

Anafilaksja żołądkowo-jelitowa

Gastrointestinal anaphylaxis

Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5): 240–244

Słowa kluczowe: anafilaksja, alergja pokarmowa, anafilaksja żołądkowo-jelitowa.

Key words: anaphylaxis, food allergy, gastrointestinal anaphylaxis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital im. dr. J. Bizuela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel. +48 52 365 54 16, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

Streszczenie

W przeciwieństwie do przetyku, żołądek, którego błona śluzowa jest bogato wyposażona w mastocyty i w którym styczność z alergenami pokarmowymi odbywa się na dużej powierzchni i w dłuższym czasie, stanowi bardzo ważny narząd wstrząsowy reakcji anafilaktyczno-atopowych IgE-zależnych. Ostre objawy żołądkowo-jelitowe okazują się częstą składową zespołu ogólnoustrojowej anafilaksji wywołanej przez alergeny pokarmowe u dzieci i dorosłych. Artykuł jest próbą przybliżenia wiedzy nt. patomechanizmów reakcji związanych z nadwrażliwością alergiczną na pokarm śluzówek przewodu pokarmowego na podstawie aktualnego piśmiennictwa i doświadczenia własnego.

Abstract

As opposed to the oesophagus, the stomach, whose mucous membrane is richly equipped in mastocytes, and wherein contact with alimentary allergens takes place on a large surface and longer period of time, is a very important shock organ of the IgE-dependent reaction. Acute symptoms of the gastrointestinal tract determine the frequent component of systemic anaphylaxis provocation of alimentary allergens in children and adults. The article is an attempt at approximation of the knowledge of the pathomechanism of reactions connected with allergic hypersensitiveness to food of gastrointestinal mucosa based on the current literature as well as own experience.

Wprowadzenie

Alergię pokarmową definiuje się jako niepożądaną reakcję o podłożu immunologicznym w odpowiedzi na spożywany pokarm. Nie jest ona *sensu stricto* chorobą, a raczej zjawiskiem patofizjologicznym, obejmującym różne narządy i tkanki, którego klinicznym wyrazem może być występowanie chorób alergiczych, takich jak zespół atopowego zapalenia skóry (ZAZS), pokrzywka, astma czy stany chorobowe przewodu pokarmowego. Alergia pokarmowa jest postacią nadwrażliwości, która może powodować szczególne zagrożenie wystąpienia niebezpiecznego dla życia powikłania, jakim jest wstrząs anafilaktyczny [1]. Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych, 35% ogółu wstrząsów anafilaktycznych indukowanych jest przez alergeny pokarmowe, co sprawia, że są one podstawową przyczyną tych ciężkich, zagrażających życiu reakcji [2]. Jedną z głównych, a jed-

nocześnie najpoważniejszych reakcji natychmiastowych o podłożu alergicznym w odpowiedzi na spożyty pokarm jest alergja na orzechy. W Stanach Zjednoczonych u ok. 1,3% populacji występuje nadwrażliwość typu alergicznego na orzechy, głównie orzeszki ziemne. Na oddziałach ratownictwa w 2000 r. odnotowano tam ponad 30 tys. hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznych indukowanych przez pokarm, z czego 200 zakończyło się zgonem. Przyczyną tych reakcji w ponad 80% była alergja na orzechy [3]. W grupie 266 dzieci i dorosłych z alergią pokarmową, obserwowanych przez Kempa i wsp. przez 50 mies., wystąpiło 89 incydentów reakcji anafilaktycznej po spożyciu pokarmów. Orzeszki ziemne były przyczyną 20 wstrząsów, a w 26 przypadkach anafilaksja spowodowana była spożyciem skorupiaków [4].

Zgodnie z niedawno wysuniętą propozycją grupy roboczej Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, pod pojęciem anafilaksji należy rozumieć

wszystkie ciężkie, systemowe lub ogólnoustrojowe objawy z nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej [5]. Anafilaksja może dotyczyć każdego narządu, w tym przewodu pokarmowego, objętego gwałtownym, ciężko przebiegającym procesem chorobowym. Nie zawsze jednak rozwija się pełny zespół objawów zagrażających życiu [6, 7]. Zjawiska, u podłoża którego leżą procesy związane z nadwrażliwością typu alergicznego na pokarm, nie sposób zrozumieć bez poznania procesów towarzyszących immunotolerancji i nietolerancji pokarmowej.

