

Ocena czynności serca podczas badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego połączonego z próbą bezpośredniej prowokacji swoistym alergenem u osób z alergią pokarmową

WŁADYSŁAW SINKIEWICZ, JAN BŁAŻEJEWSKI, ZBIGNIEW BARTUZI, ROBERT BUJAK, BOGDAN ROMAŃSKI

Katedra i Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej
Zakład Nieinwazyjnej Diagnostyki Kardiologicznej, ul. Ujejskiego 75, 85 -168 Bydgoszcz

Ocenie poddano czynność serca w trakcie badania gastroscopowego połączonego z bezpośrednią prowokacją błony śluzowej żołądka i dwunastnicy alergenem uczulającym. Badaniem objęto 11 osób atopowych bez chorób układu krążenia (9 kobiet i 2 mężczyzn) w wieku 21-51 lat uczulonych na kilka alergenów pokarmowych. Na podstawie wywiadu, punktowego testu skórniego, całkowitego stężenia IgE i IgE swoistych dla poszczególnych alergenów wyselekcjonowano alergen najbardziej uczulający, który użyto do prowokacji. Zastosowano standaryzowane alergeny pokarmowe pomidora, ziemniaka, truskawki, kakao, kurczaka, grochu, selera i fasoli firmy PTL Cambridge-Anglia, zawierające 5 mg koncentratu w 1 ml alergenu. Czynność serca oceniano na podstawie 24 godz. badania EKG met. Holtera przed badaniem endoskopowym, a następnie przeprowadzono 24 godzinne monitorowanie EKG obejmujące czas badania gastroscopowego z prowokacją. U wszystkich badanych, pomimo wybitnie dodatniego testu prowokacji potwierdzonego badaniem histopatologicznym, nie stwierdzono istotnych różnic w średniej częstości rytmu serca, zarówno w dobie ekspozycji na antygen, jak i w ciągu godziny obejmującej badanie gastroscopowe z prowokacją, w porównaniu z analogicznym okresem doby kontrolnej. Podobnie częstość rytmu serca w minucie wprowadzania gastroscopu, w minucie podawania alergenu i w 10 minucie po podaniu alergenu nie uległa istotnym zmianom. Nie stwierdzono również istotnych różnic w ilości i jakości pobudzeń dodatkowych, zarówno nadkomorowych jak i komorowych. Liczba pobudzeń komorowych nie wykroczyła poza klasę I A Lowna.

WSTĘP

Wpływ histaminy na rytm serca znany jest już od badań Bargera i Dale, a został on opisany po raz pierwszy przez grupę farmakologów lwowskich z Leonem Popielskim na czele w latach 1909-1910 [1]. Późniejsze badania wykazały jej działanie zwalniające przewodzenie przedsionkowo-komorowe za pośrednictwem receptora H1 oraz zwiększające automatyzm węzła zatokowego i komór z udziałem receptora H2. Możliwość przezbłonowego zapisu potencjału czynnościowego z pojedynczych komórek mięśnia sercowego umożliwia aktualnie śledzenie mechanizmów elektrofizjologicznych leżących u podstaw zaburzeń rytmu indukowanych przez histaminę [2]. Wyniki tych badań wykazały, że arytmogenny wpływ histaminy na serce dotyczy praktycznie wszystkich pięter układu przewodzącego od węzła zatokowego przez włókna przedsionków, węzeł przedsionkowo-komorowy, po włókna Purkinjego i mięśniówkę roboczą komór, zarówno przez wzmoczenie ich fizjologicznej aktywności, jak i wywoływanie automatyzmów patologicznych. Działanie histaminy na serce może przejawiać się

