

Witold KOLBER<sup>1</sup>  
 Mateusz SPOREK<sup>2</sup>  
 Paulina DUMNICKA<sup>3</sup>  
 Beata KUŚNIERZ-CABALA<sup>4</sup>  
 Marek KUŹNIEWSKI<sup>5</sup>  
 Anna GURDA-DUDA<sup>6</sup>  
 Bogdan SOLNICA<sup>3</sup>  
 Jan KULIG<sup>6</sup>

## Ostre zapalenie trzustki a analiza rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (RDW) we wczesnej fazie rozwoju choroby

<sup>1</sup>Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Wadowicach, Oddział Chirurgii  
 Kierownik:  
 Dr n med. Zygmunt Łabudziński

<sup>2</sup>Katedra Anatomii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. Jerzy A. Walocha

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Medycznej, Wydział Farmacji Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik:  
 Dr hab. n. med. Ryszard Drożdż

<sup>4</sup>Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik:  
 Dr hab. n. med. Bogdan Solnica, prof. UJ

<sup>5</sup>Klinika i Katedra Nefrologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. Władysław Sutowicz

<sup>6</sup>I-sza Klinika Chirurgii Ogólnej Kliniki Onkologicznej i Gastroenterologicznej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. Jan Kulig

### Dodatkowe słowa kluczowe:

ostre zapalenie trzustki  
 rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów  
 prognozowanie

### Additional key words:

acute pancreatitis  
 red cell distribution width  
 prognosis

### Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala  
 Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej  
 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
 ul. Kopernika 15A, 31-501 Kraków  
 tel./fax: +4812 4248365;  
 email: mbkusnie@cyf-kr.edu.pl

W ciągu ostatniej dekady nastąpiła prawdziwa eksplozja w zakresie tak liczby, jak i dostępności do różnych biomarkerów proponowanych we wczesnej diagnostyce i prognozowaniu przebiegu ostrego zapalenia trzustki (OZT). Wiele spośród tych markerów oznaczane jest przy pomocy nowoczesnych, lecz dość często czasochłonnych i drogich metod (np. technika ELISA), a ich wyniki nie zawsze mogą być wykorzystywane w prowadzonym na bieżąco procesie diagnostyczno-leczniczym. Ostatnie badania wykazały, że RDW – zautomatyzowany pomiar zróżnicowania wielkości rozkładu objętości krwinek czerwonych, zawarty w standardowym badaniu morfologii krwi obwodowej może być pomocą do oceny złego rokowania w przebiegu wielu jednostek chorobowych. W grupie 40 chorych z OZT autorzy wykazali związek pomiędzy wartością RDW a długością hospitalizacji, ciężkością choroby oraz wybranymi markerami zapalnymi w ciągu pierwszych 5 dni trwania OZT. Pacjenci, którzy zmarli w przebiegu OZT mieli wyższe wartości RDW. Ocena RDW może być pomocna w prognozowaniu ciężkości OZT we wczesnej fazie rozwoju choroby.

### Wstęp

Badanie morfologii krwi obwodowej zaliczane jest do podstawowych badań laboratoryjnych, które dzięki znacznemu rozwojowi medycyny jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, wykonywane jest niemal wyłącznie przy użyciu zautomatyzowanych liczników hematologicznych. Wynik takiego badania może być dla nas źródłem wielu dodatkowych informacji, które znacznie wykraczają poza samą ocenę liczebności populacji krwinek białych, czerwonych i płytkowych, stężenie hemoglobiny, wielkość hematokrytu oraz parametrów czerwonekrwinkowych (MCV, MCH i MCHC) wykazywane przez aparaty starszej generacji. Rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (RDW- red cell distribution width) jest parametrem, który pozwala na pomiar liczbowy zróżnicowania wielkości krwinki czerwonej dostępny w każdym standardowo wykonywanym pełnym badaniu morfologii krwi obwodowej (CBC – cell blood count) [6,9,11,17,23,28,29]. W warunkach

prawkowych, krwinki czerwone posiadają standardową wielkość i określane są jako normocyty, jednak wiele chorób może wiązać się z nieefektywną erytropoezą, czy też zwiększonym uszkodzeniem erytrocytów prowadząc do większej heterogeniczności ich wielkości (anizocytozy) oraz wzrostu wartości RDW [9,20-23,27,28]. Wzrost wartości RDW może wskazywać na niedobory żywieniowe, zaburzenia czynności szpiku kostnego, schorzenia wątroby czy uogólniony proces zapalny [4,7,16]. Coraz więcej badań poświęconych jest również wartości prognostycznej RDW u chorych na oddziałach intensywnej terapii, z ostrymi i przewlekłymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI), przewlekłą chorobą nerek leczonych nerkozastępczo, cukrzycą oraz w populacji osób starszych niezależnie od chorób towarzyszących [9-11,13,17,18,21,23,27,28]. Badania Pascual-Figal et al. [22] wykazały między innymi, że u chorych z ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego wyższe

wartości RDW związane są z gorszym rokowaniem długoterminowym, niezależnym od towarzyszącej im niedokrwistości i wartości hemoglobiny [6]. Również badanie prowadzone w ramach programu CHARM sugeruje, aby uznać RDW za nowy marker prognostyczny przewlekłej choroby serca [7,22]. Duże badanie epidemiologiczne prowadzone przez okres 16 lat w populacji Tajwanu wykazało, że wzrost wartości RDW bez towarzyszącej mu niedokrwistości może być predykatorem śmiertelności w populacji ogólnej [6]. Dodatkowo, badania Hunziker et al. [11] prowadzone w grupie chorych na oddziałach intensywnej terapii wskazują na użyteczność RDW w prognozowaniu po włączeniu jej do skal oceny ciężkości tj.: APACHE IV i SAPS III (Simplified Acute Physiology Score).

