

Odpowiedź immunologiczna IgE-zależna u osób z alergią na pokarmy i przewlekłymi nieżytami żołądka zakażonych *Helicobacter pylori*

ZBIGNIEW BARTUZI ¹, BOGDAN ROMAŃSKI ¹, JADWIGA KORENKIEWICZ ²,
MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ ¹, JACEK GOCKI ¹

¹ Katedra i Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

² Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Celem pracy było sprawdzenie obecności komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka wraz z oceną kolonizacji bakteryjnej (*Helicobacter pylori*), a także określenie stężenia IL-4 w surowicy krwi u chorych z alergią pokarmową i obecnością przewlekłych zmian nieżytowych żołądka.

Badaniami objęto grupę 34 chorych (w wieku od 18 do 56 lat średni wiek 41) z alergią pokarmową i dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Wszyscy chorzy mieli wykonaną gastrofiberoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopatów błony śluzowej żołądka z okolicy antrum i trzonu celem oceny immunologicznej i histopatologicznej nacieku komórkowego. Badanie histopatologiczne przeprowadzono przy użyciu barwienia eozyną i hematoksyliną z modyfikacją Giemsy. Ocenę procesu zapalnego oparto na kryteriach z Sydney. *Helicobacter pylori* klasyfikowano jako obecne lub nieobecne. Liczbę komórek wiążących IgE oceniono przy użyciu metody immunofluorescencji preparatem DACO. Ilościową ocenę stężenia IL-4 w surowicy krwi przeprowadzono techniką immunoenzymatyczną ELISA.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono przewlekły proces zapalny żołądka w 32 na 34 przypadkach. Obecność *Helicobacter pylori* stwierdzono u 18 chorych. Nacieki z komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka występowały u 21 na 32 chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. W grupie chorych z przewlekłym zapaleniem żołądka i obecnością *Helicobacter pylori* nacieki z komórek wiążących IgE występowały u 14 na 18 (78%) zaś u chorych bez obecności *H. pylori* u 7 na 14 (50%). Stwierdzono także znamienne wzrost stężenia IL-4 w grupie chorych z alergią pokarmową w porównaniu do grupy kontrolnej.

W grupie chorych na przewlekłe zapalenie żołądka z alergią pokarmową i kolonizacją *Helicobacter pylori* liczba komórek wiążących IgE była statystycznie większa niż w grupie chorych bez kolonizacji bakteryjnej. Może to sugerować udział reakcji o typie nadwrażliwości typu I na obecność *Helicobacter pylori* w rozwoju przewlekłych procesów zapalnych żołądka.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka jest często występującym schorzeniem, którego wieloczynnikowa etiologia nie jest do końca poznana. Zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) zajmuje znaczące miejsce na liście czynników wywołujących przewlekłe zapalenie żołądka. Jednak mechanizm wywoływania zmian zapalnych nie jest do tej pory w pełni jasny [1]. Zgodnie z hipotezą Tytgata kolonizacja *H. pylori* prowadzi do rozwoju miejscowej i ogólnej odpowiedzi immunologicznej, a w konsekwencji do rozwoju zapalenia żołądka [2]. Historia naturalna zapalenia na tle *H. pylori* jest jednak długa, wysoce złożona i niemożliwa do przewidzenia. U części osób kolonizacja *H. pylori* przebiega bezobjawowo nie wywołując histologicznych cech zapalenia, u innych wywołuje zmiany nieżytowe, prowadząc do powikłań, takich jak wrzody czy zmiany dysplastyczne śluzówki żołądka [3]. Dokładnie nie wiadomo jakie czynniki odpowiedzialne są za tak różny przebieg zakażeń.

W poprzednich publikacjach przedstawiliśmy symptomatologię alergii na pokarmy u chorych atopików, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki etiopatogenezy występujących u nich przewlekłych nieżytów żołądka. Omówiliśmy obraz histopatologiczny nieżytów i szczególnie ważną rolę komórek kwasochłonnych w tworzeniu nacieków zapalnych w błonie śluzowej i podtrzymywaniu alergicznego procesu zapalnego. Podnieśliśmy także konieczność rozważania dodatkowego, prozapalnego, względnie alergizującego działania *H. pylori*, znajdowanego w tkankach żołądka u ponad połowy badanych chorych z alergią pokarmową [4, 5].

Pośrednimi dowodami IgE-zależnego procesu zapalnego są m.in. wzmożona aktywność interleukiny-4 modulującej wzrost i różnicowanie mastocytów, a także regulującej syntezę IgE, obecność licznych komórek eozynofilowych w błonie śluzowej objętej procesem zapalnym skojarzonych z podwyższonym stężeniem

