

# Διαγνωστική προσπέλαση

Νικολέττα Μάθου

Η ανακάλυψη του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) το 1982 αποτέλεσε την αρχή μιας επανάστασης σε ότι αφορά στην κατανόηση και στην αντιμετώπιση των νοσημάτων του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Μετά την αρχική ανακάλυψη και ταυτοποίηση του ΕΠ, πληθώρα εργαστηριακών εξετάσεων αναπτύχθηκαν με σκοπό την ανίχνευση της λοίμωξης από το μικρόβιο. Οι εξετάσεις αυτές μπορεί να ταξινομηθούν σε **επεμβατικές εξετάσεις**, που χρειάζονται ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών, και σε **μη (ή ελάχιστα) επεμβατικές εξετάσεις**, όπως είναι ο ορολογικός έλεγχος, η δοκιμασία αναπνοής και η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα. Επιπρόσθετος διαχωρισμός περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση σε «ενεργείς εξετάσεις», που ανιχνεύουν ενεργό λοίμωξη, όπως η δοκιμασία αναπνοής και η παρουσία αντιγόνου στα κόπρανα, και σε «παθητικές εξετάσεις», που υποδηλώνουν έκθεση στο ΕΠ, χωρίς όμως να είναι αναγκαία η ενεργός λοίμωξη, όπως είναι ο ορολογικός έλεγχος. Η επιλογή της καταλληλότερης εργαστηριακής εξέτασης εξαρτάται από την πιθανότητα της λοίμωξης στον υπό εξέταση πληθυσμό, τα ειδικά χαρακτηριστικά και το κόστος-αποτελεσματικότητα της εξέτασης.

## Επεμβατικές εξετάσεις

Οι επεμβατικές εξετάσεις περιλαμβάνουν ίσως τις σημαντικότερες εξετάσεις στη διάγνωση της λοίμωξης. Κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης αξιολογείται η μορφολογία του στομάχου/δωδεκαδακτύλου και λαμβάνονται βιοψίες. Με την κλασική ενδοσκόπηση

δεν είναι δυνατή η άμεση ανίχνευση του *ΕΠ*, ενώ πληροφορίες δίνονται από έμμεσα στοιχεία της επισκόπησης του βλεννογόνου όπως η παρουσία ερυθρότητας, οίδηματος, ελκών, πολυπόδων. Εντούτοις, πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα των ενδοσκοπιών, όπως οι *narrow band imaging, chromoendoscopy, endocytoscopy, confocal laser endomicroscopy*, μπορούν να μεγεθύνουν πιθανές βλεννογονικές βλάβες κάνοντάς τις ορατές από τον ενδοσκόπο και δίνοντας νέες, μελλοντικές διαστάσεις στη διαγνωστική προσπέλαση του μικροβίου.

Στην προσπάθεια να αποφευχθεί η ενδοσκόπηση, αναζητήθηκαν λιγότεροι επεμβατικοί τρόποι, όπως η εξέταση του μικροβίου με καλλιέργεια, χρώση, δοκιμασία ουρεάσης και PCR, σε γαστρικό υγρό που έχει ληφθεί μετά την τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα. Η αξιοπιστία της εξέτασης του γαστρικού υγρού εντούτοις είναι υποδεέστερη των ιστολογικών δειγμάτων.