Stosunkowo niewiele wiadomo jednak na temat wartości diagnostycznej oznaczeń RDW w ostrym zapaleniu trzustki, stąd celem badania była analiza zmian różnicowania rozkładu objętości erytrocytów u chorych z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie rozwoju schorzenia.

#### Material i metodyka

Badaniem objęto łącznie 40 chorych z rozpoznany ostrym zapaleniem trzustki (OZT) hospitalizowanych i leczonych w I-szej Klinice Chirurgii Ogólnej Kliniki Onkologicznej i Gastroenterologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupa badana liczyła 16 kobiet (40%) oraz 24 mężczyzn (60%) w wieku od 23 do 87 lat (średnia: 46,6±13,4). Czas trwania dolegliwości bólowych do chwili zgłoszenia się pacjentów do szpitala nie przekraczał 48 godzin. W chwili przyjęcia na oddział, pacjenci poddawani byli ocenie podmiotowej, przedmiotowej, badaniem obrazowym oraz badaniom laboratoryjnym. U wszystkich chorych badanie ultrasonograficzne wykonywane było w każdym dniu hospitalizacji, dodatkowo u niektórych chorych przeprowadzono badanie tomografii komputerowej z kontrastem. W kilku przypadkach, badanie tomografii komputerowej wykonywane było więcej niż jeden raz w celu oceny zmian martwiczych w przestrzeni zaotrzewnowej i/lub w miększu trzustki. Ciężkość OZT oceniona została w oparciu o zmodyfikowaną w 2013 r. klasyfikację Atlanta (Atlanta Classification revisited January 2013) [3]. Na jej podstawie do grupy o łagodnym przebiegu choroby zakwalifikowano 28 osób, u pozostałych 12 chorych przebieg OZT oceniano jako średnio-ciężki i ciężki. W wyniku powikłań w przebiegu choroby zmarło łącznie 6 osób (15%). Średni czas hospitalizacji chorych z łagodnym przebiegiem OZT wynosił 5-10 dni (mediana 6,5), natomiast w przypadkach o ciężkim i powikłanym przebiegu 12-176 dni (mediana 20,5; p<0,0001).

U chorych w chwili przyjęcia wykonywano badania laboratoryjne wykorzystywane do rozpoznawania OZT tj.: oznaczanie wzrostu aktywności lipazy i/lub amylazy (przynajmniej 3-krotny wzrost), badania biochemiczne służące do bieżącej oceny stanu chorego oraz badanie morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem. Badanie morfologii krwi wykonywano we krwi werseninowej przy użyciu automatycznego analizatora

Tabela I.

Wartości RDW oraz wybranych parametrów morfologii krwi w kolejnych dobach badania.

RDW values and others haematological parameters on consecutive days of the study.

Parametr badany	Doba badania	Mediana	Minimum-maksimum
RDW [%]	1	13,3	12,4-16,9
	3	13,7	12,20-17,0
	5	13,6	12,1-17,1
	7	14,2	12,1-17,4
MCV [fL]	1	87,9	75,5-102,3
	3	88,2	76,4-97,6
	5	88,7	78,1-97,6
	7	85,6	80,4-95,1
MCH [pg]	1	29,8	25,5-36,5
	3	29,7	25,9-32,7
	5	29,35	25,8-32,4
	7	29,30	25,8-31,1
HGB [g/dL]	1	13,15	7,2-18,1
	3	11,95	7,6-14,5
	5	11,90	8,4-15,0
	7	11,30	7,7-13,7
HCT [%]	1	39,3	20,6-51,1
	3	35,75	12,4-43,3
	5	36,0	24,6-44,4
	7	33,7	23,0-42,6

RDW – rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów wyrażona jako współczynnik zmienności; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w krwince; HGB – stężenie hemoglobiny; HCT – wielkość hematokrytu

hematologicznego Sysmex XE 2100 typu 5-diff (Sysmex Co, Kobe, Japan). Wartość RDW wyliczana była ze wzoru [odchylenie standardowe objętości krwinek czerwonych/MCV] x100 [5,19].

Badania biochemiczne wykonano w surowicy powstałej po zwirowaniu krwi pobranej „na skrzep” (4000 rpm, 10 min.). Parametry biochemiczne, które wykazywały korelację z RDW tj.: magnez, amylaza, cholesterol całkowity oraz cholesterol we frakcji LDL oznaczane były na automatycznym analizatorze Modular P firmy Roche Diagnostics (Mannheim, Germany). Aktywność lipazy oznaczana była przy użyciu analizatora Vitros Fusion FS 5.1 (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA). Surowica pozostała po przeprowadzeniu badań biochemicznych była następnie porcjowana i zamrażana w temp. -70°C do czasu zebrania pełnego kompletu próbek. Takie postępowanie zalecane jest w celu unikania ponownego cyklu zamrażania/rozmarzania oraz ekonomicznego wykorzystania zestawów do oznaczania techniką ELISA. Przy użyciu techniki ELISA oznaczano: czynnik martwicy nowotworów - TNFα, rozpuszczalny receptor TNFα - sTNFRII, TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), interleukinę 6 (IL-6) firmy R&D Systems (Minneapolis, MN, USA), interleukinę 18 (IL-18) firmy MBL (Nagoya, Japan) oraz

Tabela II.

