

Rezumat teză de doctorat

Evaluarea impactului inflamației sistemice în modularea bolii la pacienții cu psoriazis

Doctorand: Oana Mirela Mărginean (Tiucă)

Conducător științific: Prof. univ. dr. habil. Ovidiu Simion Cotoi

Psoriazisul este o afecțiune cronică, imun-mediată, cu un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. Manifestările clinice variate, extensia leziunilor, caracterul debilitant al afecțiunii reprezintă factori care transformă această afecțiune din una strict cutanată în una cu răsunet global asupra pacientului.

Cu toate că citokinele proinflamatorii reprezintă markeri redutabili ai statusului inflamator asociat psoriazisului, determinarea lor de rutină nu este una facilă, întrucât presupune costuri ridicate și tehnici sofisticate de laborator. Ca atare, se impune necesitatea identificării unor markeri de laborator fiabili, cu valoare discriminativă în aprecierea severității afecțiunii, modului de răspuns la terapiile instituite și care să fie disponibili pe scală largă și ușor reproductibili în activitatea clinică.

Partea personală a tezei de doctorat este structurată în patru studii. Obiectivul principal al acestora l-a reprezentat studierea markerilor inflamatori cuantificați din hemoleucogramă în modularea bolii la pacienții cu psoriazis. În acest context, am definit patru direcții de cercetare, acestea convergând în obiectivul major menționat anterior.

Primul studiu a reprezentat studiu bibliometric, ce a avut drept scop reflectarea statusului actual al cunoșterii în psoriazis, respectiv identificarea direcțiilor de cercetare în psoriazis. Am evaluat legătura dintre markerii inflamatori cuantificați din hemoleucogramă și prezentarea bolii la pacienții cu psoriazis, referindu-ne la severitate și factori de risc cu rol predictiv, respectiv utilitatea acestor markeri ca și predictorii ai fibrozei hepatice asociată psoriazisului. Această teză de doctorat si-a propus să sublinieze importanța unor markeri facil de determinat, cost-eficienți în psoriazis, scopul final fiind o evaluare și un follow-up eficient al acestor pacienți și îmbunătățirea calității vieții acestora.

Au fost analizate datelor provenite din baza de date a Clinicii Dermatovenerologie și a Serviciului Clinic de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean (SCJ) Mureș și coroborarea acestora cu datele existente în literatura de specialitate. Studiile efectuate s-au bazat pe teme de actualitate în literatură. Studiul 1 a fost realizat prin tehnica bibliometriei, analizând date provenite din baza Web of Science și analizate cu ajutorul softurilor dedicate. Studiile 2, 3 și 4 au fost studii retrospective, în care au fost incluși pacienți cu psoriazis și ulterior analizate datele provenind din baza de date a Clinicii Dermatovenerologie a SCJ Mureș.

Un studiu comprehensiv referitor la noutățile științifice într-un anumit domeniu poate duce la creșterea acurateții diagnosticului și tratamentului în diferite afecțiuni. Obiectivul principal al primului studiu l-a reprezentat conturarea câmpului de cercetare la momentul actual și identificarea viitoarelor direcții de cercetare în psoriazis utilizând algoritmi bibliometrici bazați pe cele mai citate o sută de articole referitoare la psoriazis. În ceea ce privește psoriazisul, interesul virează de la aspectele clinice la modalitățile de tratament. Un focus special este acordat terapiilor inovative, căilor imunologice și abordării integrative, complexe a pacienților, acestea reprezentând puncte de interes în comunitatea științifică și viitoare subiecte cheie în cercetare.

Al doilea studiu și-a propus să evalueze utilitatea markerilor inflamatori cuantificați din hemoleucogramă ca indicatori ai severității bolii în psoriazis și să identifice factorii independenți de prognostic ai severității bolii. În manieră retrospectivă au fost înrolați 366 de pacienți adulți diagnosticați

