

Ocena przydatności klinicznej oznaczania neopteryny u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem i bez zakażenia *Helicobacter pylori*

Evaluation of clinical value of neopterin measurement in children and adolescents with chronic gastritis and/or duodenitis with or without *Helicobacter pylori* infection

Grażyna Mierzwa¹, Monika Parzęcka¹, Anna Szafłarska-Popławska¹, Anna Stefańska²,
Grażyna Odrowąż-Sypniewska²

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (2): 83–87

Słowa kluczowe: neopteryna, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, dzieci, młodzież.

Key words: neopterin, gastritis and duodenitis, children, adolescents.

Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, faks +48 52 585 40 86, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Neopteryna jest nowoczesnym wskaźnikiem aktywności układu immunologicznego, mającym znaczenie w schorzeniach, w których dochodzi do pobudzenia odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Z tego powodu może być wykorzystywana jako parametr różnicujący zakażenia wirusowe od bakteryjnych.

Cel: Celem badania była ocena przydatności klinicznej oznaczania stężenia neopteryny w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy u dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) lub bez zakażenia tym drobnoustrojem.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 125 dzieci i młodzieży, pacjentów Przyklinicznej Poradni Gastroenterologicznej, leczonych z powodu dolegliwości bólowych brzucha, u których wykonano diagnostykę endoskopową górnego odcinka przewodu pokarmowego, rozpoznając przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* i bez zakażenia. Badani byli w wieku 3–18 lat, przeciętnie 13,32 roku. Oznaczano stężenie neopteryny w surowicy, uznając za normę wartość 5,4 ± 2,3 nmol/l. Badaną grupę ze względu na wyniki stężenia neopteryny podzielono na podgrupę o prawidłowym i o zwiększonym stężeniu. Wykonano analizę częstości w zależności od płci, wieku, rozpoznania makroskopowego i wyniku badania histopatologicznego na podstawie testów χ^2 .

Abstract

Introduction: Neopterin is a modern marker of immune system activity and has proven value in diseases associated with cell type immune response. Neopterin can be used as a marker differentiating viral and bacterial infections.

Aim: The aim of the study was to evaluate neopterin measurement in gastritis and duodenitis in children and adolescents with or without *Helicobacter pylori* infection.

Material and methods: The study group comprised 125 children and adolescents with abdominal pains from the Gastroenterological Outpatient Clinic. Every patient underwent endoscopy of the upper gastrointestinal tract. Mean age of patients was 13.32 (between 3 and 18 years). The norm of neopterin was 5.4 ± 2.3 nmol/l. According to the value of neopterin the study group was divided into groups with normal and increased value of neopterin. Analysis of concentration in correlation with gender, age, macroscopic diagnosis and histopathology by χ^2 test was performed.

Results: Values of neopterin were between 4.5 and 35.20 with mean 6.10 nmol/l. Correlation of neopterin concentration with *H. pylori* infection was analyzed and no correlation was found in both groups. Also, no statistical correlations were found for gender, macroscopic diagnosis and microscopic diagnosis of inflammation of gastritis and duodenitis.

Wyniki: Stężenie neopteryny mieściło się w granicach 4,5–35,20 nmol/l, ze średnią 6,10 nmol/l. Nie stwierdzono istotności statystycznej w stężeniu neopteryny w obu badanych grupach w zależności od obecności zapalenia błony śluzowej żołądka z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia. Nie stwierdzono także istotności statystycznej zależności stężenia neopteryny od płci analizowanych, rozpoznania makroskopowego i mikroskopowego zmian zapalnych żołądka i dwunastnicy.

Wnioski: Stężenie neopteryny nie może być wskaźnikiem różnicującym zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z towarzyszącym zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia.

Wprowadzenie

Neopteryna jest uznanym wykładnikiem stanu zapalnego. Uważa się ją za nowoczesny wskaźnik aktywności układu immunologicznego, mający znaczenie w schorzeniach, w których dochodzi do pobudzenia odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego [1–4]. Neopterynę należącą do pterydyn wyizolowano u ludzi w moczu w latach 70. XX w., jest produkowana z guanozynotrifosforanów (GTP) przez monocyty i makrofagi [5]. Czynnikiem stymulującym syntezę neopteryny jest interferon γ , który pobudza aktywność enzymu GTP-cyklohydrolazy, natomiast interleukiny, takie jak IL-4, IL-10 czy IL-12, hamują wydzielanie neopteryny [3, 4].

