

ROLA GRZYBÓW Z RODZAJU *CANDIDA* W ETIOPATOGENEZIE PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA BŁONY ŚLIZOWEJ PRZEŁYKU, ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY U DZIECI

BEATA FORTAK, IZABELA PŁANETA-MAŁECKA, JADWIGA TROJANOWSKA-LIPCZYK, ELŻBIETA CZKWIANIANC, ELEONORA DYŃSKA I BEATA KOZIEŁ

I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź; E-mail: kpgiczmp@mazurek.man.lodz.pl

ABSTRACT: The role of *Candida* sp. in etiopathogenesis of esophageal, gastric and duodenal mucosa inflammation in children. The aim of the study was to demonstrate morphological traits of *Candida*-induced upper alimentary tract mucosa inflammation. The material for the study comprised 18 children aged 4 to 18 years treated at the I Department of Paediatrics and Gastroenterology, Institute Polish Mother Health Centre. In these children positive mycologic cultures were obtained from alimentary tract inflamed mucosa sections. Upper alimentary tract endoscopy was performed and macroscopic and microscopic evaluation was made. Children with excluded *H. pylori* infection, reflux disease, lambliosis and allergy were included into the investigated group. Savara-Muller's classification was used for oesophageal mucosa inflammation evaluation, whereas gastric and duodenal mucosa inflammation were assessed according to Tytgat. Results: the most frequent macro lesions concerned simultaneously gastric and duodenal mucosa (44.46%). 27.77% of patients demonstrated oesophagitis, gastritis and duodenitis. In histopathological examination inflammatory lesions in oesophageal mucosa were observed in 38.88% (most frequently I degree). Chronic gastritis was found in all children, non-active in 11 and active in 7. Duodenal mucosa demonstrated traits of chronic active inflammation in 8 children and chronic in 5 of them. Conclusions: *Candida* fungi may be an etiopathogenetic factor of oesophageal, gastric and duodenal mucosa inflammation, *Candida*-induced mucosa inflammation is most frequently of chronic nature.

Key words: *Candida*, children, mucosa inflammation.

WSTĘP

W świetle wieloletnich doświadczeń etiopatogeneza zmian zapalnych błony śluzowej przewodu pokarmowego jest procesem złożonym i wieloprzyczynowym. Zapalenie błony śluzowej jest wynikiem zaburzenia równowagi między czynnikami agresji (kwas solny, pepsyna, żółć) i obrony błony śluzowej (EGF, wodorowęglany, ukrwienie, regeneracja nabłonka). Odrębności morfologiczno-czynnościowe przewodu pokarmowego u dzieci, zwłaszcza we wczesnym okresie życia, powodują dużą łatwość uszkodzenia integralności błony śluzowej przez różnorodne szkodliwe

czynniki (Iwańczak i wsp. 1993, Czkwianianc 1998). W ciągu ostatnich kilkunastu lat wzrosło zainteresowanie udziałem czynników infekcyjnych w patogenezie zapalenia błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy. Obok udowodnionej już roli bakterii, pasożytów jelitowych w etiopatogenezie chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, wzrasta zainteresowanie kolonizacją grzybiczą błony śluzowej narządów przewodu pokarmowego oraz jej następstwami klinicznymi. Dane z piśmiennictwa oraz obserwacje własne pozwalają na stwierdzenie, że w praktyce klinicznej coraz częściej spotyka się zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* w różnych narządach oraz w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Diagnostyka zakażenia grzybami *Candida* jest trudna, gdyż objawy kliniczne są mało charakterystyczne, a dostępność badań błony śluzowej przewodu pokarmowego jest ograniczona. Badanie kału lub treści jamy ustnej stwierdzające obecność grzybów *Candida* są niewystarczające i wskazują na konieczność przeprowadzania diagnostyki mikologicznej różnych ontocenoz przewodu pokarmowego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 18 dzieci leczonych w I Klinice Pediatrii i Gastroenterologii ICZMP, w wieku od 4 do 18 lat, które zostały wybrane z grupy 60 dzieci z rozpoznaniem zapaleniem błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy. U wszystkich dzieci tej grupy uzyskano dodatnie posiewy mikologiczne z wycinków zapalnie zmienionej błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz wykluczono zakażenie *Helicobacter pylori*, chorobę refluksową, lambliozę i alergię. Komisja Etyki Badań Naukowych WAM wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań. Rodzice dzieci zostali poinformowani o charakterze prowadzonych badań i wyrazili zgodę na ich wykonanie. Endoskopię wykonano przy użyciu zestawu videoendoskopowego EVIS 100 i GIF-XP 10, 20 firmy Olympus. W oparciu o obraz endoskopowy ustalono rozpoznanie oraz sklasyfikowano zapalenie błony śluzowej przełyku, żołądka lub dwunastnicy. Podczas badania endoskopowego pobierano wycinki błony śluzowej do badań histologicznych i mikologicznych oraz opisano dodatkowo zmiany na zapalnie zmienionej błonie śluzowej (plamkowate, błoniaste i polipowate) związane z makroskopowym obrazem zarażenia grzybami. Do oceny stopnia zapalenia błony śluzowej przełyku zastosowano zalecaną przez ESPGHAN klasyfikację Savary'ego i Millera (1977). Zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oceniano wg Tytgata zgodnie z klasyfikacją Sydney System, która została zmodyfikowana i uzupełniona w 1994r. w Huston (Misiewicz i wsp. 1989). Wycinki do badań histologicznych pobierano z błony śluzowej przełyku, z okolicy nadwpustowej, z trzonu i części przedodźwiernikowej żołądka oraz z opuszki dwunastnicy. W badaniach morfologicznych pobranych wycinków błony śluzowej oceniano lokalizację, aktywność i nasilenie procesu zapalnego, wykładniki przebudowy oraz obecność *Helicobacter pylori*. Do oceny stopnia uszkodzenia błony śluzowej przełyku stosowano zalecaną