Immunotolerancja

Przewód pokarmowy stanowi bardzo rozległy obszar, na którym nieustannie dochodzi do styczności z licznymi czynnikami środowiskowymi mającymi naturę antygenów. Obronę przed substancjami potencjalnie szkodliwymi dla organizmu zapewniają wysoce złożone i sprawne w działaniu mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. W warunkach prawidłowych układ immunologiczny unieszkodliwia drobnoustroje chorobotwórcze i wytwarza w ustroju stan tolerancji produktów odżywczych. Tolerancja ta jest powszechnie interpretowana jako zdolność do wygaszania odpowiedzi immunologicznej na antygeny docierające do przewodu pokarmowego. Proces ten kształtuje się od pierwszych dni życia człowieka, którego przewód pokarmowy zasiedlają bakterie zawarte w pokarmie naturalnym i sztucznym, a także drobnoustroje występujące w środowisku zewnętrznym. Proteiny w małej ilości mogą przenikać przez błonę śluzową jelita prawidłowego oraz uszkodzone (zarówno w poprzek enterocytów, jak i między nimi) do krążenia systemowego, nie wywołując u większości ludzi stymulacji antygenowej.

Zasadniczą rolę w zapobieganiu niewłaściwym reakcjom na antygeny pokarmowe i w indukowaniu zjawiska tolerancji pokarmowej odgrywa tkanka limfatyczna związana z przewodem pokarmowym (ang. *gut associated lymphoid tissue* – GALT). Stanowi ona integralną część układu odpornościowego błon śluzowych (ang. *mucosa associated lymphoid tissue* – MALT). Kępki Peyera, wchodzące w skład systemu GALT, pełnią ważną funkcję w powstawaniu lokalnej tolerancji na antygeny pokarmów i mikroflory bakteryjnej. Stałe pobudzenie limfocytów obecnych w kępkach Peyera antygenami różnego pochodzenia sprzyja dominacji limfocytów T supresorowych o fenotypie CD8. W przypadku zakażenia organizmu przez drobnoustroje patogenne lub potencjalnie chorobotwórcze, w kępkach Peyera przeważa subpopulacja limfocytów T o fenotypie CD4, odpowiedzialnych za indukcję reakcji obronnych. Mechanizmy stymulujące indukcję komórek supresorowych nie są jeszcze dokładnie poznane. Antygeny prezentowane przez komórki APC w kępkach Peyera stymulują także czynność cytolityczną

limfocytów T, a także ich funkcje regulacyjne, w których pośredniczą wydzielane przez te komórki cytokiny. Rolę komórek APC w kępkach Peyera odgrywają makrofagi i komórki dendrytyczne, zlokalizowane w przestrzeniach międzypęcherzykowych oraz w części szczytowej, a także komórki M, występujące w wyspecjalizowanym nabłonku związanym z pęcherzykami limfoidalnymi (ang. *follicle-associated epithelium* – FAE). Szczególną cechą tego nabłonka zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i oddechowym jest całkowity brak receptorów dla polimerycznych immunoglobulin, co wskazuje, że w tym środowisku nie są wydzielane IgA. Lokalny brak IgA wydzielniczych w strukturach OMALT może ułatwiać przemieszczanie się antygenów przez błonę śluzową. Zakłada się, że innym mechanizmem decydującym o zjawisku tolerancji pokarmowej, którego koncepcję sformułowano przed kilkoma laty, jest ekspozycja na antygen w śluzówce jelita, mogąca prowadzić do usuwania klonów limfocytów T i B, a nawet do powstania anergii, w wyniku czego błona śluzowa nie reaguje na dany antygen. Ta *obojętność antygenowa* dotyczy zarówno limfocytów T, jak i B. Hipotezę tę czyni wiarygodną fakt, że czasami tolerancja pokarmowa istnieje, podczas gdy nie stwierdza się antygenowo specyficznych limfocytów T, co może wskazywać na różne mechanizmy jej powstawania [8].

Istotnym postępowaniem we właściwym zrozumieniu zjawisk związanych z indukowaniem nadwrażliwości typu alergicznego było odkrycie tzw. limfocytów pomocniczych, regulatorowych. Wiadomo, że ich niedobór powoduje dewiację odpowiedzi w kierunku Th2. W badaniach opublikowanych w 2004 r. wykazano, że najistotniejsze znaczenie dla rozwoju zjawiska immunotolerancji wśród limfocytów regulatorowych mają Th3, Tr1 produkujące interleukinę 10 i TGF- β . Wzrost aktywności tych ostatnich decyduje o pojawieniu się zjawiska tolerancji immunologicznej [9].