interleukiny-5 w surowicy chorych z cechami atopii [6]. Bezpośrednim dowodem odpowiedzi IgE-zależnej jest obecność licznych komórek wiążących IgE w tkankach objętych tym procesem [7,8]. Pragniemy przeto prześledzić zachowanie się stężenia $IL-4$ w surowicy pacjentów uczulonych na pokarmy i cierpiących z powodu nieżyłtów żołądka, a także ustalić czy i w jakiej liczbie komórki wiążące IgE są obecne w błonie śluzowej ich żołądka. Staraliśmy się ponadto sprawdzić czy liczba komórek wiążących IgE jest podobna czy też odmienna w przypadkach z kolonizacją i bez kolonizacji *H. pylori*.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Badaniami objęto grupę 34 chorych (20 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku od 18 do 56 lat (średni wiek 41 lat) z dobrze udokumentowaną alergią pokarmową, będących pod kontrolą naszej Przyklinicznej Poradni Alergii Pokarmowej. Podstawę rozpoznania alergii pokarmowej stanowiły: wywiad wskazujący na związek przyjmowanych pokarmów z występującymi dolegliwościami, dodatnie odczyny skórne na alergeny

pokarmowe, a także obecność swoistych IgE przeciwko tym alergenom w surowicy krwi, diety eliminacyjne, w przypadkach zaś wątpliwych podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo lub test prowokacji endoskopowej alergenem. Warunkiem zakwalifikowania do badań była obecność dolegliwości bólowych w nadbrzuszu i objawów dyspeptycznych. U wszystkich chorych po kilku lub kilkadziesiąt minutach od spożycia uczulającego alergenu pokarmowego występowały silne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w postaci bólów kurczowych brzucha, wymiotów, biegunek, wzdęć a także występowały u nich objawy wielonarządowe - wysypki o charakterze pokrzywkowym, obrzęk Quincke'go, duszność o charakterze astmatycznym czy wodnisty wyciek z nosa. (tab. I). Z badań wykluczono pacjentów przyjmujących w ostatnich 2 miesiącach leki antykoagulacyjne, antybakteryjne, leki steroidowe czy antyhistaminowe, a także chorych stosujących wcześniej immunoterapię. Przeciwwskazaniem do zakwalifikowania do badań była obecność chorób serca, płuc, wątroby, resekcji żołądka, a także stwierdzone w badaniu endoskopowym kandydioza przełyku lub/i żołądka.

Tabela I. Charakterystyka grupy chorych z alergią pokarmową

No.	Płeć	Wiek	Wywiad alergiczny w latach	Główne alergeny uczulające	Objawy po ekspozycji na alergen uczulający
1.	K	50	24	pomarańcza, truskawka , ziemniak	wymioty, biegunka wzdęcia
2.	K	38	14	kakao, fasola , groch, jabłko	bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, bóle głowy
3.	M	43	9	mleko, mąka pszenna, kura , ryż	bóle brzucha, duszności o charakterze astmatycznym, wysypki nudności, wzdęcia, wysypki o charakterze pokrzywkowym
4.	K	42	13	mleko , białko jaja, pomidor, cebula	nudności, wymioty, bóle brzucha
5.	K	56	19	pomidor , ziemniak	odbijania, wzdęcia, zaparcia, biegunka
6.	M	44	16	żółtko jaja , orzechy	duszność astmatyczna, bóle brzucha, biegunka, obrzęk Quinckego
7.	M	39	24	ryba	bóle brzucha, bóle głowy
8.	K	42	7	fasola, groch	bóle brzucha, biegunka, wysypka
9.	K	43	9	seler, fasola, kura, pomarańcza	nudności, bóle brzucha
10.	M	28	11	mięso wieprzowe, kakao	wymioty, biegunka, duszności o charakterze astmatycznym
11.	K	51	20	fasola , marchew, orzechy, kakao	bóle brzucha, wysypki skórne o charakterze pokrzywki, świąd skóry
12.	K	45	20	mleko, mięso cielęce, truskawka	obrzęk Quincke'go, bóle brzucha, biegunki, wysypki skórne o charakterze pokrzywki
13.	M	51	30	pomarańcza, orzechy, truskawka, groch	silne bóle brzucha, nudności, bóle głowy
14.	K	22	6	seler, cebula, orzechy	odbijania, wzdęcia, swędzące wysypki skórne
15.	M	42	6	mięso cielęce, fasola , orzechy	duszności o charakterze astmatycznym, bóle brzucha
16.	K	37	11	truskawka , kura, pomidor	wysypki, biegunki
17.	K	18	8	marchew, seler, fasola, pomarańcza, pomidor	bóle brzucha
18.	M	42	4	fasola, pomidor, ziemniak, cebula, seler	duszności o charakterze astmatycznym, wysypki, biegunki
19.	M	48	20	seler , groch, fasola	biegunki, bóle brzucha
20.	K	39	3	jabłko, orzechy	biegunki, wymioty
21.	K	50	21	mleko , cebula, kakao	bóle brzucha, zgaga, uczucie ssania, okresowe bóle głowy
22.	K	28	9	ryż, groch, ryba	biegunki, bóle brzucha
23.	M	30	21	orzechy, ziemniak, mięso wieprzowe, seler	odbijania, wzdęcia, bóle brzucha, nudności
24.	M	51	25	mąka pszenna , ziemniak	biegunki, wysypki skórne, duszności
25.	K	36	11	groch , kura, marchew	bóle brzucha, swędzące wysypki skórne
26.	K	45	14	pomidor , mięso wołowe, kakao	bóle brzucha, odbijania, wzdęcia
27.	K	46	28	pomarańcza , orzechy, kakao	bóle brzucha, zgaga, uczucie ssania, okresowo bóle głowy
28.	M	22	14	fasola , groch, ryż, pomidor	świąd gałek ocznych, łzawienie, bóle brzucha
29.	K	46	28	pomidor, ziemniak, truskawka, marchew	odbijania, biegunki, bóle brzucha, wysypki skórne
30.	M	56	38	kakao , groch	bóle brzucha, bóle głowy
31.	K	34	12	marchew, pomidor , kakao	odbijania, biegunki, bóle brzucha
32.	M	43	5	pomarańcza , białko jaja, żółtko jaja	nudności, wymioty, bóle głowy, obrzęk twarzy
33.	K	30	11	fasola , truskawka, kakao, pomidor	odbijania, wzdęcia, duszności
34.	M	52	23	pomidor, kakao, seler , mięso kury, ryż	wodnisty wyciek z nosa, odbijania, wzdęcia

