

Καρδίτιδα

Δημήτριος Καμπέρογλου

Εισαγωγή – Επιδημιολογία

Πλήθος μελετών ασχολούνται με τα θέματα της οισοφαγο-γαστρικής συμβολής (ΟΓΣ) δεδομένου ότι ο καρκίνος της περιοχής αυτής, προερχόμενος είτε από τον κατώτερο οισοφάγο είτε από την καρδιακή μοίρα του στομάχου, έχει μία αυξανόμενη επίπτωση κατά την τελευταία 20ετία.¹

Ως καρδίτιδα ορίζεται η φλεγμονή στην καρδιακή μοίρα του στομάχου (gastric cardia), δηλαδή της περιοχής η οποία ευρίσκεται αμέσως κάτωθεν του σημείου, στο οποίο ο σωληνώδης οισοφάγος έρχεται σε επαφή με το άνω πέρασ των γαστρικών πτυχών. Το μήκος αυτής της περιοχής, ο τύπος των κυττάρων, η προέλευση του βλεννογόνου, αλλά ακόμα και αυτή καθ' εαυτή η ύπαρξή της υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι θέματα διφορούμενα.²⁻⁵ Με αυστηρά ιστολογικά κριτήρια το μήκος της καρδιακής μοίρας κυμαίνεται μεταξύ 1-4mm, αλλά σε πολλές μελέτες, ιδίως ενδοσκοπικές, ορίζεται έως και 2cm, ο δε τύπος των αδένων είναι είτε βλενώδης είτε μεικτός από βλενώδη και καλυπτήρια κύτταρα. Οι Chandrasoma και συνεργ. θεωρούν ότι η παρουσία αδένων με βλενώδη κύτταρα αποτελεί ήδη ένα μεταπλαστικό επιθήλιο (κυλινδρικό μεταπλαστικό επιθήλιο εκ κυλινδρικού επιθηλίου) και ότι η ζώνη της “γαστρικής καρδιάς” αυξάνεται με την ηλικία καθώς και με την επίδραση εξωγενών παραγόντων.⁶ Εκτός από το ανατομικό πρόβλημα, επικρατεί διχογνωμία ως προς την αιτιολογία της καρδίτιδος καθώς και την κλινική σημασία και την φυσική της πορεία.

Η καρδίτιδα είναι πολύ συχνή κλινική οντότητα. Μετά από λήψη βιοψιών γύρω από την περιοχή της ΟΓΣ, καρδίτιδα διαπιστώνεται ιστολογικά σε υψηλό ποσοστό μη επιλεγμένων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση, από 75% έως 95%.⁷⁻¹⁰ Τα δύο σημαντικότερα αίτια της καρδίτιδος είναι η λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*ΕΠ*) και η γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ), χωρίς να αποκλείεται η συνύπαρξη και των δύο σε μερικές περιπτώσεις.¹¹ Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν περισσότερο το *ΕΠ* ως γενεσιουργό αίτιο^{8,12} σε αντίθεση με άλλες, οι οποίες κλείνουν προς την επίδραση της ΓΟΠΝ.^{13,14} Στο 15% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται κανένα εκ των δύο αιτίων¹⁵, αν και επί παρουσίας ατροφικής γαστρίτιδος ή/και εντερικής μεταπλασίας είναι πιθανόν να μην ανιχνεύεται το *ΕΠ* στην ιστολογική εξέταση και να απαιτούνται άλλες μέθοδοι. Ως άλλα αίτια της καρδίτιδος θεωρούνται φάρμακα (πχ. αντιφλεγμονώδη) καθώς και η παρουσία ΝΟ στην περιοχή, ως αποτέλεσμα της μετατροπής των νιτρικών ενώσεων σε νιτρώδεις.¹⁶

Η σχέση καρδίτιδος και *ΕΠ*

Σημαντικές μελέτες καταδεικνύουν τη στενή σχέση του *ΕΠ* με την καρδίτιδα και κατά αλληλουχία με την εντερική μεταπλασία της περιοχής.¹⁷ Όσο περισσότερο έντονη είναι η φλεγμονή στο άντρο του στομάχου, τόσο περισσότερο έντονη είναι και στην καρδιακή μοίρα.¹⁸ Οι Peek και συνεργ. έδειξαν ότι επί παρουσίας του CagA(+) στελέχους του *ΕΠ*, η φλεγμονή στην καρδιακή μοίρα είναι εντονότερη και συνοδεύεται από σοβαρότερα ιστολογικά ευρήματα.¹⁹ Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μετά από επιτυχή εκρίζωση του μικροβίου παρατηρείται μία δραματική μείωση της φλεγμονής.²⁰