### **Καλλιέργεια**

Το *ΕΠ* μπορεί να καλλιεργηθεί από γαστρικές βιοψίες. Ο αριθμός των βιοψιών που απαιτούνται για την καλλιέργεια είναι αμφιλεγόμενος, εντούτοις συνιστάται η λήψη δύο βιοψιών από το άντρο και δύο βιοψιών από το σώμα (πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα). Οι αποικίες του μικροβίου είναι Gram αρνητικές, ουρεάση θετικές, οξειδάση θετικές και καταλάση θετικές. Λόγω της ευαισθησίας του μικροβίου όταν βρίσκεται μακριά από το γαστρικό βλεννογόνο οι διεργασίες της καλλιέργειας θα πρέπει να γίνονται όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά από τη λήψη των δειγμάτων, χρησιμοποιώντας ειδικό μέσο μεταφοράς (π.χ. Stuart's transport medium, Portagerm pylori). Το Ελικοβακτηρίδιο απομονώνεται σε άγαρ (π.χ. Columbia agar, brain-heart agar) με προσθήκη αντιβιοτικών και αλβουμίνης και επωάζεται σε μικροαερόβιο περιβάλλον (5% οξυγόνο και 5-10% διοξείδιο του άνθρακα) για τουλάχιστον 5 ημέρες στους 37°C.

Η ειδικότητα της καλλιέργειας είναι 100%, ενώ η ευαισθησία είναι συχνά χαμηλότερη, πιθανά λόγω ανεπαρκούς βιοπτικού υλικού, καθυστέρησης στη μεταφορά των δειγμάτων, λανθασμένης μεθόδου, απειρίας, και τέλος λήψης αντιβιοτικών, ή PPIs δύο εβδομάδες προ της λήψης των βιοψιών.

Σημαντικό πλεονέκτημα της καλλιέργειας που πρέπει να τονιστεί είναι η δυνατότητά της, εκτός της διάγνωσης της λοίμωξης, να ανιχνεύσει την ευαισθησία του μικροβίου σε ένα μεγάλο αριθμό αντιβιοτικών. Εάν και η καλλιέργεια του *ΕΠ* γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα, εξαιτίας της αυξανόμενης ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά, συζητείται η διενέργειά της ίσως μετά την αποτυχία του πρώτου σχήματος εκρίζωσης (για την πρόληψη ανάπτυξης διπλής αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη και στη μετρονιδαζόλη), ή σίγουρα μετά την αποτυχία του δεύτερου σχήματος.

## Ιστολογική διάγνωση

Ιστορικά, η ιστολογική παρατήρηση του Ελικοβακτηριδίου από τους Warren και Marshall, αποτέλεσε το έναυσμα για την αναζήτηση και τη μετέπειτα καλλιέργεια του μικροβίου.

Η ιστολογική εξέταση μπορεί να ανιχνεύσει το *ΕΠ* και να σχολιάσει το είδος της φλεγμονής. Πολλές χρώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσουν το *ΕΠ*, όπως για παράδειγμα οι Warthin-Starry, *Hp* silver stain, Dieterle, Giemsa, Giminez, acridine orange, McMullen. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση τουλάχιστον δύο χρώσεων: αιματοξυλίνης-ηωσίνης για την εκτίμηση των φλεγμονωδών κυττάρων και Giemsa ή Genta για την ανίχνευση του *ΕΠ*. Παρά την υψηλή ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης η διαγνωστική ακρίβεια επηρεάζεται από τη θέση λήψης, τον αριθμό και το μέγεθος των βιοψιών, καθώς και τη λήψη αντιβιοτικών και PPIs που μειώνουν την πυκνότητα του μικροβίου. Η εξέταση μονήρους ιστοτομαχίου από το έλασσον τόξο πλησίον της γωνιαίας εντομής μπορεί να ανιχνεύσει το *ΕΠ* στο 90% των περιπτώσεων, η ακρίβεια όμως της διάγνωσης αυξάνεται με τη λήψη πολλών βιοψιών από το μείζον τόξο και το σώμα. Εντούτοις, η ιστολογική εξέταση θεωρείται η πλέον καθιερωμένη μέθοδος ανίχνευσης του *ΕΠ*, που επιπρόσθετα προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση του βλεννογόνου όπως την παρουσία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, λεμφοκυτταρικών αθροίσεων, εντερικής μεταπλασίας, και αδενικής ατροφίας. Γενικότερα η ευαισθησία και η ειδικότητα της ιστολογικής εξέτασης στη διάγνωση του *ΕΠ* κυμαίνεται από 53% έως 90%.