wytluszczono alergen najsilniej uczulający

Grupę kontrolną stanowiło 10 chorych, w wieku od 21 do 36 lat, bez cech atopii (ujemny wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku chorób atopowych, ujemne wyniki testów skórnych), u których we wstępnym badaniu endoskopowym stwierdzono cechy przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka. Poddani oni zostali identycznej procedurze badawczej jak grupa chorych z cechami atopii.

Wszyscy chorzy zostali szczegółowo poinformowani o celu i sposobie przeprowadzenia badań, na które wyrazili pisemną zgodę.

Diagnostyka alergologiczna

U wszystkich chorych pobrano krew celem określenia całkowitego stężenia IgE. Badanie przeprowadzono techniką immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawu diagnostycznego firmy GENZYME. Odczyny skórne na alergeny pokarmowe przeprowadzono w sposób typowy metodą PRICK przy użyciu 25 standardowych alergenów pokarmowych firmy BIOMED. Za wynik dodatni testu przyjęto odczyn bąblowy danego alergenu równy lub większy od odczynu bąblowego na histaminę.

Stężenie interleukiny 4 oznaczono w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawu diagnostycznego firmy GENZYME (czułość metody 6 pg/ml).

Ocena histopatologiczna

U wszystkich chorych wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego przy użyciu aparatu fiberoskopowego GIF-E OLYMPUS. W trakcie badania poddano ocenie makroskopowej wygląd błony śluzowej żołądka, jego czynność ruchową i sekrecyjną, a także pobrano bioptaty śluzówki do weryfikacji histopatologicznej i na obecność *H. pylori*. Przeprowadzono archiwizację uzyskanych obrazów metodą *video*. Wycinki pobierano z normalnej lub zapalnie zmienionej błony śluzowej żołądka (ale nie z nadżerek lub wrzodów) - z okolicy antralnej (2-krotnie) i trzonu (2-krotnie) - jego przedniej i tylnej ściany. Ocena histopatologiczna została przeprowadzona w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy. Przy przekazywaniu do oceny histopatologicznej bioptatów nie podawano informacji o dolegliwościach chorego, wynikach badania endoskopowego i poziomach stwierdzanych cytokin (IL-4, -5). Pobrane wycinki poddano barwieniu eozyną i hematoksyliną oraz barwnikiem Giemsy. Ocena obecności przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej żołądka, aktywności i stopnia jego zaawansowania oparta była na kryteriach z Sydney [9]. Liczbę komórek wiążących IgE oceniano przy użyciu metody immunofluorescencji bezpośredniej preparatem firmy DAKO. Ocena przeprowadzono metodą 10 HPFx250, tzn. dodając liczbę

badanych komórek w 10 polach przy powiększeniu 250x, a następnie dzieląc uzyskany wynik przez 10. Obecność w błonie śluzowej żołądka 5-10 komórek wiążących IgE określano jako +, 11-20 jako ++, 21-30 +++ i powyżej 30 komórek jako nacieki ++++. *Helicobacter pylori* stwierdzano przy użyciu metody histopatologicznej, wybarwienia (eozyną i hematoksyliną oraz barwnikiem Giemsy), oznaczając jego obecność jako (+) a nieobecność jako (-).

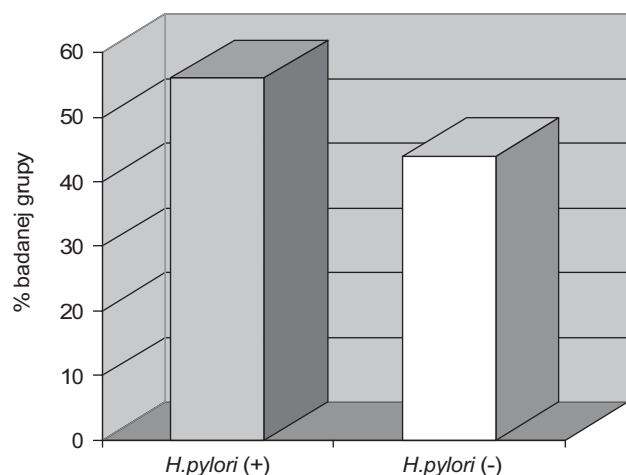
Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej przy użyciu dokładnego testu Fischera dla tablicy czteropolowej.

