

## Αυτοάνοσα νοσήματα

Βασίλειος Γκοβόσδης

Αν και αρχικά ο αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών των σχετικών με τα εξωγαστρικά νοσήματα τα οφειλόμενα στη λοίμωξη από *H. pylori* ήταν μικρός, σήμερα δέκα χρόνια περίπου μετά την πρώτη ανακοίνωση τα περιστατικά είναι αρκετά και αφορούν ποικιλία συστημάτων.

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο είναι χρονία και παρά την έντονη ανοσολογική απόκριση του ξενιστή έχει αποδειχθεί ότι ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να εκριζώσει το βακτηρίδιο.

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή προς το ελικοβακτηρίδιο αποτελούν σημαντική αιτία πρόκλησης βλάβης στο βλενογόνο του στομάχου διότι μεγάλος αριθμός ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων ως και λεμφοκυττάρων αθροίζονται εξ αιτίας του ελικοβακτηριδίου.

Αυτή η προσέλκυση των φλεγμονωδών κυττάρων οφείλεται στην απελευθέρωση από το βακτηρίδιο αντιγονικών πρωτεϊνικών μορίων μεγάλου μοριακού βάρους. Τέτοια αντιγόνα είναι η ουρεάση, η λιποσακχαριδική ενδοτοξίνη (LPS), η 62 Kd πρωτεΐνη, η 87 Kd κυτταροτοξίνη και η 128 Kd πρωτεΐνη. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται από μονοκύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν ιντερλευκίνες, παράγοντα νεκρώσεως του όγκου και ελεύθερες ρίζες. Εν τούτοις η φλεγμονώδης αυτή διεργασία δεν έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του βακτηριδίου πιθανώς λόγω απελευθερώσεως από αυτό δεσμοτάσης και καταλάσης που το προστατεύουν αποτελεσματικά. Τα επεξεργασμένα αντιγόνα μαζί με τις ιντερλευκίνες 1 και 6 διεγείρουν τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα CD4+ που παράγουν κίττοκίνες όπως ιντερλευκίνες 4, 5, 6 και

8 καθώς και ιντερφερόνη. Την ανοσιακή απόκριση των Β-λεμφοκυττάρων ακολουθεί η παραγωγή ανοσοσφαιρίνης Μ, εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης Α και ανοσοσφαιρίνης G. Την τοπική αυτή ανοσιακή απόκριση ακολουθεί αντίστοιχη γενικευμένη με παρουσία αντισωμάτων στον ορό, το γαστρικό υγρό και άλλες εκκρίσεις όπως π.χ. στο σίελο.<sup>1</sup>

Η γενικευμένη αυτή ανοσολογική απόκριση πιθανολογείται ότι διαδραματίζει ρόλο στην εμφάνιση εξωγαστρικών αυτοάνοσων νοσημάτων.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφορικά με τη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και την αυτοάνοσο ατροφική θυρεοειδίτιδα διαπιστώνουν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης σε ασθενείς με την αυτοάνοσο αυτή νόσο του θυρεοειδούς αδένος. Πιο συγκεκριμένα ο αυξημένος τίτλος των IgG αντισωμάτων και η θετικότης της δοκιμασίας αναπνοής της ουρίας βρέθηκαν να είναι συχνότερα στους πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα τύπου Hashimoto και τη νόσο του Graves.

Η συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων τίτλων αντισωμάτων IgG έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και των επιπέδων των μικροσωματικών αντισωμάτων συνηγορούν στην πιθανή επίδραση των αντιγόνων που εκκρίνει το ελικοβακτηρίδιο όσον αφορά την ανάπτυξη της αυτοανόσου ατροφικής θυρεοειδίτιδος.<sup>2,3</sup>

Εξ άλλου σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ανοσοσφαιρίνη Α (IgA) παρατηρήθηκε μία υπερβολική γενικευμένη ανοσοποιητική αντίδραση στη φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου λόγω λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Οι πλέον εμπεριστατωμένες μελέτες αφορούν τη σχέση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και της ρευματοειδούς αρθρίτιδος και τούτο διότι, γνωστή είναι η αρνητική επίδραση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στο βλεννογόνο του στομάχου. Μελετώντας λοιπόν τους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα, όσον αφορά τη συχνότητα ανεύρεσης αυξημένων τίτλων IgG και IgA για ελικοβακτηρίδιο δε διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μη πασχόντων μαρτύρων.<sup>4-7</sup> Αντιθέτως σε άλλες εργασίες παρατηρήθηκε μετά από επιτυχή εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ως και βελτίωση των εργαστηριακών εξετάσεων των σχετικών με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>8-10</sup>