klinicznie pobudzeniami przedwczesnymi komorowymi, tachykardią zatokową, częstoskurczami nadkomorowymi w mechanizmie reentry oraz częstoskurczami komorowymi w mechanizmie automatyzmu wyzwolonego [3]. Stwierdzono również, że histamina obniża próg migotania komór [4]. Wpływ histaminy na węzeł przedsionkowo-komorowy zależy od rodzaju receptora - pobudzenie receptorów H1 powoduje zwolnienie przewodnictwa w węzle, podczas gdy stymulacja receptora H2 powoduje wzrost automatyzmu węzła, wyzwalając nienapadowy częstoskurcz węzłowy [5]. Niedokrwienie mięśnia sercowego, zwłaszcza przy tętnicach zmienionych miażdżycowo, zwiększa arytmogenne działanie histaminy, która za pośrednictwem receptorów H1, sama prowokować może skurcz tętnic wieńcowych [6,7]. Tak więc histamina niezależnie od miejsca jej uwalniania, może indukować powstanie arytmii, jeżeli uzyska odpowiednio wysokie stężenie. Również wydzielana tylko miejscowo przez komórki tuczne tkanki sercowej, prowokować może groźne zaburzenia rytmu, które z kolei potencjalizują dodatkowo jej działanie [2].

Od wielu lat znane są obserwacje kliniczne dotyczące skarg na różne dolegliwości ze strony układu krążenia u pacjentów w przebiegu reakcji alergicznych. Brak udokumentowanych i ukierunkowanych badań u tych osób nasuwa wątpliwości, czy są to tylko odczucia subiektywne, czy też rzeczywiście są one wyrazem niedokrwienia mięśnia sercowego i zaburzeń pracy serca. Ponadto wydawało się interesujące, czy w czasie takiej reakcji z uwalnianiem histaminy i innych mediatorów zachodzą zmiany w pracy i ukrwieniu mięśnia serca nie odczuwane przez pacjenta. Wprowadzenie oceny czynności serca metodą Holtera umożliwiło 24 godzinną ocenę arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego, również w czasie takich spodziewanych reakcji alergicznych.

Dowiedziano, że powtórne wprowadzenie drogą pokarmową alergenu uczulającego, powoduje u osób atopowych miejscową reakcję alergiczną typu anafilaktycznego w obrębie błony śluzowej żołądka, przebiegającą z uwalnianiem histaminy. W naszym poprzednim doniesieniu ocenialiśmy czynność serca podczas badania endoskopowego połączonego z bezpośrednią prowokacją błony śluzowej żołądka alergenem uczulającym u chorych na pyłkowicę [8].

W obecnej pracy natomiast obserwowaliśmy pracę serca metodą Holtera podczas prowokacji alergenem pokarmowym wybitnie uczulającym u pacjentów z alergią pokarmową.

MATERIAŁ

Badaniem objęto grupę 11 chorych (9 kobiet i 2 mężczyzn) w wieku od 21 do 51 lat, z wieloletnim wywiadem alergii pokarmowej będących pod stałą opieką Przyklinicznej Poradni Alergologicznej. Poddani badaniom pacjenci zgłaszali od wielu lat (od 3 do 19 lat) po spożyciu pokarmów uczulających różnorodne dolegliwości jak bóle brzucha, wymioty, biegunkę, swędzącą pokrzywkę skórną, obrzęk gardła z dusznością, katar, obrzęk twarzy, obrzęk Quinck'ego.

Wstępne badania kwalifikacyjne (próba wysiłkowa i badanie echokardiograficzne) nie wykazały odchyień patologicznych w zakresie układu sercowo-naczyniowego.

METODYKA

Część gastrologiczna.

U wszystkich pacjentów poza starannym badaniem podmiotowym i przedmiotowym wykonano:

1. badania podstawowe krwi - morfologię, stężenie glukozy, mocznika, proteinogram i próby wątrobowe.
2. oznaczenie stężenia całkowitych i swoistych IgE oraz stężenia całkowitych immunoglobulin G i podklas IgG w surowicy.
3. oznaczenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej przed i po prowokacji uczulającym pokarmem.