Stężenie neopteryny zwiększa się głównie w płynach ustrojowych w zakażeniach o etiologii wirusowej, gdyż jest ona wskaźnikiem funkcji monocytów i odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Z tego też powodu stężenie neopteryny może być wykorzystywane jako parametr różnicujący zakażenia wirusowe od bakteryjnych [6, 7]. Zwiększenie stężenia neopteryny obserwuje się również w przewlekłych infekcjach bakteryjnych (bakterie wewnątrzkomórkowe), pasożytniczych i grzybiczych, gdzie dochodzi do przewlekłego procesu zapalnego z uruchamianiem procesów odpowiedzi typu komórkowego [1, 2, 4].

Stężenie neopteryny może być oznaczane w surowicy, osoczu, moczu, a nawet w ślinie i w płynach z wysięku stawowego czy puchliny brzusznej [1–8].

Cel

Celem badania była ocena przydatności klinicznej oznaczania stężenia neopteryny w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy u dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) lub bez zakażenia.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 125 dzieci i młodzieży, pacjentów Przyklinicznej Poradni Gastroenterologicznej, leczonych z powodu dolegliwości bólowych brzucha,

Conclusions: Neopterin concentration can be treated as a valuable differential indicator of gastritis and/or duodenitis with or without *H. pylori* infection.

u których wykonano diagnostykę endoskopową górnego odcinka przewodu pokarmowego i stwierdzono stan zapalny błony śluzowej żołądka (*gastritis*), dwunastnicy (*duodenitis*) czy współistniejące zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (*gastritis et duodenitis*). Grupą porównawczą było 18 pacjentów, u których występowały bóle brzucha klasyfikowane jako zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego. Badani i grupa porównawcza to pacjenci w wieku 3–18 lat, przeciętny wiek wynosił 13,32 roku, średnia – 14 lat z odchyleniem standardowym wynoszącym 5,143 roku (tab. I). W badaniach uczestniczyły 74 dziewczynki i 51 chłopców.

Badanych podzielono na grupy:

- A) pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz z zakażeniem *H. pylori* ($n = 25$),
- B) pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy bez zakażenia *H. pylori* ($n = 82$),
- C) grupa porównawcza ($n = 18$).

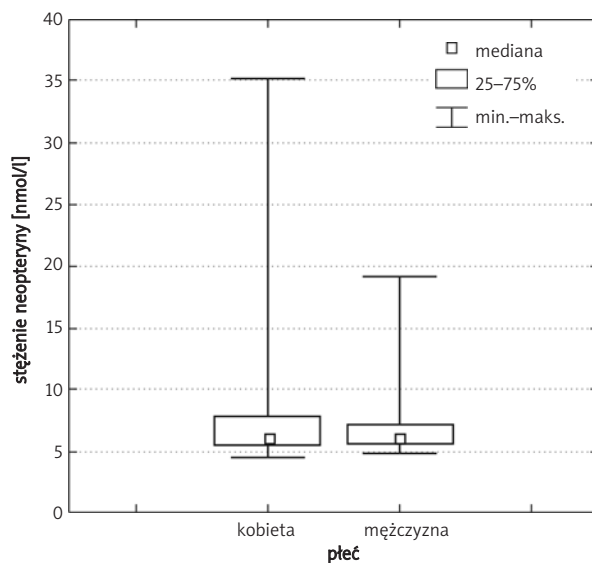
Stężenie neopteryny oznaczano za pomocą testu enzymoimmunologicznego (ELISA) firmy B.R.A.H.M.S. do ilościowego oznaczania tego związku w surowicy, uznając za normę miano $5,4 \pm 2,3$ (zakres 3,1–7,7 nmol/l), niezależnie od płci i wieku dziecka.