WYNIKI

W badanej grupie chorych składającej się z 20 kobiet i 14 mężczyzn w wywiadzie stwierdzono alergię na pokarmy trwającą często od wczesnego dzieciństwa - średni czas trwania dolegliwości z tym związanych wynosił 16 lat (tab. I). Średnie całkowite stężenie IgE w surowicy krwi wynosiło 138 IU/l.

U 34 chorych poddanych badaniu endoskopowemu w 32 przypadkach stwierdzono metodą histopatologiczną cechy przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej żołądka. U 18 z nich stwierdzono kolonizację *H. pylori* (ryc.1, tab. II). Porównanie charakterystyki klinicznej i alergologicznej chorych z alergią pokarmową z i bez kontaminacji *Helicobacter pylori* nie wykazało istotnych różnic zarówno w średnim czasie trwania choroby, stopniu nasilenia choroby atopowej czy spektrum i liczbie uczuleń.

W grupie 18 chorych z obecnością kolonizacji bakteryjnej *H. pylori* naciek zapalny z dominacją komórek kwasochłonnych stwierdzano w 14 (78%) przypadkach, zaś w grupie bez kolonizacji bakteryjnej u 10/14 (72%) chorych.



Ryc. 1. Ocena kolonizacji bakteryjnej *Helicobacter pylori* w grupie 32 chorych z alergią pokarmową i przewlekłymi nieżytami żołądka

Tabela II. Ocena zmian zapalnych błony śluzowej żołądka wg skali z Sydney oraz obecności komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka w grupie atopików

No.	Płeć	Wiek	Obecność H.p.	Ocena hist.-patologiczna wg kryteriów z Sydney	Obecność komórek wiążących IgE w nacieku zapalnym	Stężenie IL-4 w pg/ml
1.	K	50	-	<i>Gastritis chr. atrophica</i>	++++	17,4
2.	K	38	+	<i>Gastritis chr. antralis activa</i>	++++	p.p.d.
3.	M	43	-	<i>Gastritis chr. corporis gradu mediocri</i>	+	12,0
4.	K	42	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno</i>	++	42,8
5.	K	56	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. levioris</i>	++++	33,7
6.	M	44	-	<i>Gastritis chr. atrophica</i>	+	21,3
7.	M	39	+	<i>Gastritis chr. antralis activa</i>	++++	10,8
8.	K	42	+	<i>Gastritis chr. corporis gr. magno</i>	++++	6,6
9.	K	43	-	<i>Gastritis chr. antralis gradu magno. Lymphoa.</i>	++	32,0
10.	M	28	-	<i>Mucosa ventriculi normalis</i>	O	p.p.d.
11.	K	51	-	<i>Gastritis ch corporis gradu mediocri. Lymphoa</i>	++++	15,4
12.	K	45	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin.Io.</i>	+	14,7
13.	M	51	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno activa.</i>	++++	21,0
14.	K	22	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin.Io.</i>	++++	6,6
15.	M	42	-	<i>Gastritis chr. antralis activa</i>	++++	10,8
16.	K	37	+	<i>Mucosa ventriculi normalis</i>	O	p.p.d.
17.	K	18	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno activa.</i>	++++	8,5
18.	M	42	+	<i>Gastritis chr. antralis gradu magno Lymphoa.</i>	++++	19,1
19.	M	48	-	<i>Gastritis chr. antralis activa</i>	+	11,4
20.	K	39	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno</i>	++++	12,3
21.	K	50	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin.Io.</i>	++++	58,8
22.	K	28	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno</i>	++++	25,5
23.	M	30	-	<i>Gastritis chr. antralis gradu magno Lymphoa.</i>	++	24,8
24.	M	51	+	<i>Gastritis chr. atrophica</i>	+	p.p.d.
25.	K	36	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno</i>	++++	48,3
26.	K	45	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin.Io.</i>	+	p.p.d.
27.	K	46	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno activa</i>	++++	10,3
28.	M	22	+	<i>Gastritis chr. antralis gradu magno. Lymphoa.</i>	++++	26,9
29.	K	46	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin Io.</i>	+	8,8
30.	M	56	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestin Io.</i>	++++	7,0
31.	K	34	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno activa</i>	++++	19,1
32.	M	43	-	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri activa</i>	+	58,8
33.	K	30	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno</i>	++++	11,4
34.	M	52	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno activa</i>	++++	11,4

chr. - *chronica*; gr- *gradu*, intestin. - *intestinalisatio*, limphoa. - *limphoadenoplasia*.

