

STRESZCZENIE

Pierwotne Niedobory Odporności (PNO) są heterogenną grupą jednostek chorobowych, w których na skutek występowania wrodzonych nieprawidłowości genetycznych dochodzi do dysfunkcji układu immunologicznego. Do grupy PNO zaliczanych jest obecnie ponad 350 różnych jednostek chorobowych. W obrazie choroby często dominują przewlekłe, nawracające oraz zagrażające życiu zakażenia. W tej grupie chorych obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju chorób alergicznych, autoimmunizacyjnych i nowotworowych, jak również zwiększoną podatność na zakażenia o etiologii oportunistycznej oraz nieprawidłowe reakcje poszczepienne. Objawy PNO u 80 % pacjentów manifestują się do czasu osiągnięcia dorosłości.

Na świecie około 6 mln choruje na PNO w tym 638 tys. w krajach Unii Europejskiej. Głównym źródłem danych epidemiologicznych są raporty pacjenckie bazujące jedynie na zdiagnozowanych przypadkach, dlatego szacuje się, że około 70-80% pacjentów w całej Europie jest niezdiagnozowanych. W Polsce rzeczywista liczba chorych do 2014 roku wynosiła 20 tysięcy, z czego zaledwie 20% stanowiły przypadki zdiagnozowane. W Klinice Pediatrii Immunologii i Reumatologii wieku rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu co roku diagnozowanych w kierunku PNO jest około 1500 pacjentów z czego u 70-80 z nich potwierdzony zostaje niedobór odporności. Nie ma obecnie dostępnego jednego uniwersalnego badania laboratoryjnego umożliwiającego rozpoznanie PNO. W diagnostyce kluczowym jest prawidłowo zebrany wywiad, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne uwzględniające podstawowe parametry układu odpornościowego. Nieprawidłowości w wyżej wymienionych badaniach są przesłanką do skierowania pacjenta na dalsze konsultacje i badania specjalistyczne. Szybkie wprowadzenie odpowiedniego leczenia u pacjentów z PNO zmniejsza częstotliwość infekcji, poprawia jakość życia oraz redukuje liczbę powikłań i zgonów. W pracy podjęto próbę opracowania narzędzia do diagnostyki przesiewowej pacjentów z PNO.

Cele pracy

Głównym celem pracy było opracowanie narzędzia do badania przesiewowego dzieci skierowanego do lekarzy pierwszego kontaktu, które w przystępny sposób umożliwiłoby wstępną kwalifikację pacjentów do dalszej specjalistycznej diagnostyki immunologicznej. Nadrzędne założenie pracy osiągnięto poprzez realizację składowych celów, do których należały:

Opracowanie ankiety wraz z zaproponowanym autorskim systemem punktacji do badania przesiewowego dzieci z podejrzeniem PNO.

1. Przygotowanie aplikacji mobilnej na telefony komórkowe w oparciu o opracowaną ankietę i system punktacji.
2. Weryfikacja opracowanej aplikacji mobilnej za pomocą badania retrospektywnego pacjentów z podejrzeniem PNO hospitalizowanych w Oddziale Immunologii Klinicznej i Pediatrii WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu.
3. Odnalezienie wartości granicznej dla zaproponowanego systemu punktacji, ocena zastosowanych pytań w ankiecie pod względem występowania odpowiedzi twierdzących oraz ocena wartości diagnostycznej opracowanej aplikacji mobilnej w oparciu o analizy statystyczne.
4. Ocena funkcjonalności aplikacji mobilnej przez potencjalnych odbiorców w badaniu z zastosowaniem kwestionariusza oceniającego opracowaną ankietę.

