 1999, 5(6), 694–697.
20. Bijl M., Horst G., Bijzet J., Bootsma H., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M.: *Serum amyloid P component binds to late apoptotic cell and mediates their uptake by monocyte-derived macrophages*. Arthritis Rheum. 2003, 48(1), 248–254.
21. Biswas P., Pal D., De A., Chatterjee G., Ghosh A., Das S. i wsp.: *Clinicopathological study of primary cutaneous amyloidosis in a Tertiary Care Center of Eastern India reveals insignificant association with friction scrubing, and photo-exposure: How valid is the „keratinocyte hypothesis"*. Indian J Dermatol. 2019, 64(1), 28–33.

22. Blank N., Hegenbart U., Lohse P., Beimler J., Röcken C., Ho A.D. i wsp.: *Risk factors for AA amyloidosis in Germany*. Amyloid. 2015, 22(1), 1–7.
23. Bodin K., Ellemerich S., Kahan M.C., Tennent G.A., Loesch A., Gilbertson J.A. i wsp.: *Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposists*. Nature. 2010, 468(7320), 93–97.
24. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C. i wsp.: *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2*. J Clin Endocrinol Metab. 2001, 86(1), 5658–5671.
25. Breathnach S.M.: *Amyloid and amyloidosis*. J Am Acad Dermatol. 1988, 18(1 Pt 1), 1–16.
26. Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R., Wang B., Connors L.H., Skinner M. i wsp.: *Human amyloidogenic light chains directly impair czrdiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004, 94(8), 1008–1010.
27. Bröcker E.B.: *Dziedziczne niedobory odporności*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.II. 875–882.
28. Brunger A.F., Nienhuis H.L.A., Bijzed J., Hazenberg B.P.C.: *Causes of AA amyloidosis: a systemic review*. Amyloid. 2020, 27(1), 1–12.
29. Burgdorf W.H.C., Sattler E.: *Genodermatozy towarzyszące nowotworom*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.III. 1568–1574.
30. Butler P.J., Tennent G.A., Pepys M.B.: *Pentraxin-chromatin interactions: serum amyloid P component specifically displaces H1-type histones and solubilizes native long chromatin*. J Exp Med. 1990, 172(1), 13–18.
31. Caccialanza R., Palladini G., Klersy C., Cereda E., Bonardi C., Cameletti B. i wsp.: *Nutritional status independently affects quality of life of patients with systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis*. Ann Hematol. 2012, 91(3), 399–406.
32. Caruana D., McCusker S., Harper C., Bisland D.: *Curious facial plaque diagnosed as nodular primary localised cutaneous amyloidosis*. BMJ Case Rep. 2019, 12(5): e228163. doi: 10.1136/bcr-2018-228163.
33. Chandran N.S., Goh B.K., Lee S.S., Goh C.L.: *Case of primary localized cutaneous amyloidosis with protean clinical manifestations: lichen,poikiloderma-like, dyschromic and bullous variants*. J Dermatol. 2011, 38(11), 1066–1071.
34. Chapman J.R., Liu A., Yi S.S., Hernandez E., Ritorto M.S., Jungbluth A.A. i wsp.: *Proteomic analysis shows that the main constituent of subepidermal localized cutaneous amyloidosis is not galectin-7*. Amyloid. 2021, 28(1), 35–41.
35. Chanpong A., Borrelli O., Thapar N.: *Hirschsprung disease and paediatric intestinal pseudo-obstruction*. Best Pract Res Clin

Gastroenterol. 2022, 56–57, art. 101765. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101765.
36. Cheng Y.J., Li Y., Lim K.H., Oh C.C.: *Dermatoscope of primary localized zutaneous nodular amyloidosis on hallux nail bed*. JAAD Case Rep. 2022, 27, 46–48. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.07.005.
37. Chiti F., Dobson C.M.: *Protein misfolding, functional amyloid, and human disease*. Annu Rev Biochem. 2006, 75, 333–66. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901.
38. Choonhakarn C., Wittayachanyapong S.: *Familial amyloidosis cutis dyschromica: six cases from three families*. J Dermatol. 2002, 29(7), 439–442.
39. Cohen P.R.: *Basal cell carcinoma associated with secondary localized cutaneous amuloid deposits: case report and review*. Cureus. 2019, 11(1): e3879. doi: 10.7759/cureus.3879.
40. Cytawa W., Twodorczyk J., Lass P.: *Nuclear imaging of amyloidosis*. Pol J Radiol. 2014, 79, 222–227. doi: 10.12659/PJR.890147.
41. Dammacco F., Rubini G., Ferrari C., Vacca A., Racanelli V.: *^{18}F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders*. Clin Exp Med. 2015, 15(1), 1–18.
42. Davies K., Collins A., Charlton F.G., Ng W.F.: *Nodular localized primary cutaneous amyloidosis and primary Sjögren's syndrome*. Scand J Rheumatol. 2020, 49(2), 159–160.
43. Dayer E., Dayer J.M., Roux-Lombard P.: *Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007, 3(9), 512–520.
44. Diomede L., Rognoni P., Lavatelli F., Romeo M., del Favero E., Cantù L. i wsp.: *A Caenorhabditis elegans-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis*. Blood. 2014, 123(23), 3543–3552.
45. Dispenzieri A., Buadi F., Kumar S.K., Reeder C.B., Sher T., Lacy M.Q. i wsp.: *Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Strafitication of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement*. Mayo Clin Proc. 2015, 90(8), 1054–1081.
46. Dodé C., Pêcheux C., Cazeneuve C., Cattan D., Dervichian M., Goossens M. i wsp.: *Mutations in the MEFV gene in a large series of parients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever*. Am J Med Genet. 2000, 92(4), 241–246.
47. Dogan A.: *Amyloidosis: insights from proteomics*. Annu Rev Pathol. 2017, 12, 277–304.
48. Dokic Y., Subrt P., Tschen J.: *A rare presentation of nodular amyloidosis on the lower back*. Cureus. 2019, 11(10): e5864. doi: 10.7759/cureus.5864.
49. Dorta-Estremera S.M., Cao W.: *Human pentraxins bind to misfolded proteins and inhibit production of type I interferon induced by nucleic acid-containing amyloid*. J Clin Cell Immunol. 2015, 6(3), 332. doi: 10.4172/2155-9899.1000332.
50. Dupont L., Souza P.R.M., Damiani L., Boff A.L.: *Cutaneous nodular amyloidosis: a disfiguring aspect of the face*. Am J Dermatopathol. 2019, 41(12), 945–947.

51. Eanes E.D., Glenner G.G.: *X-ray diffraction studies on amyloid filaments*. J Histochem Cytochem. 1968, 16(11), 673–677.
52. Eisenberg D., Jucker M.: *The amyloid state of proteins in human diseases*. Cell. 2012, 148(6), 1188–1203.
53. Familian A., Zwart B., Huisman H.G., Rensink I., Roem D., Hordijk P.L. i wsp.: *Chromatin-independent binding of serum amyloid P comppnent to apoptotic cells*. J Immunol. 2001, 167(2), 647–654.
54. Fernandes N.F., Mercer S.E., Kleinerman R., Lebwohl M.G., Phelps R.G.: *Amyloidosis cutis dyschromica associated with atypical Parkinsonism, sparticity and motor weakness in a Pakistani female*. J Cutan Pathol. 2011, 38(10), 827–831.
55. Ferreira I.L.O., Fernandes E.L., Lapins J., Benini T., Silva L.C., Lanzoni M.A. i wsp.: *Primary localized cutaneous nodular amyloidosis on a toe: clinical presentation, histopathology, and dermoscopy findings*. Dermatol Pract Concept. 2019, 9(3), 235–236.
56. Gerhardt C.A., Cardon B., Rodriguez-Waitkus P., Seminario-Vidal L., Chen W.S.: *Anosacral amyloidosis in a Chinese-Caribbean male*. JAAD Case Rep. 2022, 21, 46–48. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.12.003.
57. Gershoni-Baruch R., Brik R., Zacks N., Shinawi M., Lidar M., Livneh A.: *The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum. 2003, 48(4), 1149–1155.
58. Gertz M.A., Benson M.D., Dyck P.J., Grogan M., Coelho T., Cruz M. i wsp.: *Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis*. J Am Coll Cardiol. 2015, 66(21), 2451–2466.
59. Gertz M.A., Kyle R.A.: *Myopathy in primary systemic amyloidosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996, 60(6), 655–660.
60. Gertz M.A., Kyle R.A., Griffing W.I., Hunder G.G.: *Jaw claudication in primary systemic amyloidosis*. Medicine (Baltimore). 1986, 65(3), 173–179.
61. Gorlier C., Sellam J., Laurans L., Simon T., Giurgea I., Bastard J.P. i wsp.: *In familial Mediterranean fever, soluble TREM-1 plasma level is higher in case of amyloidosis*. Innate Immun. 2019, 25(8), 487–490.
62. Gönül M., Cakmak S.K., Kayaçatin S.: *Generalized lichen amyloidosis and hyperthyroidism: coincidence or association*. Postepy Dermatol Alergol. 2013, 30(4), 265–267.
63. Griffin J.M., Rosenthal J.L., Grodin J.L., Maurer M.S., Grogan M., Cheng R.K.: *ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: „JACC: CardioOncology" state-of-the-art review*. JACC CardioOncol. 2021, 3(4), 488–505.
64. Grogan M., Scott C.G., Kyle R.A., Zeldenrust S.R., Gertz M.A., Lin G. i wsp.: *Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system*. J Am Coll Cardiol. 2016, 68(10), 1014–1020.
65. Guillet C., Steinmann S., Maul J.T., Kolm I.: *Primary localized cutaneous amyloidosis: a retrospective study of an uncommon skin disease in the largest tertiary care center in Switzerland*. Dermatology. 2022, 238(3), 579–586.

66. Gül U., Kiliç A., Bilgili S., Gönül M., Cakmak S.K., Demiriz M.: *Lichen amyloidosis with face involvement*. Int J Dermatol. 2008, 47(11), 1201–1203.
67. Haas N., Küster W., Zuberbier T., Henz B.M.: *Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred*. Br J Dermatol. 2004, 151(1), 99–104.
68. Hamie L., Haddad I., Nassr N., Kurban M., Abbas O.: *Primary localized cutaneous amyloidosis of keratinocyte origin: an update with emphasis on atypical clinical variants*. Am J Clin Dermatol. 2021, 22(5), 667–680.
69. Hashimoto K., Ito K., Taniguchi Y., Yang F., Youngberg G.: *Keratin in cutaneous amyloidosis*. Clin Dermatol. 1990, 8(2), 55–65.
70. Hawkins P.N.: *Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002, 11(6), 649–655.
71. Hazenberg B.P.C., van Rijswijk M.H., Piers D.A., Lub-de-Hooge M.N., Vellenga E., Haagsma E.B. i wsp.: *Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis*. Am J Med. 2006, 119(4): 355. e15-24.
72. He A., Zampella J.G., Kwatra S.G.: *Interleukin-31 receptor and pruritus associated with primary localized cutaneous amyloidosis*. Br J Dermatol. 2016, 175(2), 433.
73. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K.: *Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden*. BMC Public Health. 2012, 12, 974. doi: 10.1186/1471-2458-12-974.
74. Ho S.G.Y., Chan H.H.L.: *The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases*. Am J Clin Dermatol. 2009, 10(3), 153–168.
75. Ho M.H., Chong L.Y.: *Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis in an ethnic Chinese girl*. J Dermatol. 1998, 25(11), 730–734.
76. Hongcharu W., Baldassano M., Gonzalez E.: *Generalized lichen amyloidosus associated with chronic lichen planus*. J Am Acad Dermatol. 2000, 43(2 Pt 2), 346–348.
77. Hu J., Zhu Y., Zhang J.Z., Zhang R.G., Li H.M.: *A novel mutation in the pyrin domain of the NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3 in Muckle-Wells syndrome*. Chin Med J (Engl). 2017, 130(5), 586–593.
78. Humeda Y., Beasley J., Calder K.: *Clinical resolution of generalized lichen amyloidosis with dupilumab: a new alternative therapy*. Dermatol Online J. 2020, 26(12): 13030/qt64sOs466.
79. Jambrosic J., From L., Hanna W.: *Lichen amyloidosis. Ultrastructure and pathogenesis*. Am J Dermatopathol. 1984, 6(2), 151–158.
80. Jardinet D., Westhovens R., Peeters J.: *Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis*. Clin Rheumatol. 1998, 17(6), 546–548.
81. Kato D., Yamaide F., Kida I., Takasaki Y., Sato N., Nakano T. i wsp.: *A three-generation Muckle-Wells syndrome family: detailed family history, physical examination, and inter-departmental collaboration*. Mod Rheumatol Case Rep. 2022, 6(2), 282–287.

82. Ke M., Li X., Wang L., Yue S., Zhao B.: *A stepwise data interpretation process for renal amyloidosis typing by LMD-MS*. BMC Nephrol. 2022, 23(1), 144. doi: 10.1186/s12882-022-02785-9.
83. Khan N.A.J., Nellhaus E., Griswold D., Jamil M.O.: *First case of nodular localized primary cutaneous amyloidosis treated with bortezomib and dexamethasone*. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021, 9: 23247096211058488.
84. Koh W.S., Oh E.H., Kim J.E., Ro Y.S.: *Alitretinoin treatment of lichen amyloidosis*. Dermatol Ther. 2017, 30(6). doi: 10.1111/dth.12537.
85. Koike H., Ando Y., Ueda M., Kawagashira Y., Lijima M., Fujitake J. i wsp.: *Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy*. J Neurol Sci. 2009, 287(1-2), 178–184.
86. Kourelis T.V., Kumar S.K., Gertz M.A., Lacy M.Q., Buadi F.K., Hayman S.R. i wsp.: *Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equality high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis*. J Clin Oncol. 2013, 31(34), 4319–4324.
87. Krishna A., Nath B., Dhir G.G., Kumari R., Budhiraja V., Singh K.: *Study on epidemiology of cutaneous amyloidosis in northern India and effectiveness of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis*. Indian Dermatol Online J. 2012, 3(3), 182–186.
88. Kuemmerle-Deschner J.B.: *CAPS- pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease*. Semin Immunopathol. 2015, 37(4), 377–385.
89. Kuemmerle-Deschner J.B., Lohse P., Koetter I., Dannecker G.E., Reess F., Ummenhofer K. i wsp.: *NLRP3 E311K mutation in a large family with Muscle--Wells syndrome-description of a heterogeneous phenotype and response to treatment*. Arthritis Res Ther. 2011, 13(6), R196. doi: 10.1186/ar3526.
90. Luemmerle-Deschner J.B., Ozen S., Tyrrell P.N., Kone-Paut I., Goldbach-Mansky R., Lachmann H. i wsp.: *Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)*. Ann Rheum Dis. 2017, 76(6), 942–947.
91. Kurian S.S., Rai R., Madhukar S.T.: *Amyloidosis cutis dyschromica*. Indian Dermatol Online J. 2013, 4(4), 344–346.
92. Kutlu Ö., Çetinkaya P.Ö., Ünverdi H., Vahapoglu G., Eksioglu M.: *Late-onset amyloidosis cutis dyschromica: an unusual case*. Dermatol Online J. 2019, 25(4): 13030qt07s4p19h.
93. Kyle R.A., Gertz M.A.: *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol. 1995, 32(1), 45–59.
94. Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilberston J.A., Gallimore J.R., Sabin C.A., Gillmore J.D. i wsp.: *Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis*. N Engl J Med. 2007, 356(23), 2361–2371.
95. Ladizinski B., Lee K.C.: *Lichen amyloidosis*. CMAJ. 2014, 186(7), 532.
96. Li J., Wang W., Zhing L., Pan J., Yu Z., Jian S. i wsp.: *Familial Mediterranean fever in Chunese children: a case series*. Front Pediatr. 2019, 7, 483. doi: 10.3389/fpd.2019.00483.

97. Li T., Wu J., Ruan Q., Zhang W., Zhang W., Liu P. i wsp.: *Lessons from the misdiagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome as an infection: importance of an early and preside diagnosis*. J Clin Rheumatol. 2021, 27(8S), 485–487.
98. Lin Y.L., Chu G.Y.: *Sucessful treatment of poikiloderma-like cutaneous amyloidosis: a case report and literature review*. Indian J Dermatol. 2021, 66(4), 434–437.
99. Lin M.W., Lee D.D., Liu T.T., Lin Y.F., Chen S.Y., Huang C.C. i wsp.: *Novel IL31RA gene mutation and ancentral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis*. Eur J Hum Genet. 2010, 18(1), 26–32.
100. Linke R.P.: *On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailled illustrations, review and a note on mass spectrometry*. Prog Histochem Cytochem. 2012, 47(2), 61–132.
101. Liu C., Ding L.J., Tan C.: *Brownish macules on the right temple*. J Cosmet Dermatol. 2020, 19(6), 1479–1480.
102. Liu H.N., Wang W.J., Chen C.C., Lee D.D., Chang Y.T.: *Senile gluteal dermatosis a clinicopathologic study of 12 cases and its distinction from anosacral amyloidosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012, 26(2), 258–260.
103. Lousada I., Comenzo R.L., Landau H., Guthrie S., Merlini G.: *Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium*. Adv Ther. 2015, 32(10), 920–928.
104. Love W.E., Miedler J.D., Smith M.K., Mostow E.N., Cooper K.D., Gilliam A.C.: *The spectrum of primary cutaneous nodular amyloidosis. Two illustrative cases*. J Am Acad Dermatol. 2008, 58(2 Suppl), 33–5.
105. Lovat L.B., Persey M.R., Madhoo S., Pepys M.B., Hawkins P.N.: *The liver in systemic amyloidosis: insights from 123Iserum amyloid P component scintigraphy in 484 patients*. Gut. 1998, 42(5), 727–734.
106. Lu P., Wu F.F., Rong Z.L., Fang C., Deng C.C., Bin L.H. i wsp.: *Clinical and genetic features of Chinese patients with lichen and primary localized cutaneous amyloidosis*. Clin Exp Dermatol. 2019, 44(4): e110-e117. doi: 10.1111/ced.13925.
107. Lutz M.E., Pittelkow M.R.: *Progressive generalized alopecia due to systemic amyloidosis*. J Am Acad Dermatol. 2002, 46(3), 434–436.
108. MacDonald D.M., Black M.M., Ramnarain N.: *Immunofluorescence studies in primary localized cutaneous amyloidosis*. Br J Dermatol. 1977, 96(6), 635–641.
109. MacRaild C.A., Stewart C.R., Mok Y.F., Gunzburg M.J., Perugini M.A., Lawrence L.J. i wsp.: *Non-fibrillar components of amyloid deposists mediate the self-association and tangling of amyloid fibrils*. J Biol Chem. 2004, 279(20), 21038–21045.
110. Madarkar M.S., Koti V.R.: *FotoFinder dermoscopy analysis and histopathological correlation in primary localized cutaneous amyloidosis*. Dermatol Pract Concept. 2021, 11(3): e2021057.
111. Mahon C., Oliver F., Purvis D., Agnew K.: *Amyloidosis cutis dyschromica in two siblings and review of the epidemiology, clinical features and management in 48 cases*. Australas J Dermatol. 2016, 57(44), 307–311.

112. Mangione P.P., Deroo S., Ellmerich S., Bellotti V., Kolstone S., Wood S.P. i wsp.: *Bifunctional crosslinking ligands for transthyretin*. Open Biol. 2015, 5(9), 150105. doi: 10.1098/rsob.150105.
113. Mansour I., Delague V., Cazeneuve C., Dodé C., Chouery E., Pêcheux C. i wsp.: *Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syriacs and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations*. Eur J Hum Genet. 2001, 9(1), 51–55.
114. Marano A.L., Selim M.A., Cardones A.R., Burton C.S.: *Nodular amyloidosis in a patient with systemic scleroderma*. Dermatol Online J. 2018, 24(9): 13030/qt85b030dk.
115. Mathiesen J.S., Effraimidis G., Rossing M., Rasmussen A.K., Hoejberg L., Bastholt L. i wsp.: *Multiple endocrine neoplasia type 2: a review*. Semin Cancer Biol. 2022, 79, 163–179. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.
116. Matsuda M., Katoh N., Ikeda S.: *Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms*. Intern Med. 2014, 53(5), 403–412.
117. Matsui M., Okayama S., Tsushima H., Samejima K., Kanki T., Hasegawa A. i wsp.: *Therapeutic benefits of tocilizumab vary in different organs of a patients with AA amyloidosis*. Case Rep Nephrol. 2014: 823093. doi: 10.1155/2014/823093.
118. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M. i wsp.: *Expert Consensus Recommendations for the suspition and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis*. Circ Heart Fail. 2019, 12(9): e006075.
119. Meijer J.M., Schonland S.O., Palladini G., Merlini G., Hegenbart U., Ciocca P. i wsp.: *Sjögren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity?* Arthritis Rheum. 2008, 58(7), 1992–1999.
120. Merlini G., Dispenzieri A., Sanchorawala V., Schönland S.O., Palladini G., Hawkins P.N. i wsp.: *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Promers. 2018, 4(1), 38. doi: 10.1038/s41572-018-0034-3.
121. Millucci L., Spreafico A., Tinti L., Braconi D., Ghezzi L., Paccagnini E. i wsp.: *Alkaptonuria is a nowel human secondary amyloidogenic disease*. Biochim Biophys Acta. 2012, 1822(11), 1682–1691.
122. Mimouni A., Magal N., Stoffman N., Shohat T., Minasian A., Krasnov M. i wsp.: *Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis*. Pediatrics. 2000, 105(5):E70. doi: 10.1542/peds.105.5.e70.
123. Mirault T., Launay D., Cuisset L., Hachulla E., Lambert M., Queyrel V. i wsp.: *Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra*. Arthritis Rheum. 2006, 54(5), 1697–1700.
124. Miriyala L.K.V., Avashi D.: *Cutaneous multiple myeloma*. Cureus. 2021, 13(9): e17779. doi: 10.7759/cureus.17779.
125. Miyazaki S., Kadota A., Mitsui I., Murakami T.: *Amyloid signature protein in feline amyloidosis*. J Comp Pathol. 2020, 177: 10-17. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.03.007.