Znamiennie statystyczne korelacje pomiędzy RDW i wybranymi parametrami.

Statistically significant correlations between RDW and selected parameters.

Parametr badany	Doba badania	Współczynnik korelacji rang Spearmana (p<0,05)
Amylaza [U/L]	3 doba	0,73
Lipaza [U/L]	3 doba	-0,97
Mg [mmol/L]	1 doba	0,79
RBC [x10 <sup>6</sup> /μL]	1 doba	NS*
	3 doba	-0,40
	5 doba	-0,42
HGB [g/dL]	1 doba	-0,44
	3 doba	-0,56
	5 doba	-0,59
HCT [%]	1 doba	-0,41
	5 doba	-0,47
MCH [pg]	1doba	-0,48
	3 doba	-0,59
	5 doba	-0,51
MCV [fL]	3 doba	-0,54
TNFα [pg/mL]	1doba	0,61
	3 doba	0,59
	5 doba	0,71
TRAIL [pg/mL]	1doba	0,40
sTNFRII [ng/mL]	1 doba	NS*
	3 doba	0,51
	5 doba	0,51
IL-6 [pg/mL]	1 doba	0,38
IL-18 [pg/mL]	3 doba	0,43
	5 doba	0,48
OPG [pmol/L]	1 doba	0,54
PCT [ng/mL]	1 doba	0,39
	3 doba	0,40
	5 doba	0,49
Cholesterol całkowity [mmol/L]	1 doba	0,84
Cholesterol LDL [mmol/L]	1 doba	0,92
Czas hospitalizacji (dni)	1 doba	0,47
	3 doba	0,40
	5 doba	0,50
Ciężkość przebiegu OZT (MAP/SAP)	1 doba	0,45
	3 doba	0,40
	5 doba	0,44

\*NS- brak znamienności statystycznej; RBC- liczba krwinek czerwonych; HGB – stężenie hemoglobiny; HCT – hematokryt; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince; TNFα- czynnik martwicy nowotworów; OPG – osteoprotegeryna; TRAIL – TNF-related apoptosis inducing ligand; IL-6/18 – interleukina 6/18; sTNFRII – rozpuszczalny receptor dla TNFα; PCT – prokalcytonina; Mg – magnez; MAP – łagodna postać ostrego zapalenia trzustki; SAP – ciężka postać ostrego zapalenia trzustki; OZT – ostre zapalenie trzustki

osteoprotegerynę (OPG) firmy BIOMEDICA (Germany). Pomiary przeprowadzono przy użyciu automatycznego czytnika mikroplitek Automatic Micro ELISA Reader ELX 808 (BIO-TEK@Instruments, Inc. Winooski, VT, USA). Prokalcytoninę (PCT) oznaczano przy użyciu metody immunoluminometrycznej na aparacie LUMAT LB 9507 (Brahms Diagnostica, Annapolis, MD, USA). Zakresy wartości prawidłowych dla badanych parametrów zamieszczono w Tabeli III.

Z badania wyłączone osoby z chorobami nerek i wątroby oraz chorych, którzy nie wyrazili pisemnej zgody na udział w badaniu. Badanie posiadało wymaganą zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

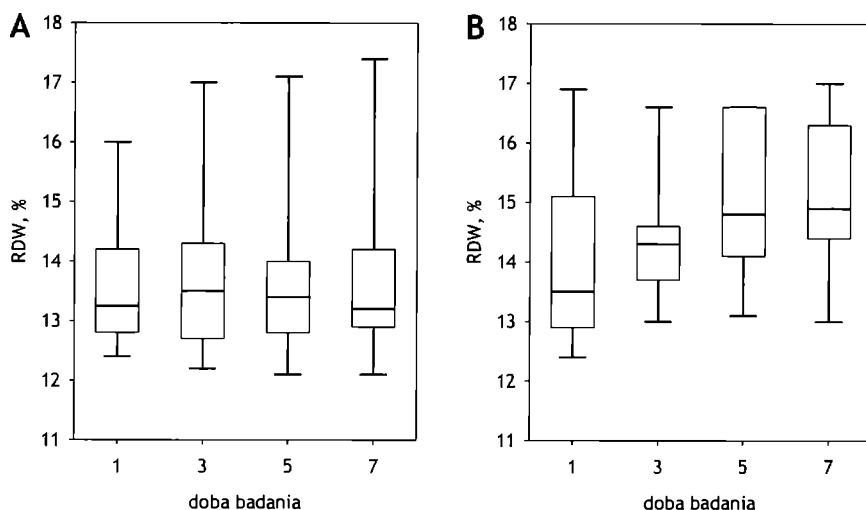
#### Analiza statystyczna

Do oceny normalności rozkładów wykorzystywano test Kolmogorowa-Smirnowa. Ze względu na różny od normalnego rozkład większości zmiennych, w opisie statystycznym stosowano medianę i minimum-maksimum. Korelacje pomiędzy RDW oraz pozostałymi parametrami hematologicznymi i biochemicznymi wyrażono przy pomocy współczynnika rang Spearmana. Grupy porównywano przy pomocy testu U Manna-Whitney'a. Jako znamienne statystycznie przyjęto wyniki przy  $p < 0,05$ . Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica 9.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA).