Το σύνδρομο Sjogren και η Henoch-Schonlein πορφύρα, δύο κατ' εξοχήν πιθανολογούμενα ως αυτοανόσου αιτιολογίας νοσήματα, έχουν μελετηθεί για τη σχέση τους με τη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Τα ευρήματα που δημοσιεύτηκαν είναι πολλά και ενδιαφέροντα. Σύμφωνα με αυτά μετά χορήγηση θεραπευτικού σχήματος εκρίζωσης του μικροβίου υπήρξε ίαση σε αρκετές περιπτώσεις των δύο προαναφερθέντων νοσημάτων.<sup>11</sup>

Σε ανακοινώσεις λοιπόν τύπου διπλής τυφλής δοκιμασίας βρέθηκε ότι το 80% των ατόμων με σύνδρομο Sjogren είχαν αντισώματα έναντι του ελικοβακτηριδίου.<sup>12-14</sup>

Σε μία πάντως κλινική μελέτη των Sorrentino και Ferraccioli δε διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ anti-cag-A και κλωνικότητας των Β-κυττάρων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, ο αριθμός όμως των ασθενών που περιλαμβάνονται στις μελέτες αυτές είναι πολύ μικρός (εννέα περιπτώσεις συνδρόμου Sjogren και τρεις περιπτώσεις άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων).<sup>15,16</sup>

Εκτός όμως της ρευματοειδούς αρθρίτιδος και του συνδρόμου Sjogren και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν μελετηθεί όσον αφορά τον πιθανό αιτιολογικό ρόλο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ως προς την εμφάνισή τους.

Μεταξύ αυτών η συστηματική σκλήρυνση έχει μελετηθεί όσον αφορά το ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και τη δυσλειτουργία του οισοφάγου των ασθενών, έχει δε διαπιστωθεί μεγαλύτερη συχνότης λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>17-19</sup>

Θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και πρωτοπαθούς φαινομένου Reynaud έχει επίσης διαπιστωθεί.<sup>20</sup>

Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που πάσχουν από σύνδρομο Guillain-Barre. Αν και ο αριθμός των ασθενών είναι πολύ μικρός (7 μόνον άτομα) οι συγγραφείς πιθανολογούν ενεργοποίηση των αυτοάνοσων μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στο σύνδρομο από τα αντισώματα αυτά.<sup>21</sup>

Εξ άλλου σε μελέτη που δημοσιεύτηκε από Κινέζους ερευνητές αναφέρεται ότι διεπιστώθη αυξημένη συχνότης αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς πάσχοντες από οξεία άνοσο πολυνευροπάθεια. Και στη μελέτη όμως αυτή ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός.<sup>22</sup>

Αρνητική σχέση όσον αφορά την λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και την πάθηση του συμπτωματικού ερυθρελάτου, νοσήματος αυτοάνοσου αιτιολογίας, διεπιστώθη από Ιάπωνες ερευνητές. Στην ίδια επίσης μελέτη διεπιστώθη αρνητική σχέση μεταξύ λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και δερματομυοσίτιδος. Η μελέτη στηρίχτηκε στη σχέση των τίτλων αντισωμάτων IgG στον ορό των ασθενών.<sup>23</sup>

Μία άλλη πάθηση αυτοάνοσης αιτιολογίας μελετήθηκε όσον αφορά τη σχέση της με τη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Πρόκειται για την πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Στην προαναφερθείσα αυτή μελέτη πάντως,

δε διεπιστώθη στο βιοπτικό υλικό που εξετάστηκε αυξημένη συχνότητα γαστρίτιδος, ούτε ανιχνεύθηκαν IgG αντισώματα.<sup>24</sup>

Αντιθέτως, πρόσφατη και πολύ σημαντική ανακοίνωση από Δανούς ερευνητές διαπιστώνει θετική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *H. pylori* και δεικτών αυτοανοσίας στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου ασθενών με νόσο του Waldenstrom.<sup>25</sup>