126. Mold M., Shrive A.K., Exley C.: *Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under--saturated solution of amyloid-β-42*. Alzheimers Dis. 2012, 29(4),875–881.
127. Moline J., Eng C.: *Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview*. Genet Med. 2011, 13(9), 755–764.
128. Moon A.O., Calamia K.T., Walsh J.S.: *Nodular amyloidosis: review and long--term follow-up of 16 cases*. Arch Dermatol. 2003, 139(9), 1157–1159
129. Mori S., Makino T., Shimizu T.: *Localized cutaneous nodular amyloidosis associated with Sjögren's syndrome and thymoma*. Eur J Dermatol. 2022, 32(3), 408–410.
130. Marales Callaghan A.M., Vila J.B., Fraile H.A., Romero A.M., Garcia G.M.: *Amyloidosis cutis dyschromica in a patient with generalized morphoea*. Br J Dermatol. 2004, 150(3), 616–617.
131. Moriwaki S., Nishigori C., Horiguchi Y., Imamura S., Toda K., Takebe H.: *Amyloidosis cutis dyschromica. DNA repair reduction in the cellular response to UV light*. Arch Dermatol. 1992, 128(7), 966–970.
132. Morrison P.J., Atkinson A.B.: *Genetic aspects of familial thyroid cancer*. Oncologist. 2009, 14(6), 571–577.
133. Muchtar E., Buadi F.K., Dispenzieri A., Gertz M.A.: *Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy*. Acta Haematol. 2016, 135(3), 172–190.
134. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., Grogan M., Mauermann M., McPhail E.D. i wsp.: *Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a revive*. J Intern Med. 2021, 289(3), 268–292.
135. Muchtar E., Gertz M.A., Kyle R.A., Kacy M.Q., Dingli D., Leung N. i wsp.: *A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry--verified typing*. Mayo Clin Proc. 2019, 94(3), 472–483.
136. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Baba S.: *Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2007, 25(4), 518–522.
137. Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P.C.: *The prevalence and management of systemic amyloidosis in Western Countries*. Kidnej Dis (Basel). 2016, 2(1), 10–19.
138. Ogino A., Tanaka S.: *Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis. Report of case and review of the literature*. Dermatologica. 1977, 155(5), 301–309.
139. Oliva L., Orfanelli U., Resnati M., Raimondi A., Orsi A., Milan E. i wsp.: *The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity*. Blood. 2017, 129(15), 2132–2142.
140. Onoufriadis A., Hsu C.K., Eide C.R., Nanda A., Orchard G.E., Tomita K. i wsp.: *Semidominant GPNMB mutations in amyloidosis cutis dyschromica*. J Invest Dermatol. 2019, 139(12), 2550–2554.
141. Ozawa D., Nomura R., Mangione P.P., Hasegawa K., Okoshi T., Porcari R. i wsp.: *Multifaceted anti-amyloidogenic and pro--amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro*. Sci Rep. 2016, 6: 29077. doi: 10.1038/srep29077.

142. Ozen S., Ben-Cherit E., Foeldvari I., Amarilyo G., Ozdogan H., Vanderschueren S. i wsp.: *Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomized phase III CLUSTER trial*. Ann Rheum Dis. 2020, 79(10), 1362–1369.
143. Pal R., Rastogi A., Kumar S., Bhansali A.: *Metastatic pheochromocytoma in MEN 2 A: a rare association*. BMJ Case Rep. 2018: brc2017222758. doi: 10.1136/bcr-2017-222758.
144. Palladini G., Merlini G.: *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016, 128(2), 159–168.
145. Pepys M.B.: *The pentraxins 1975-2018: serendipity, diagnosis and drugs*. Front Immunol. 2018, 9: 2382. doi: 10.3389/fimmu.2018.02382.
146. Pepys M.B., Gallimore J.R., Lloyd J., Li Z., Graham D., Taylor G.W. i wsp.: *Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use*. J Immunol Methods. 2012, 384(1-2), 92–102.
147. Picken M.M.: *The pathology of amyloidosis in classification: a review*. Acta Haematol. 2020, 143, 322–334.
148. Pilling D., Gomer R.H.: *The development of serum amyloid P as a possible therapeutic*. Front Immunol. 2018, 9, 2338. doi: 10.3389/fimmu.2018.02328.
149. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D.J. i wsp.: *Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study*. Br J Haematol. 2013, 161(4), 535–532.
150. Polat A., Acikel C., Sozeri B., Dursun I., Kasapcopur O., Gulez N. i wsp.: *Comparison of the efficacy of once-and twice-deaily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever- a randomized controlled noninferiority trial*. Arthritis Res Ther. 2016, 18, 85. doi: 10.1186/s13075-016-0980-7.
151. Qiao J., Fang H., Yao H.: *Amyloidosis cutis dyschromica*. Orphanet J Rare Dis. 2012, 7, 95. doi: 10.1186/1750-1172-7-95.
152. Qin W., Wang H., Zhong W., Bai J., Qiao J., Lin Z. i wsp.: *Amyloidosis cutis dyschromica cases caused by GPNMB mutations with different inheritance patterns*. J Dermatol Sci. 2021, 104(1), 48–54.
153. Rahman O.U., Kim J., Mahon C., Jelani M., Kang C.: *Two missense mutations in GPNMB cause autosomal recessive amyloidosis cutis dyschromica in the consanguineous pakistani families*. Genes Genomics. 2021, 43(5), 471–478.
154. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C.C., Riva L., Longhi S., Leone O. i wsp.: *Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types*. Circulation. 2009, 120(13), 1203–1212.
155. Rasi A., Khatami A., Javaheri S.M.: *Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex, and age*. Int J Dermatol. 2004, 43(12), 898–899.
156. Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M., Filigheddu M.T., Trujillo D., Cadiñanos J. i wsp.: *Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management*. Clin Epidemiol. 2014, 6, 369–377.

157. Richards D.B., Cookson L.M., Barton S.V., Liefaard L., Lane T., Hutt D.F. i wsp.: *Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposists in patients with systemic amyloidosis*. Sci Transl Med. 2018, 10(422): eaan3128.
158. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C., Barton S.V., Lane T., Ritter J.M. i wsp.: *Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component*. N Engl J Med. 2015, 373(12), 1106–1114.
159. Richards D., Millns H., Cookson L., Lukas M.A.*: An observational, non-interventional study for the follow-up of patients with amyloidosis who received niridesap followed by dezamizumab in a phase 1 study*. Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1), 259. doi: 10.1186/s13023-022-02405-7.
160. Ritchie S.A., Beachkofsky T., Schreml S., Gaspari A., Hivnor C.M.: *Primary localized cutaneous nodular amyloidosis of the feet: a case report and review of the literature*. Cutis. 2014, 93(2), 89–94.
161. Ruzicka T., Bruch-Gerharz D.: *Skrobiawice i hialinozy*. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., Braun-Falco O. (red.): *Braun-Falco's Dermatology*. Wyd. II polskie: Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A.B., Wolska H. (red.); *Braun-Falco Dermatologia*, Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2010. T.III. 1275–1284.
162. Sachchithananthan S., Wechalekar A.D.: *Imaging in systemic amyloidosis*. Br Med Bull. 2013, 107, 41–56. doi: 10.1093/bmb/Idt021.
163. Said S.M., Sethi S., Valeri A.M., Leung N., Cornell L.D., Fidler M.E. i wsp.: *Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases*. Clin J Am Soc Nephrol. 2013, 8(9), 1515–1523.
164. Sahin S., Romano M., Guzel F., Piskin D., Poddighe D., Sezer S. i wsp.: *Assessment of surrogate markers for cardiovascular disease in familial Mediterranean fever-related amyloidosis patients homozygous for M694V mutation in MEFV gene*. Life (Basel). 2022, 12(5), 631. doi: 10.3390/life12050631.
165. Sakata N., Hoshii Y., Nakamura T., Kiyama M., Arai H., Omoto M. i wsp.: *Colonization of apolipoprotein AI in various kinds of systemic amyloidosis*. J Histochem Cytochem. 2005, 53(2), 237–242.
166. Sakhiya J., Sakhiya D., Patel M., Daruwala F.: *Amyloidosis cutis dyschromica, a rare subtype of primary cutaneous amyloidosis: case report and literature review*. Indian Dermatol Online J. 2021, 12(2), 330–334.
167. Salim T., Shenoi S.D., Balachandran C., Mehta V.R.: *Lichen amyloidosus: a study of clinical, histopathologic and immunofluorescence findings in 30 cases*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005, 71(3), 166–169.
168. Santos D., Coelho T., Alves-Ferreira M., Sequeiros J., Mendonça D., Alonso I. i wsp.: *Variants in RBP4 and AR genes modulate age at onset in familial amyloid polyneuropathy (FAP ATTRV30M)*. Eur J Hum Genet. 2016, 24(5), 756–760.
169. Saravana-Bawan B., Pasternak J.D.: *Multiple endocrine neoplasia 2: an overview*. Ther Adv Chronic Dis. 2022, 13, 20406223221079246.

170. Sari Aslani F., Kargar H., Safaei A., Jowkar F., Hosseini M., Sepaskhah M.: *Comparison of immunostaining with hematoxylin-eosin and special stains in the diagnosis of cutaneous macular amyloidosis*. Cureus. 2020, 12(4): e7606.
171. Schreiber G., Richardson S.J.: *The evolution of gene expression, structure and function of transthyretin*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 1997, 162(2), 137–160.
172. Schreml S., Szeimies R.M., Vogt T., Landthaler M., Schroeder J., Babilas P.: *Cutaneous amyloidosis and systemic amyloidosis with cutaneous involvement*. Eur J Dermatol. 2010, 20(2), 152–160.
173. Shahbaz A., Aziz K., Umair M., Malik Z.R., Awan S.I., Sachmechi I.: *Amyloidosis presenting with macroglossia*. Cureus. 2018, 10(8): e3185. doi: 10.7759/cureus.3185.
174. Shi J., Guan J., Jiang B., Brenner D.A., Del Monte F., Ward J.E. i wsp.: *Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010, 107(9), 4188–4193.
175. Sepaskhah M., Taghipour K., Miri A., Dastgheib L., Sari Aslani F.: *Amyloidosis cutis dyschromica: report of 3 cases*. Dermatol Online J. 2019, 25(6): 13030/qt01s759q9.
176. Sha Y., Li L.: *Amyloidosis cutis dyschromica due to homozygous variants of the GPNMB gene in a Chinese pedigree*. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2021, 38(2), 123–126.
177. Shanon J.: *Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders*. Dermatologica. 1970, 141(4), 297–302.
178. Sonthalia S., Agrawal M., Sehgal V.N.: *Dermoscopy of macular amyloidosis*. Indian Dermatol Online J. 2020, 12(1), 203–205.
179. Stoler I., Freytag J., Orak B., Unterwalder N., Henning S., Heim K. i wsp.: *Gene-dose effect of MEFV gain-of-function mutations determines ex vivo neutrophil activation in familial Mediterranean fever*. Front Immunol. 2020, 11, 716. doi: 10.3389/fimmu.2020.00716.
180. Suhr O.B., Lundgren E., Westermark P.: *One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition*. J Intern Med. 2017, 281(4), 337–347.
181. Tahir U.A., Doros G., Kim J.S., Connors L.H., Seldin D.S., Sam F.: *Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure*. Sci Rep. 2019, 9(1), 8552. doi: 10.1038/s41598-019-44912-x.
182. Tennent G.A., Lovat L.B., Pepys M.B.: *Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995, 92(10), 4299–4303.
183. Tursen U., Kaya T.I., Dusmez D., Ikizoglu G.: *Case of generalized lichen amyloidosis*. Int J Dermatol. 2003, 42(8), 649–651.
184. Twig G., Livneh A., Vivante A., Afek A., Shamiss A., Derazne E. i wsp.: *Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescens*. Ann Rheum Dis. 2014, 73(4), 704–709.

185. Ugurlu S., Ergezen B., Egeli B.H., Selvi O., Ozdogan H.: *Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever*. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(12), 3892–3899.
186. Varan Ö., Kucuk H., Babaoglu H., Guven S.C., Ozturk M.A., Haznedaroglu S. i wsp.: *Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis*. Mod Rheumatol. 2019, 29(2), 363–366.
187. Varan Ö., Kucuk H., Babaoglu H., Tecer D., Atas N., Bilici Salman R. i wsp.: *Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients: underluing causes and association with amyloidosis*. Scand J Rheumatol. 2019, 48(4), 315–319.
188. Vijaikumar M., Thappa D.M.: *Amyloidosis cutis dyschromica in two siblings*. Clin Exp Dermatol. 2001, 26(8), 674–676.
189. Vrana J.A., Theis J.D., Dasari S., Mereuta O.M., Dispenzieri A., Zeldenrust S.R. i wsp.: *Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics*. Haematologica. 2014, 99(7), 1239–1247.
190. Wang W.J., Chang Y.T., Huang C.Y., Lee D.D.: *Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2001, 64(2), 101–107.
191. Wang W., Huang C.Y., Chang Y.T., Wong C.K.: *Anosacral cutaneous amyloidosis: a study of 10 Chinese cases*. Br J Dermatol. 2000, 143(6), 1266–1269.
192. Wang X., Wang H., Zhong Z., Zheng L., Wang Y., Guo Z. i wsp.: *Case report: Diagnosis of primary cutaneous amyloidosis using dermoscopy and reflectance confocal microscopy*. Front Med (Lausanne). 2021, 7, art. 619907. doi: 10.3389/fmed.2020.619907.
193. Wang X., Wen S., Sun J.: *Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis accompanied by generalized milia in a Chinese man*. J Dermatol. 2017, 44(4), 476–477.
194. Wang H., Zhong Z., Wang X., Zheng L., Wang Y., Wang S. i wsp.: *Case report: amyloidosis cutis dyschromica: dermoscopy and reflectance confocal microscopy and gene mutation analysis of a Chinese pedigree*. Fron Med (Lausanne). 2021, 8, art. 774266. doi: 10.3380/fmed.2021.774266.
195. Wang Y., Zhou H., Wang J., Wang P.: *Primary localized cutaneous nodular amyloidosis presenting as milia: an unusual clinical manifestation*. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022, 15, 1639–1642.
196. Wechalekar A., Antoni G., Al. Azzam W., Bergström M., Biswas S., Chen C. i wsp.: *Pharmacodynamic evaluation and safety assessment of treatment with antibodies to serum amyloid P component in patients with cardiac amyloidosis: an open-label phase 2 study and an adjunctive immune-PET imaging study*. BMC Cardiovasc Disord. 2022, 22(1), 49. doi: 10.1186/s12872-021-02407-6.
197. Weidner T., Illing T., Elsner P.: *Primary localized cutaneous amyloidosis: A systematic treatment review*. Am J Clin Dermatol. 2017, 18(5), 629–642.
198. Westermark G.T., Fändrich M., Westermark P.: *AA amyloidosis: pathogenesis and*

targeted therapy. Annu Rev Pathol. 2015, 10, 321–344. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163913.
199. Wong C.K.: *Cutaneous amyloidosis*. Int J Dermatol. 1987, 26(5), 273–277.
200. Woollons A., Black M.M.: *Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study*. Br J Dermatol. 2001, 145(1), 105–109.
201. Xi D., Luo T.T., Xiong H., Liu J., Lu H., Li M. I wsp.: *SAP: structure, function, and its roles in immune-related diseases*. Int J Cardiol. 2015, 187, 20–26.
202. Yadav A., Garg T., Mandal A.K., Chander R., Yadav A.: *Immunofluorescence and immunohistochemistry in macular amyloidosis: an observational study*. Indian Dermatol Online J. 2017, 8(6), 499–501.
203. Yalçinkaya F., Cakar N., Acar B., Tutar E., Güriz H., Elhan A.H. i wsp.: *The value of the levels of acute phase reactans for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study*. Rheumatol Int. 2007, 27(6), 517–522.
204. Yang C.F., Lin S.P., Chiang C.P., Wu Y.H., H'mg W.S., Chang C.P. i wsp.: *Loss of GPNMB causes autosomal-recessive amyloidosis cutis dyschromica in humans*. Am J Hum Genet. 2018, 102(2), 219–232.
205. Yang W., Lin Y., Yang J., Lin W.: *Amyloidosis cutis dyschromica in two female siblings: cases report*. BMC Dermatol. 2011, 11, 4. doi: 10.1186/1471-5945-11-4.
206. Yilmaz M., Demirkaya E., Acikel C., Saldir M., Akar S., Cayci T. i wsp.: *Endothelial function in patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis and association with cardiovascular events*. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(11), 2002–2008.
207. Yin X., Tian F., Wu B., Xu T.: *Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever*. Cochrane Database Syst Rev. 2022, 3(3): CD010893.
208. Yip L., Cote G.J., Shapiro S.E., Ayers G.D., Herzog C.E., Sellin R.V. i wsp.: *Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship*. Arch Surg. 2003, 138(4), 409–416.
209. Yoneda K., Watanabe H., Yanagihara M., Mori S.: *Immunohistochemical staining properties of amyloids with anti-keratin antibodies using formalin-fixed, paraffin-ambedded sections*. J Cutan Pathol. 1989, 16(3), 133–136.
210. Yunis A., Doros G., Luptak I., Connors L.H., Sam F.: *Use of ventilatory efficacy slope as a marker for increased mortality in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis*. Am J Cardiol. 2019, 124(1), 122–130.
211. Yücel B.B., Aydog O., Nalcacioglu H., Yilmaz A.: *Effectiveness of canakinumab treatment in colchicine resistant familial Mediterranean fever cases*. Front Pediatr. 2021, 9, art. 710501. doi: 10.3389/fped.2021.710501.
212. Zhang S., Li W.H., Zhao Y., Cai L.: *A case report of cutaneous plasmacytosis*. Beijing Da Xue Bao Yi Xue Ban. 2018, 50(4), 752–754.
213. Znaczko A., Donnelly D.E., Morrison P.J.: *Epidemiology, clinical features, and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2B in a complete population*. Oncologist. 2014, 19(12), 1284–1286.
214. Żychowska M., Pięta K., Rudy I., Skubisz A., Reich A.: *Dermoscopic features of lichen amyloidosis in Caucasian–A case*

series and literature review. Medicina (Kaunas). 2021, 57(10), 1027. doi: 10.3390/medicina57101027. E3