Material i metodyka

Pierwszym etapem pracy było stworzenie ankiety, w której zawarte pytania i punktacja zostały opracowane na podstawie danych z piśmiennictwa, kryteriów diagnostycznych, „10 dziesięciu objawów ostrzegawczych sugerujących rozpoznanie PNO”, jak też doświadczeń własnych ośrodka. Pytania przyporządkowano do trzech grup, którym w zależności od nadanej kategorii istotności przyznawano punkty. Pierwotnie przyjęto, że pacjenci, którzy uzyskali 10 lub więcej punktów powinni być zakwalifikowani do diagnostyki pierwotnych niedoborów odporności jako grupa wysokiego ryzyka wystąpienia PNO, wymagająca pogłębienia diagnostyki układu odpornościowego. Kolejnym etapem było opracowanie aplikacji mobilnej na telefony komórkowe, celem optymalizacji przystępności ankiety dla odbiorców oraz umożliwienia jej łatwego rozpowszechnienia w przyszłości. Następnie tak opracowaną ankietę, wykorzystano do badań retrospektywnych, do których zakwalifikowano 500 pacjentów (250 bez zaburzeń układu odpornościowego oraz 250 z dysfunkcją układu odpornościowego) w wieku od 6 miesiąca życia do 18 roku życia, którzy w latach 2012-2018 byli hospitalizowani w Oddziale Pediatrii i Immunologii WSS i. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Po otrzymaniu wstępnych wyników analiz statystycznych oceniających zaproponowaną w badaniu ankietę dokonano ponownej weryfikacji pierwotnie założonych wartości i pytań, które następnie zmodyfikowano celem uzyskania optymalnych parametrów testu diagnostycznego. Statystykę opisową przeprowadzono przy użyciu oprogramowania

PQStat (statystyczne oprogramowanie obliczeniowe). Do obliczeń wykorzystano metodę nieparametryczną **DeLong'a**. Jako poziom istotności przyjęto $p = 0,05$. Za istotne statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie pacjentów z prawidłową funkcją układu odpornościowego oraz w grupie pacjentów z dysfunkcją układu odporności przeważała płeć męska. Zarówno w grupie pacjentów bez zaburzeń odporności jak i chorych najczęściej występującym kryterium obciążającym w wywiadzie były nawracające infekcje dróg oddechowych. Choroby alergiczne dwukrotnie częściej występowały w grupie pacjentów bez stwierdzonych zaburzeń w układzie odpornościowym. W grupie pacjentów z PNO najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z dominującymi zaburzeniami produkcji przeciwciał, drugą pod względem liczebności grupę stanowili pacjenci ze zdefiniowanymi zespołami chorobowymi. Wyniki analizy ankiety przy wstępnie przyjętej wartości granicznej (10 punktów) oraz poziomie istotności $p = 0,05$, były istotnie statystycznie. Wyznaczone parametry ankiety wynosiły: czułość testu 94%, swoistość 100%, pole pod krzywą ROC 0,997, co świadczyło o tym, że dobrane wyjściowo wartości oceny spełniają rolę parametrów diagnostycznych. Pomimo to 6% pacjentów z PNO zostało zakwalifikowanych jako zdrowych. Następnie ponownie zweryfikowano wartość graniczną, celem uzyskania jeszcze lepszych parametrów testu diagnostycznego. Przy zredukowaniu wskazań niepoprawnie negatywnych uzyskano nową wartość graniczną na poziomie 7,5 punktów, której przyjęcie zwiększyło czułość testu do 97%, co nieznacznie zmniejszyło się pole pod krzywą ROC ($AUC = 0,96$) oraz swoistość testu, która po zmianie wynosiła 92%.

Następnie wykonano symulację, w której z aplikacji usunięto każde z pytań, na które odpowiedzi twierdzące uzyskano w bardzo małej grupie pacjentów ($= \text{lub} < 3 \text{ pacjentów}$), oceniając wpływ tego faktu na uzyskane wyniki. Ostatecznie usunięto z ankiety sześć pytań, co nie wpłynęło istotnie na uzyskane końcowe wyniki badań.