Wykonano analizę częstości prawidłowego bądź zwiększonego stężenia neopteryny w zależności od płci, wieku, rozpoznania makroskopowego i wyniku badania histopatologicznego na podstawie testów χ^2 . Obliczono ponadto współczynnik korelacji prostej między stężeniem neopteryny a wiekiem w badanej grupie. Przeprowadzono analizę stężenia neopteryny w zależności od obecności zakażenia *H. pylori*, płci, wieku, uwzględniając test U Manna-Whitneya (brak rozkładu normalnego zmiennej), natomiast analizę pozostałych czynników (rozpoznanie endoskopowe i wynik badania histopatologicznego w zależności od stężenia neopteryny) zanalizowano testami Kruskala-Wallisa i testem mediany.

Wyniki

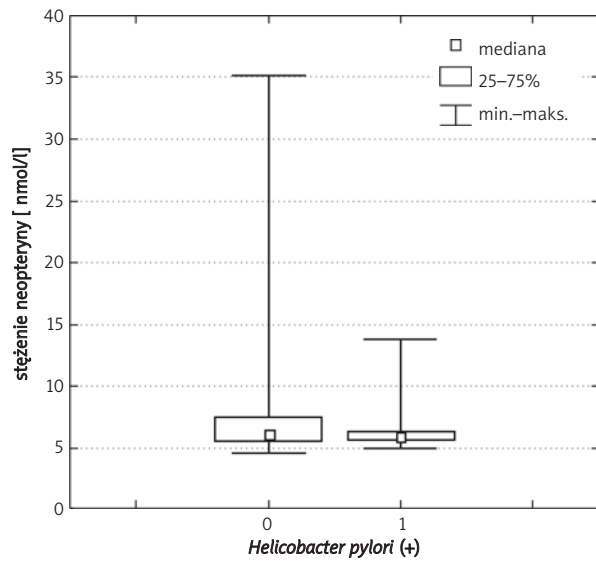
Stężenie neopteryny u badanych mieściło się w granicach 4,5–35,2 nmol/l, z przeciętną – 7,23 nmol/l, gór-

nym kwartałem 7,4 nmol/l i dolnym kwartałem 5,6 nmol/l, średnia 6,1 nmol/l (tab. I). Nie stwierdzono istotności statystycznej w badaniach zależności stężenia neopteryny od obecności lub nieobecności zakażenia *H. pylori* (ryc. 1). Nie odnotowano istotności statystycznej zależności stężenia neopteryny od płci badanych (ryc. 2). Stężenie tego związku u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka i zapaleniem błony śluzowej dwunastnicy, zapaleniem błony śluzowej żołądka i w grupie kontrolnej było na zbliżonym poziomie ok. 7 nmol/l (w przedziale 4,5–16,7 nmol/l), natomiast u pacjentów z rozpoznaniem zapalenia błony śluzowej dwunastnicy znacznie większe (średnia 11,75 nmol/l). Różnice między średnimi stężeniami neopteryny w poszczególnych grupach były nieistotne statystycznie, ale na poziomie bliskim $p \leq 0,05$, co sugeruje, że po zwiększeniu liczby podgrupy istniałaby możliwość statystycznego potwierdzenia tej istotności (ryc. 3. i tab. II).

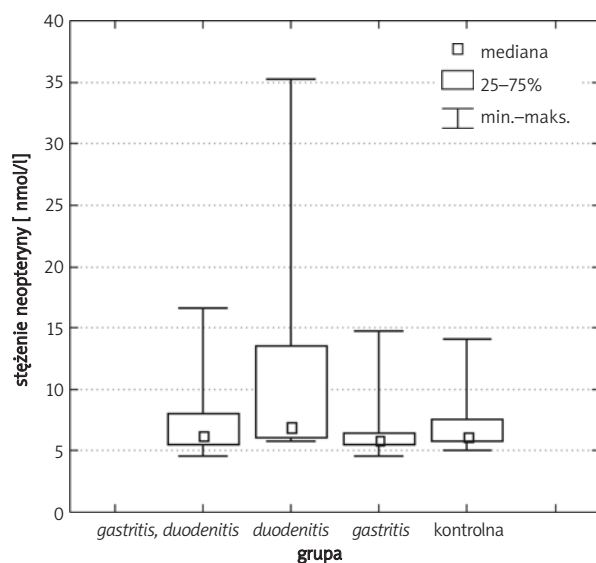


Ryc. 2. Stężenia neopteryny w zależności od płci badanych

Fig. 2. Diagram of neopterin concentration in correlation with gender



Ryc. 1. Stężenie neopteryny w zależności od obecności lub nieobecności zakażenia *H. pylori*
Fig. 1. Neopterin concentration according to presence or absence of *H. pylori* infection