przez ESPGHAN klasyfikację wg Knuffa-Leapego (Knuff i wsp. 1984). Błona śluzowa żołądka i dwunastnicy u dzieci różni się od błony śluzowej osób dorosłych. Z tego względu, kryteria klasyfikacji morfologicznej zmian błony śluzowej żołądka wg Sydney System wymagają szczególnej interpretacji u dzieci. Proces zapalny jest zwykle mniej zaawansowany niż u dorosłych. Stąd wyróżniono I, II stopień zapalenia błony śluzowej żołądka. Oceniono również aktywność procesu zapalnego. Jako kryterium zapalenia o niewielkim nasileniu przyjęto obrazy nacieku z komórek limfoidalnych w warstwie dołeczkowej żołądka (zarówno trzonu, jak i części przedodźwiernikowej). W dwunastnicy szczególnej ocenie histologicznej poddano kosmki jelitowe. Nieprawidłowości morfologiczne błony śluzowej dwunastnicy ustalono jako zmiany niespecyficzne w postaci tzw. zaników kosmków oraz zmiany specyficzne, w których zanik kosmków może być skojarzony z zapaleniem lub nie. Pobrany materiał uzyskany z jamy ustnej, z kału oraz z wycinków zmienionej śluzówki przełyku, żołądka lub dwunastnicy, wysiewano na agarze Sabourauda. Posiewy inkubowano w temperaturze pokojowej przez okres 48 godzin. Następnie ze wszystkich kolonii sporządzono preparaty bezpośrednie i poszukiwano w mikroskopie struktur grzybów (po stwierdzeniu w preparatach bezpośrednich elementów grzyba przesiewano hodowle na świeże podłoża a następnie izolowano czyste szczepy). W badaniach laboratoryjnych uwzględniano testy oparte na cechach morfologicznych. Następnie określano wybrane cechy biochemiczne poszczególnych szczepów testem API firmy bioMerieux pozwalającym na różnicowanie gatunków grzybów w obrębie rodzaju *Candida*.

WYNIKI

Zmiany zapalne błony śluzowej występowały w przełyku, żołądka i dwunastnicy. W trakcie wykonywanego badania endoskopowego stwierdzono u 15 dzieci (83,33%) na zapalnie zmienionej błonie śluzowej obecność białoszarych błon. Najczęściej wykrywano zmiany zapalne błony śluzowej jednocześnie żołądka i dwunastnicy (44,46%). U ponad 1/4 pacjentów (27,77%) występowało zapalenie błony śluzowej zarówno przełyku jak i żołądka i dwunastnicy. U 3 dzieci zapalenie dotyczyło tylko błony śluzowej żołądka a u 2 stwierdzono zapalenie błony śluzowej żołądka i przełyku (Tabela 1). W badaniach histologicznych zmiany zapalne w błonie śluzowej przełyku były u 7 dzieci (38,88%). Były to najczęściej zmiany o I, II, III stopniu zapalenia (Tabela 2). W badaniach histologicznych błony śluzowej żołądka rozpoznano zapalenie przewlekłe o różnej aktywności u 100% dzieci. W badaniach histologicznych błony śluzowej dwunastnicy zmiany zapalne wykryto u 13 (72,22%) dzieci. Dominowały zmiany zapalne o charakterze przewlekłym, aktywnym (Tabela 3). U wszystkich badanych dzieci z pobranych wycinków ze zmienionej błony śluzowej przewodu pokarmowego wyhodowano grzyby *Candida albicans*. Wszystkie dzieci miały dodatnie posiewy mikologiczne z wymazów z jamy

