

# Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Θεμιστοκλής Καναγκίνης

## Επιδημιολογία και τοξικότητα ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ως γνωστό ότι άνω του 50% του πληθυσμού της υψηλίου φέρουν το *HP* στον στόμαχο με την απαραίτητη συνοδό γαστρίτιδα. Πηγή του *HP* είναι ο στόμαχος του ανθρώπου αν και έχει ανευρεθεί και στο στόμαχο ζώων (γάτα). Οδοί μετάδοσης είναι η πρωκτοστοματική και στοματοστοματική αλλά υπάρχουν ακόμα σημεία που χρειάζονται διευκρίνηση. Μολυσμένο υλικό είναι το γαστρικό υγρό, ο σίελος και τα κόπρανα. Τα τελευταία περιέχουν πολλά *HP* μόνο στην αρχική φάση της μόλυνσης ενώ στη χρόνια φάση πολύ λίγα.

Από το σύνολο των φερόντων την *HP* λοίμωξη και χρόνια γαστρίτιδα, μικρό μόνο ποσοστό θα εμφανίσουν γαστρική νόσο όπως γαστροδωδεκαδικτυλικό έλκος, καρκίνωμα και λέμφωμα στομάχου τύπου MALT.

Ερευνάται εντατικά ποιοι είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την πορεία, εξέλιξη και εκδήλωση των γαστρικών παθήσεων εκτός της γαστρίτιδας. Ερευνώνται παράγοντες: α) εκ του ξενιστού όπως το εκκριτικό προφίλ του ατόμου, β) εκ του περιβάλλοντος όπως το κάπνισμα και οι διαιτητικές συνήθειες (αλάτι), γ) εκ του μικροοργανισμού.

Εντατική έρευνα διεξάγεται για την αναζήτηση τοξικών στελεχών *HP*. Μέχρι σήμερα έχουν ερευνηθεί στελέχη που περιέχουν τα γονίδια *CagA* και *VagA*

τα οποία εκκρίνουν αντίστοιχες πρωτεΐνες που θεωρούνται τα πλέον τοξικά ελικοβακτηρίδια. Η CagA διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου σε έκφραση Ιντερλευκίνης 8 (IL8) που είναι παράγοντας φλεγμονής και έλξης πολυμορφοπυρήνων.

Αναφέρουμε εδώ τρεις μελέτες που ανακοινώθηκαν στο συνέδριο:

- α. Μελέτη ομάδας Μεντή, όπου μετά από καλλιέργεια και ανίχνευση του γονιδίου CagA με μέθοδο αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) το γονίδιο αυτό ανευρέθη στο 89% των ασθενών με έλκος δωδεκαδακτύλου, 76% στους/στις συζύγους των ασθενών και 63% σε ασυμπτωματικούς με *HP* και γαστρίτιδα.
- β. Μελέτη ομάδας Ροκκά και Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής. Εμετρήθησαν τα επίπεδα Βιταμίνης C στο γαστρικό υγρό σε διάφορες ομάδες με και χωρίς λοίμωξη με *HP*, με θετικό και αρνητικό CagA. Τα χαμηλότερα επίπεδα είχαν τα άτομα με *HP+* και CagA υψηλότερα επίπεδα τα άτομα με *HP+* και CagA- και ακόμα υψηλότερα επίπεδα τα άτομα με *HP-*. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι θετικοί σε *HP* και CagA έχουν την εντονότερη φλεγμονή βλεννογόνου και άρα μεγαλύτερη πτώση της Βιταμίνης C στο γαστρικό υγρό.
- γ. Μελέτη ομάδας Ροκκά και Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής: Ανεζητήθη η σχέση του φαινότυπου CagA+ επί *HP* λοίμωξης με την ανεύρεση δεικτών πλοειδικών ανωμαλιών στα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου που θεωρούνται δείκτες καρκινογένεσης (μέτρηση των Ag-NORs ανά πυρήνα κυττάρου). Συμπεραίνεται ότι η λοίμωξη και ιδιαίτερα ο φαινότυπος CagA προάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου και πιθανότατα προκαλεί πλοειδικές ανωμαλίες, συμπέρασμα που χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα και επιβεβαίωση. Οι τιμές AgNORs στους *HP+* CagA+ ήσαν 5 (4-7), ενώ στους *HP+* CagA- ήσαν 3.7 (3.5-5.5) με  $P < 0.05$ .