Στην ιστολογική εξέταση, το *ΕΠ* αναγνωρίζεται εύκολα από το σχήμα του σαν μικρό (2,5-4 μm μήκος και 0,5-1 μm πάχος), καμπυλωτό ή σπιροειδές βακτηρίδιο στο γαστρικό επιθήλιο ή στο στρώμα της βλέννης, συνήθως μεταξύ των κυττάρων και σπανιότατα ενδοκυττάρια. Δεν αποικίζουν περιοχές εντερικής μεταπλασίας εντούτοις μπορεί να βρεθούν σε περιοχές ατελούς εντερικής μεταπλασίας όπου περιέχεται υβριδικό επιθήλιο με γαστρικά και εντερικά χαρακτηριστικά. Η διαφοροδιάγνωση από άλλα είδη ελικοβακτηριδίων που μπορεί να συνυπάρχουν στις γαστρικές βιοψίες (π.χ. *H. heilmanii*, *H. bizzozeroni*) είναι σχετικά εύκολη λόγω της διαφορετικής τους μορφολογίας.

Οι ιστολογικές εκθέσεις πρέπει να αναγράφουν τα ευρήματα σύμφωνα με οδηγίες σχεδιασμένες από το 1990, γνωστές ως *Sydney system*. Η παρουσία των μικροβίων στο άντρο και στο σώμα αναφέρεται ημιποσοτικά σύμφωνα με κλίμακα από το 0 έως το 3. Επιπρόσθετα, περιγράφονται τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του γαστρικού βλεννογόνου (φλεγμονή, ενεργότητα, ατροφία, εντερική μεταπλασία).

Τέλος, μια ενδιαφέρουσα μέθοδος που έχει περιγραφεί πρόσφατα, η *fluorescent in situ hybridization (FISH)*, επιτρέπει την ανίχνευση αντοχής στην κλαριθρομυκίνη παράλληλα με την ανίχνευση του *ΕΠ* στις γαστρικές βιοψίες κατά την παθολογοανατομική εξέταση.

## Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης

Αυτή η δοκιμασία γαστρικής βιοψίας βασίζεται στην ιδιότητα του ενζύμου της ουρεάσης του *ΕΠ*, να διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Η αμμωνία αυξάνει το pH και η αύξηση αυτή ελέγχεται με την αλλαγή χρώματος ενός δείκτη, του ερυθρού της φαινόλης. Άλλα βακτήρια που βρίσκονται στο γαστρικό βλεννογόνο και διαθέτουν ουρεάση, όπως στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι, παράγουν μικρότερες ποσότητες ουρεάσης συγκρινόμενα με το *ΕΠ*. Στο εμπόριο υπάρχουν πολλά τεστ ουρεάσης, που περιλαμβάνουν είτε γέλη (CLO test, HpFast), είτε χαρτί (PyloriTek, ProntoDry HpOne), είτε υγρό (CPtest, EndoscHp). Τα αποτελέσματα δίνονται σε 1 έως 24 ώρες, ανάλογα με το είδος του τεστ και τον αριθμό των *ΕΠ* στο ιστοτεμάχιο. Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες ουρεάσης διαθέτουν ευαισθησία 85-95% και ειδικότητα 95-100%. Τρόποι βελτίωσης της ευαισθησίας των δοκιμασιών αυτών περιλαμβάνουν την αύξηση της συγκέντρωσης της ουρίας από 2 σε 10% και την επώαση σε υψηλότερες θερμοκρασίες (37°C). Συγκριτικά με την ιστολογική εξέταση, την καλλιέργεια και την PCR, οι ταχείες δοκιμασίες ουρεάσης είναι γρηγορότερες, φθηνότερες, με συγκρίσιμες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας.