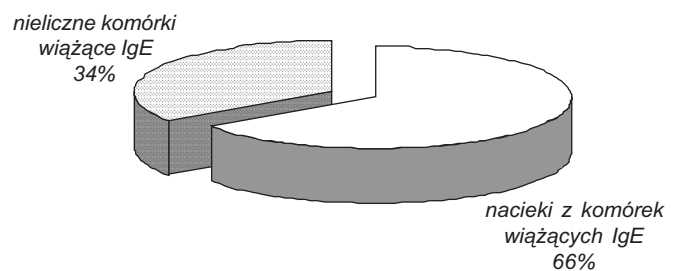
Liczba komórek wiążących IgE:

+ pojedyncze, ++ - do 15 wpw, +++ do 30 wpw, ++++ powyżej 30 (nacieki), p.p.d. - poniżej poziomu detekcji

Nacieki z komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka okolicy antralnej i trzonu występowały u 21 na 32 chorych z przewlekłymi zapaleniami błony śluzowej żołądka. W grupie chorych z przewlekłymi zapaleniami błony śluzowej żołądka i obecnością *H. pylori* nacieki z komórek wiążących IgE występowały u 14 na 18 (78%), zaś u chorych bez obecności *H. pylori* u 7 na 14 (50%) (ryc.2, 3, 4, tab. II). Stwierdzana liczba komórek wiążących IgE nie miała związku ze stopniem i aktywnością zapalenia błony śluzowej żołądka.

W grupie kontrolnej z 10 chorych bez cech atopii stwierdzono we wszystkich przypadkach przewlekły proces zapalny błony śluzowej żołądka, co było warunkiem kwalifikacji do badań. U 9 z nich stwierdzono obecność *Helicobacter pylori* w obrębie krypt gruczołów żołądkowych - w tej grupie u 6 stwierdzono obecność komórek wiążących IgE, a wśród nich u 2 w postaci nacieków (tabl. III).

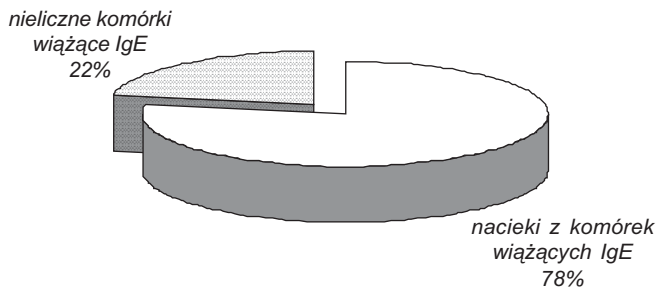
Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykonana testem Fischera przy pomocy tablicy



Ryc. 2. Obecność w błonie śluzowej żołądka komórek wiążących IgE w grupie 32 chorych z alergią pokarmową

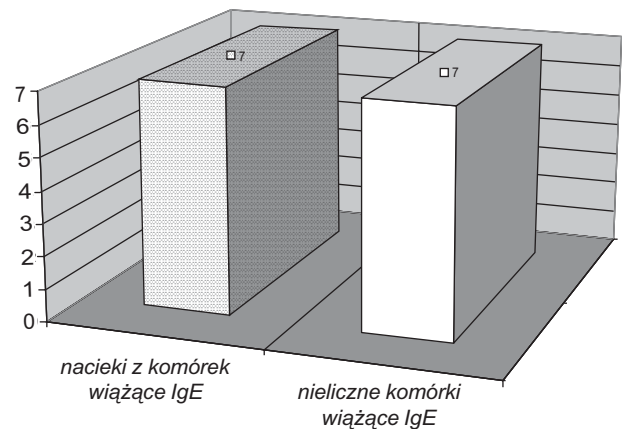
czteropolowej (poziom istotności $p < 0,01$) pozwoliła stwierdzić, że są statystycznie istotne różnice między liczbą komórek IgE błony śluzowej żołądka w grupie kontrolnej i grupie badanej, podobnie jak między grupą chorych na alergię pokarmową z dodatnim a ujemnym *H. pylori*.

Stężenie interleukiny 4 było podwyższone znacząco w grupie chorych z alergią pokarmową w porównaniu do grupy kontrolnej. Wynosiło ono



Ryc. 3. Obecność nacieków z komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka u chorych z kolonizacją *Helicobacter pylori*

u poszczególnych chorych: od stężeń nieoznaczalnych do 58,8 pg/ml – średnie stężenie 19,93 pg/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej - od stężeń poniżej poziomu detekcji do 11,1 pg/ml – średnie stężenie wynosiło 4,3 pg/ml.



Ryc. 4. Obecność nacieków z komórek wiążących IgE w błonie śluzowej żołądka u chorych bez kolonizacji *Helicobacter pylori*

Tabela III. Ocena zmian zapalnych błony śluzowej żołądka wg skali z Sydney, obecności komórek wiążących IgE w nacieku zapalnym oraz stężenie IL-4 w grupie kontrolnej