4. punktowe testy skórne przy użyciu alergenów, co do których istniało podejrzenie z wywiadu, że mogą być przyczyną podawanych dolegliwości. Do badań użyto standartowych alergenów pokarmowych produkcji Biomed Kraków. Każdy pacjent był testowany 4 rozcieńczeniami tego samego alergenu pokarmowego: standard, 1:10, 1:100 i 1:1000.
5. próbę bezpośredniej prowokacji żołądkowej przy użyciu tego alergenu pokarmowego, co do którego istniała całkowita zgodność występowania silnego odczynu skórniego w teście punktowym i dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta po spożyciu określonych pokarmów. Alergenami użytymi do prowokacji była fasola, pomidor (3x), seler, kakao, truskawka (2x), pomarańcza, groch i kurczak. Każdy z alergenów użytych do prowokacji był przygotowywany indywidualnie w laboratorium PTL Cambridge, standaryzowany i zawierał 5 lub 10 mg białka w mililitrze, w zależności od rodzaju pokarmu.

Metoda bezpośredniej prowokacji żołądka i dwunastnicy polegała na wstępnej ocenie makroskopowej wyglądu śluzówki, czynności ruchowej i sekrecyjnej, a następnie podaniu 2 ml standaryzowanego alergenu na ścianę żołądka. Obserwacja zachodzących zmian trwała 15 minut. W trakcie próby prowokacji pobierano wycinki błony śluzowej żołądka do oceny histopatologicznej przed podaniem alergenu i po zakończeniu 15 minutowej obserwacji zachodzących zmian w wyglądzie, czynności ruchowej i sekrecyjnej żołądka. Ocenę biopatów pobranych w trakcie próby bezpośredniej prowokacji przeprowadzono w Research Histology Department Leeds General Hospital.

Część kardiologiczna

Właściwą ocenę czynności serca metodą Holtera przeprowadzono za pomocą aparatu Medilog Oxford. Każdemu z badanych wykonano 24 godzinne badanie ekg w dobie poprzedzającej badanie endoskopowe (doba I - kontrolna) a następnie 24 godzinne monitorowanie obejmujące gastroskopię z prowokacją (doba II - ekspozycji). U wszystkich badanych oceniano:

1. średnią dobową częstość rytmu serca
2. średnią częstość rytmu serca w ciągu 1 godziny obejmującej badanie gastroskopowe w dobie ekspozycji i porównawczo średnią częstość rytmu serca w analogicznej godzinie doby kontrolnej
3. liczba występujących pobudzeń komorowych i nadkomorowych, zwłaszcza w okresie badania gastroskopowego
4. zmiany odcinka ST w czasie prowokacji.

Pacjenci byli dokładnie zapoznani z celem i metodyką badania i wyrazili pisemną zgodę.

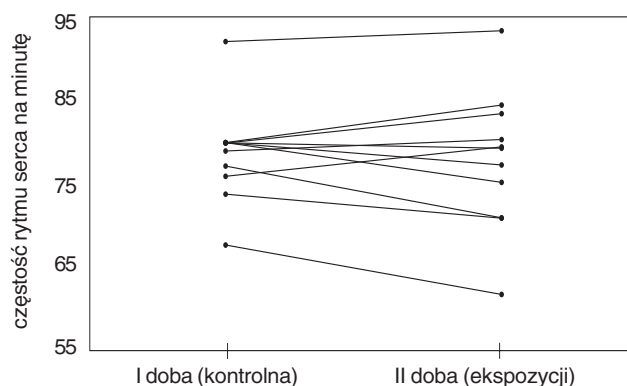
Na przeprowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Etyczna.

WYNIKI**Część gastrologiczna**

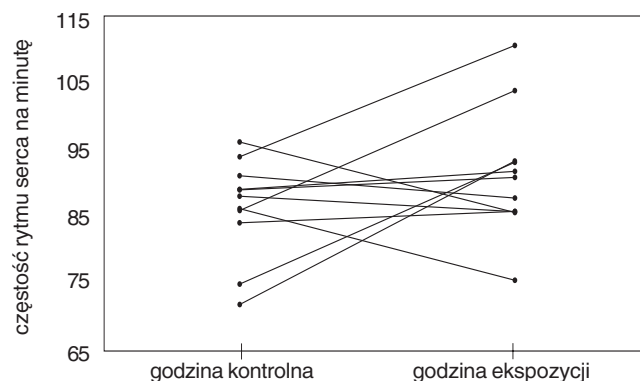
W trakcie badania prowokacyjnego po podaniu 2 ml standaryzowanego alergenu uczulającego obserwowano zmiany lokalne w śluzówce żołądka w postaci zblednięcia błony śluzowej, obrzęku, wybroczyn krwawych, a także hipersekcji śluzu i wzmożonej perystaltyki żołądka. U większości chorych pojawiły się objawy systemowe spoza przewodu pokarmowego takie jak duszność, obrzęk twarzy, swędząca pokrzywka skórna. U 2 chorych przerwano badanie endoskopowe w 10 minucie z uwagi na znaczne nasilenie duszności. U 4 pacjentów wystąpiły tylko zmiany lokalne śluzówki żołądka i nie obserwowano objawów systemowych. Wynik badania prowokacyjnego uznano za dodatni u wszystkich badanych pacjentów.