### Γενικά συμπεράσματα

Υφίσταται μεγάλη δυσκολία να διαχωρίσουμε τα τοξικά *HP* στελέχη από τα μη τοξικά, η οποία αποδίδεται στη μεγάλη γενετική ετερογένεια, ρευστότητα και πολυπλοκότητα του γονιδιώματος του μικροβίου. Λόγω του φαινομένου-ιδιότητας αυτής του *HP* συμβαίνει συνεχής εξαφάνιση και μετακίνηση γονιδίων καθώς και επαναδιάταξη χρωμοσωμάτων, άρα μεταβολές του γονιδιακού προφίλ του βακτηριδίου. Το φαινόμενο αυτό που παρατηρείται και σε άλλους μικροοργανισμούς όπως οι ιοί HIV και HCV, είναι και ο λόγος δυσχερούς παρασκευής εμβολίου.

## Σχέση *HP* λοίμωξης με διάφορα νοσήματα

Συζητήθηκε η σχέση της *HP* λοίμωξης με διάφορα γαστρικά και εξωγαστρικά νοσήματα και εκδηλώσεις, άλλα ήδη γνωστά από μακρού και άλλα που προέκυψαν από μελέτη των τελευταίων ετών.

Συνοπτικά τα γαστρικά νοσήματα που σχετίζονται με το *HP* εκτός της γαστρίτιδας χρονίας και ατροφικής, του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους και των επιπλοκών του (γαστρορραγία, πυλωρική στένωση), του MALT λεμφώματος και του αδενοκαρκινώματος, αναφέρθηκαν και ανακοινώθηκαν εργασίες πιθανής συσχέτισης με λειτουργική δυσπεψία και ΓΟΠΝ πριν και μετά εκρίζωση του *HP*.

Επιπλέον αναφέρεται και ερευνάται η συσχέτιση της *HP* λοίμωξης με εξωγαστρικές παθήσεις και εκδηλώσεις χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί όπως: η αθηρωματική νόσος και η ισχαιμική καρδιοπάθεια, δερματολογικές παθήσεις, η πρωτοπαθής κεφαλαλγία, το φαινόμενο Raynaud, η επίδραση στην ανάπτυξη σε παιδιά.

## Λειτουργική δυσπεψία και *HP* λοίμωξη

Από ετών έχει ανακοινωθεί αυξημένο ποσοστό *HP* λοίμωξης επί λειτουργικής δυσπεψίας (ΛΔ) αλλά μικρότερο του ποσοστού του έλκους δωδεκακτύλου ΦΜ 30%, ΛΔ 55%, ΕΔ 95%. Εν τούτοις η εκρίζωση του *HP* επί ΛΔ δεν φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτώματα της ΛΔ. Στο θέμα αυτό υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα που μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- α. Μια σειρά μελετών δείχνει βελτίωση με εκρίζωση.
- β. Άλλη σειρά δείχνει βελτίωση στο 50%.
- γ. Αργότερα τρίτη σειρά δεν δείχνει βελτίωση.
- δ. Τελευταία μελέτη των McCarthy (1995) και Gilrarry (1995) αναφέρουν μακροπρόθεσμα βελτίωση μετά ένα έτος.