Amyloidopatie skóry i mózgu

1. Awal G., Kaur S.: *Association of cutaneous amyloidosis with neurodegenerative amyloidosis: correlation or coincidence?* J Clin Aesthet Dermatol. 2018, 11(4), 25–27.
2. Begcevic I., Tsolaki M., Brinc D., Brown M., Martinez-Morillo E., Lazarou I. i wsp.: *Neuronal pentraxin receptor-1 is a new cerebrospinal fluid biomarker of Alzeimer's disease progression*. F1000Res. 2018, 7, 1012. doi: 10.12688/f1000research.15095.1.
3. Chapman G., Shanmugalingam U., Smith P.D.: *The role of neuronal pentraxin 2(NP2) in regulating glutamatergic signaling and neuropathology*. Front Cell Neurosci. 2020, 13, 575. doi: 10.3389/fncel.2019.00575.
4. Chen H.M., Lin C.Y., Wang V.: *Amyloid P component as a plasma marker for Parkinson's disease identified by a proteomic approach*. Clin Biochem. 2011, 44(5–6), 377–385.
5. Ching L.L., Nerurkar V.R., Lim E., Shohet R.V., Melish M.E., Bratincsak A.: *Elevated levels of pentraxin 3 correlate with neutrophilia and coronary artery dilation during acute Kawasaki disease*. Front Pediatr. 2020, 8, 295. doi: 10.3389/fped.2020.00295.
6. Clos A.L., Kayed R., Lasagna-Reeves C.A.: *Association of skin with the pathogenesis and treatment of neurodegenerative amyloidosis*. Front Neurol. 2012, 3, 5. doi: 10.3389/fneur.2012.00005.
7. Cui C., Sun J., Pawitan Y., Piehl F., Chen H., Ingre C. i wsp.: *Creatinine and C-reactive protein in amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and Parkinson's disease*. Brain Commun. 2020, 2(2): fcaa152.
8. Dommershuijsen L., Ruiter R., Erler N.S., Rizopoulos D., Ikram M.A., Ikram M.K.: *Peripheral immune cell numbers and C-reactive protein in Parkinson's disease: results from a population-based study*. J Parkinsons. 2022, 12(2), 667–678.
9. Fernandes N.F., Mercer S.E., Kleinerman R., Lebwohl M.G., Phelps R.G.: *Amyloidosis cutis dyschromica associated with atypical Parkinsonism, spasticity and motor weakness in a Pakistani female*. J Cutan Pathol. 2011, 38(10), 827–831.
10. Gan Q., Wong A., Zhang Z., Na H., Tian H., Tao Q. i wsp.: *Monomeric C-reactive protein induces the cellular pathology of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement (N Y). 2022, 8(1): e12319. doi: 10.1002/trc.12319.
11. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A.: *Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility*. Annu Rec Immunol. 2005, 23, 337–66. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756.
12. Hu Y., Zhang Y., Zhang H., Gao S., Wang L., Wang T. i wsp.: *Mendelian randomization highlights causal association between genetically increased C-reactive protein levels and reduced Alzheimer's disease risk*. Alzheimers Dement. 2022, 18(10), 2003–2006.
13. Kharel S., Ojha R., Preethish-Kumar V., Bhagat R.: *C-reactive protein levels in*

patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Brain Behav. 2022, 12(3): e2532.
14. Kolstoe S.E., Ridha B.H., Bellotti V., Wang N., Robinson C.V., Crutch S.J. i wsp.: *Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009, 106(18), 7619–7623.
15. Lee H.W., Choi J., Suk K.: *Increases of pentraxin 3 plasma levels in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord. 2011, 26(13), 2364–2370.
16. Lian C., Huang Q., Zhong X., He Z., Liu B., Zeng H. i wsp.: *Pentraxin 3 secreted by human adipose-derived stem cells promotes dopaminergic neuron repair in Parkinson's disease via the inhibition of apoptosis*. FASEB J. 2021, 35(7): e21748. doi: 10. 1096/fj.202100408RR.
17. Libiger O., Shaw L.M., Watson M.H., Nairn A.C., Umaña K.L., Biarnes M.C. i wsp.: *Longitudinal CSF proteomics identified NPTX2 as a prognostic biomarker of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement. 2021, 17(12), 1976–1987.
18. Lim B., Fowler C., Li Q.X., Rowe C., Dhiman K., Gupta V.B. i wsp.: *Decreased cerebrospinal fluid neuronal pentraxin receptor is associated with PET-Aβ load and cerebrospinal fluid Aβ in a pilot study of Alzheimer's disease*. Neurosci Lett. 2020, 731, art. 135078. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135078.
19. Ma Q.M., Teng E., Zuo X., Jones M., Teter B., Zhao E.Y. i wsp.: *Neuronal pentraxin 1: A synaptic-derived plasma biomarker in Alzheimer's disease*. Neurobiol Dis. 2018, 114, 120–128. doi: 10.1016/j.nbd.2018.02.014.
20. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A.: *Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options*. J Clin Oncol. 2011, 29(14), 1924–1933.
21. Moran L.B., Hickey L., Michael G.J., Derkacs M., Christian L.M., Kalaitzakis M.E. i wsp.: *Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson's disease and a novel component of Lewy bodies*. Acta Neuropathol. 2008, 115(4), 471–478.
22. Mulder S.D., Hack C.R., van der Flier W.M., Scheltens P., Blankenstein M.A., Veerhuis R.: *Evaluation of intrathecal serum amyloid P (SAP) and C-reactive protein (CRP) synthesis in Alzheimer's disease with the use of index values*. J Alzheimers Dis. 2010, 22(4), 1073–1079.
23. Ngwa D.N., Agrawal A.: *Structurally altered, not wild-type, pentametric C-reactive protein inhibits formation of amyloid-β fibrils*. J Immunol. 2022, 209(6), 1180–1188.
24. Qiu X., Xiao Y., Wu J., Gan L., Huang Y., Wang J.: *C-reactive protein and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Front Neurol. 2019, 10, 384. doi: 10.3389/fneur.2019.00384.
25. Schreml S., Kaiser E., Landthaler M., Szeimies R.M., Babilas P.*: Amyloid in skin and brain: what's the link?* Exp Dermatol. 2010, 19(11), 953–957.
26. Swanson A., Willette A.A., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: *Neuronal pentraxin 2 predicts medial temporal atrophy and memory decline across the Alzheimer's disease spectrum*. Brain

Behav Immun. 2016, 58, 201–208. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.148.
27. Tillement J.P., Lecanu L., Papadopoulos V.: *Amyloidosis and neurodegenerative diseases: current treatments and new pharmacological options*. Pharmacology. 2010, 85(1), 1–17. doi: 10.1159/000259044.
28. Verwey N.A., Schuitemaker A., van der Flier W.M., Mulder S.D., Mulder C., Hack C.E. i wsp.: *Serum amyloid P component as a biomarker in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008, 26(6), 522–527.
29. Wang R., Man Y., Zhou M., Zhu Y., Wang L., Yang J. i wsp.: *Neuropathic pain-induced cognitive dysfumction and down-regulation of neuronal pentraxin 2 in the cortex and hippocampus*. Neuroreport. 2021, 32(3), 274–283.
30. Xiao M.F., Xu D., Craig M.T., Pelkey K.A., Chien C.C., Shi Y. i wsp.: *NPTX2 and cognitive dysfunction in Alzheime's disease*. Elife. 2017, 6: e23798. doi: 10.7554/eLife.23798.
31. Yang W., Chang Z., Que R., Weng G., Deng B., Wang T. i wsp.: *Contra-directional expression of plasma superoxide dismutase with lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein as important markers of Parkinson's disease severity*. Front Aging Neurosci, 2020, 12, 53. doi: 10.3389/fnagi.2020.00053.
32. Yin G.N., Lee H.W., Cho J.Y., Suk K.: *Neuronal pentraxin receptor in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurodegenerative diseases*. Brain Res. 2009, 1265, 158–170.
33. Zhang Z., Wang M., Liu X.: *C-reactive protein and risk of Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging. 2022, 109, 259–263. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.010.

Stopa cukrzycowa

1. Agrawal A., Singh P.P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *Pattern recognition by pentraxins*. Adv Exp Med Biol. 2009, 653, 98–116.
2. Alay H., Laloglu E., Kesmez Can F.: *An evaluation of ischaemia-modified albumin levels in the development of diabetic foot ulcer*. Int J Clin Pract. 2021, 75(9): e14589.
3. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care. 2013, 36(Suppl 1): 67–74. doi:
4. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A.: *Diabetic foot ulcers and their recurrence*. N Engl J Med. 2017, 376(24), 2367–2375.
5. Armstrong D.G., Cohen K., Courric S., Bharara M., Marston W.: *Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not*. J Diabetes Sci Technol. 2011, 5(6), 1591–1595.
6. Asirvatham A.R., Menon U., Pavithran P.V., Vasukutty J.R., Kumar H., Bhavani N. i wsp.: *Role of procalcitonin as a predictor of clinical outcome in acute diabetic foot infections: a prospective study*. Indian J Endocrinol Metab. 2019, 23(10, 122–127.
7. Botheras C.L., Bowe S.J., Cowan R., Athan E.: *C-reactive protein predicts complications in community-associated S. aureus bacteraemia; a cohort study*. BMC Infect Dis. 2021, 21(1), 312. doi: 10.1186/s12879-021-05962-7.

8. Bottazzi B., Garlanda C., Cotena A., Moalli F., Jaillon S., Deban L. i wsp.: *The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity*. Immunol Rev. 2009, 227(1), 9–18.
9. Cavanagh P.R., Lipsky B.A., Bradbury A.W., Botek G.: *Treatment for diabetic food ulcers*. Lancet. 2005, 366(9498), 1725–1735.
10. Chawla A., Chawla R., Jaggi S.: *Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?* Indian J Endocrinol Metab. 2016, 20(4), 546–551.
11. Chen T., Yu J., Wang J., Chang Q., Qian C.: *Elevated serum levels of LP-PLA2 and IL-18 are associated with progression of diabetic foot ulcers*. Clin Lab. 2020, 66(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.191253.
12. Chou Y.Y., Hou C.C., Wu C.W., Huang D.W., Tsai S.L., Liu T.H. i wsp.: *Risk factors that predict major amputations and amputations time intervals for hospitalized diabetic patients with goot complications*. Int Wound J. 2022, 19(6), 1329–1338.
13. Clayton W., Elasy T.A.: *Patofizjologia, klasyfikacja i leczenie owrzodzeń stóp u chorych na cukrzycę*. Diabetologia Praktyczna 2009, 10(5), 209–216. Przedruk z Clinical Diabetes 2009, 27, 52–58.
14. Conles O.O., Guitart M., Chacón M.R., Masip E.M., Navarrete J.M.M., Grau M.M. i wsp.: *Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011, 301(6): E1254–61. doi: 10.1152/ajpendo.00163.2011.
15. Demirkol D., Aktas S., Özcan T., Tannier X., Selçukcan Erol Ç: *Analysis of risk fators for amputation in patients with diebetic foot ulcers: a cohort study from a tertiary center*. Acta Orthop Traumatol Turc. 2022, 17. doi: 10.5152/j.aott.2022.22052.
16. Ding X., Yuan Y., Lu H., Wang Y., Ji K., Lv H. i wsp.: *Analysis of the effect of antibiotic bone cement in the treatment of diabetic foot ulcer through tibia transverse transport*. Orthop Surg. 2022, 14(9), 2141–2149.
17. Dmitriyeva M., Kozhakhmetova Z., Urazowa S., Kozhakhmetov S., Turebayev D., Toleubayev M.: *Inflammatory iomarkers as predictors of infected diabetic foot ulcer*. Curr Diabetes Rev. 2022, 18(6): e280921196867.
18. Garcia-Ojalvo A., Berlanga Acosta J., Figueroa-Martinez A., Béguet-Romero M., Mendoza-Mari Y., Fernández-Mayola M. i wsp.: *Systemic translation of locally infiltrated epidermal growth factor in diabetic lower extremity wounds*. Int Wound J. 2019, 16(6), 1294–1303.
19. Hadavand F., Amouzegar A., Amid H.: *Pro-calcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in predicting diabetic foot ulcer characteristics; a cross sectional study*. Arch Acad Emerg Med. 2019, 7(1), 37.
20. Hutting K.H., Aan de Stegge W.B., Kruse R.R., van Baal J.G., Bus S.A., van Netten J.J.: *Infrared thermography for monitoring severity and treatment of diabetic foot infections*. Vasc Biol. 2020, 2(1), 1–10.

21. Inforzato A., Reading P.C., Barbati E., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: *The „sweet" side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation*. Front Immunol. 2013, 3, 407. doi: 10.3389/fimmu.2012.00407.
22. Ingram J.R., Cawley S., Coulman E., Gregory C., Thomas-Jones E., Pickles T. i wsp.: *Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study)*. Diabet Med. 2018, 35(2), 255–261.
23. Jalilian M., Ahmadi Sarbarzeh P., Oubari S.: *Factors related to severity of diabetic foot ulcer: a systematic review*. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020, 13, 1835–1842.
24. Jeandrot A., Richard J.L., Combescure C., Jourdan N., Finge S., Rodier M. i wsp.: *Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study*. Diabetologia. 2008, 51(2), 347–352.
25. Kalish J., Hamdan A.: *Management of diabetic foot problems*. J Vasc Surg. 2020, 51(2), 476–486.
26. Kurniawati A., Ismiarto Y.D., Hsu I.L.: *Prognostic factors for lower extremity amputation in diabetic foot ulcer patients*. J Acute Med. 2019, 9(2), 59–63.
27. Lavery L.A., Ahn J., Ryan E.C., Bhavan K., Oz O.K., La Fontaine J. i wsp.: *What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections?* Clin Orthop Relat Res. 2019, 477(7), 1594–1602.
28. Lavery L.A., Armstrong D., Wunderlich R.P., Mohler M.J., Wendel C.S., Lipsky B.A.: *Risk factor for foot infections in individuals with diabetes*. Diabetes Care. 2006, 29(6), 1288–1293.
29. Lázaro-Martinez J.L., Tardáguila-Garcia A., Garcia-Kleozig J.L.: *Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis*. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017, 64(2), 100–108.
30. Lee K.M., Kim W.H., Lee J.H., Choi M.S.S.: *Risk factors of treatment failure in diabetic foot ulcer patients*. Arch Plast Surg. 2013, 40(2), 123–128.
31. Liao D., Xie L., Han Y., Du S., Wang H., Zeng C. i wsp.: *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating osteomyelitis from acute neuropathic arthropathy in the complicated diabetic foot*. Skeletal Radiol. 2018, 47(10), 1337–1347.
32. Lin X., Xu Y., Pan X., Xu J., Ding Y., Sun X. i wsp.: *Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025*. Sci Rep. 2020, 10(1), 14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
33. Lipsky B.A.: *A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot*. Diabetes Metab Res Rev. 2004, 20 Suppl 1, 68–77. doi: 10.1002/dmrr.453.
34. Lipsky B.A.: *Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis*. Clin Infect Dis. 2008, 47(4), 528–530.
35. Lipsky B.A., Senneville E., Abbas Z.G., Aragón-Sánchez J., Diggle M.,Embil J.M.

i wsp.: *Guidelineson the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF) 2019 update*. Diabetes Metab Res Rev. 2020, 36 Suppl 1: e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.

36. MacDonald A., Brodell J. D. Jr, Daiss J.L., Schwarz E.M., Oh I: *Evidence of differential microbiomes in healing versus non-healing diabetic foot ulcers prior to and following food salvage therapy*. J Orthop Res. 2019, 37(7), 1596–1603.
37. Malhotra R., Chan C.S.Y., Nather A.: *Osteomyelitis in the diabetic foot*. Diabet Foot Ankle. 2014, 30, 5. doi: 10.3402/dfa.v5.24445.
38. Mansoor Z., Modaweb A.: *Predicting amputation in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review*. Cureus. 2022, 14(7): e27245.
39. Mantovani A., Valentino S., Gentile S., Inforzato A., Bottazzi B., Garlanda C.: *The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules*. Ann N Y Acad Sci. 2013, 1285, 1–14. doi: 1-.1111/nyas.12043.
40. Markanday A.: *Acute phase reactans in infections: evidence-based review and a guide for clinicians*. Open Forum Infect Dis. 2015, 2(3): ofv098. doi: 10.1093/ofid/ofv098.
41. Massara M., De Caridi G., Serra R., Barilla D., Cutrupi A., Volpe A. i wsp.: *The role of procalcitonin as a marker of diabetic foot ulcer infection*. Int Wound J. 2017, 14(1), 31–34.
42. McGrath F.D.G., Brouwer M.C., Arlaud G.J., Daha M.R., Hack C.E., Roos A.: *Evidence that complement protein C1q interacts with C-reactive protein through its globular head region*. J Immunol. 2006, 176(5), 2950–2957.
43. Metineren H., Dülgeroglu T.C.: *Comparisoson of the neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein levels in patients with amputation for diabetic foot ulcers*. Int J Low Extrem Wounds. 2017, 16(1), 23–28.
44. Michail M., Jude E., Liaskos C., Karamagiolis S., Makrilakis K., Dimitroulis D. i wsp.: *The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis*. Int J Low Extrem Wounds. 2013, 12(2), 94–99.
45. Moallemi S.K., Niroomand M., Tadayon N., Forouzanfar M.M., Fatemi A.: *Diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in detecting diabetic foot osteomyelitis; a cross-sectional study*. Arch Acad Emerg Med. 2020, 8(1): e71.
46. Muller B., Peri G., Doni A., Torri V., Landmann R., Bottazzi B. i wsp.: *Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with sverity of infection in critically ill patients*. Crit Care Med. 2001, 29(7), 1404–1407.
47. Okonkwo U.A., DiPietro L.A.: *Diabetes and wound angiogenesis*. Int J Mol Sci. 2017, 18(7), 1419.
48. Ozer Balin S., Sagmak Tartar A., Ugur K., Kilinc F., Telo S., Bal A. i wsp.: *Pentraxin-3: A new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection?* Ind Wound J. 2019, 16(3), 659–664.
49. Ozkan S., Adanas C., Alp H.H.: *Is ischaemia-modified albumin a biomarker in wagner classification in diabetic foot ulcers?* Int J Clin Pract. 2021, 75(12): e14830.

50. Park J.H., Suh D.H., Kim H.J., Lee Y.I., Kwak I.H., Choi G.W.: *Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer*. Diabetes Res Clin Pract. 2017, 128, 51–57.
51. Perng C.K., Chou H.Y., Chiu Y.J.: *Inedntifyin major predictors of lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers*. J Chin Med Assoc. 2021, 84(3), 285–289.
52. Ramanujam C.L., Han D., Zgonis T.: *Medical imaging and laboratory analysis of diagnostic accuracy in 107 consecutive hospitalized patients with diabetic foot osteomyelitis and partial foot amputations*. Foot Ankle Spec. 2018, 11(5), 433–443.
53. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D., Hagopian W.A., Onengut-Gumuscu S., Oram R.A. I wsp.: *Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022, 10(8), 597–608.
54. Reiner M.M., Khoury W.E., Canales M.B., Chmielewski R.A., Patel K., Razzante M.C. i wsp.: *Procalcitonin as a biomarker for predicting amputation level in lower extremity infections*. J Foot Ankle Surg. 2017, 56(3), 484–491.
55. Schofield C.J., Libby G., Brennan G.M., MacAlpine R.R., Morris A., Leese G.P. i wsp.: *Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes*. Diabetes Care. 2006, 29(10), 2252–2256.
56. Sefil F., Ulutas K.T., Dokuyucu R., Sumbul A.T., Yengil E., Yagiz A.E. i wsp.: *Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Int Med Res. 2014, 42(2), 581–588.
57. Sen P., Demirdal T.: *Evaluation of mortality risk factors in diabetic foot infections*. Int Wound J. 2020, 17(4), 880–889.
58. Sen P., Demirdal T., Emir B.: *Meta-analysis of risk factor for amputation in diabetic foot infections*. Diabetes Metab Res Rev. 2019, 35(7): e3165.
59. Sharma H., Sharma S., Krishnan A., Yuan D., Vangaveti V.N., Malabu U.H. i wsp.: *The efficacy of inflammatory markers in diagnosisng infeted diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2022, 17(4): e0267412. doi: 10.1371/journal.pone.0267412.
60. Skyler J.S., Bakris G.L., Bonifacio E., Darsow T., Eckel R.H., Groop L. i wsp.: *Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis*. Diabetes. 2017, 66(2), 241–255.
61. Soleimani Z., Amighi F., Vakili Z., Momen-Heravi M., Moravveji S.A.: *Diagnostic value of procalcitonin, erythrocyte sedimentation (ESR), quantitative C-reactive protein (CRP) and clinical findings associated with osteomyelitis in patients with diabetic foot*. Hum Antibodies. 2021, 29(2), 115–121.
62. Syed F.Z.: *Type 1 diabetes mellitus*. Ann Intern Med. 2022, 175(3), ITC33–ITC48.
63. Tardáguila-Garcia A., Garcia Álvarez Y., Garcia-Morales E., Álvaro-Alonso Y., Sanz-Corbalán I., lázaro-Martinez J.L.: *Utility of bllod parameters to detect complications during long-term follow-up in patients with diabetic foot osteomyelitis*.

J Clin Med. 2020, 9(11), 3768. doi: 10.3390/jcm9113768.