Część kardiologiczna

U wszystkich pacjentów określono średnią dobową częstość rytmu serca w dobie podstawowej i w dobie ekspozycji - nie stwierdzając istotnych różnic (ryc. 1). Dla każdego badanego obliczono średnią częstość serca w ciągu jednej godziny, obejmującej badanie gastroscopowe w dobie ekspozycji i porównano ją z wartością średniej częstości rytmu serca w analogicznej godzinie doby kontrolnej. Zapis porównawczy nie wykazał istotnych zmian (ryc. 2).



Ryc. 1. Porównanie średniej częstości rytmu serca u poszczególnych pacjentów w dobie kontrolnej i w dobie ekspozycji.



Ryc. 2. Porównanie średniej częstości rytmu serca u poszczególnych pacjentów w godzinie podstawowej doby kontrolnej i w godzinie badania endoskopowego w dobie ekspozycji.

Pobudzenia przedwczesne nadkomorowe wystąpiły u wszystkich 11 badanych, zarówno w dobie kontrolnej, jak i w dobie ekspozycji na alergen, ale były one nieliczne i bez istotnej różnicy ilościowej w badaniu porównawczym. Pobudzenia przedwczesne komorowe, zarówno w dobie kontrolnej, jak i ekspozycji, wystąpiły tylko u 4 badanych. Liczba pobudzeń komorowych nie wykraczała poza klasę I według Lowna (tab. I).

Tabela I. Zaburzenia rytmu serca podczas badania endoskopowego

Numer pacjenta	Pobudzenia nadkomorowe		Pobudzenia komorowe	
	Doba kontrolna	Doba ekspozycji	Doba kontrolna	Doba ekspozycji
1	14	24	14	28
2	257	354	0	0
3	19	26	0	3
4	19	20	33	6
5	696	22	6	3
6	14	8	4	0
7	10	8	2	0
8	7	13	52	42
9	254	153	9	0
10	56	40	0	1
11	16	15	0	2

U wszystkich 11 chorych obliczono średnią częstość rytmu serca w minucie wprowadzenia gastroscopu, w 1 minucie podawania alergenu i w dziesiątej minucie po podaniu alergenu, to jest w okresie spodziewanego maksymalnego natężenia miejscowej reakcji alergicznej w obrębie błony śluzowej żołądka. Wykonane zestawienie nie ujawniło istotnych różnic czy tendencji zmian porównywanych wartości. Nie stwierdzono też nasilenia zaburzeń rytmu serca w tym okresie (tab. II).

Tabela II. Średnie minutowe częstości rytmu serca w poszczególnych etapach badania

Numer badanego	Średnia częstość rytmu serca na minutę		
	wprowadzenie endoskopu	podanie alergenu	po 10 minutach
1	109	101	97
2	93	94	92
3	109	109	121
4	84	81	83
5	107	123	93
6	97	103	95
7	138	126	103
8	93	90	89
9	88	101	97
10	70	74	74
11	98	97	97

Analiza zmian odcinka ST nie wykazała przemieszczeń typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego. Całodobowa analiza zapisu ekg nie wykazała innych zaburzeń rytmu i przewodzenia.