No.	Płeć	Wiek	Obecność H.p.	Ocena hist.-patologiczna wg kryteriów z Sydney	Obecność komórek wiążących IgE w nacieku zapalnym	Stężenie IL-4 w pg/ml
1.	M	27	+	<i>Gastritis chr. antralis activa.</i>	+++	p.p.d.
2.	K	25	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. levioris</i>	-	p.p.d.
3.	M	21	+	<i>Gastritis chr. antralis activa.</i>	+++	7,2
4.	K	31	+	<i>Gastritis chr. multifocalis gr. magno</i>	++++	11,1
5.	K	29	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. magno. Lymphoadenoplasia</i>	++	p.p.d.
6.	M	23	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestinalisatio .Io.</i>	+	8,2
7.	M	36	+	<i>Gastritis chr. antralis activa.</i>	++++	5,9
8.	K	26	-	<i>Gastritis chr. multifocalis gr. leviori.</i>	-	p.p.d.
9.	M	23	+	<i>Gastritis chr. antralis activa</i>	-	p.p.d.
10.	K	34	+	<i>Gastritis chr. antralis gr. mediocri. Intestinalisatio Io.</i>	-	p.p.d.

chr.- *chronica*; gr- *gradu*;

Liczba komórek w nacieku zapalnym:

+ pojedyncze, ++ do 15 wpw, +++ do 30 wpw, ++++ powyżej 30 wpw (nacieki) IL-4 - interleukina 4;

p.p.d.- poniżej poziomu detekcji

DYSKUSJA

Dzięki badaniom histopatologicznym wiadomo, że liczba mastocytów w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy jest wyższa u osób z cechami atopii niż u nie atopików [10], a także że u tych pierwszych może występować w błonie śluzowej wymienionych narządów zwiększona liczba komórek wiążących IgE [11]. Bagnato i wsp. stwierdzili ponadto, że mastocyty błony śluzowej żołądka u atopików wykazują zmiany ultrastrukturalne charakterystyczne dla częściowej degranulacji [12].

Mastocyty opłaszczane przez IgE reagują na stymulację alergenową degranulacją i gwałtownym uwalnianiem histaminy. Można się o tym przekonać w doświadczeniach *in vivo* stosując u uczulonych pacjentów prowokację bezpośrednią błony śluzowej żołądka alergenami pokarmowymi lub wziewnymi [13, 14] a także *in vitro* śledząc uwalnianie histaminy z izolowanych mastocytów błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Wykazaliśmy, że mastocyty te uwalnają

histaminę także pod działaniem przeciwciał anti-IgE (co wskazuje, że są opłaszczane tymi przeciwciałami) i swoistych alergenów w ilości zależnej od ich dawki a niezależnej od całkowitego stężenia IgE w surowicy [15].

Nasze obecne badania wykazały, że u atopików z alergią na pokarmy, cierpiących z powodu przewlekłych nieżytów żołądka spostrzega się wyraźny wzrost poziomu IL-4 w surowicy, co może przemawiać za istniejącą w ich organizmie wzmoczoną skłonnością do wytwarzania IgE. Na szczególną uwagę zasługuje okoliczność, że we wszystkich 32 przypadkach z histopatologicznymi cechami nieżyty żołądka, znajdowano komórki wiążące IgE w błonie śluzowej, w tym w 21 przypadkach w postaci nacieków (++++). Tak więc alergiczny, IgE-zależny patomechanizm nieżyty nie podlega, jak się wydaje, wątpliwości, podobnie jak podstawowa rola przyczynowa alergenów pokarmowych uczulających u wszystkich pacjentów i wywołujących we wszystkich przypadkach po ich spożyciu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Do wyjaśnienia pozostaje problem roli patogennej *H. pylori* u chorych z nieżytami żołądka uczulonych na pokarmy. U naszych pacjentów z obecnością tej bakterii w kryptach gruczołów żołądkowych nacieki z komórek IgE występowały w 14 na 18 przypadków (78%), u chorych nie zakażonych natomiast w 7 na 14 przypadków (50%). Istnieje przeto możliwość, że u pacjentów zakażonych, IgE związane z powierzchnią mastocytów błony śluzowej reagowały nie tylko z alergenami pokarmowymi, lecz także z alergenami bakteryjnymi. Na korzyść takiej możliwości mogłyby świadczyć ostatnio publikowane badania licznych autorów na temat uwalniania histaminy z mastocytów i bazofilów pod wpływem *H. pylori* [16, 17, 18]. Można byłoby przypuszczać, że u chorych z cechami atopii *H. pylori* staje się rzeczywiście jednym z wielu uczulających alergenów. Wyniki naszych badań pozostają w pełni zgodne ze spostrzeżeniami Aceti'ego i wsp., którzy badali odpowiedź IgE na *Helicobacter pylori* u pacjentów z przewlekłym nieżytem żołądka [19]. Badacze ci wykazali obecność swoistych dla *Helicobacter pylori* IgE na powierzchni bazofilów u 84% badanych chorych i swoiste dla bakterii przeciwciała IgE w surowicy krwi u 69%- co potwierdza IgE-zależną odpowiedź ich organizmu na zakażenie - pacjenci ci nie byli jednak atopikami.