Ryc. 3. Stężenie neopteryny w zależności od lokalizacji zmian zapalnych rozpoznanych makroskopowo
Fig. 3. Neopterin concentration according to location of inflammatory changes in macroscopic diagnosis

Tabela I. Podział na grupy wiekowe i stężenie neopteryny

Table I. Division into age groups and neopterin concentration

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny kwartał	Górny kwartał	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy
wiek [lata]	118	13,32	14	0,500	47	11	16	5,143	0,473
stężenie neopteryny [nmol/l]	125	7,23	6,1	4,5	35,2	5,6	7,4	3,565	0,319

Tabela II. Stężenie neopteryny w zależności od rozpoznania makroskopowego ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,094$)
Table II. Neopterin concentration in association with macroscopic diagnosis

Podgrupy	Średnia	N	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy/ <i>/gastritis et duodenitis</i>	7,20	31	2,74	0,492	4,5	16,7	5,5	6,3	8,1
zapalenie błony śluzowej dwunastnicy/ <i>duodenitis</i>	11,75	8	10,48	3,705	5,7	35,2	6,05	6,95	13,55
zapalenie błony śluzowej żołądka/ <i>gastritis</i>	6,72	45	2,26	0,337	4,5	14,7	5,5	5,9	6,4
grupa kontrolna	7,06	36	2,22	0,369	5,1	14,1	5,8	6,1	7,45

Tabela III. Stężenia neopteryny w zależności od rozpoznania mikroskopowego ($\chi^2 = 0,98$, $p = 0,611$)
Table III. Neopterin concentration in association with microscopic diagnosis

Rozpoznanie/grupy	Średnia	N	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
<i>duodenitis</i>	8,5944	18	7,3997	1,7441	4,5	35,2	5,6	6,2	7,5
<i>gastritis</i>	7,1729	59	2,667	0,3472	4,5	16,7	5,5	6,1	8,1
grupa kontrolna	6,6465	43	1,7677	0,2696	5	11,4	5,5	6,1	6,4
razem	7,1975	120	3,5773	0,3266	4,5	35,2	5,55	6,1	7,3

W badaniach analizowano zależność stężenia neopteryny od wyniku rozpoznania histopatologicznego. Nie stwierdzono istotności statystycznej stężenia tego związku od potwierdzonego histopatologicznie rodzaju zapalenia błony śluzowej (czy zmiany zapalne dotyczą błony śluzowej żołądka, dwunastnicy, czy też dotyczą jednocześnie śluzówki żołądka i dwunastnicy) (tab. III).

Omówienie

Neopteryna, należąca do pterydyn, jest czułym parametrem aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u człowieka. Rola tego związku w organizmie ludzkim jest nie do końca udowodniona. Przyjmuje się, że moduluje stres oksydacyjny, dlatego też oznaczanie stężenia neopteryny znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, takich jak: onkologia, reumatologia, transplantologia, choroby zakaźne czy gastroenterologia [9–11].

Stężenie neopteryny jest uznanym markerem klinicznym i wykładnikiem stanu zapalnego [1–4, 12]. Łuczak i wsp. wykazali, że stężenie neopteryny jest zwiększone w przebiegu infekcji dolnych dróg oddechowych u dzieci i może mieć przydatność kliniczną jako wykładnik zapalenia w zakażeniach o etiologii wirusowej [8]. Nie stwierdzono natomiast korelacji stężenia neopteryny z rutynowo oznaczanymi markerami stanu zapal-