Οι σημερινές απόψεις για την παθογένεια της ΛΔ πιστεύεται ότι είναι η αυξημένη σπλαχνική υπεραλγησία του γαστρικού βλεννογόνου σε διάφορα ερεθίσματα. Τα πλαίσια συμφωνίας Αμερικανών (NIH) και Ευρωπαίων (Maastricht) δεν συνιστούν θεραπεία εκρίζωσης του *HP* επί ΛΔ. Εν τούτοις το θέμα παραμένει ανοικτό αν σε ένα δυσπεπτικό ασθενή χωρίς έλκος αλλά με *HP*(+) και γαστρίτιδα είναι δυνατόν να αρνηθούμε τη θεραπεία εκρίζωσης. Υπάρχουν αρκετοί κλινικοί γαστρεντερολόγοι και μερικοί ερευνητές που χορηγούν θεραπεία.

## Σχέση *HP* λοίμωξης με ΓΟΠΝ

Παρατηρήσεις των τελευταίων ετών υποστηρίζουν ότι μετά την εκρίζωση του *HP* κατά τη θεραπεία του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους εμφανίζεται σε ποσοστό υπέρ το τυχαίο ΓΟΠΝ (J. Labenz, F.Di Mario 1997). Σχετική ήταν και διάλεξη του J. Labenz στο παρόν συνέδριο. Μερικοί έθεσαν το θέμα αν μπορεί να είναι ωφέλιμη υπό ορισμένες συνθήκες η παρουσία του *HP* στον στόμαχο. Σήμερα ανεξάρτητα από την τοποθέτηση επί του θέματος του ρόλου του *HP* στη ΓΟΠΝ δεν θεωρείται ότι η παρουσία του *HP* μπορεί να είναι ωφέλιμη μέχρι σημείου να μη γίνεται εκρίζωση όταν αυτή ενδείκνυται.

## Προβλήματα σχετικά με τη διάγνωση παρουσίας του *HP*

### *Διάγνωση HP με μη επεμβατικές δοκιμασίες*

Πολλή συζήτηση έχει γίνει σχετικά με τη μη επεμβατική διάγνωση της *HP* λοίμωξης την οποία προτιμούν πολλοί ασθενείς αλλά και γενικοί και ειδικοί παθολόγοι, λόγω της αποφυγής της ενδοσκόπησης. Το θέμα έχει προκύψει με οξύτητα και στη χώρα μας όπου έγινε εκστρατεία από τα ΜΜΕ ότι δεν απαιτείται πλέον ενδοσκόπηση για τη διάγνωση του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους. Επί του θέματος έχει τοποθετηθεί η Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία σύμφωνα με τα διεθνώς ισχύοντα. Έτσι θεωρείται ότι η γαστροσκόπηση είναι απαραίτητη κατά την αρχική διάγνωση της βλάβης και τη λήψη βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης αν αυτό απαιτείται. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ενδοσκόπηση επί όλων των ατόμων ανεξάρτητης ηλικίας με συνεχή δυσπεπτικά ενοχλήματα και με αναιμία, καθώς και σε όλα τα δυσπεπτικά άτομα άνω του 45ου έτους για τον αποκλεισμό κακοήθειας. Επί πλέον επί υπάρξεως γαστρικής βλάβης ενδείκνυται παρακολούθηση της επούλωσης με επανάληψη της ενδοσκόπησης μέχρι την εξαφάνιση της βλάβης. Επί δωδεκαδακτυλικού έλκους μετά την αρχική ενδοσκόπηση και διάγνωση του *HP* η παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να γίνει κλινικός και της εκρίζωσης με μη επεμβατικές μεθόδους.

### *Αξιολόγηση μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης HP*

Από όλες τις μη επεμβατικές μεθόδους πρωτεύουσα θέση κατέχει η δοκιμασία εκπνοής CO<sub>2</sub> με <sup>13</sup>C ή <sup>14</sup>C, που έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία, διότι εκτός των άλλων ελέγχει την παρουσία *HP* σε όλο το γαστρικό βλεννογόνο. Η αναζήτηση αντισωμάτων IGC στον ορό δεν είναι χρήσιμη, κυρίως δεν βοηθά για τον έλεγχο της εκρίζωσης διότι αρνητικοποιείται

βραδέως αρκετούς μήνες μετά την εκρίζωση. Τελευταία έχουν κυκλοφορήσει στο εμπόριο Kits για αναζήτηση *HP* στα κόπρανα, αλλά η ακρίβεια της δοκιμασίας αυτής απομένει να επιβεβαιωθεί.