#### Wyniki

Wartości wybranych parametrów badania morfologii krwi w kolejnych dniach obserwacji przedstawiono w Tabeli I, natomiast zakres wartości referencyjnych zamieszczono w Tabeli III. Pomiędzy 1-szym i 7-ym dniem hospitalizacji obserwowano spadek stężeń hemoglobiny oraz wielkości hematokrytu wyznaczonych w całej grupie chorych z OZT. W przypadku RDW kierunek zmian był odwrotny i wykazywał wzrost w kolejnych dniach badania. Wykazano między innymi dodatnią korelacją pomiędzy długością hospitalizacji i ciężkością przebiegu choroby oraz wartością RDW w kolejnych 5 dniach od momentu rozpoznania OZT (Tab. II). Wartości RDW miały tendencję do wzrostu wraz z rozwojem ciężkości choroby. U wszystkich chorych z grupy o ciężkim i średnio-ciężkim przebiegu, począwszy od 3 doby od rozpoznania wartości RDW przekraczały 13%. Wartości RDW powyżej 14% występowały częściej u mężczyzn (64%) w porównaniu do kobiet (36%). Rozkład wartości RDW w poszczególnych dniach badania u chorych z łagodnym oraz średnio-ciężkim i ciężkim przebiegiem OZT przedstawiono na Rycinie 1. Począwszy od 3. doby, u pacjentów, którzy zmarli w wyniku powikłań w przebiegu OZT wartości RDW były wyższe (mediana 14,3; 15,2 i 15,0% w 3, 5 i 7 dobie) w porównaniu do chorych, którzy przeżyli (odpowiednio, 13,6; 13,5 i 13,8%;  $p < 0,05$ ).

W zakresie rutynowo oznaczanych parametrów hematologicznych, RDW wykazała znamiennej pod względem statystycznym odwrotną korelację z wielkością średniej objętości krwinki czerwonej (MCV), średnią zawartością hemoglobiny w krwince (MCH), stężeniem hemoglobiny (HGB)



Rycina 1

Wartości RDW (mediana, dolny-górny kwartył oraz minimum-maksimum) w 1, 3, 5 i 7 dobie badania u chorych z łagodnym (A) oraz średnio-ciężkim i ciężkim (B) przebiegiem OZT.

RDW values (median, upper-lower quartile and minimum-maximum) on days 1, 3, 5 and 7 of the study in patients with mild (A) and moderate to severe (B) acute pancreatitis.

oraz wielością hematokrytu (HCT) (Tab. II). W przypadku parametrów zapalnych zaobserwowano zależność wprost proporcjonalną pomiędzy RDW oraz stężeniami TNF $\alpha$ , rozpuszczalnego receptora dla TNF $\alpha$  oraz prokalcytoniny w każdym z 5 kolejnych dni badania. Dodatnią korelację pomiędzy stężeniami TRAIL ( $R=0,40$ ), IL-6 ( $R=0,38$ ) i OPG ( $R=0,54$ ) oraz wartością RDW obserwowano jedynie w pierwszym dniu badania (Tab. II). Nie wykazano korelacji RDW z wiekiem, czy też wskaźnikiem BMI, uznanymi za czynniki istotnie zwiększające ryzyko ciężkiego przebiegu OZT.

#### Dyskusja

Niewiele wiadomo na temat znaczenia diagnostycznego wzrostu wielkości RDW u chorych z ostrymi schorzeniami jamy brzusznej, w tym również z ostrym zapaleniem trzustki. Pojedyncze badania takie jak Senol et al. [25] sugerują, że wzrost RDW powyżej 14,8% może posiadać znaczenie dla przewidywania przebiegu ciężkości OZT. Równocześnie prowadzone są badania podejmujące próby wyjaśnienia patomechanizmu wzrostu RDW w przebiegu zapalenia, który jest niezależny od zmiany stężenia hemoglobiny [6,19,21]. Autorzy pracy podobnie jak w badaniu Tsuboi et al. [27] wykazali istnienie ujemnej korelacji pomiędzy RDW oraz wielkością hematokrytu, MCV oraz stężeniem hemoglobiny.

Korelacje pomiędzy wielkością RDW oraz cytokinami zapalnymi badano dotąd głównie w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych towarzyszących chorobom serca, nerek, schorzeniom hematologicznym, czy niedożywieniu [1,7,8,14,17,18,22]. Obecność cytokin prozapalnych (interleukina 6 i TNF- $\alpha$ ) w krążeniu ogólnym wywiera niekorzystny wpływ na erytropoezę zarówno poprzez hamowanie transkrypcji genu dla Epo (erytropoetyny) w nerkach i w wątrobie, jak również poprzez zahamowanie dojrzewania i proliferacji progenitorowych komórek erytroidalnych w szpiku kostnym [5,7,11,18,21,23]. Autorzy pracy wykazali

Tabela III.

Zakresy wartości referencyjnych dla badanych parametrów.

Reference range for study parameters.