Wnioski

Przeprowadzone badania doprowadziły do opracowania pierwszej w Polsce aplikacji mobilnej skierowanej do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej służącej do badania przesiewowego pacjentów z podejrzeniem PNO oraz do sformułowania następujących wniosków:

1. Wykazano, że istnieje potrzeba opracowania nowych narzędzi do diagnostyki PNO, które będą tak jak opracowana w badaniu ankieta, uwzględniały szerokie spektrum objawów klinicznych u pacjentów z PNO.
2. W związku z ciągłym rozwojem nowych technologii oraz rosnącym zastosowaniem telefonów komórkowych jako narzędzia pracy przez lekarzy, w badaniu udowodniono, że przygotowanie aplikacji mobilnej do badania pacjentów z podejrzeniem PNO jest obecnie bardzo dobrym środkiem do rozpowszechnienia takiej metody do diagnostyki przesiewowej.
3. Na podstawie wyników badania retrospektywnego pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia PNO wykazano, że przy użyciu opracowanej aplikacji mobilnej można było uniknąć wielu zbędnych hospitalizacji.
4. Udowodniono, że zastosowana w aplikacji mobilnej ankieta ma wysokie parametry oceny wartości diagnostycznej (czułość, swoistość), które osiągnięto po odnalezieniu optymalnej wartości granicznej oraz odrzuceniu części pytań z ankiety.
5. Pytania zawarte w opracowanej ankiecie zostały ocenione przez odbiorców jako zrozumiałe. Znacząca większość lekarzy, którzy testowali opracowaną aplikację mobilną uważała problem diagnostyki PNO za istotny oraz zadeklarowała chęć jej zastosowania w pracy.
6. Zaproponowana w badaniu aplikacja mobilna wymaga przeprowadzenia dalszych wielośrodkowych badań. W przyszłości wraz z ciągłym rozwojem wiedzy na temat PNO narzędzie będzie wymagało okresowych uaktualnień oraz do rozważenia pozostaje możliwość jego integracji ze sztuczną inteligencją.

SUMMARY

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a heterogeneous group of disease entities in which the body's immune system does not function normally due to congenital genetic abnormalities. Currently, there are over 350 different disease entities in the group of PIDs. The clinical picture of the disease is dominated by chronic, recurrent and life-threatening infections. This group of patients is characterised by an increased risk of allergic, autoimmune and neoplastic diseases, as well as by an increased susceptibility to opportunistic infections and abnormal post-vaccination reactions. In 80% of the patients, the PID symptoms are manifested until reaching adulthood.

About 6 million people worldwide have PID, including 638 thousand in the EU countries. The main source of epidemiological data is patient reports based only on diagnosed cases. Therefore, it is estimated that about 70-80% of patients in the whole Europe are undiagnosed. In Poland, the real number of patients before 2014 was 20 thousand, out of which only 20% of cases were diagnosed. At the Department of Paediatrics, Immunology and Rheumatology of Developmental Age, Medical University of Wrocław, about 1,500 patients are examined for PID every year, out of which 70-80% are diagnosed with immunodeficiency.

Currently, there is not one universal laboratory test that would allow PID diagnosis. The key factors of diagnosis include an adequately taken medical history, physical examination and laboratory tests accounting for basic parameters of the immune system. Any abnormalities found in the above tests are a prerequisite for referring the patient to further consultation and specialist tests. Prompt introduction of adequate treatment in patients with PID decreases the frequency of infections, improves the quality of life and reduces the number of complications and deaths. The present study attempts to develop a tool for screening diagnosis of PID patients.

Aims of the study

The main purpose of the work was to develop a tool for physicians (mainly paediatricians and family doctors) for a screening test for children, which would enable in a readily accessible form initial qualification of paediatric patients for further specialist immunological diagnosis.

The overarching assumption of the work was achieved through the implementation of component goals, which included:

1. Preparation of a mobile application for mobile phones based on a developed survey and scoring system.
2. Verification of the developed mobile application using a retrospective examination of patients with suspected PIDs hospitalized at the Department of Paediatrics and Immunology of the J. Gromkowski Provincial Specialist Hospital in Wrocław.
3. Finding the limit value for the proposed scoring system, evaluation of the questions used in the survey in terms of the presence of affirmative answers and evaluation of the diagnostic value of the developed mobile application based on statistical analysis.
4. Assessment of the functionality of the mobile application by the potential of recipients in the study using a questionnaire assessing the developed survey.