### *Έλεγχος του HP με CLO test*

Εργασίες των τελευταίων ετών (Buckley 1996, Lai 1996, Αρχιμανδρίτης 1997) έδειξαν ότι το CLO έχει υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων εάν ελεγχθεί παρουσία αίματος επί ενεργού αιμορραγίας. Επειδή ο έλεγχος του *HP* είναι σημαντικός επί αιμορραγίας συνιστάται ο έλεγχος με βιοψία και ιστολογική εξέταση ή ο έλεγχος μετά τη διακοπή της αιμορραγίας.

### **Πότε χορηγούμε θεραπεία εκρίζωσης του *HP*. Ποιά τα συνιστώμενα σχήματα**

Απαραίτητη η θεραπεία εκρίζωσης του *HP*.

- Επί ενεργού γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους.
- Επί έλκους με γαστρορραγία ή πυλωρική στένωση.
- Επί MALT λεμφώματος στομάχου.
- Μετά γαστρεκτομή για πρώιμο καρκίνωμα στομάχου.
- Επί λειτουργικής δυσπεψίας: υπάρχει διχογνωμία.
- Επί γαστρίτιδος χρόνιας ή ατροφικής συγγενών ασθενών με καρκίνωμα στομάχου.
- Επί ασυμπτωματικών με *HP* λοίμωξη υπάρχει μειοψηφική άποψη θεραπείας εκρίζωσης των D. Graham και T. Axon.
- Οι ομάδες πλαισίου συμφωνίας (NIH, Maastricht) συνιστούν να μην αναζητάται το *HP* αν δεν προγραμματίζεται θεραπεία.

Ως προς τα συνιστώμενα σήμερα εκρίζωσης επισημαίνονται οι ακόλουθοι κανόνες:

- α. Να επιλέγονται τα πλέον αποτελεσματικά ανεξάρτητα με το κόστος, για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών.
- β. Η διάρκεια θεραπείας από το πλαίσιο συμφωνίας τόσο των Αμερικανών όσο και των Ευρωπαίων είναι 14 μέρες. Πολλοί όμως θεωρούν ότι αρκεί η θεραπεία 1 εβδομάδος ή 10 ημερών.
- γ. Τα προτιμώμενα σχήματα περιλαμβάνουν τρία φάρμακα (τριπλά) δηλαδή ένα αντιεκκριτικό, αναστολέα αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστή των H<sub>2</sub> υποδοχέων της ισταμίνης και δύο αντιβιοτικά στις γνωστές δόσεις. Το τετραπλό σχήμα όπου εκτός των τριών παραπάνω περιλαμβάνει και άλτα-τα δισμουθίου χορηγείται επί αστοχία του τριπλού σχήματος. Απόπειρες να ευρεθεί σκεύασμα κατάλληλο για μονοθεραπεία έχουν αστοχήσει. Τα προβλήματα που ανακύπτουν από τα μειονεκτήματα των παραπάνω

σχημάτων επιβάλλουν την έρευνα γύρω από τα εξής θέματα: 1) Την αναζήτηση νέων απλουστέρων και βραχυτέρων σχημάτων με λιγότερες παρενέργειες. 2) Την εξουδετέρωση της ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά. 3) Την ανάγκη για την ανάπτυξη και προώθηση αποτελεσματικού εμβολίου και την εφαρμογή του τόσο στις αναπτυγμένες χώρες μαζί με θεραπεία εκρίζωσης, όσο και στις αναπτυσσόμενες για πρόληψη της μόλυνσης των παιδιών και της επαναμόλυνσης.