64. Todorova A.S., Dimova R.B., Chakarova N.Y., Serdarova M.S., Grozeva G.G., Georgiev G.K. i wsp.: *Comparative evaluation of the diagnostic value of procalcitonin and hsCRP for the presence of mild--tomoderate diabetic foot infections*. Int J Low Extern Wounds. 2021, 28. doi: 10.1177/15347346211011849.
65. Uzun G., Solmazgul E., Curuksulu H., Turhan V., Ardic N., Top C. i wsp.: *Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections*. Tohoku J Exp Med. 2007, 213(4), 305–31.
66. Van Asten S.A., Jupiter D.C., Mithani M., La Fontaine J., Davis K.E., Lavery L.A.: *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis*. Int Wound J. 2017, 14(1), 142–148.
67. Van Asten S.A., Nichols A., La Fontaine J., Bhavan K., Peters E.J., Lavery L.A.: *The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis*. Int Wound J. 2017, 14(1), 40–45.
68. Vanderniet J.A., Jenkins A.J., Donaghue K.C.: *Epidemiology of type 1 diabetes*. Curr Cardiol Rep. 2022, 24(10), 1455–1465.
69. Vangaveti V.N., Heyes O., Jhamb S., Haleagrahara N., Malabu U.H.: *Usefulness of procalcitonin in diagnosing diabetic foot osteomyelitis: a pilot study*. Wounds. 2021, 33(7), 192–196.
70. Wang Y., Shao T., Wang J., Huang X., Deng X., Cao Y. i wsp.: *An update on potential biomarkers for diagnosisng diabetic foot ulcer at early stage*. Biomed Pharmacother. 2021, 133, art. 110991.
71. Wang S., Xu H., Zhou N., Zhao W., Wu D., Shen B.: *Combined effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within C-reactive protein (CRP) and environmental parameters on risk and prognosis for diabetic foot osteomyelitis patients*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020, 128(8), 528–239.
72. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.: *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care. 2004, 27(5), 1047–1053.
73. Xu J., Cheng F., Li Y., Zhang J., Feng S., Wang P.: *Erythrocyte sedimentation rate combined with the probe-to-bone test for fast and early diagnosis of diabetic foot osteomyelitis*. Int J Low Extrem Wound. 2021, 20(3), 227–231.
74. Zhang W.Q., Tang W., Hu S.Q., Fu X.L., Wu H., Shen W.Q. i wsp.: *C-reactive protein and diabetic foot ulcer infections: a meta-analysis*. J Tissue Viability. 2022, 31(3), 537–543.
75. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B.: *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nat Rev Endocrinol. 2018, 14(2), 88–98.

12. Nowotwory

W wieloetapowym procesie karcynogenezy u ludzi biorą udział mutacje/modyfikacje genetyczne oraz regulacje epigenetyczne, które prowadzą do aktywacji onkogenów, a także inaktywacji genu supresorowego guza.

Do głównych nowotworów skóry należą histogenetycznie odmienne złośliwe guzy skóry, takie jak nieczerniakowe raki skóry, a także czerniak złośliwy.

NIECZERNIAKOWE RAKI SKÓRY

Nieczerniakowe raki skóry (*non-melanoma skin cancers* – NMSC) obejmują raka podstawnokomórkowego oraz raka płaskonabłonkowego; obydwa stanowią najczęstszą postać wszystkich innych nowotworów łącznie, a także najczęstszą postać raka skóry – w kolejności: 1) rak podstawnokomórkowy; 2) rak płaskonabłonkowy skóry.

Rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy (*basal cell carcinoma* – BCC) jest najbardziej inwazyjnym i opornym na leczenie, miejscowo złośliwym nabłonkowym nowotworem skóry, stanowiącym około 75% wszystkich przypadków raka skóry. Do głównych czynników ryzyka wymienionego nowotworu należy ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV), płeć męska, jasny typ skóry, zawansowany wiek, rodzinna lub indywidualna skłonność do BCC, a także przewlekła immunosupresja. Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe B (UVB) wyzwala rozmaite odpowiedzi komórkowe, w tym wytwarzanie reaktywnych form tlenu oraz uszkodzenia DNA. BCC jest chorobą złożoną. W jej patogenezie kluczową rolę odgrywają współzależność między promieniowaniem UV, fenotypem (wrażliwość na promieniowanie UV) a genotypem (mutacje somatyczne oraz mutacje/polimorfizmy linii zarodkowej). Przerzuty nowotworu występują rzadko, śmiertelność jest także niska.

Do rozwoju BCC prowadzi nieprawidłowa aktywacja wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego hedgehog. W promowanie interakcji między komórkami, które tłumią odporność nabytą, głównie odporność na nowotwór, są także zaangażowane koinhibicyjne białka punktów kontrolnych. W krążeniu chorych z rakiem występują również ogólnoustrojowe, rozpuszczalne, bezkomórkowe warianty tych koinhibicyjnych immunologicznych punktów kontrolnych, takie jak cząsteczki CTLA-4, LAG-3, PD-1/PD-L1 oraz TIM-3, które to warianty, zachowujące aktywność immunosupresyjną, są znacznie podwyższone

u chorych z BCC, co przemawia za znaczącą ogólnoustrojową immunosupresją. Wymienione białka modulują również nacieki immunologiczne w mikrośrodowisku guza, co warunkuje unikanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i przyczynia się do inwazji nowotworu.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP), jako wczesny marker stanu zapalnego, pełni funkcję czynnika prognostycznego ogólnego ryzyka raka u ludzi, zwłaszcza nowotworów przewodu pokarmowego, nerek, trzustki, wątroby, pęcherza moczowego, płuc, piersi, prącia i raka nerkowokomórkowego. CRP wykazuje również przydatność w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz identyfikacji nawrotu choroby.

W ocenie mechanizmów zależności podwyższonego stężenia CRP z rokowaniem w nowotworze wymienia się: 1) uszkodzenie oksydacyjne powodowane stanem zapalnym – w następstwie może dochodzić do inicjacji karcynogenezy i w następstwie do inaktywacji mutacji w genach supresorowych lub potranslacyjnych modyfikacji białek zaangażowanych w naprawę DNA i kontrolę apoptozy; 2) w progresji nowotworu mogą uczestniczyć cytokiny zapalne, enzymy, a także czynniki transkrypcyjne hamujące apoptozę i promujące proliferację i wzrost komórek nowotworowych; 3) stężenie CRP odzwierciedla stan zapalny przyczyniający się do rozwoju guza; 4) możliwy jest jednak również wpływ samego guza na odpowiedź immunologiczną gospodarza.

U chorych z niektórymi postaciami nowotworów litych podwyższone stężenie CRP w krążeniu wiąże się ze złym rokowaniem. Natomiast podwyższone stężenie CRP u osób pozornie zdrowych wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre typy nowotworów, w tym raka płuc; w ocenie tego stanu rzeczy rozważa się różne warianty przyczynowości (Tabela 12.1).

W przeciwieństwie do znacząco podwyższonych wartości immunologicznych punktów kontrolnych mediany ogólnoustrojowych stężeń CRP u chorych z BCC generalnie nie różnią się istotnie od stężeń w grupie osób kontrolnych. Jednakże stężenie CRP u omawianych chorych jest zróżnicowane: u chorych z BCC, podobnie jak u chorych z rakiem płaskonabłonkowym skóry z genotypem GG, stężenie CRP jest istotnie podwyższone niż u osób zdrowych. Z kolei u chorych z allelem C, w porównaniu z homozygotami GG (765G>C PTGS2) u chorych z BCC, stężenie CRP jest istotnie niższe.

Rak płaskonabłonkowy skóry

Rak płaskonabłonkowy skóry (*cutaneous squamous cell carcinoma* – cSCC) stanowi niekontrolowaną proliferację komórek płaskonabłonkowych w warstwie naskórka. Razem z prekursorami, takimi jak charakteryzujące się ogólnym nasileniem atypii keratynocytowej rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) oraz choroba Bowena (*Bowen's disease* – BsD), wchodzi w skład najczęstszych typów zmian keratynocytowych odpowiadających za większość zejść śmiertelnych z powodu raka nieczerniakowego. cSCC jest drugim najczęstszym nieczerniakowym rakiem stanowiącym 20% wszystkich nowotworów skóry. W porównaniu z rakiem podstawnokomórkowym – z którym razem stanowią grupę nieczerniakowych raków skóry, pod względem częstości występowania zajmującą pierwsze miejsce – cSCC

Tabela 12.1. Związek przyczynowy stężenia CRP z ryzykiem rozwoju nowotworów

Stężenie CRP i rozwój nowotworu	
Związek przyczynowy	**Ryzyko**
przyczynowość wprost	podwyższone stężenie CRP leży u podstaw rozwoju raka
przyczynowość odwrotna	rak utajony (klinicznie niemy) powoduje podwyższenie stężenia CRP
współzależność ogólna	przewlekły stan zapalny podwyższa zarówno stężenie CRP, jak i ryzyko rozwoju raka

charakteryzuje się bardziej inwazyjnym wzorem wzrostu oraz większym – chociaż stosunkowo niskim (2–5%) – potencjałem przerzutowym. U chorych z cSCC nawroty miejscowe występują u 3%, przerzuty do węzłów chłonnych u 4%, a związany z chorobą zgon dotyczy 1,5% chorych. Wysokie ryzyko nawrotu dotyczy głównie cSCC z lokalizacją w obrębie głowy i szyi. Natomiast chorzy ze zmianami wysokiego ryzyka związanymi z miejscowo zaawansowanym (5% wszystkich przypadków cSCC skóry) lub przerzutowym cSCC (10–50% wszystkich przypadków cSCC skóry) charakteryzują się wysokim odsetkiem wznowy miejscowej (47,2%), przerzutów regionalnych i odległych (47,3%) oraz śmiertelności (70%).

Z cSCC, podobnie jak z podstawowym proliferacyjnym rogowaceniem słonecznym, związana jest nawracająca mutacja somatyczna w genie kinetochorowym *KNSTRN*.

Do czynników ryzyka cSCC należą: populacje rasy kaukaskiej, typ skóry I i II według klasyfikacji Fitzpatriska, długotrwała ekspozycja na promieniowanie UV oraz supresja immunologiczna. Zmiany kliniczne lokalizują się często w okolicach narażonych na nasłonecznienie, takich jak twarz, szyja i grzbiety dłoni; w okolicy głowy i szyi występuje ponad 50% nowo zdiagnozowanych zmian cSCC.

Diagnostyka i prognozowanie cSCC opiera się głównie na ugruntowanych kryteriach klinicznych, histopatologicznych i radiologicznych. Złotym standardem diagnostyczno-prognostycznym jest immunohistochemia z wykorzystaniem złożonych biomarkerów molekularnych, w tym macierzy mikroRNA (Tabela 12.2). Wyniki badań immunohistochemicznych są również przydatne w diagnostyce różnicowej pomiędzy cSCC, BCC, czerniakiem oraz rakiem z komórek Merkla. Badania te pozostają jednak w diagnostycznej sferze perspektywicznych wartości uzupełniających.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (*oral cavity squamous cell carcinoma* – OSCC), w tym wykazujący skłonność do występowania endemicznego rak policzka, jest postacią stanowiącą około 50% wszystkich przypadków raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (*head and neck squamous cell carcinoma* – HNSCC), który obejmuje – poza OSCC – gruczoł ślinowy, krtań, język, część ustną gardła, zatoki szczękowe oraz nosogardło.

OSCC jest nowotworem złośliwym, stanowiącym 90% wszystkich raków jamy ustnej. Do czynników karcynogennych są zaliczanie czynniki genetyczne oraz nabyte, takie

Tabela 12.2. Diagnostyka raka płaskonabłonkowego skóry (cSCC)

Ugruntowane kryteria diagnostyczne cSCC	Badania uzupełniające z dziedziny biologii molekularnej – oparte na		Rezultat
	tkance nowotworowej	biopsji płynnej	
badanie kliniczne			diagnostyka kliniczna wraz z wytycznymi terapeutycznymi
badanie histopatologiczne			
obrazowanie radiologiczne			
	profilowanie ekspresji genów		precyzyjna diagnostyka prospektywna wraz z indywidualnymi wytycznymi terapeutycznymi
	profilowanie genetyczne nowotworu		
	ekspresja cząsteczki immunoinhibicyjnej PD-L1		
	komórki odpornościowe naciekające i otaczające nowotwór		
		proteomiczne profilowanie osocza	
		krążące mikroRNA (miRNA)	
		krążące DNA guza (ctDNA)	
		krążące komórki nowotworowe (CTCs)	

jak nikotynizm, alkoholizm lub żucie betelu, a także zmiany w profilach mikrobioty jamy ustnej, natomiast do stanów przedrakowych – leukoplakia. Przeżycie chorych zależy od wielu czynników, w tym wieku, płci, czasu od rozpoznania, klasyfikacji guza oraz jego zaawansowania, a także przerzutów. U chorych z guzami w I stopniu zaawansowania przeżywalność powyżej 3 lat wynosi około 70%, natomiast z guzami w III/IV stopniach zawansowania – 60%. W prognozowaniu rokowania SCC ważną rolę odgrywa zaawansowanie przedoperacyjne raka oraz ogólny stan przedoperacyjny chorych, na który może wpływać wynikający z przewlekłego działania czynników ryzyka stan zapalny lub reakcja gospodarza na progresję nowotworu.

Białko C-reaktywne

Reakcja ostrej fazy charakteryzuje się wzrostem (> 25%) rozmaitych białek surowicy w odpowiedzi na zapalenie, uszkodzenie tkanek lub nowotwory. Reakcja jest mediowana przez cytokiny z rodziny interleukin (IL) 6, mediatory podrodziny IL1 (IL1α/β), antagonistę receptora IL1 (IL1RA) oraz czynnik martwicy nowotworu alfa (TNFα). Z kolei z rokowaniem w niektórych

nowotworach złośliwych są związane markery zapalne, w tym CRP, leukocytoza i trombocytoza.

Do istotnych czynników prognostycznych ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej zalicza się przedoperacyjne stężenie w surowicy CRP, interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworu (TNF); spośród wymienionych CRP jest prognostycznym czynnikiem niezależnym, wskazującym na zaawansowanie nowotworu, szczególnie raka błony śluzowej policzka, a także nacieków kości, przerzutów do węzłów chłonnych, pozatorebkowego rozrostu węzłów chłonnych oraz przeżycie chorych. Może być również markerem prognostycznym u osób z leukoplakią w obrębie jamy ustnej. Wzrost guza oraz jego inwazja skutkują stanem zapalnym, wywołanym poprzez martwicę, niedotlenieni guza oraz/lub miejscowe uszkodzenie tkanki. Związane z nowotworem komórki zapalne wraz z komórkami nowotworowymi są związane z produkowanymi w komórkach nabłonka jamy ustnej rakotwórczymi cytokinami zapalnymi, takimi jak czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukiny (IL) 1 i 6 oraz czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Powstały przewlekły stan zapalny indukuje angiogenezę oraz uszkodzenie DNA, a także inwazję, wzrost i przerzuty guza. W odpowiedzi na wymienione mediatory następuje wzrost stężenia CRP, co pogarsza stan zapalny i przyspiesza progresję OSCC. Wysokość stężenia CRP jest zatem użytecznym parametrem prognostycznym, określającym również zasięg guza.

W przewidywaniu przeżycia chorych z OSCC stosowana jest również ocena nowego markera prognostycznego opartego na zapaleniu, jakim jest wartość stosunku CRP do albuminy (CRP/alb), zwłaszcza u chorych, którzy z powodu związanego z OSCC niedożywienia wykazują obniżone stężenie albumin; stosunek CRP/alb szczególnie dobrze koreluje ze zmodyfikowaną punktacją wczesnego ostrzegania (MEWS), która wiąże się z gorszym rokowaniem. Podobną wartość prognostyczną wykazuje także przedoperacyjny stosunek CRP do limfocytów (*CRP – lymphocyte ratio* – CLR).

Białko C-reaktywne uczestniczy w rozwoju wielu typów OSCC, w tym raka płaskonabłonkowego języka (*tongue squamous cell carcinoma* – TSCC), w którym jest niezależnym markerem prognostycznym. CRP promuje chemiooporność wymienionego nowotworu w drodze hamowania aktywacji kaspazy-3/9 poprzez szlak FcγRI/AKT/mTOR, co wskazuje, że w wymienionym nowotworze CRP może stanowić cel terapeutyczny.

W momencie rozpoznania OSCC stężenie CRP wykazuje ścisły związek z podwyższonym antygenem raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antygen* – SCC-Ag) oraz ze stosunkiem neutrofili do limfocytów (*neutrophil to lymphocyte ratio* – NLRa) w krwi obwodowej. SCC-Ag – poza stężeniem CRP i gęstością węzłów chłonnych – jest bezpośrednio związany z pierwotną zmianą guza i jego przerzutami do węzłów chłonnych, co wskazuje na stan zaawansowania choroby nowotworowej. Z kolei podwyższony NLR może być spowodowany wzrostem nowotworu oraz zależną od tego wzrostu odpowiedzią immunologiczną gospodarza. Krążące neutrofile wydzielają wiele cytokin, w tym interleukinę 8, czynnik wzrostu fibroblastów CXCL8, elastazę, płytkopochodny czynnik wzrostu (PGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) oraz krążące metaloproteinazy macierzy. Wymienione cytokiny ułatwiają przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej, migrację komórek śródbłonka oraz inwazję komórek nowotworowych. Ponadto

uwolnione cytokiny, w tym IL- 6, stymulują dodatkową produkcję CRP w wątrobie.

Jednoczesne przedoperacyjne podwyższenie stężeń SCC-Ag, fragmentu cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) i CRP w surowicy koreluje z gorszymi wskaźnikami przeżycia chorych z OSCC, z kolei podwyższone stężenia SCC-AG i CRP są prognostycznymi markerami w OSCC nawrotowym.

Poza powyższym seryjne oznaczanie stężenia CRP są użytecznym wskaźnikiem powikłań infekcyjnych w chirurgii onkologicznej jamy ustnej z pierwotną rekonstrukcją.

Pentraksyna 3

Długa pentraksyna 3 (PTX3), określana również jako TGF14, jest wyrażana w różnych tkankach ludzkich jako cząsteczka transbłonowa. Jest ona produkowana przez różne typy komórek, w tym komórki odpornościowe – w odpowiedzi na zapalne cytokiny, takie jak interleukina 1β (Il-1β) oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF-α), a także w odpowiedzi na wybrane wzorce molekularne związane z patogenami. W następstwie PTX3 może uczestniczyć w procesach na skrzyżowaniu szlaków wzrostu odporności wrodzonej – jako cząsteczka rozpoznająca wzorce – zależnego od dopełniacza stanu zapalnego w raku, stymulacji i koordynacji naprawy kanek oraz rozwoju raka; PTX3 uczestniczy w ucieczce immunologicznej w komórkach nowotworowych.

Na karcynogenezę jamy ustnej wywierają wpływ polimorfizmy genu *PTX3* oraz czynniki środowiskowe. Gen *PTX3* znajduje się na chromosomie 3 i zawiera trzy eksony oraz dwa introny. W rozwoju raka jamy ustnej – szczególnie u mężczyzn, palaczy tytoniu – odgrywa rolę jednonukleotydowy wariant genu *PTX3* (rs3816527); wariant ten jest skorelowany z rozwojem raka jamy ustnej w późnym stadium, a także ze zwiększoną częstością przerzutów do węzłów chłonnych.

Przyczynowymi czynnikami genetycznymi, które – poprzez wpływ na ekspresję i strukturę białek – mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworu są warianty jednonukleotydowe (*single-nucleotide variations* – SNVs).

Poza powyższym dochodzi do aktywacji odpowiedzi transkrypcyjnych genu *PTX3* w indukowanym receptorze naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w czym pośredniczy białko aktywujące 1 (*activator protein 1* – AP 1) zależne od szlaku kinazy 3-fosfoinozytolu (PI3K), serynowo-treoninowej kinazy białkowej (Akt) i jądrowego czynnika kappa (NF-κB) – PI3K/Akt/ NF-κB). Z kolei autokrynna produkcja pentraksyny 3 indukowanej przez EGFR aktywuje kaskady zapalne i przerzuty nowotworu.

CZERNIAK

Czerniak skóry (*cutaneous melanoma* – CM) jest agresywną formą raka skóry wywodzącą się z melanocytów. Jest to jeden z najbardziej agresywnych nowotworów stanowiących rosnący problem zdrowotny. Do jego cech należą duża plastyczność, skłonność do przerzutów oraz oporność na leczenie. Nowotwór charakteryzują fenotypowo zróżnicowane subpopulacje

komórek nowotworowych cechujących się różnorodnymi profilami molekularnymi, co określa wysokie skutki inwazyjne guza. W rozwoju czerniaka odgrywają znaczącą rolę czynniki genetyczne, a także ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV).