Material and methods

The first stage of the study involved preparation of a questionnaire in which the questions and scores were developed on the basis of literature data, diagnostic criteria, “ten warning symptoms suggesting PID diagnosis”, as well as the site's own experience. The questions were assigned to three groups which were awarded points depending on the significance category. Initially it was assumed that patients with 10 or more points should be qualified for diagnosis of primary immune deficiencies as a group of high PID risk requiring further diagnostic tests regarding the immune system. The next stage involved development of a mobile application for cell phones in order to optimize the accessibility of the questionnaire for the recipients, and to enable its easy spreading in the future. Thus prepared questionnaire was used for retrospective studies which included 500 patients (250 without disorders of the immune system and 250 with a dysfunction of the immune system) aged between 6 months and 18 years of age, who were hospitalised at the Department of Paediatrics and Immunology of the J. Gromkowski Provincial Specialist Hospital in Wrocław in 2012-2018. After receiving initial results of the statistical analyses assessing the proposed questionnaire, the initially assumed values and questions were subsequently verified and then modified in order to obtain optimal parameters of the diagnostic test. Descriptive statistical analysis was performed with the use of PQStat software (statistical calculation software). The calculations were performed with a nonparametric method by **DeLong**. The significance level was set at $p = 0.05$. Values at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

In the group of patients with normal function of the immune system and in the group of patients with dysfunction of the immune system, the male sex prevailed. Both in the group of patients with and without immune deficiencies, the most frequent risk factor in the medical history were recurrent pulmonary infections. Allergic diseases were twice as frequent in the group of patients without diagnosed immune system disorders. Among PID patients, the largest group comprised patients with dominant disorders in the production of antibodies, and the second largest group comprised patients with defined disease syndromes. The results of the questionnaire analysis, assuming the initial limit value (10 points) and the significance level $p = 0.05$, were statistically significant. The questionnaire parameters were as follows: test sensitivity 94%, specificity 100%, area under the ROC curve 0.0997, which means that the initially adopted assessment values fulfil the role of diagnostic parameters. In spite of this, 6% of PID patients were qualified as healthy. Then, the limit value was verified again in order to obtain even better parameters of the diagnostic test. After reducing the false negative results, a new limit value of 7.5 points were obtained. Its adoption increased the test sensitivity to 97%, which slightly reduced the area under the ROC curve ($AUC = 0.96$) and test specificity, which was 92% after the change.

Next, a simulation was performed involving removal from the application of each question to which a positive answer was obtained in a very small group of patients ($= or < 3 patients$), assessing the effect of this fact on the achieved results. Ultimately, six questions were removed from the questionnaire, which did not have a significant effect on the final results of the studies.

Conclusions

The conducted research led to the development of the first mobile application in Poland addressed to primary care physicians for screening patients with suspected PNO and to draw the following conclusions:

1. It has been shown that there is a need to develop new PID diagnostic tools that will, like the survey developed in the study, take into account the wide spectrum of clinical symptoms in patients with PID.
2. In connection with the constant development of new technologies and the growing use of mobile phones as a tool for doctors, the study has shown that the preparation of a mobile application for examining patients with suspected PID is currently a very good means to disseminate such a method of screening diagnostics.

3. Based on the results of a retrospective study of patients hospitalized due to suspected PID, it has been shown that many unnecessary hospitalizations can be avoided by using the developed mobile application.
4. It has been proved that the survey used in the mobile application has high parameters of diagnostic value evaluation (sensitivity, specificity), which was achieved after finding the optimal limit value and rejecting some questions from the survey.
5. The questions contained in the developed survey were assessed by the recipients as understandable. The vast majority of doctors who tested the developed mobile application considered the problem of PID diagnostics to be significant and declared their willingness to use it at work.
6. The mobile application proposed in the study requires further multicentre studies. In the future, along with the constant development of knowledge about PID, the tool will require periodic updates and the possibility of its integration with artificial intelligence should be considered.