Reakcje odpornościowe GALT, w tym polegające na wytworzeniu immunotolerancji, charakteryzują się odmienną reaktywnością narządową. Mechanizmy odpowiedzialne za charakter tej reaktywności nie do końca są jasne i oczywiste, ponieważ spożycie pokarmu uczulającego może nie wywołać objawów alergii ze strony przewodu pokarmowego, wyzwalając objawy alergii ze strony innych narządów. Oznacza to, że immunotolerancji tkanek przewodu pokarmowego nie zawsze towarzyszy immunotolerancja tkanek innych narządów [10].

U obciążonych skazą atopową, wytworzona dewiacja odpowiedzi immunologicznej pociąga za sobą utratę zdolności tolerowania antygenów pokarmów, które nabierają właściwości szkodliwych i chorobotwórczych dla organizmu alergenów, a także tolerancji innych czynników środowiskowych. Skierowane przeciwko alergenom przeciwciała IgE, po związaniu w tkankach z miejscowy-

mi mastocytami powodują ich uczulenie, a wówczas stają się *narządami wstrząsu*, w których styczność z alergenami może wyzwać objawy chorobowe. Także tkanki przewodu pokarmowego, bogato wyposażone w mastocyty, łatwo ulegają uczuleniu i często stanowią narządy docelowe (ang. *target organs*) reakcji anafilaktyczno-atopowych IgE-zależnych zarówno typu wczesnego, jak i późnego.

Patomechanizm anafilaksji żołądkowo-jelitowej

Anafilaksję może powodować wiele czynników. Wśród zidentyfikowanych przyczyn anafilaksji żołądkowo-jelitowej u dzieci wymienia się najczęściej mleko, białko jaja kurzego, natomiast u dorosłych ryby, owoce morza, alergeny pochodzenia roślinnego – orzeszki, seler, pomidor, a także przyprawy i dodatki do pokarmów.

Pokarmy mogą wywoływać anafilaksję na drodze różnych mechanizmów – IgE-zależnych, przez bezpośrednią degranulację komórek tucznych, aktywację układu dopełniacza lub wpływ na kaskadę kwasu arachidonowego oraz tworzenie kompleksów immunologicznych.

Reakcje nadwrażliwości pokarmowej, przebiegające z udziałem przeciwciał w klasie IgE, stanowią blisko połowę wszystkich reakcji o podłożu immunologicznym. Dotyczą one chorych z predyspozycją genetyczną do wytwarzania przeciwciał w klasie IgE w odpowiedzi na szkodliwe dla nich alergeny (**atopia**) [11]. W przypadku reakcji IgE-zależnych, objawy anafilaksji występują zwykle po upływie 5–30 min od momentu spożycia pokarmu. Należy jednak pamiętać, że u niektórych osób pierwsze dolegliwości występują później – po upływie kilku godzin. Częsteczki pokarmu mogą przedostawać się przez barierę śluzówkową i naczyniową, wywołując reakcję immunologiczną po kilku minutach. Skutkiem tej reakcji są uwalnianie z komórek tucznych i bazofilów mediatorów (histamina, serotonina itp.) oraz cytokiny (TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8). Degranulacja komórek tucznych i bazofilów odbywa się przez przyłączenie swoistych przeciwciał IgE do zlokalizowanych na nich receptorów o wysokim powinowactwie (Fc ϵ RI) oraz do receptorów o niskim powinowactwie (Fc ϵ RII), występujących na makrofagach, neutrofilach. Modyfikowanie charakteru reakcji IgE-zależnej odbywa się przez cytokiny uwalniane z limfocytów Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) i Th1 (IFN- γ , IL-2) [12, 13]. Objawy anafilaktyczne spowodowane są przede wszystkim gwałtownym uwolnieniem w organizmie histaminy endogennej, przy czym przyjmuje się, że wrażliwość poszczególnych narządów na histaminę warunkuje stopień nasilenia objawów chorobowych. Podstawowa rola histaminy w wyzwalaniu reakcji anafilaktycznych nie podlega wątpliwości, ponieważ wykazano znaczący wzrost jej stężenia w surowicy i metylhistaminy w moczu podczas

tych reakcji i stwierdzono, że stężenie to koreluje z ciężkością objawów. Potwierdzono również rolę przyczynową leukotrienów i PAF-u [14].