Η σχέση καρδίτιδος και ΓΟΠΝ

Αναφορικά με τη συσχέτιση καρδίτιδος και ΓΟΠΝ οι μελέτες είναι ιδιαίτερα αντικρουόμενες. Καρδίτιδα ανιχνεύεται σε ποσοστό 34% - 100% των ασθενών με ΓΟΠΝ.^{7,13,14,18,21} Η ΓΟΠΝ-καρδίτιδα δεν σχετίζεται με φλεγμονή σε άλλα τμήματα του στομάχου (π.χ. άντρο), αλλά συμβαδίζει με τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ, όταν αυτή εκτιμάται με την 24ωρη καταγραφή του οισοφαγικού pH.¹³ Όμως, η αντιεκκριτική αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων δεν μείωσε σημαντικά το βαθμό της φλεγμονής.²² Επιπλέον, όσο σοβαρότερη είναι η ΓΟΠΝ, και ειδικότερα σε περιστατικά με οισοφαγό Barrett, τόσο λιγότερη είναι η δραστηριότητα της φλεγμονής καθώς και η συχνότητα της καρδίτιδας ή/και εντερικής μεταπλασίας της καρδιακής μοίρας του στομάχου.^{12,19}

Διαφορές μεταξύ ΕΠ-καρδίτιδος και ΓΟΠΝ-καρδίτιδος

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ της καρδίτιδος, η οποία σχετίζεται με το ΕΠ και αυτής, η οποία είναι αποτέλεσμα της ΓΟΠΝ, είναι σημαντική και δύσκολη. Η σημαντικότητα βασιίζεται στη δυσμενέστερη πρόγνωση, με αυξημένες πιθανότητες καρκινογένεσης, σε ασθενείς με μεταπλαστικό κυλινδρικό επιθήλιο στον κατώτερο οισοφάγο.^{23,24} Η δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι είναι σχεδόν αδύνατον να γνωρίζουμε την ακριβή θέση λήψης των βιοψιών κατά την ενδοσκόπηση (κατώτερος οισοφάγος ή εγγύς στόμαχος).² Στον Πίνακα 1, φαίνονται κλινικοί, ενδοσκοπικοί και εργαστηριακοί παράγοντες, οι οποίοι βοηθούν στη διαφορική διάγνωση των δύο παθολογικών οντοτήτων. Μία εμπειριστατωμένη παθολογοανατομική εξέταση με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας δύναται να προσφέρει αντικειμενική λύση στο πρόβλημα, ιδίως σε περιστατικά με εντερική μεταπλασία. Οι Wiczorek και συνεργ. αναφέρουν σε γενικές γραμμές ότι η φλεγμονή είναι εντονότερη σε περιστατικά με ΕΠ-καρδίτιδα με υπεροχή των πολυμορφοπύρηνων, πλασματοκυττάρων και λεμφοζιδίων, ενώ στην ΓΟΠΝ-καρδίτιδα επικρατούν τα ηωσινόφιλα και το πολύστιβο επιθήλιο (multilayered epithelium).²⁵ Επί παρουσίας και εντερικής μεταπλασίας, η ανώριμη μορφή αυτής είναι ένα στοιχείο υπέρ της οισοφαγικής προέλευσης σε αντίθεση με την ώριμη μορφή, η οποία σχετίζεται περισσότερο με την ΕΠ-καρδίτιδα.^{26,27} Με την εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών τεχνικών, η παρουσία όξινων (θειούχων) βλεννών συνηγορεί υπέρ της οισοφαγικής προέλευσης της μεταπλασίας.²⁸ Ομοίως, οι κυτοκερατίνες 7 και 20 (CK 7/20 pattern) θεωρούνται ένδειξη υπέρ του μεταπλαστικού επιθηλίου του κατώτερου οισοφάγου²⁹, αλλά αυτό δεν είναι παραδεκτό από όλους τους ερευνητές.^{28,30}

Κλινική σημασία και φυσική πορεία καρδίτιδος

Η φυσική πορεία και η πρόγνωση ενός περιστατικού με καρδίτιδα δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με τα μέχρι τώρα δεδομένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η

Πίνακας 1. Παράμετροι διαφορικής διάγνωσης καρδίτιδος.