Z powyższych ustaleń wyłania się jednak nowy problem, a mianowicie jak interpretować IgE-zależną odpowiedź immunologiczną na *H. pylori* u nie atopików ?. Potwierdzeniem istnienia tego problemu jest okoliczność, że także w grupie kontrolnej naszych pacjentów - nie atopików z nieżytami żołądka - stwierdzono obecność *H. pylori* w obrębie krypt gruczołów żołądkowych w 9 przypadkach, a obecność komórek wiążących IgE w 6 przypadkach, w tym u 2 w postaci nacieków. Mamy więc do czynienia z pacjentami podobnymi do tych, jakich badali Aceti i wsp. Czyżby chodziło tutaj o reakcję obronną organizmu z udziałem IgE na inwazję bakteryjną analogiczną do tej jaka zachodzi wielokrotnie w ustroju w zakażeniach pasożytami np. *Ascaris lumbricoides* lub *Entamoeba histolytica* [20] ?

Od 1982 roku, tj. pierwszej hodowli *H. pylori* przez Marschala i Warrena i pierwszej publikacji w 1983 roku bakteria ta stała się obiektem szczególnego zainteresowania i tysięcy publikacji [21]. Warto jednak pamiętać, że w 1896 roku polski lekarz Walery Jaworski opisał jako pierwszy obecność spiralnej bakterii uzyskanej z treści żołądka chorego i nazwał ją *Vibrio rugula* oraz sugerował,

że bakteria ta odgrywa rolę w patogenezie chorób żołądka. Obecnie bakteria ta bywa obarczana odpowiedzialnością nie tylko za szereg chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale też sugeruje się jej udział w patogenezie choroby niedokrwiennej serca [22]. Infekcja *H. pylori* jest najbardziej rozpowszechnioną w populacji ludzkiej [23]. Nosicielem bakterii jest człowiek, u którego zakażenie następuje na drodze oralno-oralnej i fekalno-oralnej [24]. O jej rozpowszechnieniu decydują także takie jej cechy jak zdolność do poruszania się i przylegania do komórek gospodarza, produkcja ureazy, a także modyfikacja wydzielania żołądkowego. *H. pylori* jest bez wątpienia drobnoustrojem dobrze zaadaptowanym do środowiska, w którym bytuje. Nie bez znaczenia w tym względzie są wyjątkowe cechy tej bakterii umożliwiające jej przetrwanie, takie jak oporność na fagocytozę i oporność w stosunku do mechanizmów obrony humoralnej gospodarza [25, 26]. Nie ulega też wątpliwości, że bardzo wiele osób toleruje całymi latami jej obecność w swoim organizmie. Zdolność niektórych szczepów do produkcji cytotoksyny (białka o masie 95 kDa, kodowane przez gen *vacA*), fosfolipazy A2 i C czy hemolizyny w dalszym ciągu w sposób przekonujący nie wyjaśnia jej roli patogennej tylko u niektórych osób objętych zakażeniem. Być może istotne znaczenie ma udział czynników środowiskowych, w tym również atopii, ułatwiających proliferację drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym lub stwarzających warunki do ich wzmożonej żywotności. Wyniki naszych badań mogą przemawiać za słuszością poglądu niektórych autorów, którzy sądzą, że *H. pylori* może oddziaływać alergizująco na błonę śluzową żołądka zarówno u atopików, jak u osób bez cech atopii i przypuszczalnie inicjować IgE-zależną reakcję zapalną [27, 28]. Praca nie dostarcza bezpośrednich dowodów, że związane IgE mają swoistość skierowaną przeciw antygenom *H. pylori* – może to być swoistość przeciw alergenom atopowym, a tylko nasiloną np. pod wpływem reakcji zapalnej wywołanej infekcją. Należałoby ocenić obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko *H. pylori*, a także wykonać w przyszłości badania cytotoksyczności szczepów tych bakterii znajdujących w błonie śluzowej u atopików i nie atopików. Ostatnio odkryta pełna sekwencja genomu *H. pylori* [29] wydaje się stwarzać obiecującą możliwość wyjaśnienia patogenezy zakażeń i inicjowania nowych kierunków terapeutycznych [30].

Piśmiennictwo

1. Fox J.G., Blanco M., Murphy J.C. i wsp.: Local and systemic immune response in murine *Helicobacter felis* active chronic gastritis. *Infect. Immunol.* 1993; 61: 2309.
2. Tytgat G.N.: Short term and long term consequences of gastritis/duodenitis - preface. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992; 2: 1.
3. Rechciński T., Faflik U., Chrul S. i wsp.: Przewlekłe zapalenia błony śluzowej żołądka a niektóre zjawiska immunologiczne towarzyszące infekcji *Helicobacter pylori*. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1995; 93: 122-129.
4. Bartuzi Z., Romański B.: Ocena korelacji między liczbą komórek kwasochłonnych w nacieku zapalnym błony śluzowej żołądka a poziomem interleukiny 5 w surowicy krwi chorych z alergią pokarmową. *Alergia, Astma, Immunologia* 1998; 3(2): 114-118.
5. Bartuzi Z., Romański B., Korenkiewicz J., Domaniewski J.: Ocena nacieku komórkowego w przewlekłych zapaleniach żołądka z lub bez kolonizacji *Helicobacter pylori* u chorych z alergią pokarmową. *Gastroenterologia Polska* 1998; supl. 1:69.