Około 10% przypadków czerniaka występuje rodzinnie. Podatność na czerniaka warunkuje głównie gen *CDKN2A*, znany również jako zależny od cyklin inhibitor kinazy 2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*). Gen występuje na chromosomie 9, w paśmie p21.3 i zawiera 8 eksonów. Poza tym w procesy podatności na czerniaka zaangażowane są również geny: 1) *BAP1* – kodujący białko1 związane z rakiem piersi (*breast cancer 1 (BRCA1) associated protein 1*); 2) *CDK4* – kodujący enzym kinazę zależną od cykliny 4 (*cyclin-dependent kinase 4*), znaną również jako kinaza białkowa podziału komórki 4, a także geny zaangażowane w utrzymywanie telomerów, takie jak: 1) *TERT* – kodujący odwrotną transkryptazę telomerazy (*telomerase reverse transcriptase*); 2) *POT1* – kodujący białko 1 ochrony telomerów (*protection of telomeres 1*); 3) *TERF2P* – kodujący białko 1 oddziałujące z czynnikiem 2 wiążącym powtórzenia telomerowe (*telomeric repeat-binding factor 2-interacting protein 1*), znane również jako białko aktywujące represor 1 (*represor activator protein 1* – Rap1); 4) gen *ACD* – kodujący homolog białkowy dysplazji kory nadnerczy (*adrenocortical dysplasia protein homolog*). Poza wymienionymi umiarkowanie zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka wiąże się z wariantami receptora melanokortyny 1 (*melanocortin 1 receptor* – MC1R) oraz czynnika transkrypcyjnego związanego z mikroftalmią (*microphthalmia-associated transcription factor* – MITF).

UV stanowi główną modyfikowalną środowiskową przyczynę czerniaka, zgodnie z następującymi mechanizmami:

- UV jest pochłaniane przez kwasy nukleinowe, białka, porfiryny, flawiny oraz melaninę;
- UV uruchamia procesy biologiczne w komórkach skóry;
- we wczesnym okresie życia ekspozycja na UV oddziałuje na komórki macierzyste melanocytów;
- skumulowana nadmierna ekspozycja na UV wywołuje prokarcynogenne mutacje genów ułatwiających powstanie i rozwój czerniaka;
- promieniowanie UV wywołuje przewlekły stan zapalny skóry, który promuje karcynogenezę;
- przewlekła ekspozycja na UV wzmaga immunosupresję.

W populacji Stanów Zjednoczonych czerniaki stanowią jedynie 4% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów skóry, natomiast są odpowiedzialne za większość zgonów. Według danych szacunkowych za rok 2020 w skali świata odnotowano 325 tys. nowych przypadków czerniaka (174 tys. mężczyźni i 151 tys. kobiety) oraz 57 tys. zgonów (32 tys. mężczyźni i 25 tys. kobiety). Najwyższe wskaźniki zapadalności (42 na 100 000 osobolat) obserwowano w Australii/Nowej Zelandii, a następnie kolejno w Europie Zachodniej(19/100 000), Ameryce Północnej (18/100 000), Europie Północnej (17/100 000) oraz poniżej 1 na 100 000 osobolat w większości krajów afrykańskich i azjatyckich. Szacuje się dalej, że przy utrzymującym się trendzie wzrostowym w roku 2040 liczba nowych przypadków czerniaka wzrośnie do 510 tys. a liczba zgonów – do 96 tys.

Zatem czerniak pozostaje wyzwaniem dla zdrowia publicznego na całym świecie, szczególnie w Australii i Nowej Zelandii oraz w populacjach o jasnej karnacji pochodzenia europejskiego.

Czerniaki zdiagnozowane późno wykazują silną skłonność do przerzutów, natomiast ryzyko śmiertelności z powodu czerniaków diagnozowanych wcześnie jest niskie. Klasyczna diagnostyka opiera się na ocenie zmiennych klinicznych oraz histopatologicznych, zwłaszcza dotyczących głębokości naciekania skóry (klasyfikacja według Breslowa – jako główny czynnik prognostyczny czerniaka), a także obecności owrzodzenia i stanu węzłów chłonnych.

W celu usprawnienia wczesnego rozpoznania oraz zdefiniowania podgrup wysokiego ryzyka i ustalenia terapii spersonalizowanych stosowano dodatkowe biomarkery prognostyczne czerniaka. Istotną rolę odgrywają także białko C-reaktywne oraz pentraksyna 3.

Białko C-reaktywne

Stężenia białka C-reaktywnego w surowicy ulegają znacznemu podwyższeniu w odpowiedzi na ostre stany zapalne i mniej znacznemu w zapaleniach przewlekłych. Na powierzchni martwych lub umierających komórek oraz bakterii eukariotycznych CRP wiąże się z lizofosfatydylocholiną, co skutkuje aktywacją dopełniacza poprzez C1q.

Białko C-reaktywne w surowicy jest niezależnym markerem rokowniczym u chorych na czerniaka. Wysokie stężenia CRP indukują środowisko immunosupresyjne u chorych z czerniakiem i, podobnie jak wysokie stężenia surowiczego składnika amyloidu P (SAP) oraz surowiczego amyloidu A, wiążą się z podwyższonym ryzykiem raka. Ponadto w wielu zaawansowanych nowotworach złośliwych, w tym w czerniaku, wysokie stężenia białka C-reaktywnego wiążą się ze złymi wynikami klinicznymi. U chorych z czerniakiem wysokie stężenia CRP są silnie związane z parametrami klasyfikacji według Breslowa: głębokością naciekania skóry, obecnością pierwotnego owrzodzenia oraz stadium choroby.

U chorych z czerniakiem wysokie stężenia CRP wpływają na fenotyp i funkcję efektorową komórek T oraz komórek dendrytycznych (DC). Komórki T wyrażają receptory C3a i C5a, które oddziałują ze szlakiem IL-10 po związaniu liganda. W następstwie dochodzi do tłumienia specyficznych dla nowotworu komórek T CD8+. Ponadto wiązanie receptora C3a hamuje aktywność neutrofili oraz limfocytów T-pomocniczych CD4+. Z kolei C1q wykazuje działanie inhibitora immunologicznego bez pobudzania aktywacji dopełniacza. Wymienione mechanizmy mogą przyczyniać się do tłumienia adaptacyjnej odporności przeciwnowotworowej. Wysokie stężenia CRP, indukując środowisko immunosupresyjne, wzmacniają blokadę CRP w strategii wzmacniającej immunologiczne punkty kontrolne w nowotworze.

Analiza sekwencji RNA wskazuje, że CRP podwyższa ekspresję genu *IL-1β* – który pełni funkcję stymulatora CRP przez hepatocyty – oraz poziomy genów *CCL1* i *CCL22*, które mogą przyciągać do mikrośrodowiska nowotworu limfocyty T, a także hamuje różnicowanie osteoklastów – poprzez szlak związany z prezentacją antygenu limfocytom T CD8+. Wymienione mechanizmy wskazują na promowany przez CRP stan ogólnoustrojowej supresji immunologicznej u chorych z rakiem, co wiąże się ze słabymi wynikami klinicznymi terapii środkami blokującymi punkty kontrolne w czerniaku.

W przewidywaniu rozwoju i przebiegu czerniaka białko C-reaktywne może stać się niezależnym markerem prognostycznym lub w interpretacji łącznej z innymi, poniższymi wskaźnikami.

- Wskaźnik masy ciała (BMI) oraz stosunek CRP do albuminy (CAR) są niezależnymi i istotnymi wskaźnikami przeżycia bez progresji oraz całkowitego przeżycia chorych z czerniakiem; niskie wartości BMI i wysokie CAR mogą służyć do przewidywania wczesnej postępującej choroby (*early progressive disease*) u chorych z czerniakiem nieoperacyjnym.
- Podwyższone stężenie CRP u chorych z czerniakiem jest silnie związane z niskim poziomem witaminy D, co wiąże się z gorszym rokowaniem. Jednak związek niskiego poziomu witaminy D u chorych z gorszym ogólnym rokowaniem, gorszym przeżyciem swoistym dla czerniaka (*melanoma-speific survival* – MSS) oraz gorszym przeżyciem wolnym od choroby (*disease-free survival* – DFS) jest niezależny od związku poziomu witaminy D ze stężeniem CRP.

  Niedobór witaminy D jest powiązany z rykiem niektórych chorób, takich jak cukrzyca, choroby układu krążenia oraz nowotwory, w tym czerniak; w przypadku czerniaka witamina D wykazuje właściwości przeciwzapalne, antyproliferacyjne, hamujące wzrost guza i jego inwazyjność, a także promuje naprawę DNA komórek nowotworu.
- CRP wykazuje związki z parametrami objętościowymi guza u chorych na czerniaka; badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (18F-FDG-PET/CT) wykazują silną zależność między stężeniem CRP w surowicy a metaboliczną objętością guza (*metabolic tumor volume* – MTV), ale umiarkowaną lub słabą zależność między stężeniem CRP a całkowitą glikolizą uszkodzeń (*total lesion glycolysis* – TLG) oraz CRP a standaryzowaną wartością wychwytu radiofarmaceutyku (*standarized uptake value* – SUV). Powyższe parametry wolumetryczne guza mogą służyć za prognostyczne biomarkery obrazowania u chorych z zaawansowanym czerniakiem, za powiązanie z serologicznymi markerami nowotworowymi, a także z markerami związanymi z nowotworowym stanem zapalnym.
- Z gorszym rokowaniem co do całkowitego przeżycia u chorych z czerniakiem korelują poziomy czterech markerów, takich jak: receptor II czynnika martwicy nowotworu alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha Receptor II* – TNFα-RII), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF-α), inhibitor tkankowy metaloproteinaz 1 (TIMP-1) oraz białko C-reaktywne; wynik uzyskiwany z kombinacji liniowej wartości liczbowych wymienionych markerów ma istotną wartość prognostyczną dla chorych z czerniakiem wysokiego ryzyka.
- Stężenia CRP łącznie z SAA mogą być stosowane jako prognostyczne biomarkery serologiczne wyników leczenia u chorych z wczesnym stadium czerniaka, a także w różnicowaniu chorych wysokiego i niskiego ryzyka.
- Podwyższone początkowe, przedoperacyjne stężenia CRP, łącznie z podwyższonym stosunkiem neutrofili do limfocytów

(N/L) oraz płytek krwi do limfocytów (PLR), a także z obniżonym stosunkiem limfocytów do monocytów (LMR), wiążą się ze zmniejszonym wskaźnikiem przeżycia całkowitego u chorych z czerniakiem z przerzutami do mózgu.

- Występujące przed leczeniem niskie wartości stężenia CRP w surowicy oraz wartości stosunku neutrofili do limfocytów (N/L), jako wskaźników stanu zapalnego, a także niski poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) są niezależnymi prognostycznymi markerami przedłużonego przeżycia całkowitego u chorych z nieoperacyjnymi przerzutami czerniaka do wątroby, leczonych paliatywnie przeztętniczą chemioperfuzją wątrobową.
- Czynnikami prognostycznymi o wyższym poziomie są IL-6, CRP oraz stosunek neutrofili do limfocytów (N/L); są to czynniki związane z krótszym całkowitym przeżyciem u chorych na czerniaka z przerzutami poddawanych terapii za pomocą inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) w leczeniu uzupełniającym lub w leczeniu chemioterapią.

IL-6, jako cytokina zaangażowana w regulację immunologiczną, indukuje syntezę białek ostrej fazy w wątrobie, odgrywa rolę w utrzymaniu hepatocytów, a także hematopoetycznych komórek progeniturowych, łożyska, układu endokrynnego, nerwowego i sercowo-naczyniowego oraz elementów szkieletu. IL-6 może być także wydzielana z naciekających komórek szpikowych, w tym związanych z nowotworem makrofagów, komórek dendrytycznych (DC), a także komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (*myeloid-derived suppressor cells* – MDSC). Kolejnym miejscem wydzielania il-6 jest związany z nowotworem zrąb, do którego są zaliczane związane z nowotworem fibroblasty, śródbłonek lub starzejące się komórki. Warunkiem sygnalizacji IL-6 jest jej związek z glikoproteiną transbłonową, która jest składnikiem podjednostki kilku receptorów cytokin, w tym podjednostki beta receptora interleukiny IL-6 (IL-6R beta; gp130, IL-6Rß), występującego w hepatocytach, komórkach nabłonkowych oraz leukocytach.

Podwyższone stężenie IL-6 występują w różnych postaciach raka, w tym w czerniaku, w którym uczestniczy w trzech głównych szlakach sygnałowych: 1) kinazy aktywowanej przez kinazy janusowe 1/2, należące do rodziny niereceptorowych kinaz tyrozynowych uczestniczących w wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału w szlaku JAK-STAT; 2) homologu oncogenu wirusowego mięsaka szczura (RAS)/kinaza białkowa aktywowana mitogenem (MAPK); 3) kinazy fosfoinozytydowej-3 (PI3K)/grasiczaka AKR. Udział w wymienionych szlakach odgrywa rolę w ekspansji i przeżyciu komórek nowotworowych, neoangiogenezie i w stanie zapalnym, co przyczynia się do promocji nowotworu.

CRP, jako reagent ostrej fazy, wraz z przewlekłym stanem zapalnym jest związany ze skróconą przeżywalnością w wielu postaciach raka. Wysokie stężenia CRP, amyloidu A i P, a także składników dopełniacza w surowicy wiążą się ze słabymi wynikami terapeutycznymi u chorych z czerniakiem leczonych przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na punkty odpowiedzi immunologicznej, takimi jak anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab).

Z kolei stosunek neutrofili do limfocytów (N/L), jako parametr wskazujący na zapalenie ogólnoustrojowe, jest znaczącym negatywnym czynnikiem rokowniczym u chorych z różnymi nowotworami, bez związku z leczeniem.

Wymienione markery, w zależności od rozległości kaskady zapalnej kierowanej przez komórki zapalne i cytokiny, narastają w tempie zróżnicowanym w zależności od ciężkości choroby.

- U chorych z czerniakiem leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu uzupełniającym CRP może być biomarkerem we wczesnej diagnostyce zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (*immune-related adverse events* – irAE).

Pentraksyna 3

Czerniak skóry należy do najbardziej agresywnych nowotworów charakteryzujących się dużą plastycznością, lekoopornością oraz skłonnością do przerzutów. Wewnętrzne zdolności inwazyjne czerniaków zależne są jednak od fenotypowo zróżnicowanych subpopulacji komórek nowotworowych o heterogenicznych profilach molekularnych. W procesie progresji czerniaka złośliwe melanocyty ulegają przeprogramowaniu w komórki zbliżone do mezenchymalnych, co powstaje w procesie transkrypcji nabłonkowo-mezenchymalnej, znanej również jako przejście nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT); w następstwie EMT spolaryzowane komórki nabłonkowe tracą swoje właściwości adhezyjne i nabywają fenotypy komórek mezenchymalnych. Wymienione zjawisko zachodzi zarówno w procesach fizjologicznych – na etapach embriogenezy, rozwoju narządów oraz regeneracji tkanek – jak i patologicznych, związanych z nabyciem fenotypu o nowotworowych cechach inwazyjnych oraz prometastatycznych. EMT w rozwoju nowotworów skutkuje zwiększeniem mobilności komórki oraz zwiększeniem jej zdolności do migracji.

Kluczową rolę w czerniaku, prowadzącą do autokrynnej/parakrynnej indukcji proliferacji komórek nowotworowych, a także stymulacji angiogenezy, odgrywa proangiogenny czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF2) / receptor FGF (FGFR). Z FGF2, a także z innymi członkami rodziny FGF, oddziałuje PTX3, co hamuje zależną od FGF neowaskularyzację i wzrost guza. W efekcie PTX3 hamuje EMT kierowany przez FGF/FGFR w komórkach czerniaka, co przemawia za jej udziałem w procesach supresji wobec komórek czerniaka, hamując ich potencjał rakotwórczy i przerzutowy.

Zasadniczą drogę rozprzestrzeniania się czerniaka stanowi układ limfatyczny. Limfangiogenezę nowotworu wzmagają głównie członkowie rodziny czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-C) oraz (VEGF-A). W przełączaniu limfangiogennym może jednak również odgrywać rolę FGF2 – poprzez wyzwalanie aktywacji komórek śródbłonka limfatycznego (*lymphatic endothelial cells* – LECs) we współpracy z VEGF. W czerniakach zależnych od FGF funkcję onkosupresyjną pełni także rozpuszczalny receptor rozpoznawania wzorca PTX3, działający jako naturalna pułapka FGF.

Jednakże PTX3 wydzielana przez komórki rakowe w przebiegu inwazyjnego czerniaka, jako zapalna proteina ostrej fazy sprzyja w części promowaniu inwazji nowotworu. Podwyższone wytwarzanie PTX3 występuje w populacji komórek inwazyjnych z niskimi wartościami czynnika transkrypcyjnego związanego z mikroftalmią (MITF) – MITFlow. Wysokie stężenia PTX3 występują w krwi oraz tkankach chorych z czerniakiem przerzutowym, a także w komórkach czerniaka wykazujących mezenchymalny inwazyjny fenotyp MITFlow

opornych na inhibitory BRAF, wywołujące szybką odpowiedź przeciwnowotworową u większości chorych z czerniakiem z mutacją BRAF(V600). Autokrynna synteza PTX3 przez komórki czerniaka uruchamia szlak inhibitora kinazy NF-kappaB (IKK)/jądrowy czynnik transkrypcyjny NFκB (IKK/NFκB). NFκB jako kompleks białkowy aktywowany przez IKK uczestniczy w regulacji wielu procesów fizjologicznych, takich jak wrodzona i adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, śmierć komórki i stan zapalny – poprzez udział w odpowiedzi komórki na cytokiny, wolne rodniki, antygeny, stres i ultrafiolet. Zaburzenia regulacji NFκB lub IKK przyczyniają się do rozwoju wielu chorób, w tym raka. Szlak sygnałowy IKK/ NFκB promuje migrację, inwazję oraz ekspresję przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) czynnika TWIST1. EMT stanowi kluczowy mechanizm w procesach embriogenezy (morfogenezy), regeneracji, odpowiedzi immunologicznej, tworzeniu zwłóknień i przerzutowaniu nowotworów. Z kolei TWIST1 jest czynnikiem transkrypcyjnym wchodzącym w skład rodziny białek helisa-pętla-helisa (*basic Helix-Loop-Helix*) i stanowiącym jeden z kluczowych czynników transformacji nabłonkowo – mezenchymalnej w nowotworach.

Uważa się, że PTX3 pochodząca z komórek guza stanowi potencjalny biomarker oraz cel terapeutyczny w postaciach czerniaka inwazyjnego i/lub MITFlow opornego na leczenie. Natomiast w populacji komórek czerniaka zróżnicowanego o wysokich wartościach czynnika transkrypcyjnego (MITFhigh) stężenie PTX3 nie jest podwyższone. MITF o wartościach obniżonych do minimum zwiększa ekspresję PTX3 w komórkach o wysokiej proliferacji i słabo inwazyjnych. PTX3 pochodząca z nowotworu przyczynia się do inwazji komórek czerniaka poprzez szlaki związane ze stanem zapalnym, w tym szlak zależny od TRL4.

Piśmiennictwo

Nieczerniakowe raki skóry

1. Claveau J., Archambault J., Ernst D.S., Giacomantonio C., Limacher J.J., Murray C. i wsp.: *Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. Curr Oncol. 2020, 27(4): e399-e407.
2. Kashyap M.P., Sinha R., Mukhtar M.S., Athar M.: *Epigenetic regulation in the pathogenesis of non-melanoma skin cancer*. Semin Cancer Biol. 2022, 83, 36–56.
3. Stern R.S.: *Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model*. Arch Dermatol. 2010, 146(3), 279–281.

Rak podstawnokomórkowy

1. Allin K.H., Nordestgaard B.G.: *Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer*. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011, 48(4), 155–170.
2. Cocos R., Schipor S., Nicolae I., Thomescu C., Raicu F. i wsp.: *Role of COX-2 activity and CRP levels in patients with non-melanoma skin cancer. – 765G>C PTGS2 polymorphism and NMSC risk*. Arch Dermatol Res. 2012, 304(5), 335–342.
3. Fania L., Didona D., Morese R., Campana I., Coco V., Di Pietro F.R. i wsp.: *Basal cell carcinoma: from pathophysiology to*

novel therapeutic approaches. Biomedicines. 2020, 23(8), 449.
4. Malinga N.Z., Siwele S.C., Steel H.C., Kwofie L.L.I., Meyer P.W.A., Smit T. i wsp.: *Systemic levels of the soluble co-inhibitory immune checkpoints, CTLA-4, LAG-3, PD-1/PD-L1 and TIM-3 are markedly increased in basal cell carcinoma*. Transl Oncol. 2022, 19, 101384. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101384.
5. Puig S., Berrocal A.: *Management of high--risk and advanced basal cell carcinoma*. Clin Transl Oncol. 2015, 17(7), 497–503.
6. Seidl-Philipp M., Frischhut N., Höllweger N., Schmuth M., Nguyen V.A.: *Known and new facts on basal cell carcinoma*. Dtsch Dermatol Ges. 2021, 19(7), 1021–1041.
7. Statkiewicz M., Małecki M.: *Rola szlaku sygnałowego sonic hedgehog w nowotworzeniu: macierzyste komórki nowotworowe, oporność wielolekowa, angiogeneza*. Postępy Biologii Komórki. 2012, 39(3), 531–533.
8. Tu L., Guan R., Yang H., Zhou Y., Hong W., Ma L. i wsp.: *Assessment of the expressionof the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and Lag-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival*. Int J Cancer. 2020, 147(2), 423–439.
9. Verkouteren J.A.C., Ramdas K.H.R., Walkkee M., Nijsten T.: *Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review*. Br J Dermatol. 2017, 177(2), 359–372.
10. Yang Y., Wu R., Sargsyan D., Yin R., Kuo H.C., Yang I. i wsp.: *UVB drives different stages of epigenome alterations during progression of skin cancer*. Cancer Lett. 2019, 449, 20–30.
11. Zhang Y., Zheng J.: *Functions of immune checkpoint molecules beyond immune evasion*. Adv Exp Med Biol. 2020, 1248, 201–226.