Η ευαισθησία επηρεάζεται κυρίως από τον αριθμό των μικροβίων που υπάρχουν στη βιοψία. Υπολογίζεται ότι τουλάχιστον  $10^4$  οργανισμοί χρειάζονται για τη θετικοποίηση της εξέτασης, ενώ πολλοί ασθενείς έχουν το *ΕΠ* σε πυκνότητες πολύ χαμηλότερες από την προαναφερόμενη. Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα παρατηρείται επίσης σε ασθενείς 4 εβδομάδες μετά τη λήψη ανεπιτυχούς θεραπείας εκρίζωσης και σε ασθενείς με αιμορραγία, και γι' αυτούς τους λόγους δε συστήνεται η χρήση τους στις παραπάνω περιπτώσεις. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφέρονται επίσης σε ασθενείς με αχλωρυδρία, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν PPIs, εξαιτίας της αύξησης του pH, ώστε το *ΕΠ* να καταστρέφεται από τη δράση της δικής του ουρεάσης.

## Μοριακές δοκιμασίες

Δύο διαθέσιμες τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι οι *in situ* hybridisation και η PCR. Η πρώτη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του *ΕΠ* σε ιστορικά δείγματα, για την ανεύρεση ειδικών δεικτών της λοιμογόνου δράσης του μικροβίου και, όπως έχει προαναφερθεί, για την ανίχνευση αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου χρησιμοποιώντας probes βιοτίνης κυμαίνεται από 95-100%.

Η PCR έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του *ΕΠ* σε γαστρικές βιοψίες, σίελο, κόπρανα και ιστορικά δείγματα, καθώς επίσης και για την ανεύρεση αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη (σημειακή μετάλλαξη, A-G μετάθεση, 23S r RNA γονίδιο). Έχουν

χρησιμοποιηθεί πολλές περιοχές ως στόχος για την «αναπαραγωγή», όπως οι: 16S r RNA, A-, B-, C-urease, flaA, cagA, vacA, heat shock protein (hsp). Επιπρόσθετες εφαρμογές της PCR είναι ανίχνευση ειδικών παθογενετικών χαρακτηριστικών του *ΕΠ*, όπως είναι η cag PAI (συσχετισμός με σοβαρότερη νόσο, πεπτικό έλκος, αδενοκαρκίνωμα στομάχου, προκαρκινωματώδεις καταστάσεις) και ο πολυμορφισμός του vacA γονιδίου. Η σχετικά καινούργια μέθοδος της real time PCR, έχει εφαρμοστεί επιτυχώς στη διάγνωση της *ΕΠ* λοίμωξης, επιτρέποντας εκτός από τη γρήγορη και ακριβή διάγνωση του *ΕΠ*, την ποσοτική μέτρησή του και την ανίχνευση σημειακών μεταλλάξεων που συσχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά.

Η PCR χρησιμοποιείται περισσότερο σε ερευνητικό επίπεδο και λιγότερο στην κλινική πράξη μια και είναι ακριβή και τεχνικά απαιτητική εξέταση που χρησιμοποιεί ειδικό εργαστηριακό εξοπλισμό και ιδιαίτερες συνθήκες και υπόκειται συχνά σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω μόλυνσης. Επιπρόσθετα η ανίχνευση του *ΕΠ* με τις μοριακές τεχνικές δεν υποδηλώνει απαραίτητα ενεργό λοίμωξη.

### Μη επεμβατικές εξετάσεις

Παρά το γεγονός ότι η διάγνωση του *ΕΠ* με την ενδοσκόπηση αποδεικνύεται ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος και αποτελεί την εξέταση αναφοράς διαθέτει παράλληλα και αρκετά μειονεκτήματα, οδηγώντας έτσι αναπόφευκτα στην αναζήτηση άλλων λιγότερο επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων.

Οι μη επεμβατικές εξετάσεις διακρίνονται σε «παθητικές» και «ενεργείς» δοκιμασίες.