6. Finkelman F.D., Katona I.M., Urban J.F. i wsp.: IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J. Immunol.* 1988; 141: 2335-41.
7. Pauli G.: Allergenes et allergies croisees. *Rev. Fr. Allergol.* 1998; 38(1): 20-27
8. Romański B.: Alergia IgE-zależna na pokarmy. Etiopatogeneza i klinika. *Terapia* 1995; 10: 3-16.
9. Price A.B.: The Sydney System: Histological division. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1991; 6: 209-22.
10. Saperas E.: The role of mast cells in gastrointestinal inflammation. *Gastroenterology* 1995; 5: 1656-8.
11. Bartuzi Z., Romański B., Korenkiewicz J. i wsp.: The presence of IgE binding cells in patients with food allergy and *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis. *Gut* 1997; 3: 174.
12. Bagnato G.F. i wsp.: Gastric mucosal mast cells in atopic subjects. *Allergy* 1995; 50: 232.
13. Reiman H.J., Ring J., Ultsch B. I wsp.: Intragastral provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: mast cell and histamine changes in gastric mucosa. *Clin. Allergy* 1985; 15: 195.
14. Reiman H.J., Lewin J.: Gastric mucosal reaction in patients with food allergy. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83-121.
15. Brzezińska-Błaszczuk E., Romański B., Bartuzi Z. i wsp.: Anaphylactic histamine release from human gastric and duodenal mast cells. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1994; 4(5): 242-5.
16. Deborah A, Lutton D., Kathleen B. i wsp.: Modulatory action of *Helicobacter pylori* on histamine release from mast cells and basophils in vitro. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42: 386-93.
17. Ennis M., Luffon D., Dougherty M.J. i wsp.: *Helicobacter pylori* and in vitro histamine release from mast cells and basophils. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 3: 50-52.
18. Dei R.: *Helicobacter pylori* and histamine release: pathogenic implications. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 3: 53-55.
19. Aceti A., Celestino D., Cafferero M. i wsp.: Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology.* 1991; 101(1): 131-7.
20. Aceti A., Celestino D., Caferro M. i wsp.: Total and specific IgE in sera from patients with invasive amebiasis. *Trop. Geogr. Med.* 1989; 41(2): 151-3.
21. Warren J.R., Marshal B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1273-5.
22. Mendall M. A., Goggin P.M., Molineaux N. i wsp.: Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *British Heart Journal* 1994; 471: 437-39.
23. Megraud F.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22: 219-21.
24. Megraud F.: Transmission of *Helicobacter pylori*: fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9(suppl.2):85.
25. Janas B., Bartel H.: Ultrastrukturalne aspekty adhezji *Helicobacter pylori* do komórek śluzowych nabłonka żołądkowego. *Gastroenterologia Polska* 1997; 4(1): 45-50.
26. Przondo-Mordarska A., Zakrzewska-Czerwińska J.: Cytotoksyna wakuolizująca *Helicobacter pylori*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1996; 50: 309-320.
27. Queiroz D., Mendes E.N., Rocha G.A. i wsp.: *Helicobacter pylori* and gastric histamine concentrations. 3. *Clin. Pathol.* 1991; 44: 612-613.
28. Aceti A., Celestino D., Caferro M. i wsp.: Gastric histamine concentration and IgE in *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45(2): 182-3.
29. Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. i wsp.: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-47.
30. Lee A.: The *Helicobacter pylori* genome - new insights into pathogenesis and therapeutics. *New Engl. J. Med.* 1998; 338(12): 832-833.

IgE-dependent immunological response in *Helicobacter pylori* positive patients with gastritis and food allergy

ZBIGNIEW BARTUZI, BOGDAN ROMAŃSKI, JADWIGA KORENKIEWICZ,
MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ, JACEK GOCKI

Summary

Immunoglobulin E is the main antibody responsible for immediate type reactions. It can bind with FcεRI receptors on mast cells and basophils including these in the alimentary tract.

The aim of the study was to determine the presence of IgE binding cells in the gastric mucous and qualification concentrations W 4 in blood serum in patients with food allergy and *H.pylori* positive and negative chronic gastritis. 34 patients with food allergy and chronic gastrointestinal manifestations were studied. All patients underwent gastroscopy and had samples of the mucous membrane (from the antral region or body of the stomach) taken for histopathological evaluation for the levels of cellular infiltration and immunological assessment. Histopathology was carried out by the modified Giemsa method using hematoxylin and eosin stains. Immunological assessment was made by immunofluorescence technique using DACO preparations. The level of IL-4 in plasma was determined using ELISA. Histology confirmed gastritis in 32 cases. *H. pylori* was shown positive in 18 of the 32 samples. Infiltration of the gastric mucous by IgE-binding cells was found in 14 of the 18 *H.pylori* positive patients (78%) and in 7 of the 14 *H.pylori* negative patients (50%). There was a statistically significant difference between the levels of IgE binding cells in the gastric mucous from patients with food allergy and from patients with *H.pylori* positive gastritis and *H.pylori* negative gastritis. This may suggest the involvement of a type I hypersensitivity reaction in the development of chronic inflammatory disease of the stomach.