Rak płaskonabłonkowy skóry

1. Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E., Lazaridou E., Ioannides D.: *Epidemiological trends in skin cancer*. Dermatol Pract Concept. 2017, 7(2), 1–6.
2. Arron S.T., Wysong A., Hall M.A., Bailey C.N., Covington K.R., Kurley S.J. i wsp.: *Gene expression profiling for metastatic risk in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma*. Laryngoscope Investing Otolaryngol. 2022, 7(1), 135–144.
3. Azimi A., Kaufman K.L., Ali M., Arthur J., Kossard S., Fernandez-Penas P.: *Differential proteomic analysis of actinic keratosis, Bowen's disease and cutaneous squamous cell carcinoma by label-free LC-MS/MS*. J Dermatol Sci. 2018, 91(1), 69–78.
4. Azimi A., Kaufman K.L., Kim J., Ali M., Mann G.J., Fernandez-Penas P.: *Proteoics: An emerging approach for the diagnosis and classification of cutaneous squamous cell carcinoma and its presursors*. J Dermatol Sci. 2020, 99(1), 9–16.
5. Balci S., Ayaz L., Gorur A., Yildirim Yaroglu H., Akbayir S., Dogruer Unal N. i wsp.: *microRNA profiling for early detection of nonmelanoma skin cancer*. Clin Exp Dermatol. 2016, 41(4), 346–351.
6. Burton K.A., Ashack K.A., Khachemoune A.: *Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease*. Am J Clin Dermatol. 2016, 17(5), 491–508.

7. Chabrillac E., Lusque A., Cavallier Z., Lopez R., Filleron T., Sarini J. i wsp.: *Cutaneous squamous cell carcinoma tumour size is associated with sentinel lymph node metastasis in a cohort of 69 patients*. Acta Derm Venereol. 2019, 99(13), 1241–1245.
8. Claveau J., Archambault J., Ernst D.S., Giacomantonio C., Limacher J.J., Murray C. i wsp.: *Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. Curr Oncol. 2020, 27(4): e399-e407.
9. Didona D., Paolino G., Bottoni U., Cantisani C.: *Non melanoma skin cancer pathogenesis overview*. Biomedicines. 2018, 6(1), 6. doi: 10.3390/biomedicines6010006.
10. Geidel G., Heidrich I., Kött J., Schneider S.W., Pantel L., Gebhardt C.: *Emerging precision diagnostics in advanced cutaneous aquamous cell carcinoma*. NPJ Precis Oncol. 2022, 6(1), 17. doi: 10.1038/s41698-022-00261-z.
11. Giuffrida R., Conforti C., Schmid K., Deinlein T., Zalaudek I.: *Rate of growyh-a nowel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature*. Dermatol Ther. 2020, 33(1): e13156.
12. Karia P.S., Morgan F.C., Califano J.A., Schmults C.D.: *Comparison of tumor classification for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual*. JAMA Dermatol. 2018, 154(2), 175–181.
13. Lee D.Y., Kim B.R., Yang S., Kim M., Yoon T.Y., Youn S.W.: *Histopathological predictor of the progression from actinic keratosis to squamous cell carcinoma: quantitative computer-aided image analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021, 35(1), 116–122.
14. Petersen E.T., Ahmed S.R., Chen L., Silapunt S., Migden M.R.: *Review of systemic agents in the treatment of advances cutaneous squamous cell carcinoma*. Future Oncol. 2019, 15(27), 3171–3184.
15. Ramezani M., Mohamadzaheri E., Khazaei S., Najafi F., Vaisi-Raygani A., Rahbar M. i wsp.: *Comparison of EMA, CEA, CD10 and Bcl-2 biomarkers by immunohistochemistry in aquamous cell carcinoma and basal cell arcinoma of the skin*. Asian Pac J Cancer Prev. 2016, 17(3), 1379–1383.
16. Salehi A., Wang L., Coates P.J., Spaak L.N., Gu X., Sgaramella N. i wsp.: *Reiterative modling of combined transcriptomic and proteomic features refines and improves the prediction of early recurrence in squamous cell carcinoma of head and neck*. Comput Biol Med. 2022, 149, 105991.
17. Schmitz L., Grinblat B., Novak B., Hoeh A.K., Händschke K., von Dobbeler C. i wsp.: *Somatic mutations in kinetochore gene KNSTRN are associated with basal proliferating actinic keratoses and cutaneous squamous cell carcinoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019, 33(8), 1535–1540.
18. Sun Y., Li A., Liu X., Wang Q., Bai Y., Liu Z. i wsp.: *A panel of biomarkers for skin squamous cell carcinoma: various functional entities and differential responses to resveratrol*. Int J Clin Exp Pathol. 2019, 12(4), 1363–1377.
19. Venables Z.C., Tokez S., Hollestein L.M., Mooyaart A.L., van den Bos R.R., Rous B. i wsp.: *Validation of four cutaneous*

squamous cell carcinoma stating systems using nationwide data. Br J Dermatol. 2022, 186(5), 835–842.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej

1. Aarstad H.H., Moe S.E.E., Bruserud Ø., Lybak S., Aarstad H.J., Tvedt T.H.A.: *The acute phase reaction and its prognostic impact in patients with head and neck squamous cell carcinoma: single biomarkers including C-reactive protein versus biomarker profiles*. Biomedicines. 2020, 8(10), 418. doi: 10.3390/biomedicines8100418.
2. Adel M., Tsao C.K., Wei F.C., Chien H.T., Lai C.H., Liao C.T. i wsp.: *Preoperative SCC antygen, CRP serum levels, and lymph node density in oral squamous cell carcinoma*. Medicine (Baltimore). 2016, 95(14): e3149.
3. Akashi M., Furudoi S., Hashikawa K., Sakakibara A., Hasegawa T., Shigeta T. i wsp.: *Prospective abnormal response of C-reactive protein as an indicator for infectious complications after oral oncologic surgery with primary reconstruction*. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015, 44(1), 13. doi: 10.1186/s40463-015-0066-6.
4. Allavena P., Germano G., Marchesi F., Mantovani A.: *Chemokines in cancer related inflammation*. Exp Cell Res. 2011, 317(5), 664–673.
5. Asegaonkar S.B., Asegaonkar B.N., Takalkar U.V., Advani S., Thorat A.P.: *C-reactive protein and breast cancer: new insights from old molecule*. Int J Breast Cancer. 2015, 145647. doi: 10.1155/2015/145647.
6. Balkwill F., Mantovani A.: *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet. 2001, 375(9255), 539–545.
7. Bonavita E., Gentile S., Rubino M., Maina V., Papait R., Kunderfanco P. i wsp.: *PTX3 is an extrinsic oncosuppressor regulating complement-dependent inflammation in cancer*. Cell. 2015, 160(4), 700–714.
8. Chang P.Y., Kuo Y.B., Wu T.L., Liao C.T., Sun Y.C., Yen T.C. i wsp.: *Association and prognostic value of serum inflammation markers in patients with leukoplakia and oral cavity cancer*. Clin Chem Lab Med. 2013, 51(6), 1291–1300.
9. Chaturvedi A.K., Caporaso N.E., Katki H.A., Wong H.L., Chatterjee N., Pine S.R. i wsp.: *C-reactive protein and risk of lung cancer*. J Clin Oncol. 2010, 28(16), 2719–2726.
10. Chang W.C., Wu S.L., Huang W.C., Hsu J.Y., Chan S.H., Wang J.M. i wsp.: *PTX3 gene activation in EGF-induced head and neck cancer cell metastasis*. Oncotarget. 2015, 6(10), 7741–7757.
11. Chen H.H., Chen I.H., Liao C.T., Wei F.C., Lee L.Y., Huang S.F.: *Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study*. Clin Otolaryngol. 2011, 36(2), 147–153.
12. Chen Y., Cong R., Ji C., Ruan W.: *The prognostic role of C-reactive protein in patients with head and neck sqyamous cell carcinoma: a meta-analysis*. Cancer Med. 2020, 9(24), 9541–9553.
13. Chen I.H., Liao C.T., Wang H.M., Huang J.J., Kang C.J., Huang S.F.: *Using SCC antigen and CRP levels as prognostic*

biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. PLoS One. 2014, 9(7): e103265.

14. Coussens L.M., Werb Z.: *Inflammation and cancer*. Nature. 2002, 420(6917), 860–867.
15. Daigo K., Mantovani A., Bottazzi B.: *The-yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity*. Immunol Lett. 2014, 161(1), 38–43.
16. De Larco J.E., Wuertz B.R.K., Furcht L.T.: *The potential role of neutrophil in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8*. Clin Vancer Res. 2004, 10(15), 4895–4900.
17. DE Paz D., Young C.K., Chien H.T., Tsao C.K., Fok C.C., Fan K.H. i wsp.: *Prognostic roles of SCC antigen, CRP and CYFRA 21-1 in oral cavity squamous cell carcinoma*. Anticancer Res. 2019, 39(4), 2025–2033.
18. Doni A., Garlanda C., Mantovani A.: *PTX3 orchestrates tissue repair*. Oncotarget. 2015, 6(31), 30435–30436.
19. Doni A., Musso T., Morone D., Bastone A., Zambelli V., Sironi M. i wsp.: *An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair*. J Exp Med. 2015, 212(6), 905–925.
20. Duś-Ilnicka I., Radwan-Oczko M., Gerber H., Hałoń A.: *Histopathological assessment of oral leukoplakia. Osteonectin as possible biomarker for further diagnostics*. Pol J Pathol. 2020, 71(2), 138–145.
21. Fairclough E., Cairns E., Hamilton J., Kelly C.: *Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patients outcome*. Clin Med (Lond). 2009, 9(1), 30–33.
22. Fang H.Y., Huang X.Y., Chien H.Z., Chang J.T.C., Liao C.T., Huang J.J. i wsp.: *Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma*. Laryngoscope. 2013, 123(11), 2690–2699.
23. Fang K.H., Lai C.H., Hsu C.M., Huang E., Tsai M.S., Chang G.H. i wsp.: *A retrospective study on the prognostic value of preoperative C-reactive protein to albumin ratio in patients with oral cavity squamous cell carcinoma*. PeerJ. 2020, 8: e9361.
24. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A.: *PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer*. Physiol Rev. 2018, 98(2), 623–639.
25. Graupp M., Schaffer K., Wolf A., Vasicek S., Weiland T., Pondorfer P. i wsp.: *C-reactive protein is an independent prognostic marker in patients with tongue carcinoma – a retrospective study*. Clin Otolaryngol. 2018, 43(4), 1050–1056.
26. Hashibe M., Brennan P., Chuang S.C., Boccia S., Castellsague X., Chen C. i wsp.: *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, 18(2), 541–550.
27. Huang S.F., Wei F.C., Liao C.T., Wang H.M., Lin C.W., Lo S. i wsp.: *Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma by preoperative CRP and SCC*

antigen levels. Ann Surg Oncol. 2012, 19(12), 3856–3864.

28. Il'yasova D., Colbert L.H., Harris T.B., Newman A.B., Bauer D.C., Satterfield S. i wsp.: *Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prv. 2005, 14(10), 2413–2418.
29. Jabłońska E., Piotrowski L., Grabowska Z.: *Serum levels of IL-1b, IL-6, TNF-α,sTNF-RI and CRP in patients with oral cavity cancer*. Pathol Oncol Res. 1997, 3(2), 126–129.
30. Jaillon S., Moalli F., Ragnarsdottir B., Bonavita E., Puthia M., Riva F. i wsp.: *The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection*. Immunity. 2014, 40(4), 621–632.
31. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. i wsp.: *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin. 2009, 59(4), 225–249.
32. Jeng J.H., Wang Y.J., Chiang B.L., Lee P.H., Chan C.P., Ho Y.S. i wsp.: *Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E2, interleukin-6 and TNF-alpha production of oral epithelial cells by area nut extract and arecoline*. Carcinogenesis. 2003, 24(8), 1301–1315.
33. Kabbani D., Bhaskaran A., Singer L.G., Bhimji A., Rotstein C., Keshavjee S. i wsp.: *Pentraxin 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipiens with invasive aspergillosis*. J Heart Lung Transplant. 2017, 36(9), 973–979.
34. Keinänen A., Uittamo J., Marinescu-Gava M., Kainulainen S., Snäll J.: *Preoperative C-reactive protein to albumin ratio and oral health in oral squamous cell carcinoma patients*. BMC Oral Health. 2021, 21(1), 132. doi: 10.1186/s12903-021-01516-0.
35. Ko C.A., Fang K.H., Hsu C.M., Lee Y.C., Chang G.H., Huang E.I. i wsp.: *The preoperative C-reactive protein-lymphocyte ratio and the prognosis of oral cavity squamous cell carcinoma*. Head Neck. 2021, 43(9), 2740–2754.
36. Kutukova S.I., Manikhas G.M., Yaremenko A.I., Belyak N.P., Bozhor S.S.: *Role of C-reactive protein concentration of blood plasma in assessment of the sverity and the effectiveness of treatment in patients with squamous cll carcinoma of the oral cavity mucosa*. Vopr Oncol. 2016, 62(3), 542–545.
37. Li L., Chen G., Wang P., Sun M., Zhao J., Li A. i wsp.: *Alterations of the oral microbiota profiles in Chinese patients with oral cancer*. Front Cell Infect Microbiol. 2021, 11, 780067. doi: 10.3389/fcimb.2021.780067.
38. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.: *Cancer-related inflammation*. Nature. 2008, 454(7203), 436–444.
39. Park H.C., Kim M.Y., Kim C.H.: *C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma*. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016, 42(5), 243–250.
40. Pine S.R., Mechanic L.E., Enewold L., Chaturvedi A.K., Katki H.A., Zheng Y.L. i wsp.: *Increasedlevels of circulating interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, and risk of lung cancer*. J Natl Cancer Inst. 2011, 103(14), 1112–1122.

41. Radoi L., Menvielle G., Cyr D., Lapôtre-Ledoux B., Stücker I., Luce D. i wsp.: *Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case-control study, the ICARE study*. BMC Cancer. 2015, 15, 827. doi: 10.1186/s12885-015-1841-5.
42. Scapini P., Nesi L., Morini M., Tanghetti E., Belleri M., Noonan D. i wsp.: *Generation of biologically active angiostatin kringle 1-3 by activated human neutrophils*. J Immunol. 2002, 168(11), 5798–5804.
43. Shamamian P., Schwartz J.G., Pocock B.J., Monea S., Whiting D., Marcus S.G. i wsp.: *Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G., and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis*. J Cell Physiol. 2001, 189(2), 197–206.
44. Shrotriya S., Walsh D., Bennani-Baiti N., Thomas S., Lorton C.: *C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review*. PLoS One. 2015, 10(12): e0143080.
45. Singhavi H.R., Khare N., Singh A., Khandelwal A., Kannan S., Patil A. i wsp.: *Impact of pre-operative serum C-reactive protein and cell-free chromatin levels on tumor aggressiveness and survival outcome in oral cavity squamous cell carcinoma*. Oral Oncol. 2021, 114, 105078.
46. Steffens S., Al Ghazal A., Steinestel J., Lehmann R., Wegener G., Schnoeller T.J. i wsp.: *High CRP values predict poor survival in patients with penile cancer*. BMC Cancer. 2013, 13, 223. doi: 10.1186/1471-2407-13-223.
47. Steffens S., Köhler A., Rudolph R., Eggers H., Seidel C., Janssen M. i wsp.: *Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients*. BMC Cancer. 2012, 12, 399. doi: 10.1186/1471-2407-12-399.
48. Su S.C., Hsieh M.J., Lin C.W., Chuang C.Y., Liu Y.F., Yeh C.M. i wsp.: *Impact of HOTAIR gene polymorphism and environmental risk on oral cancer*. J Dent Res. 2018, 97(6), 717–724.
49. Sunyaev S., Ramensky V., Koch I., Lathe W. 3rd, Kondrashov A.S., Bork P.: *Prediction of deleterious human alleles*. Hum Mol Genet. 2001, 10(6), 591–597.
50. Tai S.F., Chien H.Z., Young C.K., Tsao C.K., de Pablo A., Fan K.H. i wsp.: *Roles of preoperative C-reactive protein are more relevant in buccal cancer than other subsites*. World J Surg Oncol. 2017, 15(1), 47. doi: 10.1186/s12957-017-1116-5.
51. Van Hemelrijck M., Holmberg L., Garmo H., Hammar N., Walldius G., Binda E. i wsp.: *Association between levels of C-reactive protein and leukocytes and cancer: three repeated measurements in the Swedish AMORIS study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011, 20(3), 428–437.
52. Vouret-Craviari V., Matteucci C., Peri G., Poli G., Introna M., Mantovani A.: *Expression of a long pentraxin, PTX3, by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan*. Infect Immun. 1997, 65(4), 1345–1350.
53. Wen C.P., Tsai S.P., Cheng T.Y., Chen C.J., Levy D.T., Yang H.J. i wsp.: *Uncovering the relation between betel quid chewing and*

cigarette smoking in Taiwan. Tob Control. 2005, 14(Suppl 1), 16–22.
54. Yamagata K., Fukuzawa S., Ishibashi-Kanno N., Uchida F., Bukawa H.: *Association between the C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma*. Sci Rep. 2021, 11(1), 5446.
55. Yan X., Cao M., Wang Z., Wang S., Chen Q.: *C-reactive protein promotes tongue squamous cell carcinoma chemoresistance by inhibiting the activation of caspase-3/9 via the CD64/AKT/mTOR pathway*. Hum Cell. 2021, 34(5), 1424–1433.
56. Yeh C.M., Lin C.W., Chuang C.Y., Liu Y.F., Chou C.H., Yang S.F. i wsp.: *Functional genetic variant of long pentraxin 3 gene id associated with clinical aspects of oral cancer in male patients*. Front Oncol. 2019, 9, 581. doi: 10.3389/fonc.2019.00581.
57. Zhang Y., Gu D.: *Prognostic impact of serum CRP level in head and neck squamous cell carcinoma*. Front Oncol. 2022, 12, 889844.