Badany paramter	Zakres wartości referencyjnych
amylaza w surowicy [U/L]	62,0 – 220,0
lipaza [U/L]	23,0 – 300,0
magnez [mmol/L]	0,7 – 1,05
hsTNF $\alpha$ [pg/mL]	ND – 4,0
sTNFRII [ng/mL]	1,0 – 3,17
IL-6 [pg/mL]	0,70 – 12,5
IL-18 [pg/mL]	36,1 – 257,8
PCT [ng/mL]	<0,5
cholesterol całkowity [mmol/L]	3,2 – 5,2
cholesterol LDL [mmol/L]	0,2 – 3,4
OPG [pmol/L]	3,77 – 8,23
RBC [ $\times 10^6/\mu\text{L}$ ]	K: 3,5 – 5,0 M: 4,5 – 6,5
MCV [fL]	82 – 92
MCH [pg]	28,0 – 34,0
RDW-CV [%]	11,5 – 14,5
HGB [g/dL]	K: 11,0 – 15,0 M: 12,0 – 17,0
HCT [%]	K: 37,0 – 47,0 M: 40,0 – 54,0

zależność pomiędzy wzrostem wielkości RDW oraz wzrostem stężenia TRAIL, TNF $\alpha$ , jego rozpuszczalnego receptora (sTNFRII), interleukiny 6, interleukiny 18, osteoprotegeryny (OPG) i prokalcytoniny (PCT). Jednocześnie, nie odnotowano zależności pomiędzy zmianą RDW oraz stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) uznanego za „złoty standard” diagnostyczny w dziedzinie oceny progresji procesu zapalnego opisywanego w przebiegu wielu jednostek chorobowych, w tym również w przebiegu OZT. Wydaje

się zatem, że wzrost RDW u chorych z OZT może odbywać się niezależnie od zmiany stężenia CRP. Badania Uysal et al. [28] oraz Lippi et al. [18] wykazały z kolei istnienie silnej dodatniej korelacji pomiędzy wzrostem RDW oraz stężeniem białka C-reaktywnego i spadkiem OB (odczyn Biernackiego) w grupie pacjentów poniżej 40 roku życia z rozpoznaniem ostrego zawału mięśnia sercowego (STEMI) [29].

Autorzy pracy potwierdzili istnienie związku pomiędzy wzrostem wartości RDW oraz ciężkością przebiegu OZT w każdym dniu badania oraz z długością hospitalizacji (Tab. II). Badania Makhoul et al. [19] wskazują na duże znaczenie prognostyczne wzrostu RDW w czasie hospitalizacji i wyraźną poprawę rokowania proporcjonalną do normalizacji RDW.

Wzrost wartości RDW bardzo ściśle związany jest ze stresem oksydacyjnym i niskim poziomem antyoksydantów (selen, karotenoidy, witamina E) [14,16,17,24,27]. Stres oksydacyjny może inicjować uszkodzenie błony erytrocytów, zwiększać ich kruchość, jak również indukować adhezję pomiędzy krwinkami czerwonymi i śródbłonkiem przyczyniając się do zmniejszania ich zdolności do oksydacji i wzrostu oporu naczyniowego [11,12,17]. Wzrost RDW może także odzwierciedlać pro-koagulacyjne właściwości krwinek czerwonych [2].

Inny z proponowanych mechanizmów prowadzących do wzrostu wartości RDW sugeruje, że może on odzwierciedlać proces zapalny o niekorzystnym rokowaniu związany z nieprawidłowym dojrzewaniem erytrocytów, zahamowaniem ich produkcji lub odpowiedzi na erytropoetynę [6,14,23]. Proces zapalny, mediatorzy neurohumoralne (tj.: angiotensyna II) oraz aktywacja adrenergiczna mogą wywoływać zmiany w błonie komórkowej krwinki czerwonej i prowadzić do wzrostu jej wielkości [28].

Najlepiej udokumentowany wzrost RDW pojawia się w odpowiedzi na niedożywienie (np. chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek) oraz niedobory żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego, czy na skutek hemoglobinopatii, hemolizy, w ciąży, po transfuzjach i w przebiegu chorób zapalnych jelit [5-7,13,15,19,21,23,27,28]. RDW może zatem stanowić czynnik integrujący pomiędzy zapaleniem i niedożywieniem (Malnutrition – Inflammation Syndrome) [15,21]. Dodatkowo, badania Spell et al. [26] oraz Oh et al. [21] wykazały, że RDW może być czułym predyktorem raka jelita grubego.

## Wnioski

Przeprowadzone badanie wykazało istnienie szeregu interesujących korelacji pomiędzy wartością RDW oraz markerami stanu zapalnego. RDW jest powszechnie dostępnym w rutynowej diagnostyce, dynamicznie zmieniającym się w trakcie hospitalizacji wskaźnikiem o potencjalnym znaczeniu prognostycznym w przewidywaniu ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Badanie obejmowało jednak stosunkowo małą liczebnie grupę i wymaga dalszej oceny celem potwierdzenia zaobserwowanych trendów.