ustnej oraz z posiewów kału (Tabela 4). U wszystkich stwierdzono zajęcie więcej niż 2 ontocenz przewodu pokarmowego. Najczęściej grzyby stwierdzano jednocześnie w ontocenozie jamy ustnej, dwunastnicy i odbytu. Wszystkie zarażenia miały charakter wielogniskowy (Tabela 5).

Tabela 1. Topografia zmian zapalnych w badaniu endoskopowym weryfikowanych oceną histopatologiczną

Narząd	N	%
Przelyk	0	0,0
Żołądek	3	16,7
Przelyk + żołądek + dwunastnica	5	27,8
Przelyk + żołądek	2	11,1
Żołądek + dwunastnica	8	44,5

Tabela 2. Zapalenie błony śluzowej przelyku w ocenie histologicznej

Stopień zapalenia	N	%
0	11	61,1
I	3	16,7
II	2	11,1
III	2	11,1
IV	0	0,00
V	0	0,00
Razem I-V	7	39,0

Tabela 3. Zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy w ocenie histologicznej

Rodzaj zapalenia	Stopień zapalenia	Żołądek		Dwunastnica	
		N	%	N	%
Bez zapalenia		0	—	5	27,8
Nieaktywne	I	7	38,9	4	22,2
	II	4	22,2	1	5,6
Aktywne	I	4	22,2	7	38,9
	II	3	16,7	1	5,6
Razem zapalenie		18	100,00	13	72,1

Tabela 4. Odsetek dodatnich posiewów mikologicznych uzyskanych z pobranego materiału

Posiew mikologiczny	N	%	
Jama ustna	18	100,00	
Błona śluzowa	Przelyk	2	
	Żołądek	4	100,00
	Dwunastnica	12	
Treść dwunastnicza	1	5,6	
Kał	18	100,00	

Tabela 5. Zasiedlenie grzybami poszczególnych ontocenoz przewodu pokarmowego

Zasiedlone ontocenozy	N	%
Jama ustna, przełyk, żołądek, dwunastnica, odbył	1	5,6
Jama ustna, dwunastnica, odbył	13	72,2
Jama ustna, przełyk, odbył	1	5,6
Jama ustna, żołądek, odbył	3	16,7

DYSKUSJA

Przewód pokarmowy jest układem narządów o budowie i czynnościach dogodnych dla życia drobnoustrojów, zasiedlany przez wiele rodzajów mikroorganizmów. Zażenie grzybami następuje zazwyczaj na drodze endogennej i może rozwinąć się w każdym odcinku przewodu pokarmowego (Agabian i wsp. 1994, Giamarellon i Antonadou 1996). W piśmiennictwie spotyka się sprzeczne doniesienia dotyczące obecności i roli, jaką spełniają grzyby z rodzaju *Candida* w przewodzie pokarmowym. Badanie endoskopowe umożliwia określenie rodzaju nacieku zapalnego, stwierdzenie obecności komórek drożdży w preparatach bezpośrednich bądź pobranie materiału do hodowli, np. wycinka zmienionej zapalnie błony śluzowej. Obraz makroskopowy badanych dzieci często sugerował obecność *Candida* w przewodzie pokarmowym. Występowanie białoszarych błon na powierzchni zapalnie zmienionej błony śluzowej są często podawane przez autorów jako obraz endoskopowy związany z zażeniem grzybami błony śluzowej przewodu pokarmowego (Minoli i wsp. 1982). Badanie histopatologiczne wycinków pozwoliło na ustalenie rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania i charakteru zmian zapalnych błony śluzowej przełyku, żołądka oraz dwunastnicy. Ocena makroskopowa i mikroskopowa przewlekłego zapalenia błony śluzowej w badanej grupie dzieci była zgodna z opisanymi w doniesieniach dotyczących populacji dziecięcej (Iwańczak i wsp. 1993). U dzieci błona śluzowa wykazuje cechy przewlekłego powierzchownego lub głębokiego stanu zapalnego (Czkwianianc i wsp. 1993, Kozłowski i wsp. 1995, Czkwianianc 1998). Obecność grzybów w przewodzie pokarmowym powinna być rozpatrywana w kilku aspektach. Wielu autorów wiąże zasiedlenie grzybami przewodu pokarmowego z powstawaniem zmian zapalnych błony śluzowej (Haus 1996, Kuratowski i wsp. 2001). Podsumowując omawiane wyniki badań własnych należy stwierdzić, że grzyby w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują często. Ustalono, że przewód pokarmowy zasiedlają grzyby *Candida albicans* (Zwołńska-Wcisło i wsp. 2000). Badania endoskopowe z pobraniem wycinków ze zmienionej zapalnie błony śluzowej poszczególnych narządów przewodu pokarmowego oraz badania histologiczne i mikologiczne pozwoliły ocenić występowanie i rozległość inwazji grzybami (Knoke i wsp. 1980), wykazać jej wielogniskowość, co zgodnie z piśmiennictwem należy traktować jako czynniki ryzyka rozwoju grzybi-