Czerniak

1. Abolhassani A.R., Schuler G., Kirchberger M.C., Heinzerling L.: *C-reactice protein as an early marker of immune-related adverse events*. J Cancer Res Clin Oncol. 2019, 145(10), 2625–2631.
2. Al Mheid I., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A.A.: *Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid?* Eur Heart J. 2013, 34(48), 3691–3698.
3. Aode L.G., Wadt K.A.W., Pritchard A.L., Hayward N.K.: *Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A*. Pigment Cell Melanoma Res. 2015, 28(2), 148–160.
4. Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F. i wsp.: *Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040*. JAMA Dermatol. 2022, 158(5), 495–503.
5. Bozsányi S., Varga N.N., Farkas K., Bánvölgyi A., Lórincz K., Lihacova I. i wsp.: *Multispectral imaging algorithm predicts Breslow thickness of melanoma*. J Clin Med. 2021, 11(1), 189. doi: 10.3390/jcm11010189.
6. Bulla R., Tripodo C., Rami D., Ling G.S., Agostinis C., Guarnotta C. i wsp.: *C1q acts in the tumour microenvironmrnt as a cancer-promoting factor independently of complement activation*. Nat Commun. 2016, 7, 10346. doi: 10.1038/ncomms10346.
7. Chen T., You Y., Jiang H., Wang Z.Z.: *Epithelial-mesenchymal transition (EMT): a biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis*. J Cell Physiol. 2017, 232(12), 3261–3272.
8. D'Amico L., Roato I.: *Cross-talk between T cells and osteoclasts in bone resorption*. Bonekey Rep. 2012, 1, 82. doi: 10.1038/bonekey.2012.82.
9. Ding L., Gosh A., Lee D.J., Emri G., Huss W.J., Bogner P.N. i wsp.: *Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma*. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022, 38(5), 418–434.
10. Du Clos T.W.: *Function of C-reactive protein*. Ann Med. 2000, 32(4), 274–278.
11. Emri G., Paragh G., Tósaki A., Janka E., Kollár S., Hegedús C. i wsp.: *Ultraviolet radiation-mediated development of*

cutaneous melanoma: an update. J Photochem Photobiol B. 2018, 185, 169–175.
12. Fang S., Sui D., Wang Y., Liu H., Chiang Y.J., Ross M.I. i wsp.: *Association of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for C-reactive protein*. J Clin Oncol. 2016, 34(15), 1741–1747.
13. Fang S., Wang Y., Sui D., Liu H., Ross M.I., Gershenwald J.E. i wsp.: *C-reactive protein as a marker of melanoma progression*. J Clin Oncol. 2015, 33(12), 1389–1396.
14. Findeisen P., Zapatka M., Peccerella T., Matzk H., Neumaier M., Schadendorf D. i wsp.: *Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling*. J Clin Oncol. 2009, 27(13), 2199–2208.
15. Karakasheva T.A., Lin E.W., Tang Q., Qiao E., Waldron T.J., Soni M. i wsp.: *Il-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment*. Cancer Res. 2018, 78(17), 4957–4970.
16. Kondo T., Nomura M., Otsuka A., Nonomura Y., Kaku Y., Matsumoto S. i wsp.: *Predicting marker for early progression in unresectable melanoma treated with nivolumab*. Int J Clin Oncol. 2019, 24(3), 323–327.
17. Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K.: *Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory*. Onkol Prak Klin. 2015, 11(2), 76–86.
18. Kuehnemuth B., Piseddu I., Wiedemann G.M., Lauseker M., Kuhn C., Hofmann S. i wsp.: *CCL1 is a major regulatory T cell attracting factor in human breast cancer*. BMC Cancer. 2018, 18(1), 1278. doi: 10.1186/s12885-018-5117-8.
19. Laino A.S., Woods D., Vassallo M., Qian X., Tang H., Wind-Rotolo M. i wsp.: *Serum interleukin-6 and C-reactive protein are associated with survival in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibition*. J Immunother Cancer. 2020, 8(1): e000842. doi: 10.1136/jitc-2020-000842.
20. Lauwyck J., Beckwée A., Santens A., Schwarze J.K., Awada G., Vandersleyen V. i wsp.: *C-reactive protein as a biomarker for immune-related adverse events in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting*. Melanoma Res. 2021, 31(4), 371–377.
21. Li B., Oestreich S., de Lange T.: *Identification of human Rap1: implications for telomere evolution*. Cell. 2000, 101(5), 471–483.
22. Linnskog R., Jönsson G., Axelsson L., Prasad C.P., Andersson T.: *Interleukin-6 drives melanoma cell motility through P38α-MAPK-dependent up-reulation of WNT5A expression*. Mol Oncol. 2014, 8(8), 1365–1378.
23. Liu D., Safari A., O'Connor M.S., Chan D.W., Laegeler A., Qin J. i wsp.: *PTOP interacts with POT1 and regulates its localization to telomeres*. Nat Cell Biol. 2004, 6(7), 673–680.
24. Ludwig J.M., Haubold J., Bauer S., Richly H., Siveke J.T., Wimmer J. i wsp.: *Predictive impact of the inflammation-based indices in uveal melanoma liver metastases treated with transarterial hepatic chemoperfusion*. Radiol Oncol. 2021, 55(3), 347–353.

25. Markiewski M.M., DeAngelis R.A., Benencia F., Ricklin-Lichtsteiner S.K., Koutoulaki A., Gerard C. i wsp.: *Modulation of the antitumor immune response by complement*. Nat Immunol. 2008, 9(11), 1225–1235.
26. Mohapatra P., Prasad C.P., Andersson T.: *Combination therapy targeting the elevated interleukin-6 level reduces invasive migration of BRAF inhibitor-resistant melanoma cells*. Mol Oncol. 2019, 13(2), 480–494.
27. Nabizadeh J.A., Manthey H.D., Steyn F.J., Chen W., Widiapradja A., Md Akhir F.N. i wsp.: *The complement C3a receptor contributes to melanoma tumorigenesis by inhibiting neutrophil and CD4+ T cell responses*. J Immunol. 2016, 196(11), 4783–4792.
28. Newton-Bishop J.A., Davies J.R., Latheef F., Randerson-Moor J., Chan M., Gascoyne J. i wsp.: *25-hydroxyvitaminum D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds melanoma cohort*. Int J Cancer. 2015, 136(12), 2890–2899.
29. Nowak E., Bednarek I.: *Przejście epitelialno-mezenchymalne w procesach nowotworzenia*. Postępy Biologii Komórki. 2018, 45(3), 223–236.
30. O'Connor M.S., Safari A., Liu D., Qin J., Songyang Z.: *The human Rap1 protein complex and modulation of telomere length*. J Biol Chem. 2004, 279(27), 28585–28591.
31. Perkins N.D.: *Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007, 8(1), 49–62.
32. Pierce B.L., Ballard-Barbash R., Bermstein L., Baumgartner R.N., Neuhouser M.J., Wener M.H. i wsp.: *Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients*. J Clin Oncol. 2009, 27(21), 3437–3444.
33. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B. i wsp.: *Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia, and mortality- a review of recent evidnce*. Autoimmun Rev. 2013, 12(10), 976–989.
34. Potrony M., Badenas C., Aguilera P., Puig-Butille J.A., Carrera C., Malvehy J. i wsp.: *Update in genetic susceptibility in melanoma*. Ann Transl Med. 2015, 3(15), 210. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.11.
35. Przybyła T., Salowicz-Burkiewicz M., Maciejewska I.: *Twist1 – jeden z kluczowych czynników transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej w nowotworach*. Postępy Biologii Komórki. 2014, 41(4), 683–699.
36. Rathore M., Girard C., Ohanna M., Tichet M., Jouira R.B., Garcia E. i wsp.: *Cancer ell-derived lon pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF-κB signaling pathway*. Oncogene. 2019, 38(30), 5873–5889.
37. Read J., Wadt K.A.W., Hayward N.K.: *Melanoma genetics*. J Med Genet. 2016, 53(1), 1–14.
38. Reinert C.P., Gatidis S., Sekler J., Dittmann H., Pfannenberg C., la Fougère C. i wsp.: *Clinical and prognostic value of tumor volumetric parameters in melanoma patients undergoing ^{18}F-FDG-PET/CT: a comparison with serologic markers of tumor burden and inflammation*. Cancer

Imaging. 2020, 20(1), 44. doi: 10.1186/s40644-020-00322-1.

39. Rezzola S., Ronca R., Loda A., Nawaz M.I., Tobia C., Paganini G. i wsp.: *The autocrine FGF/FGFR system in both skin and uveal melanoma: FGF trapping as a possible therapeutic approach*. Cancers (Basel). 2019, 11(9), 1305. doi: 10.3390/cancers11091305.
40. Rice S.J., Liu X., Zhang J., Jia B., Zheng H., Belani C.P.: *Advanced NSCLC patients with high IL-6 levels have altered peripheral T cell population and signaling*. Lung Cancer. 2019, 131, 58–61. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.014.
41. Ronca R., Di Salle E., Giacomini A., Leali D., Alessi P., Coltrini D. i wsp.: *Long pentraxin-3 inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma cells*. Mol Cancer Ther. 2013, 12(12), 2760–2771.
42. Shi H., Hugo W., Kong X., Hong A., Koya R.C., Moriceau G. i wsp.: *Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy*. Cancer Discov. 2014, 4(1), 80–93.
43. Schneider M., Schäfer N., Bode C., Borger V., Eichhorn L., Giordano F.A. i wsp.: *Prognostic value of preoperative inflammatory markers in melanoma patients with brain metastases*. J Clin Med. 2021, 10(4), 634. doi: 10.3390/jcm10040634.
44. Taga T., Kishimoto T.: *Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines*. Annu Rev Immunol. 1997, 15, 797–819.
45. Tarhini A.A., Lin Y., Yeku O., LaFramboise W.A., Ashraf M., Sander C. i wsp.: *A four-marker signature of TNF-RII, TGF-α, TIMP-1 and CRP is prognostic of worse survival in high-risk surgically resected melanoma*. J Transl Med. 2014, 12, 19. doi: 10.1186/1479-5876-12-19.
46. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocaña A. i wsp.: *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst. 2014, 106(6): dju124.
47. Thiery J.P., Sleeman J.P.: *Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006, 7(2), 131–142.
48. Tian B., Brasier A.R.: *Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network*. Recent Prog Horm Res. 2003, 58, 95–130. doi: 10.1210/rp.58.1.95.
49. Tovar-Parra J.D., Gutiérrez-Castañeda L.D., Gil-Quiñones S.R., Nova J.A., Pulido L.: CDKN2A *polymorphism in melanoma patients in Colombian population: a case-control study*. Biomed Res Int. 2020, 10, 2020: 745897. doi: 10.1155/2020/7458917.
50. Tsukamoto H., Nishikata R., Senju S., Nishimura Y.: *Myeloid-derived suppressor cells attenuate TH1 development through IL-6 production to promote tumor progression*. Cancer Immunol Res. 2013, 1(1), 64–76.
51. Tsutsumida A., Fukushima S., Yokota K., Yoshikawa S., Yamasaki O., Tanemura A. i wsp.: *Japanese real-world study of sequential nivolumab and ipilimumab treatment in melanoma*. J Dermatol. 2019, 46(11), 947–955.
52. Turati M., Giacomini A., Rezzola S., Maccarinelli F., Gazzaroli G., Valentino S. i wsp.: *The natural FGF-trap long pentraxin 3 inhibits lymphangiogenesis*

and lymphatic dissemination. Exp Hematol Oncol. 2022, 11(1), 84. doi: 10.1186/s40164-022-00330-w.

53. Vuolo L., Di Somma C., Faggiano A., Colao A.: *Vitamin D and cancer*. Front Endocrinol (Lausanne). 2012, 3, 58. doi: 10.3389/fendo.2012.00058.
54. Wang J.X., He Y.L., Zhu S.T., Yang S., Zhang S.T.: *Aberrant methylation of the 3q25 tumor suppressor gene PTX3 in human esophageal squamous cell carcinoma*. World J Gastroenterol. 2011, 17(37), 4225–4230.
55. Wang Y., Sun S.N., Liu Q., Yu Y.Y., Guo J., Wang K. i wsp.: *Autocrine complement inhibits IL10-dependent T-cell--mediated antitumor immunity to promote tumor progression*. Cancer Discov. 2016, 6(9), 1022–1035.
56. Weber J.S., Sznol M., Sullivan R.J., Blackmon S., Boland G., Kluger H.M. i wsp.: *A serum protein signature associated with outcome after anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma*. Cancer Immunol Res. 2018, 6(1), 79–86.
57. Ye J.Z.S., Hockemeyer D., Krutchinsky A.N., Loayza D., Hooper S.M., Chait B.T. i wsp.: *POT1-interacting protein PIP1: a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2/TRF1 complex*. Genes Dev. 2004, 18(14), 1649–1654.
58. Yoshida T., Ichikawa J., Giuroiu I., Laino A.S., Hao Y., Krogsgaard M. i wsp.: *C reactive protein impairs adaptive immunity in immune cells of patients with melanoma*. J Immunother Cancer. 2020, 8(1): e000234. doi: 10.1136/jitc-2019-000234.
59. Zhang C., Xin H., Zhang W., Yazaki P.J., Zhang Z., Le K. i wsp.: *CD5 binds to interleukin-6 and induces a feed-forward loop with transcription factor STAT3 in B cells to promote cancer*. Immunity. 2016, 44(4), 913–923.

Wykaz skrótów używanych w tekście

3'UTR (*3' untraslated region*) – region 3' niepodlegający translacji; **5'UTR** (*5' untraslated region*) – region 5' niepodlegający translacji.

AA (*AA amyloidosis*) – skrobiawica układowa wtórna; **AbPP** (*amyloid beta-protein precursor*) – prekursor beta-białka amyloidu; **ACA** (*anti-centromere antibodies*) – przeciwciała antycentromerowe; **ACD** (*amyloidosis cutis dyschromica*) – skrobiawica dyschromowa skóry; **ACL** (*anti-cardiolipin*) – przeciwciała kardiolipinowe; **ACPA** (*anti-citrulinated protein antibodies*) – przeciwciała antycytrulinowe; **AD/AZS** (*atopic dermatitis*) – atopowe zapalenie skóry; **ADs (***Alzheimer disease*) – choroba Alzheimera; **AECA** (*anti-endothelial cell antibodies*) – przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonka; **AGE** (*advanced glycation end-products*) – zaawansowane produkty glikacji; **AGR** (*albumin/globulin ratio*) – stosunek albumina/globulina; **AHCMA** (*anti-human cardiac myosin autoantibodies*) – autoprzeciwciala przeciwko ludzkiej miozynie sercowej; **AION** (*anterior ischaemic optic neuropathy*) – przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego; **AK** (*actinic keratosis*) – rogowacenie słoneczne; **AKT** (*serine-threonine protein kinase* Akt) – serynowo-treoninowa kinaza białkowa Akt; **AL** (*AL amyloidosis* AL) – skrobiawica układowa pierwotna; **ALD-DNA** (*activated lymphocyte-derived DNA*) – DNA aktywowanych limfocytów; **ALR** (*AIM-2-like receptors*) – receptory AIM-2-podobne; **ALS** (*amyotropic lateral sclerosis*) – stwardnienie zanikowe boczne; **AMP** (*antimicrobial peptides*) – peptydy przeciwdrobnoustrojowe; **AMPA** (*α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid*) – kwas α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowy; **AMPAR** (*AMPA-type glutamate receptors*) – receptory glutaminianu typu AMPA; **AmPP** (*amyloid precursor protein*) – białko prekursorowe amyloidu; **ANA** (*anti-nuclear antibodies*) – przeciwciała przeciwjądrowe; **ANCA** (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili; **Ang-1** (*angiopoietin 1*) – angiopoetyna 1; **anti-CarP** (*anti-carbamylated protein*) – przeciwciała przeciwko proteinom karbamylowanym; **anti-CCP** (*anti-cyclic citrullinated peptide*) – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; **anti-dsDNA** (*anty double-stranded DNA*) – przeciwciała skierowane przeciwko dwuniciowemu DNA; **anti-MCV** (*anti-mutated citrullinated vimentin*) – autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanej wimentynie; **anti-PsA** (*anti-PsA peptide antibody*) – przeciwciała przeciwko peptydowi PsA; **anti-RNApol III** (anti- RNA polymeraze III antibodies) – przeciwciała przeciwko polimerazie RNA III; **anti-Sm** – przeciwciała anty-Smith; **anti-SSA/SSB** (*anti-Sjögrens syndrome-related antygen A and B*) – antygen A i B związany z zespołem Sjögrena; **anti–TPO** (*anti-thyroid peroxidase autoantibodies*) – autoprzeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej; **AOSD** (*adult-onset Still disease*) – choroba Stilla o początku

w wieku dorosłym; **APL** (*antiphospholipid antibody*) – przeciwciała antyfosfolipidowe; **APP** (*acute phase proteins*) – białka ostrej fazy; **AP-1** (*activating protein-1*) – białko aktywujące-1; **APR** (*acute phase response*) – odpowiedź ostrej fazy; **APS** (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy; **AS** (*ankylosis spondylitis*) – zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa; **ASA** (*anosacral amyloidosis*) – skrobiawica odbytniczo-krzyżowa; **ASPs** (*amyloid signature proteins*) – białka sygnatury amyloidu; **ASST** (*autologous serum skin test*) – autologiczny test skórny z surowicy; **ATA** (*anti-topoisomerase I antibodies*) – przeciwciała przeciw topoizomerazie I; **ATTR** (*transthyretin amyloidosis*) – skrobiawica transtyretynowa; **ATTRwt** (*wilt-type ATTR amyloidosis*) – skrobiawica ATTR typu dzikiego; **AU** (*acute urticaria*) – pokrzywka ostra; **AZU1** (*azurocidin 1*) – azurocidyna 1; **α-SMA** (*alpha smoth muscle acin*) – alfa aktyna mięśni gładkich;

BA (*biphasic amyloidosis*) – skrobiawica dwufazowa; **BAFF** (*B-cell activating factor*) – czynnik aktywujący komórki B; **BCC** (*basal cell carcinoma*) – rak podstawnokomórkowy; **BD** (*Behçet's disease*) – choroba Behçeta; **BMI** (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; **BNT** (*brain natriuretric peptide*) – mózgowy peptyd natriuretryczny; **BPI** (*bactericidal/permeability-increasing protein*) – białko bakteriobójcze zwiększające przepuszczalność; **BSA** (*bovine serum albumin*) – surowicza albumina wołowa; **BsD** (*Bowen's disease*) – choroba Bowena;

CAL (*coronary artery lesions*) – uszkodzenia tętnic wieńcowych; **C-APS** (*cryopiryn-associated periodic syndrome*) – okresowy zespół związany z kriopiryną; **CAR** (*C-reactive protein to albumin ratio*) – wskaźnik wyrażający stosunek CRP do albuminy; **CASP** (*cryopyrin-associated periodic syndrome*) – zespół okresowy związany z kriopiryną; **CAT** (*activities of catalase*) – aktywność katalazy; **CCL18** (*motif chemokine ligand-18*) – ligand 18 chemokiny – motyw CC; **CETP** (*cholesteryl ester transfer protein*) – stężenie białka przenoszącego estry cholesterolu; **CFH** (*complement factor H*) – czynnik H; **CFI** (*complement factor I*) – czynnik I; **CLA** (*cutaneous leukocytoclastic angiitis*) – leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry; **CLR** (*CRP – lymphocyte ratio*) – stosunek CRP do limfocytów; **CIMT** (*carotid intima-media thickness test*) – test grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej; **CINCA** (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) – przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy; **CIndU** (*chronic inducible urticaria*) – przewlekła pokrzywka indukowana; **CM** (*cutaneous melanoma*) – czerniak skóry; **COVID-19** (*coronavirus disease 2019*) – choroba koronawirusowa 19; **CPAN** (*cutaneous polyarteritis nodosa*) – guzkowe zapalenie tętnic skórnych; **cPLA2** (*cytosolic phospholipase A2*) – cytozolowa fosfolipaza A2; **CRAB** (*hypercalcemia; renal failure; anaemia; bone lytic lesions*) – podwyższone stężenie wapnia; niewydolność nerek; niedokrwistość; zmiany lityczne kości; **CRH** (*corticotropin-releasing hormone*) – hormon uwalniający kortykotropinę; **CRL** (*C-type lectin-like receptors*) – receptory lektynopodobne typu C; **CRP** (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; **CS** (*complement system*) – układ dopełniacza; **cSCC** (*cutaneous squamous cell carcinoma*) – rak płaskonabłonkowy skóry; **CSF** (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; **CsS** (*Cogan's syndrome*) – zespół Cogana; **CSU** (*chronic spontaneous urticaria*) – przewlekła pokrzywka spontaniczna;

CT (*Cutaneous tuberculosis*) – gruźlica skóry; **CTLA-4** (*cytotoxic T-cell antygen 4*) – antygen 4 limfocytów cytotoksycznych; **CTN** (*calcitonin*) – kalcytonina; **CU** (*chronic urticaria*) – pokrzywka przewlekła; **CV** (*cryoglobulinemic vasculitis*) – krioglobuliniczne zapalenie naczyń; **CXCL8** (*chemokine CXC motif ligand 8*) – chemokina (CXC motyw) ligand 8;

DAMP (*damage-associated molecular pattern*) – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem; **dAMP** (*deoxyadenosine 5'-monophosphate*) – 5'-monofosforan deoksyadenozyny; **DAPSA** (*disease activity index for psoriatic arthritis*) – wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów; **DC-SIGN** (*dendritic cell-specific intercellular adhesion melecule–3-grabbing nonintegrin*) – swoista dla komórek dendrytycznych międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-3-chwytająca nieintegryny; **dcSSc** (*diffuse cutaneous systemic sclerosis*) – twardzina układowa z uogólnionymi stwardnieniami skóry; **DF** (*diabetic foot*) – stopa cukrzycowa; **DFO** (*diabetic foot osteomyelitis*) – zapalenie kości i szpiku stopy cukrzycowej; **DFS** (*disease-free survival*) – przeżycie wolne od choroby; **DFUs** (*diabetic foot ulcers*) – owrzodzenia stopy cukrzycowej; **DLCO** (*diffusing capacity for carbon monoxide*) – zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla; **DM** (*diabetes mellitus*) – cukrzyca;

EGFR (*epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; **EGPA** (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [Churg-Strauss]*) – ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss); **ECP** (*eosinophilic cationic protein*) – eozynofilowe białko kationowe; **EFT** (*epicardial fat thickness*) – nasierdziowa tkanka tłuszczowa; **E-LDL** (*enzymatically modified low-density lipoprotein*) – enzymatycznie zmodyfikowana lipoproteina o małej gęstości; **EMT** (*epithelial mesenchymal transition*) – przejście nabłonkowo-mezenchymalne; **EndoMT** (*endothelial-mesenchymal transition*) – przejście śródbłonkowo-mezenchymalne; **EPCs** (*endothelial progenitor cells*) – komórki progeniturowe śródbłonka; **eQTL** (*expression quantitative trait loci*) – *loci* ilościowe cech ekspresyjnych; **ESR** (*erythrocyte-sedimentation rate*) – wskaźnik sedymentacji erytrocytów; **ET** (*exfoliative toxin*) – toksyna eksfoliatywna; **ET-1** (*endothelin 1*) – endotelina;