OMÓWIENIE

Znane są doniesienia wielu autorów opisujące zaburzenia rytmu i epizody ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego z zawałem serca włącznie w przebiegu reakcji alergicznych [2,9,10,11,12,13]. Stwierdzono, że wydzielane z komórek tucznych z udziałem immunoglobuliny E inne poza histaminą mediatory reakcji alergicznej, takie jak tryptaza, chymaza czy produkty przemiany kwasu arachidonowego, - prostaglandyna D2 i leukotrieny C4 i D4, mogą mieć istotny wpływ na kurczliwość naczyń wieńcowych, zarówno *in vitro*, jak *in vivo* [11,14]. Nie uważa się obecnie, by na kurczliwość tych naczyń miały wpływ metabolity tromboxanu A2 [15]. Większą kurczliwość naczyń wieńcowych po histaminie obserwowano u osób z chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza w miejscach nasilonych zmian miażdżycowych [11]. Patella i wsp. wykazali, że immunologiczna aktywacja fragmentów ludzkiej tkanki sercowej i izolowanych komórek tucznych wywołuje wydzielanie mediatorów kurczących naczynia. Stwierdzili ponadto, że błona komórek tucznych tkanki serca ludzkiego zawiera receptory dla anafilatoksyny C5a, tak więc ich aktywacja za pośrednictwem IgE i składnika C5a może odgrywać rolę w uogólnionej i sercowej reakcji anafilaktycznej. Przypuszcza się, że rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych związany jest z większą ilością komórek tucznych w przydance naczyń wieńcowych, obecnych również pomiędzy myocytami i w błonie wewnętrznej [14]. Stwierdzono, że tętnice miażdżycowo zmienione zawierały więcej histaminy niż prawidłowe, a liczba komórek tucznych w przydance naczyń wzrastała z progresją miażdżycy [16].

Obserwacja zmian czynności serca metodą Holtera u chorych na pyłkowicę bez zmian patologicznych w układzie krążenia zawarta w naszym poprzednim doniesieniu nie wykazała istotnych zaburzeń po prowokacji swoistym alergenem [8]. Podobnie wyniki aktualnych naszych badań pacjentów bez objawów patologii serca, z udokumentowaną alergią pokarmową, nie wykazały zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego po wprowadzeniu alergenu wybitnie uczulającego, pomimo manifestacji innych objawów klinicznych w postaci duszności, obrzęku twarzy

i swędzącej pokrzywki skórnej u większości badanych, nawet z koniecznością przerwania badania u dwóch osób z powodu znacznego nasilenia duszności.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy podobnych opracowań z zastosowaniem metody Holtera u dorosłych osób atopowych. Badania takie przeprowadzone u dzieci z alergią pokarmową przeprowadzone przez De Luca i Cinque również nie wykazały istotnych zaburzeń w czynności serca [17].

Z wielu obserwacji wiadomo, że tylko u niektórych chorych z reakcją alergiczną obserwuje się objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Wydaje się, że brak zmian czynności serca podczas swoistej prowokacji alergenem wprowadzonym drogą pokarmową tłumaczyć można zbyt małą ilością wydzielanej histaminy i innych mediatorów, by wywołały one niepożądane zmiany w układzie krążenia u osób ze zdrowym sercem, pomimo manifestacji różnych objawów alergicznych ze strony innych narządów. Ginsburg i współpracownicy poprzez dożylnie podanie histaminy prowokowali skurcz naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową, nie miała ona natomiast wpływu na reaktywność naczyń wieńcowych u osób zdrowych [18]. Według Kounisa i Zavrasa może istnieć określone stężenie histaminy we krwi, powyżej którego może ona powodować zaburzenia czynności serca, a jej mniejsze stężenie nie wywołuje skurczu naczyń wieńcowych i wtórnych następstw, pomimo typowej reakcji alergicznej [11].

Niezmiernie interesujące byłoby sprawdzenie, jaki wpływ na ewentualne zaburzenia rytmu serca ma przebieg reakcji alergicznej na pokarmy u pacjentów z udokumentowaną chorobą serca, ale ze względu na możliwość wywołania potencjalnie groźnych powikłań, badanie takie nie wydaje się możliwe ze względów etycznych. Wyniki naszych badań prowadzą do następującego wniosku:

WNIOSEK

1. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego połączone z próbą bezpośredniej prowokacji swoistym alergenem u osób atopowych z prawidłowym układem krążenia, nie wywołuje zaburzeń czynności serca.