## Piśmiennictwo

1. Allen L.A., Felker G.M., Mehra M.R. et al.: Validation and potential mechanism of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J. Card. Fail.* 2010, 16, 230.
2. Andrews D.A., Low P.S.: Role of red blood cells in thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 1999, 6, 76.
3. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al.: Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013, 62, 102.
4. Cauthen C.A., Tong W., Jain A., Tang W.H.W.: Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2012, 18, 146.
5. Cetin M., Kocaman S.A., Bostan M. et al.: Red blood cell distribution width (RDW) and its association with coronary atherosclerotic burden in patients with stable angina pectoris. *Eur. J. Gen. Med.* 2012, 9, 7.
6. Chen P.C., Sung F.C., Chen K.L. et al.: Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am. J. Epidemiol.* 2010, 171, 214.
7. Felker G.M., Allen L.A., Pocock S.J. et al.: Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50, 40.
8. Forhecz Z., Gombos T., Borgulya G. et al.: Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am. Heart J.* 2009, 158, 659.
9. Hammarsten O., Jacobsson S., Fu M.: Red cell distribution width in chronic heart failure: a new independent marker for prognosis? *Eur. J. Heart Fail.* 2010, 12, 213.
10. Hong N., Oh J., Kang S.M. et al.: Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clin. Chem. Acta* 2012, 413, 992.
11. Hunziker S., Celi L.A., Lee J., Howell M.: Red cell distribution width improves three simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit. Care* 2012, 16, R 89.
12. Kaul D.K., Koshkaryev A., Artmann G.: Additive effect of red blood cell rigidity and adherence to endothelial cells in inducing vascular resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008, 295, H1788.
13. Kim J., Kim K., Lee J.H. et al.: Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest.

*Resuscitation* 2012, 83, 1248.

14. Kim J., Kim Y.D., Song T.J. et al.: Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb. Haemost.* 2012, 108, 349.
15. Kimmenade R.R.J., Januzzi J.J.: Red cell distribution measurement: what role does it have heart failure? *Rev. Esp. Cardiol.* 2012, 65, 593.
16. Lappe J.M., Horne B.D., Shah S.H. et al.: Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin. Chem. Acta* 2011, 412, 2094.
17. Lee J.H., Chung H.J., Kim K. et al.: Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Emerg. Med.* 2013, 31, 72.
18. Lippi G., Targher G., Montagnana M. et al.: Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, 133, 628.
19. Makhoul B.F., Hourieh A., Kaplan M. et al.: Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2012, DOI: 10.1016
20. Martinez-Velilla N., Ibanez B., Cambra K., Alonso-Renedo J.: Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *AGE* 2012, 34, 717.
21. Oh H.J., Park J.T., Kim J.K. et al.: Red blood distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated continuous renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 589.
22. Pascual-Figal D.A., Bonaque J.C., Redondo B. et al.: Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2009, 11, 840.
23. Patel K.V., Ferrucci L., Ershler W.B., Longo D.L., Guralnik J.M.: Red cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169, 515.
24. Semba R.D., Patel K.V., Ferrucci L. et al.: Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study. *J. Clin. Nutr.* 2010, 29, 600.
25. Senol K., Saylam B., Kocaay F., Tez M.: Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am. J. Emerg. Med.* 2013, 31, 687.
26. Spell D.W., Jones D.V. Jr, Harper W.F. et al.: The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect. Prev.* 2004, 28, 37.
27. Tsuboi S., Miyauchi K., Kasai T. et al.: Impact of red blood distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0730.
28. Uysal O.K., Duran M., Ozkan B. et al.: Red cell distribution width is associated with acute myocardial infarction in young patients. *Cardiol. J.* 2012, 19, 597.
29. Wen Y.: High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010, 15, 37.

pyłą chwasty. Zwykle objawy alergii pyłkowej przyjmują formę sezonowego nieżytu błony śluzowej nosa i spojówek, astmy, pokrzywki kontaktowej i alergii pokarmowej. W procesie diagnostycznym dla ustalenia rozpoznania oprócz wywiadu, który przynosi najistotniejsze informacje, bierze się pod uwagę dodatkowo wyniki testów skórnych z odpowiednimi alergenami inhalacyjnymi oraz podwyższone stężenie alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE (asIgE) w surowicy krwi. Badania te uważane są za obiektywne testy diagnostyczne potwierdzające rozpoznanie alergii pyłkowej. Jednak nie w każdym przypadku istnieje zgodność objawów i wyników testów diagnostycznych, co stawia pod znakiem zapytania prawidłowość rozpoznania alergii pyłkowej.

### Cel pracy

Celem pracy była próba charakterystyki pacjentów z zespołem alergii jamy ustnej na tle wszystkich pacjentów z alergią pyłkową i ocena wartości diagnostycznej wywiadu, testów skórnych i stężenia asIgE w diagnostyce pacjentów z alergią pyłkową i zespołem alergii jamy ustnej.

### Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę przypadków 85 pacjentów (43 kobiety, 42 mężczyzn, w wieku 11-64 lat) z rozpoznaniem alergii pyłkowej, leczonych w Poradni Alergologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2008-2011. Rozpoznanie alergii pyłkowej zostało oparte o wywiad (objawy sezonowego nieżytu błony śluzowej nosa i spojówek lub astmy w okresie ekspozycji na uczulający alergen), dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z roztworami mieszanek drzew, traw bądź chwastów oraz zwiększone stężenie asIgE dla brzozy, tymotki lub bylicy w surowicy krwi. Wyliczono też najwyższe stężenie asIgE dla uczulającego alergenu w przypadkach istotnych klinicznie objawów w okresie zwiększonej ekspozycji na ten alergen wyciągając wartość średnią z tych stężeń w analizowanej grupie.

Punktowe testy skórne były wykonywane standardową metodą w oparciu o odczynniki Allergopharma, Niemcy. Oznaczenia stężeń asIgE dla brzozy brodawkowatej (t3), tymotki łąkowej (g6) i bylicy pospolitej (w6) dokonywano z surowicy krwi żyłnej korzystając z urządzenia Unicap 100, Phadia, Szwecja.