### Επανεμφάνιση *HP* λοίμωξης μετά επιτυχή εκρίζωση

Η συχνότητα επανεμφάνισης της *HP* λοίμωξης σύμφωνα με αρχικές μετρήσεις και εκτιμήσεις υπολογίστηκε στις αναπτυγμένες χώρες σε 2% κατ' έτος και στις αναπτυσσόμενες χώρες σε 18-22% κατ' έτος. Με την πάροδο του χρόνου προέκυψε ότι τα ποσοστά επανεμφάνισης μετά επιτυχή εκρίζωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερα. Έτσι στις αναπτυγμένες χώρες αναφέρθηκαν ποσοστά 8% μετά 6 μήνες και 9-13% μετά 12 μήνες. Στη χώρα μας έχουν αναφερθεί τα εξής ποσοστά: Ημέτερα αποτελέσματα 18%, Ροκκάς 7.1%, Σκανδάλης 9.7% μετά ένα έτος. Στις αναπτυσσόμενες χώρες 22% κατ' έτος. Το ερώτημα που τίθεται εν όψει των ανωτέρω αριθμών είναι εάν πρόκειται για επαναμόλυνση π.χ. από άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος (σύζυγοι) ή αν πρόκειται για ατελή εκρίζωση και παραμονή κοκκωδών μορφών ή και για τους δύο παράγοντες.

### Μελλοντικές προοπτικές

Από την ανασκόπηση των συμπερασμάτων των ανασκοπήσεων και εργασιών του συνεδρίου αλλά και από τη μελέτη της τρέχουσας βιβλιογραφίας παραμένουν ανοικτά για μελέτη πολλά προβλήματα σχετικά με την *HP* λοίμωξη.

1. Η επίδραση της εκρίζωσης του *HP* στην εξέλιξη και την υποχώρηση της ατροφικής γαστρίτιδας και την εξέλιξη προς αδενοκαρκίνωμα. Πρόβλημα εντονότερο για περιοχές υψηλού επιπολασμού του καρκινώματος όπως η Ιαπωνία.
2. Κλινικές μελέτες των ενδείξεων και της ανάγκης για διάγνωση και θεραπεία εκρίζωσης επί καταστάσεων όπως η λειτουργική δυσπεψία. Επίσης σαφέστερες κατευθύνσεις στους παθολόγους αλλά και ειδικούς γαστρεντερολόγους όσον αφορά την εκρίζωση στο γενικό πληθυσμό που φέρει το *HP*.
3. Προώθηση της παρασκευής και εφαρμογής μαζικού εμβολισμού σε παγκόσμια κλίμακα.

4. Πληρέστερες μελέτες της μόλυνσης με *HP* στην παιδική ηλικία και της σημασίας της μόλυνσης στα παιδιά.
5. Προώθηση των γνώσεών μας για την επιδημιολογία και τον τρόπο μετάδοσης, στα σημεία όπου υπάρχουν ακόμα ασάφειες.
6. Αποφυγή και αντιμετώπιση της ανάπτυξης αντίστασης του *HP* στα αντιβιοτικά.
7. Περαιτέρω μελέτη των παραγόντων τοξικότητας του *HP*.
8. Αναζήτηση νέων απλουστέρων σχημάτων, βραχυτέρων και με λιγότερα φάρμακα, ιδεώδης μονοθεραπείας και με λιγότερες παρενέργειες (στοματίτις, διάρροια κ.λ.π.).
9. Μελέτη παραγόντων του περιβάλλοντος και του ξενιστή στην ανάπτυξη και εξέλιξη της *HP* λοίμωξης.
10. Διευκρίνιση στο ερώτημα αν η εκρίζωση του *HP* εκθέτη τον ξενιστή σε άλλους κινδύνους (π.χ. ΓΟΠΝ).