Ο αριθμός των επιστημονικών εργασιών που συνηγορούν στο ότι η λοίμωξη από *H. pylori* είναι στενά συνδεδεμένη με την πρόκληση αυτοανώσων παθήσεων αυξάνει συνεχώς. Βέβαια, η αμφιβολία ως προς το εάν η παθογένεση των αυτοανώσων αυτών παθήσεων οφείλεται στη λοίμωξη από *H. pylori* αυτή καθαυτή ή είναι απλώς ένα επιφαναινόμενο, παραμένει. Πάντως αν και τα υπάρχοντα στοιχεία δεν είναι αρκετά ώστε να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, οι αυτοάνοσες παθήσεις φαίνεται ότι αποτελούν μία σημαντική εκδήλωση αυτής της λοίμωξης. Στο εγγύς μέλλον η σαφής διευκρίνιση της αμφιβολίας αυτής σχέσης θα αποτελέσει σίγουρα έναν επιστημονικό στόχο μεγάλου ενδιαφέροντος.<sup>26</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γκοβόσδης Β. Ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Πρακτικά 1<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού. Αθήνα, Νοέμβριος 1995, σ. 68-71.
2. Barratt J, Bailey EM, Buck KS, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1049-57.
3. De Luis DA, Varela C, De La Calle H, et al. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:259-63.
4. Shabib S, Laxer R, Silverman E, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection is not increased in pediatric inflammatory arthritides. *J Rheumatol* 1994;21:1548-52.
5. Ten Wolde S, Janssen M, Van Duijin W, et al. No effect of intramuscular gold therapy on serological parameters of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatoid arthritis: a 12 month prospective study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:400-2.
6. Gubbins GP, Schubert TT, Attanasio F, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and compounds. *Am J Med* 1992;93:412-8.
7. Biewer W, Stolte M. *Helicobacter pylori* colonization of the gastric mucosa in rheumatic patients. *Z Gastroenterol* 1991;29:585-9.

8. Vandembroucke-Grauls CM, Appelmek BJ. *Helicobacter pylori* LPS: molecular mimicry with the host antigen role in autoimmunity. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(Suppl 3):S259-60.
9. Len C, Hilario MO, Kawakami E, et al. Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:991-6.
10. Zentilin P, Garnero A, Tessieri L, et al. Can *Helicobacter pylori* infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog Med* 2000;91:175-80.
11. Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 1999;53:223-6.
12. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:1306-11.
13. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, et al. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:108-11.
14. De Vita S, Ferraccioli G, Avellini C, et al. Widespread clonal B-cell disorder in Sjogren's syndrome predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1996;110:1969-74.
15. Sorrentino D, Ferraccioli GF, Devita S, et al. Gastric B-cell clonal expansion and *Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune diseases and with dyspepsia. A follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1204-8.
16. Ferraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S, et al. B cell clonality in gastric lymphoid tissues of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:311-6.
17. Yazawa N, Fujimoto M, Kikuchi K, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement. *J Rheumatol* 1998;4:650-3.
18. Reinauer S, Goerz G, Ruzicka T, et al. *Helicobacter pylori* in patients with systemic sclerosis: detect with the <sup>13</sup>C-urea breath test and eradication. *Acta Derm Venereol* 1994;74:361-3.
19. Danese S, Zoli A, Cremonini F, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:1568-9.
20. Gasbarrini A, Franceschi F, Cammarota G, et al. Vascular and immunological disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:115-8.
21. Chiba S, Sugiyama T, Matsumoto H, et al. Antibodies against *Helicobacter pylori* were detected in the cerebrospinal fluid obtained from patients with Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:686-8.
22. Nevo Y, Pestronk A. Acute immune polyneuropathies: correlations of serum antibodies and clinical patterns of disease. *J Infect Dis* 1997;176(Suppl 2):S154-6.
23. Showji Y, Nozawa R, Sato K, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol* 1996;40:499-503.

24. Floreani A, Biagini MR, Zappala F, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis: a cross-sectional study with matching. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:13-7.
25. Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S, et al. Autoimmunity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma* 1999;343:373-9.
26. Sorrentino D, Ferraccioli GF, De Vita S, et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune processes: an emerging field of study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(Suppl 3):S310-2.