Παράμετρος	ΕΠ-καρδίτις	ΓΟΠΝ-καρδίτις
Συμπτώματα ΓΟΠΝ	-	+
Διαταραχή z-line	-	+
Οισοφαγίτις	-	+
Γαστρίτις	+	-
Φλεγμονή (ιστολογική)	++	+
24ωρη Πεχαμετρία (+)	-	+

ΕΠ: Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ΓΟΠΝ: Γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος

λήψη βιοψιών από την καρδιακή μοίρα του στομάχου συνήθως γίνεται στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων. Δυνητικά η καρδίτιδα, είτε λόγω ΕΠ-λοίμωξης είτε λόγω ΓΟΠΝ δύναται να εξελιχθεί σε εντερική μεταπλασία, η οποία μέσω του σταδίου της επιθηλιακής δυσπλασίας να καταλήξει σε αδenoκαρκίνωμα της ΟΓΣ. Όμως, στις περισσότερες μελέτες υπάρχει συμφωνία ότι η πιθανότητα καρκινογένεσης σε περίπτωση εντερικής μεταπλασίας της καρδιακής μοίρας είναι σαφώς μικρότερη σε σύγκριση με τα περιστατικά εντερικής μεταπλασίας του κατώτερου οισοφάγου (βραχύς ή υπερβραχύς οισοφάγος Barrett).^{23,31,32}

Νέες, μακρόχρονες, προοπτικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διαλευκανθούν καλύτερα τα θέματα, τα οποία σχετίζονται με τη φλεγμονή και την εντερική μεταπλασία γύρω από την οισοφαγο-γαστρική συμβολή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, et al. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102:422-427.
2. Odze RD. Unraveling the mystery of the gastroesophageal junction: A pathologist's perspective. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1853-1867.
3. Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004;126:567-575.
4. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlisch TL, et al. The gastric cardia: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000;95:921-924.
5. Wolf C, Seldenrijk CA, Timmer R, et al. Does carditis have two different etiologies? *Dig Dis Sci* 2001;46:2424-2432.
6. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000;24:402-409.
7. Morini S, Zullo A, Hassan C, et al. Gastric cardia inflammation: role of *Helicobacter pylori* infection and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2337-2340.
8. Voutilainen M, Farkkila M, Mocklin JP, et al. Chronic inflammation of the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3175-3180.
9. Chen YY, Antonioli DA, Spechler SJ, et al. Gastroesophageal reflux disease versus *Helicobacter pylori* infection as the chief cause of carditis. *Mod Pathol* 1998;11:950-956.
10. Kamberoglou D, Savva S, Kalapothakos P, et al. Prevalence and risk factors associated with specialized intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. *Hepatogastroenterology* 2002;49:995-998.
11. Zentilin P, Mastracci L, Dulbecco P, et al. Carditis in patients with gastro-oesophageal reflux disease: results of a controlled study based on both endoscopy and 24-h oesophageal pH monitoring.

12. Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, et al. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux is the main cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002;97:302-311.
13. Der R, Tsao-Wie DD, Demeester T, et al. Carditis: a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2001;25:245-252.
14. Goldstein NS, Karim R. Gastric cardia inflammation and intestinal metaplasia: association with reflux esophagitis and *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1999;12:1017-1024.
15. El-Seraq HB, Graham DY, Rabeneck L, et al. Prevalence and determinants of histological abnormalities of the gastric cardia in volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1158-1166.
16. Iijima K, Shimosegawa T. Gastric carditis: Is it a histological response to high concentrations of luminal nitric oxide? *World J Gastroenterol* 2006;12:5767-5771.
17. Genta RM, Hiihorman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-919.
18. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1998;114:633-639.
19. Peek RM Jr, Vaezi MF, Falk GW, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA(+) strains specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions in the gastric cardia. *Int J Cancer* 1999;82:520-524.
20. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3107-3111.
21. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;226:522-532.
22. Singh S, Bansal A, Puli S, et al. Effect of proton pump inhibitor therapy on inflammatory changes in the gastric cardia. *Dig Dis Sci* 2007;52:2178-2182.
23. Sharma P, Weston AP, Morales T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46:9-13.
24. Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, et al. Long-term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1677-1680.
25. Wiczorek TJ, Wang HH, Antonioli DA, et al. Pathologic features of reflux and *Helicobacter pylori*-associated carditis: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 2003;27:960-968.
26. Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999;117:218-228.
27. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: Prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999;94:913-918.
28. Chen YY, Wang HH, Antonioli DA, et al. Significance of acid-mucin-positive nongoblet columnar cells in the distal esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1999;30:1488-1495.
29. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice W, et al. Cytoceratins subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the stomach. *Hum Pathol* 1999;30:288-294.
30. Odze R. Cytokeratin 7/20 immunostaining: Barrett's oesophagus or gastric intestinal metaplasia? *Lancet* 2002;359:1711-1713.

31. Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC, et al. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: Association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1375-1380.
32. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999;45:644-648.