Kiedy początek objawów występuje po 4–12 godz. i utrzymują się one od kilku godzin do kilku dni, świadczy to o udziale innych mechanizmów, takich jak tworzenie się kompleksów immunologicznych, aktywacji układu dopełniacza, wskazujących na anafilaksję alergiczną IgE-niezależną.

Objawy anafilaksji żołądkowo-jelitowej

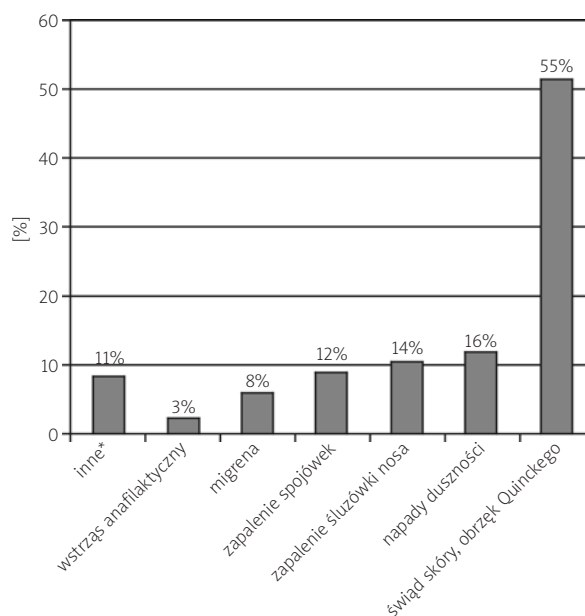
W przeciwieństwie do przetyku, żołądek, którego błona śluzowa jest bogato wyposażona w mastocyty i w którym styczność z alergenami pokarmowymi odbywa się na dużej powierzchni i dłuższym czasie, stanowi bardzo ważny *narząd wstrząsowy* reakcji anafilaktyczno-atopowych IgE-zależnych. Ostre objawy żołądkowo-jelitowe okazują się częstą składową zespołu anafilaksji ogólnoustrojowej, wywoływanej przez alergeny pokarmowe u dzieci i dorosłych.

Z klinicznego punktu widzenia reakcja nadwrażliwości na pokarmy śluzówki żołądka prowadzi we wczesnym okresie do jej obrzęku, przekrwienia i wybroczyn krwawych, a następnie do rozwoju zapalenia. Natychmiast lub w ciągu kilku minut po spożyciu alergenu występują silne bóle kurczowe brzucha, często połączone z wymiotami. Obrzęk błony śluzowej, zwłaszcza dotyczący części antralnej żołądka, w niektórych przypadkach jest tak intensywny, że powoduje objawy pseudo-stenozy odźwiernika. Może to po części tłumaczyć występujące u chorych, zwykle w kilka minut po spożyciu uczulającego pokarmu, gwałtowne wymioty. Istotnym elementem reakcji anafilaktycznej żołądka są zaburzenia czynności ruchowej i sekrecyjnej. Wzmózione wydzielanie, połączone z obrzękiem błony śluzowej części antralnej i następowa niedrożność obrzękowa odźwiernika sprzyjają gromadzeniu i zaleganiu w żołądku wodnisto-śluzowej treści. To kolejny powód występujących czasami gwałtownych wymiotów. Charakterystyczne jest, że wkrótce po podaniu pokarmu uczulającego już po kilku minutach dochodzi do wzmózonej czynności ruchowej żołądka (tachygastrii), przejawiającej się przyspieszeniem okrężnej fali perystaltycznej i gwałtownymi skurczami fazyowymi. Uwolnione substancje biologiczne dodatkowo są odpowiedzialne za wystąpienie wielu zaburzeń ze strony różnych narządów i układów. Narządem docelowym reakcji typu natychmiastowego w alergii pokarmowej może być skóra, układ oddechowy, krążenia, ośrodkowy układ nerwowy [15]. Powyższe obserwacje dobrze ilustruje badanie grupy 71 dorosłych chorych z anafilaksją żołądkowo-jelitową poddanych prowokacji alergenem pokarmowym, u których, oprócz typowych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowe-

go, równolegle występowały objawy ze strony innych narządów (ryc. 1.) [16].

Reakcje wczesne mają charakter ostrej i gwałtownej, lecz wywołane przez nie zaburzenia chorobowe nie powodują trwałych uszkodzeń w narządach, natomiast reakcje późne przebiegają bardziej łagodnie, lecz zazwyczaj przewlekłe, mogą więc prowadzić do wytworzenia zmian organicznych w tkankach [17].