Piśmiennictwo

1. Krymer A., Sinkiewicz W.: Histamina i serce. Nowa Klinika. 1994: 58-59.
2. Wolff A.A., Levi R.: Histamine and cardiac arrhythmias. Circulation Research. 1986, 58: 1-16.
3. Rosen M.R., Reder R.F.: Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac arrhythmias? Ann.Int.Med. 1981, 94: 794-801.
4. Trzeciakowski J.P., Levi R.: Reduction of ventricular fibrillation threshold by histamine: Resolution into separate H1 and H2 mediated components. J.Pharmacol.Exp.Ther. 1982, 223: 774-783.
5. Capurro N., Levi R.: The heart as a target organ in systemic allergen reactions. Comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro. Circ.Res. 1975, 36: 520-528.
6. Ginsburg R., Bristow M.R., Kantrovitz N. i wsp.: Histamine provocation of coronary artery spasm: implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. Am.Heart J. 1981, 102: 819-822.
7. Weber S., Genevray B., Pasquier G. i wsp.: Severe coronary spasm during drug-induced immediate hypersensitivity reaction. Lancet. 1982, 2: 821.
8. Błażejowski J., Sinkiewicz W., Bartuzi B., Romański B.: Ocena czynności serca podczas badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego połączonego z próbą bezpośredniej prowokacji alergenem uczulającym - doniesienie wstępne. Pneumonol. i Alergol. Pol., 1994, 62: 391-396.
9. Crip L.H., Woehler T.R.: The heart in human anaphylaxis. Ann. Allergy. 1971: 29: 399-409.
10. Raper R.F., Fisher M.McD.: Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. Ann.Allergy. 1971, 29: 399-409.
11. Kounis N.G., Zavras G.M.: Histamine induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. B.J.C.P.Summer. 1991, 45: 121-128.
12. Engrav M.B., Zimmerman M.: Electrographic changes associated with anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. 1994, 161: 602-4.
13. Wong S., Greenberger P.A., Patterson R.: Nearly fatal idiopathic anaphylactic reaction resulting in cardiovascular collapse and myocardial infarction. Chest. 1990, 98: 501-3.
14. Marone G., Crescenzo G., Marino I., Patella V., Adt M, Genovese A.: The role of human heart mast cell in systemic and cardiac anaphylaxis. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology .1995: 459-466.
15. Forman M.B., Oates J.A., Robertson D. i wsp.: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. N.Engl. J. Med.1985, 313: 1138.
16. Kalsner S., Richards R.: Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. Science. !984,223: 1435.
17. De Luca L., Cinque C.: A study cardiac function, by Holter trace in 14 children response to food allergens during allergenic challenge. XIV Congress of the European academy of Allergology and Clinical Immunology. Berlin (West). 1989, September 17-22.
18. Ginsburg R., Bristow M.R., Davis K. i wsp.: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. Circulation. 1984, 69: 430-440.

The evaluation of the heart function during gastro-duodenoscopy examination connected with the trial of direct provocation of the sensitizing allergen at the patients with diagnosed food allergy

WŁADYSŁAW SINKIEWICZ, JAN BŁĄŻEJOWSKI, ZBIGNIEW BARTUZI, ROBERT BUJAK, BOGDAN ROMAŃSKI

Summary

The heart function was evaluated during endoscopy examination connected with the gastric challenge with the sensitizing food allergen. The study involved 11 patients (9 women and 2 men at age 21-51 years) without any disorder of cardiovascular system and with diagnosed food allergy based on anamnesis data, positive skin prick test results and specific IgE blood concentration .We used standarised allergens of potato, tomato, celery, peas, bean, chicken, strawberry and cocoa (PTL Cambridge-England) for gastric challenge and oral provocation. The heart function was evaluated by Holter monitoring, performed both in 24 hours of control before endoscopy examination and in 24 hours of exposure during and after gastric challenge with the sensitizing allergen. In all cases, there was no important heart dysfunction, in spite of positive results of provocation confirmed by systemic symptoms on gastric challenge and histopathological or immunological examinations as well.