W analizie statystycznej zgromadzonych danych dla określenia istotności statystycznej wykorzystano test t Studenta, test Manna-Whitneya oraz test zgodności chi-kwadrat.

### Wyniki

U wszystkich pacjentów stwierdzono objawy alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa i spojówek. W 20% przypadków rozpoznano astmę a w 35,3% pacjenci prezentowali objawy zespołu alergii jamy ustnej (ang. oral allergy syndrome, OAS). Objawy OAS pojawiały się zwykle kilka lat po objawach nieżytu nosa. 31,8% pacjentów miało dodatni atopowy wywiad rodzinny, a 11,7% rozpoznanie nietolerancji białka mleka krowiego w dzieciństwie.

U 30 (35,3%) spośród badanych osób stwierdzono objawy OAS. Opisywana grupa składała się z 13 mężczyzn i 17 kobiet w średniej wieku  $33 \pm 13$  lat. 40% badanych miało dodatni wywiad rodzinny atopii. Dominowali pacjenci (80%) z alergią poliwalentną, alergię monowalentną stwierdzono w 20% przypadków (Tab. I). 96,7% chorych z OAS miało alergię na pyłek drzew, 80% na pyłek traw, a 30% osób na chwasty. Średnia najwyższego oznaczonego w tej grupie stężenia asIgE wynosiła  $44,08 \pm 30,02$  kIU/L (Tab. II). Dominującym, co do częstości prowokowania objawów OAS, alergenem pokarmowym było jabłko (43,3%), w dalszej kolejności orzech (30%) i brzoskwinia (26,7%). U 16,7% chorych nie udało się zidentyfikować alergenu odpowiedzialnego

za rozwój objawów OAS. Szczegółowe zestawienie przedstawią Tabela III.

Grupa pacjentów bez objawów OAS w wywiadzie obejmowała 55 osób (26 kobiet i 29 mężczyzn) w średniej wieku  $32,5 \pm 13,2$  lat. W porównaniu do pacjentów z OAS jedynie 27,3% chorych miało dodatni wywiad rodzinny atopii. Wszyscy pacjenci mieli objawy sezonowego nieżytu nosa. Odsetek pacjentów z alergią poliwalentną wynosił 76,4%, ale pyłek drzew nie był dominującym alergenem, gdyż identyczny odsetek chorych (73%) wykazywał uczulenie na pyłek traw. Uczulenie na pyłki chwastów stwierdzono u 45% chorych. Niższa też była wartość średnia maksymalnego stężenia asIgE, która wynosiła  $32,34 \pm 30,70$  kIU/L.

**Tabela I**  
Charakterystyka badanych pacjentów.  
Characteristics of the patients.

	Pacjenci z OAS	Pacjenci bez OAS
Kobiety/mężczyźni	17/13	26/29
Średnia wieku [lata]	$33 \pm 13$	$32,5 \pm 13,2$
Dodatni atopowy wywiad rodzinny [%]	40 $p=0,18$	27,3
Ujemny atopowy wywiad rodzinny [%]	50	65,5
Nieustalony atopowy wywiad rodzinny [%]	10	7,3
Pacjenci z alergią poliwalentną [%]	80 $p=0,7$	76,4
Pacjenci z alergią monowalentną [%]	20	23,6

**Tabela II**  
Odsetek uczuleń na badane alergeny oraz najwyższe oznaczone stężenie asIgE w badanych grupach pacjentów.  
Percentage of types of pollen allergy and the highest measured asIgE level in studied groups of patients.

	Pacjenci z OAS	Pacjenci bez OAS
Alergia na pyłek drzew [%]	96,7	73
Alergia na pyłek traw [%]	80	73
Alergia na pyłek chwastów [%]	30	45
Średnia z najwyższych oznaczonych asIgE [kIU/L]	$44,08 \pm 30,02$ $p=0,064$	$32,34 \pm 30,70$

**Tabela III**  
Alergeny odpowiedzialne za rozwój OAS w badanej grupie.  
Allergens responsible for OAS development in studied group of patients.

	Liczba przypadków	Odsetek
Jabłko	13	43,3
Orzech	9	30
Brzoskwinia	8	26,7
Seler	2	6,7
Figi	2	6,7
Kiwi	2	6,7
Banan	1	3,3
Czereśnia	1	3,3
Gruszka	1	3,3
Malina	1	3,3
Musli	1	3,3
Nieznany	5	16,7

## Dyskusja

Alergia na pyłki roślin to w Europie najczęstsza postać sezonowej choroby alergicznej układu oddechowego. Współstnienie alergii wziewnej na alergeny pochodzenia roślinnego z alergią pokarmową o najczęściej obserwowany rodzaj alergii krzyżowej [8]. Częstość jej występowania zależy od gatunku uczulającej rośliny, ale szacuje się, że dotyczy średnio 30% chorych z alergią wziewną [2]. Większość chorych z objawami alergii pyłkowej reaguje krzyżowo na dwa lub więcej alergenów pokarmowych [4]. Objawy opisanego przez Amlota zespołu alergii jamy ustnej w naszym klimacie występują głównie u uczulonych na pyłek orzozy (80%) [10]. OAS ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż u 9% chorych występują objawy uogólnionej anafilaksji mogące stanowić zagrożenie dla życia [4].