Pytanie, czy przewód pokarmowy, w tym żołądek, podobnie jak układ krążenia, układ oddechowy czy skóra, jest narządem docelowym reakcji anafilaktycznych przestało być już dawno źródłem kontrowersji. Jeszcze w latach 30. ubiegłego stulecia obserwacje Chevaliera, czy Wernera z lat 60., dostarczały dowodów na udział żołądka i jelit w reakcjach natychmiastowych na uczulający pokarm. Prawdziwy postęp w tym zakresie dokonał się jednak po wprowadzeniu techniki światłowodowej w badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego. Możliwa stała się bowiem bezpośrednia obserwacja zjawisk zachodzących wewnątrz narządów jamistych przewodu pokarmowego, tj. żołądka, dwunastnicy czy jelita grubego po bezpośrednim kontakcie śluzówki tych narządów z pokarmem uczulającym. Umożliwiło to dostarczenie argumentów w postaci zarchiwizowanych obrazów wideo, jak i biopłatów śluzówki przed i po prowokacji żołądka, które pozwalały w sposób obiektywny potwierdzić anafilaktyczny charakter reakcji zachodzących pod wpływem kontaktu z alergenem uczulającym. Szczegółową technikę wykonania testu prowokacji endoskopowej alergenem (TPEA) opracowano na początku lat 80. ubiegłego wieku w Katedrze i Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych, w zespole kierowanym przez prof. Bogdana Romańskiego. Pomysłodawcą i jednocześnie pierwszym wykonawcą testu był prof. Michał Kurek [18]. Istota próby polegała na wprowadzeniu do żołądka osób uczulonych, pod kontrolą fiberoskopu, niewielkich dawek alergenów w postaci płynnej i umieszczeniu ich na powierzchni błony śluzowej żołądka. W przypadku osób uczulonych można już po kilku minutach stwierdzić charakterystyczny odczyn natychmiastowy, polegający na zaczerwienieniu lub zblednięciu błony śluzowej, miejscowym obrzęku i pojawieniu się krwawych wybroczyn. Odczyn ten zwykle dobrze koreluje z danymi z wywiadu, wynikami testów skórnych i immunologicznych, stanowi przez to wartościowy dowód szkodliwości alergenów. U licznych pacjentów pojawiają się ponadto po kilkunastu minutach od chwili prowokacji różnorodne dolegliwości ze strony innych narządów, takie jak obrzęk spojówek, wodnisty wyciek z nosa, skurcz oskrzeli z napadową dusznością i kaszlem, bóle kurczowe w jamie brzusznej i parcie na stolec, zmiany skórne w postaci bąbli pokrzywkowych, rumienia i obrzęków [19]. Oceny wyników TPEA dokonuje się na podstawie określonej skali, gdzie po-



*kołatanie serca, świąd odbytu, bóle stawowe, chrypka

Ryc. 1. Objawy ze strony innych narządów u chorych z anafilaksją żołądkowo-jelitową

Fig. 1. Symptoms of other organs in patients with gastrointestinal anaphylaxis

szczególne cechy patologiczne, pojawiające się w wyniku prowokacji alergenem błony śluzowej, stanowią podstawę uznania testu za dodatni bądź ujemny.

Od lat 80. ubiegłego wieku próba prowokacji bezpośredniej błony śluzowej żołądka jest w niektórych ośrodkach zajmujących się problemem alergii na pokarmy w przypadkach trudnych diagnostycznie metodą, umożliwiającą obiektywne potwierdzenie roli przyczynowej różnych alergenów pokarmowych w anafilaksji żołądkowo-jelitowej. Próba umożliwia ponadto, dzięki badaniom histopatologicznym wycinków błony śluzowej pobieranych podczas jej wykonywania, analizę miejscowych zmian w błonie śluzowej, w tym obrzęku, przekrwienia, wylewów krwawych, a także nacieków zapalnych (liczba limfocytów, eozynofiliów i komórek IgE) czy wykrywanie obecności *Helicobacter pylori*. Test TPEA w wielu ośrodkach, w celu dalszej obiektywizacji oceny, uzupełniono w oznaczanie stężenia histaminy w biopłatach śluzówki żołądka, histaminy, tryptazy i ECP w surowicy krwi i metylhistaminy w moczu.

Należy zaznaczyć, że wartość diagnostyczna próby zależy w znacznym stopniu od doświadczenia gastroenterologa wykonującego test i wyraźnie podkreślić, że próba ta nie ma zastosowania w rutynowej diagnostyce alergologicznej, a także nadwrażliwości pokarmowej u małych dzieci.