cu psoriazis vulgar, care au fost ulterior împărțiți în trei loturi de studiu. Pacienții cu psoriazis moderat au avut valori semnificativ mai mari ale leucocitelor ($p = 0,004$), numărului de neutrofile ($p = 0,003$), NLR ($p = 0,01$), d-NLR ($p = 0,02$) și SII ($p = 0,009$) comparativ cu cei cu boală ușoară și valori semnificativ mai mici ale numărului de neutrofile ($p = 0,01$) și d-NLR ($p = 0,007$) decât cei cu boală severă. WBC, numărul de neutrofile, PLR, NLR, d-NLR, MLR, SII, SIRI și AISI s-au corelat semnificativ și pozitiv cu severitatea bolii. NLR a prezentat cea mai puternică corelație ($\rho = 0,30$). Referindu-ne la diferențierea psoriazisului sever de cel moderat, d-NLR reprezintă un predictor semnificativ al formelor severe ($p = 0,03$), cu o AUC de 0,598 și o valoare de cut-off de 2,18. Pacienții cu d-NLR (OR: 0,16, $p < 0,001$), NLR (OR: 4,13, $p < 0,001$) și SII (OR: 1, $p = 0,046$) peste valorile limită de 1,49, 2,35 și, respectiv, 408,8 au un risc mai mare de a prezenta psoriazis moderat. În plus, valorile parametrilor menționați anterior sub valoarea-limită sunt predictori semnificativi ai psoriazisului ușor. Dacă ne referim la psoriazisul sever, un nivel mai ridicat al d-NLR (OR: 0,69, $p = 0,049$) este un predictor independent al formelor avansate de boală. NLR, PLR, d-NLR, MLR SII, SIRI și AISI sunt indicatori utili ai inflamației sistemice și severității bolii în psoriazis. În plus, d-NLR reflectă cu exactitate inflamația negativă asociată cu această boală și se dovedește a fi cel mai fiabil marker inflamator derivat din hemoleucogramă în predicția severității bolii în toate cele trei grupuri de studiu.

În al treilea studiu am evaluat dacă markerii inflamatori cuantificați din hemoleucogramă pot servi ca predictori ai severității fibrozei hepatice la pacienții cu psoriazis vulgaris. Severitatea fibrozei a fost evaluată utilizând indicele FIB-4 conform consensului internațional. Obiectivul secundar al prezentului studiu a fost de a determina dacă NIT adiționali, precum APRI, AAR și GPR, sunt eficienți în aprecierea fibrozei hepatice la pacienții cu psoriazis vulgar. Au fost incluși în studiu 359 de pacienți, împărțiți în două loturi de studiu în funcție de severitate- HR-SF și LR-SF. Pacienții din grupul HR-SF au avut valori semnificativ mai mari ale ALT, AST, GGT, MLR, APRI, AAR și GPR, în timp ce cei cu LR-SF au prezentat nivele mai ridicate de WBC, trombocite, neutrofile, limfocite, PLR, SII, AISI și PWR. PLR, SII, AISI și PWR au fost corelate semnificativ și negativ cu fibroza hepatică, iar MLR, APRI, AAR și GPR au fost puternic corelate pozitiv cu fibroza hepatică. Pacienții cu vârstă peste 50 de ani (OR: 4,63, $p < 0,001$) și care prezentau psoriazis moderat până la sever (OR: 1,70, $p = 0,028$) au fost identificați ca având un risc mai mare de HR-SF. Mai mult, nivelele mai ridicate de MLR (OR: 3,51, $p < 0,001$), APRI (OR=11,68, $p < 0,001$) și AAR (OR: 13,26, $p < 0,001$) și nivelele mai scăzute ale AISI (OR: 0,98, $p = 0,009$) și PWR (OR: 0,94, $p < 0,001$) au fost predictori independenți ai fibrozei hepatice semnificative. MLR, PWR și AISI au fost identificați ca fiind factori de prognostic utili pentru evaluarea severității fibrozei hepatice în psoriazis. În plus, APRI și AAR pot fi utilizate ca markeri non-invazivi suplimentari pentru evaluarea fibrozei hepatice. Aceste rezultate aduc informații noi și evidențiază încă o dată legătura dintre psoriazis, inflamația sistemică și comorbiditățile asociate.

Al patrulea studiu a evaluat rolul markerilor inflamatori derivați din eozinofile ca și predictori ai severității psoriazisului și a determinat valorile limită semnificative. Au fost incluși 366 de pacienți cu psoriazis vulgar. Au fost testați raporturile eozinofile/monocite (EMR), eozinofile/netrofile (ENR) și eozinofile/limfocite (ELR). Pentru discriminarea între psoriazisul ușor și moderat până la sever, toți markerii s-au dovedit a fi semnificativi statistic ($p < 0,05$). Strict cu referire la markerii cuantificați din numărul de eozinofile, EMR a avut o sensibilitate mai mare, iar ENR specificitatea mai mare. Prin urmare, valorile mai mari decât valorile limită de 6,25 pentru WBC și 3,64 pentru numărul de neutrofile pot prezice cu încredere o evoluție moderat-severă a bolii. Pe de altă parte, referindu-ne la EMR, ENR, numărul de limfocite și eozinofile, se pare că valorile sub valorile limită de 0,34, 0,03, 1,7 și, respectiv, 0,05, prezic în mod adecvat o formă mai ușoară de psoriazis. Numărul absolut de eozinofile și markerii inflamatori din acestea, EMR și ENR, sunt indicatori fiabili ai inflamației sistemice și severității bolii la psoriazis. În plus, ENR se dovedește a fi cel mai fiabil marker inflamator derivat din numărul de eozinofile în predicția severității bolii în cele două grupuri de studiu.