FABP (*fatty acid-binding protein*) – białka wiążące kwasy tłuszczowe; **FCAS** (*familial cold autoinflammatory syndrome*) – rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno; **FCAU** (*familial cold air urticaria*) – rodzinna pokrzywka z zimna; **FcγR** (*Fc gamma receptor*) – receptory Fc gamma; **FcεR** (*Fc-epsilon receptor*) – receptor Fc epsilon; **FcRn** (*neonatal Fc receptor*) – noworodkowy receptor Fc; **FDP** (*plasma fibrin degradation products*) – produkty degradacji fibryny w osoczu; **FER** (*ferritin/erythrocyte sedimentation rate*) – współczynnik ferrytyna/sedymentacja erytrocytów; **FEV1** (*forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechowa 1 sekundowa; **FGA** (*fibrinogen-α*) – fibrynogen-α; **FGF** (*fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów; **FMF** (*familial Mediterranean fever*) – rodzinna gorączka śródziemnomorska; **FMD** (*flow-mediated dilatation*) – zależne od przepływu rozszerzenie tętnicy; **FVC** (*forces vital capacity*) – natężona pojemność życiowa płuc;

GCA (*Giant cell arteritis*) – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; **GDF** (*growth differentation factor*) – czynnik różnicowania wzrostu; **GPA** (*granulomatosis with polyangiitis*

[Wegeners]) – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń [Wegenera]; **GPP** (*generalized pustular psoriasis*) – łuszczyca krostkowa uogólniona; **GSK** (*glycogen synthase kinase*) – kinaza syntazy glikogenu;

HCMV (*human cytomegalovirus*) – ludzki cytomegalowirus; **HCV** (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C; **HDL** (*high-density lipoprotein*) – frakcja cholesterolu dużej gęstości; **HES** (*hypereosinophylic syndrome*) – zespół hipereozynofilowy; **HGF** (*hepatocyte growth factor*) – czynnik wzrostu hepatocytów; **HIF-1** (*hypoxia-inducible factor 1*) – czynnik indukowany niedotleniem 1; **HLA** (*human leukocyte antygen*) – ludzki antygen leukocytarny; **HLH** (*hemophagocytic lymphohistiocytic*) – limfohistiocytoza hemofagocytarna; **HMG1/2** (*high mobility group proteins 1 and 2*) – białka grupy o wysokiej mobilności 1 i 2; **HNSCC** (*head and neck squamous cell carcinoma*) – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; **HOMA-IR** (*homeostatic model assessment – insulin resistance*) – wskaźnik określający proporcje między stężeniem glukozy; a wytwarzaną przez trzustkę insuliną; **hPSCs** (*human pluripotent stem cells*) – ludzkie pluripotencjalne komórki macierzyste; **HS** (*Hidradenitis suppurativa*) – zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; **hsCRP** (*high-sensitivity CRP*) – CRP wysokiej czułości; **Hsp** (*heat shock protein*) – białko szoku cieplnego; **HUV** (*hypocomplementemic urticarial vasculitis*) – pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią; **HUVS** (*hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*) – zespół hipokomplementemicznego pokrzywkowego zapalenia naczyń;

IBD (*inflammatory bowel disease*) – nieswoiste zapalenie jelit; **ICAM1** (*intercellular adhesion molecule 1*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna – 1; **ICOS** (*inducible T-cell costimulatory*) – indukowany kostymulator limfocytów T; **lcSSc** (*limited cutaneous systemic sclerosis*) – twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry; **IDFU** (*infected diabetic foot ulcers*) – zakażone owrzodzenie stopy cukrzycowej; **IFNy** (*interferon gamma*) – interferon-gamma; **IgAV** (*IgA vasculitis [Henoch-Schönlein]*) – zapalenie naczyń IgA [plamica Henocha-Schönleina]; **IαI** (*inter-α-trypsin inhibitor*) – inhibitor inter-alfa-trypsyny; **IIS** (*innate immune system*) – wrodzony układ odpornościowy; **IKBKE** (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon*) – inhibitor czynnika jądrowego podjednostki kinazy kappa-B epsilon; **ILD** (*interstitial lung disease*) – śródmiąższowa choroba płuc; **IMA** (*ischaemia-modified albumin*) – albumina modyfikowana niedokrwieniem; **IR** (*insulin resistance*) – insulinooporność; **irAE** (*immune-related adverse events*) – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; **IRF3** (*interferon regulatory factor 5*) – czynnik regulacyjny interferonu 5; **IVIG** (*intravenous immunoglobulin*) – leczenie dożylne immunoglobulinami;

JAK (*Janus activated kinases*) – kinazy janusowe; **JAM** (*junctional adhesion molecule*) – łącząca cząsteczka adhezyjna; **JNK** (*c-Jun N-terminal kinases*) – kinaza domeny N-końcowej białka Jun;

KD (*Kawasaki disease*) – choroba Kawasaki;

LA (*localized amyloidoses*) – skrobiawice zlokalizowane; **LAm** (*lichen amyloidosus*) – liszaj amyloidowy; **LAMP-2** (*lysosomal-associated membranę protein-2*) – białko błonowe 2 związane z lizosomami; **LDH** (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogeneza mleczanowa; **LN** (*lupus nephritis*) – toczniowe zapalenie nerek; **LOX-1** (*lectin-like oxidized low-density lipoprotein*

(LDL) recepto –1) – receptor–1 utlenionych lipoprotein o małej gęstości (LDL) typu lektynowego; **LPC** (*lysophosphatidylcholine*) – lizofosfatydylocholina; **LpPLA2** (*lipoprotein-associated phospholipase A2*) – fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną; **LPS** (*lipopolisaccharide*) – lipopolisacharyd; **LS** (*localized scleroderma*) – twardzina zlokalizowana; **LSSc** (*limited cutaneous SSc*) – twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry; **LV** (*leukocytoclastic vasculitis*) – leukocytoklastyczne zapalenie naczyń;

MA (*macular amyloidosis*) – skrobiawica plamista; **MAPT** (*microtubule associated protein tau*) – białko tau; **MAS** (*macrophages activation syndrome*) – zespół aktywacji makrofagów; **MBP** (*myelin basic protein*) – zasadowe białko mieliny; **MC** (*mixed cryoglobulinemia*) – krioglobulinemia mieszana; **MCI** (*mild cognitive impairment*) – łagodne zaburzenia poznawcze; **MCMV** (*murine cytomegalovirus*) – mysi cytomegalowirus; **MCP-1** (*monocyte chemoattractant protein* – MCP-1) – białko chemoatraktyczne monocytów – 1; **mCRP** (*monomeric isoform of CRP*) – monomeryczna izoforma CRP; **MDA** (*malonylodialdehyde*) – malonylodialdehyd; **MDC** (*macrophage-derived chemokine*) – chemokina pochodząca z makrofagów; **MDSC** (*myeloid-derived suppressor cells*) – komórki supresorowe pochodzenia szpikowego; **MD-2** (*myeloid differentiation protein 2*) – białko różnicowania mieloidu 2; **MEN 2A** (*multiple endocrine neoplasia tyoe 2A; Sipple'a syndrome*) – zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2A; zespół Sipple'a; **MEN 2B** (*multiple endocrine neoplasia tyoe 2B*) – zespół mnogich nowotworów endokrynnych 2B; **mGluR** (*metabotropic glutamate receptors*) – receptor metabotropowy glutaminianu; **MHC** (*major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej; **MIF** (*macrophage migration inhibitory factor*) – czynnik hamujący migrację makrofagów; **MIMT-CCA** (*mean intima-mediana thickness of the common caritid artery*) – średnia grubość warstwy wewnętrznej i środkowej ściany tętnicy szyjnej wspólnej; **MIS-C** (*multisystem inflammatory syndrome in children*) – wieloukładowy zespół zapalny u dzieci; **MITF** (*microphtalmia associated transcription factor*)- czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią; **MLNS** (*mucocutaneous lymph node syndrome*) – zespół śluzówkowo-skórny z powiększeniem węzłów chłonnych; **MLR** (*monocyte-lymphocyte ratio*) – stosunek monocytów do limfocytów; **MMP** (*matrix metalloproteinase*) – metaloproteinazą macierzy; **MoβDG** (*4;6-pyruvate acetal od β-D-galactose*) – acetal 4;6-pirogronianowy β-D-galaktozy; **MPA** (*microscopic polyangiitis*) – mikroskopowe zapalenie naczyń; **MPO** (*myeloperoxidase*) – mieloperoksydaza; **MPV** (*mean platelet volume*) – średnia objętość płytek krwi; **MS** (*multiple sclerosis*) – stwardnienie rozsiane; **MSS** (*melanoma-speific survival*) – przeżycie swoiste dla czerniaka; **mTOR** (*mammalian target of rapamycin*) – kinaza serynowo-treoninowa ssaków; której aktywność jest hamowana przez rapamycynę; ssaczy cel rapamecyny; **MTV** (*metabolic tumor volume*) – metaboliczna objętość guza; **MWS** (*Muckle–Wells syndrome*) – zespół Muckle'a-Wellsa; **MyD88** (*myeloid differentiation factor 88 protein*) – białko czynnika różnicowania szpiku 88;

NA (*nodular amyloidosis*) – skrobiawica guzkowa; **Narp** (*neuronal activity-regulated pentraxin*) – pentraksyna regulowana przez aktywność neuronalną; **NB-UVB** (*narrow-band ultraviolet B*) – wąskopasmowy ultrafiolet B; **NCGN** (*necrotizing and crescentic*

glomerulonephritis) – martwice i półksiężycowate zapalenie kłębuszków nerkowych; **NET** (*neutrophil extracellular traps*) – zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofili; **NF** (*necrotizing fascitis*) – martwicze zapalenie powięzi; **NF-IL6** (*nuclear factor for interleukin-6*) – czynnik jądrowy dla interleukiny 6; **NF-κB** (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – jądrowy czynnik kappa – wzmacniacz łańcucha lekkiego aktywowanych komórek B; **NGAL** (*neutrophile gelatinase associated lipocalin*) – lipokalina związana z żelatynazą neutrofili; **NHL** (*non-Hodgkin lymphoma*) – chłoniak nieziarniczy; **NLR** (*NOD-like receptors*; *nucleotide oligomerization domain-like receptors*) – receptory NOD-podobne; **NLRa** (*neutrophil to lymphocyte ratio*) – stosunek neutrofili do limfocytów; **NMSC** (*non-melanoma skin cancers*) – nieczerniakowe raki skóry; **NO** *(nitric oxide*) – tlenek azotu; **NOMID** (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*) – noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa; **NPTX (NP)** (*neuronal pentraxins*) – pentraksyny neuronale; **NPTX1 (NP1**) (neuronal pentraxin 1) – pentraksyna neuronalna **NPTX2 (NP2)** (neuronal pentraxin 2) – pentraksyna neuronalna 2; **NPTXR (NPR)** (*neuronal pentraxin receptor*) – neuronalny receptor pentraksyny; **NTM** (*nontunerculous mycobacteria*) – prątki nie gruźlicze; **NT-proBNP** (*N-terminal pro-B type natriuretic peptide*) – N-końcowy peptyd natriuretyczny pro-B;

ONOO- (*peroxynitrite*) – peroksyazotyn; **OSCC** (*oral cavity squamous cell carcinoma*) – rak płaskonabłonkowy jamy ustnej; **ox-LDL** (*oxidized low-density lipoprotein*) – utleniona lipoproteina o małej gęstości;

PAD (*peripheral arterial disease*) – choroba tętnic obwodowych; **PAF** (*platelet-activating factor*) – czynnik aktywujący płytki; **PAMP** (*pathogen associated molecular patterns*) – wzorce molekularne związane z patogenami; **PAN** (*polyarteritis nodosa*) – guzkowe zapalenie tętnic;**PC** (*phosphocholine*) – fosfocholina; **PCA** (*poikiloderma-like cutaneous amyloidosis*) – skrobiawica skórna poikilodermapodobna; **PCR** (*polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy; **pCRP** (*pentameric CRP*) – krążąca natywna pentameryczna izoforma CRP; **PCTN** (*proclcitonin*) – prokalcytonina; **PDs** (*Parkinson disease*) – choroba Parkinsona; **PDGF** (*platered derived growth factor*) – płytkowy czynnik wzrostu; **PE** (*phosphorylethanolamine*) – fosforyloetanoloamina; **PET** (*positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna; **PF** (*pemphigus foliaceus*) – pęcherzyca liściasta; **PDGF** (*platelet-derived growth factor*) – płytkopochodny czynnik wzrostu; **PIGF** (*placenta growth factor*) – łożyskowy czynnik wzrostu; **PI3K** (*phosphoinositide-3 kinase*) – kinaza 3-fosfoinozytydu; **PKB** (*protein kinase B*) – kinaza białkowa; **PLCA** (*primary localized cuteneous amyloidosis*) – pierwotna zlokalizowana skrobiawica skórna; **PLR** (*platelet-lymphocyte ratio*) – stosunek płytek krwi do limfocytów; **PnC** (*C-polysaccharide*) – polisacharyd C; **PNI** (*prognostic nutritional index*) – prognostyczny indeks żywieniowy; **PPP** (*psoriasis pustulosa palmoplantaris*) – łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew; **PRES** (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii; **PRMs** (*pattern recognition molecules*) – cząsteczki rozpoznawania wzorców; **PRR** (*pattern recognition receptors*) – receptory rozpoznawania wzorców; **PsA** (*psoriatic arthritis*) – łuszczycowe zapalenie stawów; **PSNHL** (*progressive sensorineural hearing loss*) – postępujący niedosłuch czuciowo-nerwowy; ***PSORS*** (*psoriasis susceptibility locus*) – „miejsca podatności na łuszczycę"; **pSS** (*primary*

SS) – pierwotny zespół Sjögrena; **PTX1** (*pentraxin 1*) – pentraksyna 1; **PTX 2** (*pentraxin 2*) – pentraksyna 2; **PTX 3** (*pentraxin 3*) – pentraksyna 3; **PTX 4** (*pentraxin 4*) – pentraksyna 4; **PTXs** (*pentraxins*) – pentraksyny; **PV** (*psoriasis vulgaris*) – łuszczyca zwykła; **PVs** (*pemhigus vulgaris*) – pęcherzyca zwykła; **p38 MAPK** (*p38 mitogen-activated protein kinases*) – kinazy białkowe aktywowane mitogenem p38;

RA (*rheumatoid arthritis*) – reumatoidalne zapalenie stawów; **RAs** (*renal amyloidosis*) – skrobiawica nerek; **RDW** (*red cell distribution with*) – wskaźnik dystrybucji krwinek czerwonych; **RET** (*Rearranged during transfection*) – proces transfekcji; **RF** (*rheumatoid fa*ctor) – czynnik reumatoidalny; **RGM** (*rapidly growing mycobactria*) – prątki szybko rosnące; **RIN** reaktywnych produktów pośrednich azotu (*reactive nitrogen intermediates*) – reaktywne pośrednie produkty azotu; **RLR** (*RIG-like receptors*) – receptory RIG-podobne; **ROI** reaktywnych produktów pośrednich tlenu (*reactive oxygen intermediates*) – reaktywne pośrednie produkty tlenu; **RWT** (*relative wall thickness*) – współczynnika względnej grubości ściany lewej komory;

SA (*systemic amyloidoses*) – skrobiawice ogólnoustrojowe (układowe) **SAA** (*serum amyloid A*) – surowiczy amyloid A; **SAP** (*serum amyloid P component*) – składnik surowiczy amyloidu P; **SCLE** (*subacute cutaneous lupus erythematosus*) – podostry skórny toczeń rumieniowaty; **SD** (*Still disease*) – choroba Stilla; **SDF-1/CXCL12** (*stromal cell-derived factor 1*) – czynnik 1 pochodzący z komórek zrębu; **SGM** (*slowly growing mycobacteria*) – prątki wolno rosnące; **SHAP-HA** (*serum-derived hyaluronian-associated protein (SHAP)-hyaluronian (HA) complex*) – pochodzący z surowicy kompleks białka związanego z hialuronianem; **SHH** hedgehog (*sonic hedgehog*) – szlak sygnalizacji hedgehog; **SII** (*systemic immune-infalammatin index*) – ogólnoustrojowy wskaźnik zapalenia immunologicznego; **slCAM-1** (*soluble intercellular adhesion molecule – 1*) – rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna – 1; **SLE** (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy; **SNP** (*single-nucleotide polymorphisms*) – polimorfizm pojedynczego nukleotydu; **snRNP** (*small nuclear ribonucleoproteine*) – małe jądrowe rybonukleoproteiny; **SNVs** (*single-nucleotide variations*) – warianty jednonukleotydowe; **SOD** (*superoxide dismutase*) – dysmutaza ponadtlenkowa; **SoJIA** (*systemic-onset juvenile idiopathic srthritis*) – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym; **SOV** (*single-organ vasculitis*) – jednonarządowe zapalenie naczyń; **sPLA2** (*secreted phospholipase A2*) – fosfolipaza sekrecyjna A2; **sPRM** (*soluble pattern rcognition molecules*) – rozpuszczalne cząsteczki rozpoznawania wzorców; **SR** (*scavenger receptors*) – receptory zmiatacze; **sRAGE** (*soluble receptor for advances glycation*) – rozpuszczalny receptor produktów końcowych zaawansowanej glikacji; **SRM** (*selected reaction monitoring*) – monitorowanie wybranych reakcji; **SS** (*Sjögren syndrome*) – zespół Sjögrena; **SSc** (*systemic sclerosis*) – twardzina układowa; **sSS** (*secondary SS*) – wtórny zespół Sjögrena; **SSSS** (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*) – gronkowcowy zespół oparzonej skóry; **ssSSc** (*Systemic sclerosis sine scleroderma*) – twardzina układowa bez zmian skórnych; **STAT** (*signal tranducer and activator of transcription*) – transkrypcyjny przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji; **sTNF-RI** (*human soluble tumor necrosis factor receptor*) – ludzki rozpuszczalny receptor czynnika martwicy nowotworu I;

SVV (*small vessel vasculitis*) – zapalenia małych naczyń;

TA (*Takayasu's arteritis*) – zapalenie tętnic Takayasu; **TACE** (*tumor necrosis factor-alpha converting enzyme*) – enzym konwertujący czynnik alfa martwicy nowotworu; **TC** (*total cholesterol*) – cholesterol całkowity; **TCBP49** (*taipoxin-associated calcium-binding protein 49*) – związane z taipoksyną białko wiążące wapń; **TKT** (*transketolase*) – transketolaza; **TLG** (*total lesion glycolysis*) – całkowita glikoliza uszkodzeń; **TLR** (*toll-like receptors*) – receptory toll-podobne; **TG** (*triglyceride*) – triglicerydy; **TGF** (*transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu; **TGL** (*total lesion glycolysis*) – całkowita glikoliza uszkodzeń; **TIA** (*transient ischemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny; **TIMP1** (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1*) – tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1; **TNC** (*tenascin C*) – tenascyna C; **TNF** (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu; **TNFα-RII** (*tumor necrosis factor alpha receptor II*) – receptor II czynnika martwicy nowotworu alfa; **TRAPS** (*tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) – okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów; **TSCC** (*tongue squamous cell carcinoma*) – rak płaskonabłonkowy języka; **TSG-6** (*TNF-stimulated gene 6 protein*) – stymulowane TNF białko genu 6; **TSG -14** (*TNF-stimulated gene 14 protein*) – stymulowane TNF białko genu 14; **TSS** (*toxic shock syndrome*) – zespół wstrząsu toksycznego; **TTR** (*transthyretin*) – transtyretyna; **uPAR** (*urokinase type plasminogen activator receptors*) – receptory aktywatora plazminogenu typu urokinazy;

UV (*urticarial vasculitis*) – pokrzywkowe zapalenie naczyń;

VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) – cząsteczka adhezyjna – 1 komórki naczyniowej; **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; **VLDL** (*very low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości; **VVV** (*variable vessel vasculitis*) – zmienne zapalenie naczyń krwionośnych; **VWF:Ag** (*Von Willebrand factor antygen*) – antygen czynnika von Willebranda;

Dane autora

Franciszek Seneczko
Katedra Dermatologii, Dermatologii
Estetycznej i Kosmetologii
Instytutu Nauk o Zdrowiu Społecznej
Akademii Nauk w Łodzi
ul. Sienkiewicza 9,
90-113 Łódź,
tel. (42) 664 66 57
Kierownik Katedry:
prof. dr hab. n. med. Franciszek Seneczko

Dane kontaktowe

e-mail: franciszek.seneczko@umed.lodz.pl
tel. 601 814 683