cy narządowej lub uogólnionej. Wydaje się zasadny wniosek, że czynnikiem etiopatogenetycznym zapalenia błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy mogą być grzyby w określonej ontocenozie przewodu pokarmowego.

LITERATURA

- Agabian N., Odds F.C., Poulain D., Soll D.R., White T.C. 1994. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Journal of Medicine, Vetrinarie and Mycologie* 32(supl.) 1: 229-237.
- Czkwianianc E., Bąk-Romaniszyn L., Kałużyński A., Kozłowski W., Woch G., Lipczyk., Fortak B. 1993. Obraz endoskopowy u dzieci z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Przegląd Pediatryczny* 23 (supl. do nr. 3): 219-228.
- Czkwianianc E. 1998. Choroba wrzodowa i zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci: próba ujednoczenia algorytmu postępowania ze szczególnym uwzględnieniem roli endoskopii. *Terapia*, nr.spec.: 19-26.
- Giamarellon H., Antonadou A. 1996. Epidemiology, diagnosis and therapy of fungal infections in surgery. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 17: 558-564.
- Hauss R. 1996. Drożdżaki w przewodzie pokarmowym powodem mikrobiologicznych zakłóceń. *Natur Heilpraxis mit Naturmedizin* 6: 859- 864.
- Iwańczak F., Klakocar J., Potyrała M. 1993. Częstość występowania chorób przełyku, żołądka i dwunastnicy u dzieci. *Przegląd Pediatryczny* 23 (supl. do nr. 3): 145-150.
- Knoke M., Bernhardt H. 1980. Endoscopic aspects of mycosis in the upper digestive tract. *Endoscopy* 12/6: 295-298.
- Knuff T.E., Benjamin S.B., Worsham F., Hancock J.E., Castel D.O. 1984. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux: an evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Digestive Disease of Science* 29: 194-201.
- Kozłowski W., Kulig A., Czkwianianc E., Płaneta-Małecka I., Koktyś R., Suski S., Wałęcka-Panas E., Przybylska B. 1995. Badania morfologiczne i immunohistochemiczne błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u dzieci z chorobą refluksową przełyku. *Materiały Naukowe XXIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego*. Gdańsk: 94.
- Kurnatowski M., Wąsowska-Królikowska K., Toporowska-Kowalska E., Kurnatowska A. 2001. Inwazyjne grzybami przewodu pokarmowego u dzieci. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 923-928.
- Michałowicz-Wojczyńska E., Świątkowski P., Ormowska J., Borkowski W. 1996. W: Gastritis chronica u dzieci – ocena po 11 latach. *Pediatrics Polska* 9: 781-787.
- Minoli G., Terruzzi V., Butti G., Nigero G., Rossini A. 1982. Gastric candidiasis: an endoscopic and histological study in 26 patients. *Gastrointestinal Endoscopy* 28: 59-61.
- Misiewicz J.J., Tytgat G.N.J., Goodwin C.S., Price A., Sipponen P., Strickland R. 1989. The Sydney system: a new classification of gastritis. In: *Working Party Reports of the 9 World Congress of Gastroenterology*. Melbourne: Blackwell Scientific: 1010.
- Savary M., Miller G. 1977. *L'Oesophage: Manual et atlas d'endoscopie*. Verlag Gasmann Switzerland.
- Zwolińska-Wcisło M., Budak A., Bogdan J. 2000. Kolonizacja grzybicza przewodu pokarmowego i jej znaczenie kliniczne. *Medical Science Review* 1: 3-7.

Zaakceptowano do druku 24 czerwca 2004