nego, takimi jak stężenia białka C-reaktywnego, czy bezwzględna liczba granulocytów i limfocytów [8]. Denz i wsp. odnotowali bardzo duże stężenie neopteryny u pacjentów z ostrą infekcją wirusową (biegunka, ostra infekcja dróg oddechowych) w porównaniu z prawidłowym lub nieznacznie zwiększonym stężeniem w przypadku zakażenia bakteryjnego [6]. Plata-Nazar i Korzon rozważają zastosowanie neopteryny jako markera w różnicowaniu i monitorowaniu infekcji wirusowych [3]. Shaw wykazał, że duże stężenie neopteryny nie może być różnicujące między zakażeniami wirusowymi a bakteryjnymi [7]. Halota i wsp. podkreślają rolę neopteryny jako markera w prognozie historii naturalnej AIDS [9]. Zastosowanie oznaczania neopteryny w chorobie nowotworowej jako wskaźnika stresu oksydacyjnego znalazło miejsce w pracy Murr i wsp. [10]. W gastroenterologii podkreśla się znaczenie oznaczania tego związku w niektórych jednostkach chorobowych, a zwłaszcza w nieswoistych zapaleniach jelit. Plata-Nazar i Korzon oceniają przydatność oznaczania neopteryny jako parametru monitorującego aktywność procesów immunologicznych w nieswoistym zapaleniu jelit w zależności od rodzaju jednostki chorobowej i stopnia jej aktywności [11]. Kuśnierz-Cabala i wsp. podkreślają jednoznacznie rolę neopteryny w diagnostyce klinicznej [12]. Nie ma w piśmiennictwie danych dotyczących oznaczania stężenia neopteryny jako wykładnika stanu

zapalenia błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy u dzieci i młodzieży w aspekcie zakażenia *H. pylori*. Parzęcka i wsp. oceniali natomiast przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny w diagnostyce klinicznej, a szczególnie w stanach zapalnych błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy, nie wykazując jej znaczenia diagnostycznego [13].

W wynikach badań własnych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy stężenia neopteryny w zależności od obecności zmian zapalnych w błonie śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy, jak również zależności stężenia tego związku od towarzyszącego zakażenia *H. pylori*. Nie odnotowano także zależności stężenia neopteryny od płci, wieku, rozpoznanych zmian zapalnych w badaniu histopatologicznym. Można więc stwierdzić, że stężenie neopteryny nie może być wskaźnikiem obecności stanu zapalnego błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz towarzyszącego zakażenia *H. pylori*.

Wnioski

Stężenie neopteryny nie może być wskaźnikiem różnicującym zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z towarzyszącym zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia.

Badanie finansowane z grantu UMK BW 15/2007.

Piśmiennictwo

1. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 304-41.
2. Zielińska I, Czerwionka-Szaflarska M. Wartość neopteryny jako wskaźnika diagnostycznego, monitorującego i rokowniczego w praktyce klinicznej. *Przegl Pediatr* 2008; 38: 130-3.
3. Plata-Nazar K, Korzon M. Neopteryna jako parametr odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Czy oznaczanie stężenia neopteryny znajdzie zastosowanie w diagnostyce ptasiej grypy? *Pediatr Pol* 2006; 81: 504-8.
4. Chlabicz S, Rogowska-Szadkowska D. Neopteryna – nieswoisty wskaźnik komórkowej odpowiedzi immunologicznej. *Diagn Lab* 1997; 33: 245-51.
5. Sakurai A, Goto M. Neopterin: isolation from human urine. *J Biochem* 1967; 61: 142-5.
6. Denz H, Fuchs D, Hausen A, et al. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klein Wochenschr* 1990; 68: 218-22.
7. Shaw A. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 1991; 44: 596-9.
8. Łuczak G, Plata-Nazar K, Kozielska E i wsp. Stężenie neopteryny w surowicy u dzieci z infekcjami dolnych dróg oddechowych. *Med Wieku Rozw* 2007; 11: 423-7.
9. Halota W, Jaruga B, Pawłowska M. Stężenia neopteryny i beta-2-mikroglobuliny w surowicy jako markery prognostyczne historii naturalnej AIDS. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 13: 126-8.
10. Murr C, Fuith LC, Winder B, et al. Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress? *Anticancer Res* 1999; 19: 1721-8.
11. Plata-Nazar K, Łuczak G, Kozielska E i wsp. Stężenie neopteryny w surowicy dzieci z przewlekłymi nieswoistymi zapaleniami jelit. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2007; 9: 102-4.
12. Kuśnierz-Cabala B, Naskalski W, Galicka-Latała D. Rola neopteryny w diagnostyce klinicznej. *Przegl Lek* 2005; 62: 716-9.
13. Parzęcka M, Czerwionka-Szaflarska M. Znaczenie oznaczania stężenia prokalcytoniny w diagnostyce klinicznej. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 19: 584-6.