Podsumowanie

Zespół objawów żołądkowo-jelitowych rozwijających się po kontakcie śluzówki żołądka z pokarmem uczulającym stanowi narządową postać anafilaksji i może wyprzedzać wystąpienie ciężkich objawów ogólnoustrojowych, prowadzących do rozwoju wstrząsu anafilaktycznego. Z reguły jednak występuje w postaci izolowanej lub z równolegle pojawiającymi się objawami ze strony skóry czy układu oddechowego. Zespół *natychmiastowej nadwrażliwości żołądkowo-jelitowej* jest częstym wyrazem nadwrażliwości pokarmowej obserwowanej u dzieci. Dlatego znaczenie kliniczne anafilaksji żołądkowo-jelitowej okazuje się u nich znacznie większe niż u dorosłych. U tych ostatnich natomiast nadwrażliwość na pokarmy manifestuje się częściej dolegliwościami ze strony innych narządów niż przewód pokarmowy. Jednak w znacznej części przypadków po kontakcie z alergenem pokarmowym również u dorosłych występują dramatycznie nasilone dolegliwości ze strony układu trawiennego. Błona śluzowa żołądka, o czym można się przekonać wykonując test TPEA u tych chorych, reaguje w sposób natychmiastowy zespołem zmian patologicznych, charakterystycznych dla anafilaktycznych reakcji systemowych. Dlatego znajomość tej problematyki nabiera szczególnego znaczenia nie tylko w środowisku pediatrów, ale również lekarzy zajmujących się osobami dorosłymi. Nie zawsze rozwija się pełny zespół objawów zagrażających życiu. W każdym jednak przypadku anafilaksji żołądkowo-jelitowej umiejętność rozpoznawania objawów, oceny ich lokalizacji i stopnia nasilenia oraz podjęcie prawidłowego leczenia oznacza szansę uratowania życia.

Piśmiennictwo

1. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
2. Wallace DV. Management of anaphylaxis in the allergists office. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 1-13.
3. Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1294-9.
4. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1749-54.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 9: 813-29.
6. Kurek M. Anafilaksja – mechanizmy i rozpoznanie. *Alergia Astma Immunologia* 2003; 8: 44-9.
7. Kurek M. Alergia i pseudoalergia pokarmowa u młodzieży i osób dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 1998; 3: 66-75.
8. Spahn TW, Fontana A, Faria AM i wsp. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1278-87.
9. Adkins B, Jones M, Bu Y, Levy RB. Neonatal tolerance revisited again: specific CTL priming in mouse neonates exposed to small numbers of semi- or fully allogeneic spleen cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1901-9.
10. Marsh MN. Intestinal pathogenetic correlates of clinical food allergic disorders. W: *Food Allergy and Intolerance*. Brostoff, Challacombe, 2002; 267-75.
11. Bartuzi Z, Gawrońska-Ukleja E, Romański B. Macroscopic appearance of the gastric mucosa in endoscopic examination of patients with chronic gastritis and food allergy. *Pediatrics* 2002; 1: 8-10.
12. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr* 2002; 49: 299-316.
13. Kurek M, Świątkowski M, Kaźmierczak H i wsp. Znaczenie prób prowokacyjnych w rozpoznawaniu alergii na pokarmy u atopików. *Wiad Lek* 1980; 33: 1995.
14. Bartuzi Z, Żbikowska-Gotz M, Dziedziczko A. The role of interleukin 4 and 5 in development of chronic inflammation of stomach in patients with food allergy. *Abstract Book EAACI Paryż*, 2003; 188.
15. Bartuzi Z. Alergia na pokarmy. W: *Gastroenterologia praktyczna*. Gabryelewicz A (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2002.
16. Bartuzi Z, Gocki J, Poptawski C. Evaluation of the number of IgE-binding cells in gastric mucosa in patients with peptic ulcer and with or without food allergy. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2005; 11: 55-8.
17. Romański B, Bartuzi Z. Alergia i nietolerancja pokarmów. Wydawnictwo Śląsk, Katowice 2004.
18. Kurek M, Świątkowski M, Kaźmierczak H i wsp. Znaczenie prób prowokacyjnych w rozpoznawaniu alergii na pokarmy u atopików. *Wiad Lek* 1980; 33: 1995.
19. Bartuzi Z, Żbikowska-Gotz M, Romański B, Sinkiewicz W. Evaluating the profile of selected cytokines in patients with food allergy and chronic gastritis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1128-35.