Choć pierwsze opisy alergii krzyżowej pochodzą z lat 40-tych [5], dopiero dzięki rozwojowi immunologii, w tym odkryciu budowy alergenów, profilin, wprowadzenia koncepcji epitopu, receptora TCR limfocyta T oraz nowych technik diagnostycznych udało się przybliżyć jej patomechanizm. Zjawisko to uwarunkowane jest budową tzw. antygenów głównych rozpoznawanych przez system immunologiczny i stymulujących syntezę specyficznych przeciwciał asIgE. Reaktywność krzyżowa może wystąpić, gdy przeciwciała asIgE wytworzone przeciwko określonemu alergenowi rozpoznają i wiążą podobne białko pochodzące z innego źródła, które wykazuje duże podobieństwo lub jest wręcz identyczne w zakresie epitopów [4]. Reakcja krzyżowa jest wysoce prawdopodobna, gdy homologia sekwencji białek sięga 70%, zaś przy wartościach nieprzekraczających 50% występuje bardzo rzadko [1].

W analizowanym przez nas materiale najczęściej uczulającym pacjentów alergiem był pyłek brzozy, podczas gdy pacjenci

nie prezentujący objawów OAS byli w równym stopniu uczuleni na pyłek tymotki i brzozy. Wśród chorych z OAS nie wykazano znamiennej większej częstości alergii poliwalentnej, jak sugeruje opis Rudzkiego [10]. Wykazano natomiast, że maksymalne stężenie asIgE dla alergenu powodujące istotne klinicznie, tj. zgodne z sezonem pylenia objawy, jest u pacjentów z OAS wyższe, niż w przypadku braku OAS.

Decyzja o zastosowaniu procedur diagnostycznych opiera się na założeniu, że nadwrażliwość krzyżowa odbywa się głównie przy udziale mechanizmu IgE-zależnego. Dlatego też wykonuje się testy skórne i oznaczanie stężenia całkowitego IgE oraz asIgE w surowicy krwi, co może być bardzo pomocne w ustaleniu rozpoznania.

W naszych badaniach głównym pokarmem odpowiedzialnym za występowanie OAS w mechanizmie alergii krzyżowej z pyłkami roślin było jabłko, odnotowaliśmy także przypadki OAS po spożyciu orzechów, brzoskwiń, selera, kiwi i innych owoców. Nie we wszystkich przypadkach udało się zidentyfikować podejrzany pokarm, co podkreśla sens wprowadzenia do rutynowej praktyki alergologicznej nowych metod diagnostycznych, jak test mikrooznaczeń (Immuno Solid-phase Allergo Chip, ISAC), który pozwala określić uczulenie na poszczególne składniki alergenu, a także wyjaśnić przyczynę reakcji krzyżowych związanych z alergią na pokarmy [12]. Metoda ta mogła być bardziej precyzyjną wskazówką diagnostyczną w opisywanych przypadkach.

Warto wreszcie zwrócić uwagę, że pacjenci z OAS mieli częściej dodatni wywiad rodzinny atopii. Tło atopowe wydaje się tłumaczyć rozwój alergii poliwalentnej i objawów dotyczących różnych układów, w tym oddechowego i pokarmowego [6]. Szczególnym przejawem alergii poliwalentnej jest alergia krzyżowa pod postacią zespołu alergii jamy ustnej. Zwraca się jednak

uwagę, że proces alergiczny dotyczy całego organizmu, stąd spotykane w piśmiennictwie określenie zespół pyłkowo-pokarmowy (*pollen-food allergy syndrome – PFS*) [9]. Konieczne są dalsze badania z wykorzystaniem nowych metod diagnostycznych, co pozwoliłoby przewidywać przyszłe objawy po spożyciu określonych pokarmów u szczególnie zagrożonych pacjentów z alergią pyłkową [3,7,11].

## Piśmiennictwo

1. **Aalberse RC.**: Assessment of allergen cross-reactivity. *Clin. Mol. Allergy* 2007, 5, 2.
2. **Amlot P.L., Kemeny D.M., Zachary C. et al.**: Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clinical Allergy* 1987, 17, 33.
3. **Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N. et al.**: Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006, 61, 461.
4. **Ferreira F., Hawranek T., Gruber P.**: Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004, 59, 243.
5. **Juhlin-Danfelt C.**: About the occurrence of various form of pollen allergy in Sweden. *Acta Med Scand* 1948, 26, 563.
6. **Kang H.J., Yu J., Yoo D.K. et al.**: Coincidence of atopy profile in terms of monosensitization and polysensitization in children and their parents. *Allergy* 2005, 60, 1029.
7. **Lucas J.M.**: Microarrays: molecular allergology and nanotechnology for personalized medicine (I). *Allergol. Immunopathol.* 2010, 38, 153.
8. **Osterballe M. et al.**: The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005, 60, 218.
9. **Purohit -Sheth T.S., Carr W.W.**: Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Allergy Asthma Proc.* 2005, 26, 229.
10. **Rudzki E.**: Zespół alergii jamy ustnej (OAS). *Alergia* 2008, 4, 36.
11. **Vieira T., Lopes C., Pereira A.M. et al.**: Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy - an approach in four clinical cases. *Allergol. Immunopathol.* 2011, 40, 172.
12. **Zbikowska-Gotz M., Bartuzi Z.**: Diagnostyka alergii pokarmowej. *Alergologia Info* 2009, 4, 58.