#### «Παθητικές» δοκιμασίες

##### Ορολογικός έλεγχος

Η φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου από το *ΕΠ* έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ειδικών *ΕΠ* αντισωμάτων στο αίμα. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων αυτών στο αίμα γίνεται με ορολογικές μεθόδους που είναι ιδιαίτερα δημοφιλείς στην κλινική πράξη επειδή είναι ακριβείς, φτηνές και εύκολα προσβάσιμες. Βασίζονται στην ανίχνευση ειδικών IgG αντισωμάτων στον ορό. Μερικά τεστ μπορούν να ανιχνεύσουν επίσης IgA αντισώματα στο σίελο και IgG αντισώματα στα ούρα.

Από τις ορολογικές μεθόδους έχουν επικρατήσει οι ανοσοενζυμικές ELISA, ενώ στο εμπόριο υπάρχουν kits που βασίζονται σε Western blotting ή latex agglutination. Είναι εύκολα στη χρήση και δίνουν γρήγορο αποτέλεσμα ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ιατρεία κοντά στον ασθενή (near-patients tests). Εντούτοις όσον αφορά στα τελευταία τεστ η ευαισθησία και η ειδικότητά τους είναι χαμηλότερη από ότι αρχικά αναμένετο και από μελέτες κυμαίνονται στα 71% και 87% αντίστοιχα.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ορολογικών εξετάσεων επηρεάζεται από το αντιγόνο που χρησιμοποιείται, την κλινική κατάσταση, και τη συχνότητα του *ΕΠ* στην κοινότητα. Η ευαισθησία γενικότερα κυμαίνεται από 90% έως 97% και η ειδικότητα από 50% έως 96%.

Πλεονεκτήματα των ορολογικών μεθόδων αποτελεί το γεγονός ότι δεν επηρεάζονται από τη λήψη αντιβιοτικών και PPIs και δεν υπόκεινται σε δειγματοληπτικό έλεγχο. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα των ορολογικών εξετάσεων είναι ότι δε μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ενεργού λοίμωξης και προηγούμενης έκθεσης στο *ΕΠ*. Αντισώματα μπορεί να ανιχνευθούν στο αίμα ασθενών που έχουν εκριζώσει το μικρόβιο για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Μετά από επιτυχή θεραπεία συνήθως ο τίτλος των ειδικών IgG αντισωμάτων ελαττώνεται, αλλά η καθυστέρηση με την οποία γίνεται η ελάττωση αυτή, αποτρέπει τη γενικευμένη εφαρμογή τους στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης μετά από θεραπεία εκρίζωσης.

#### CagA και vacA αντισώματα

Η CagA είναι μια 120 kDa πρωτεΐνη του *ΕΠ* με υψηλή ανοσογονικότητα. Άτομα που έχουν μολυνθεί με cagA θετικά στελέχη του *ΕΠ* παρουσιάζουν σοβαρότερη γαστρίτιδα, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν γαστρική ατροφία και εντερική μεταπλασία, δωδεκαδακτυλικό έλκος και εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο. Η vacA είναι μια 87 kDa πρωτεΐνη που ενεργοποιείται σε χαμηλό pH, είναι ανθεκτική στο οξύ και στην πεψίνη και προκαλεί σχηματισμό κενοτοπίων στα γαστρικά κύτταρα σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών αυτών μπορεί να ανιχνευτούν χρησιμοποιώντας ανοσολογικές τεχνικές. Ενώ είναι εξετάσεις περιορισμένης αξίας στην κλινική πράξη βοηθούν στην κατανόηση της παθογένειας του *ΕΠ*. Μετά την επιτυχή εκρίζωση του *ΕΠ* τα αντισώματα αυτά μπορεί να εξαφανιστούν ή να παραμείνουν ανιχνεύσιμα για πολλά χρόνια.

#### Εξετάσεις σιέλου και ούρων

Το πλεονέκτημα των εξετάσεων αυτών είναι η ευκολία λήψης των δειγμάτων, εντούτοις, λόγω της χαμηλότερης συγκέντρωσης αντισωμάτων σε σύγκριση με τον ορό, η ανίχνευση του *ΕΠ* είναι δυσχερέστερη. Σύμφωνα με αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης η ευαισθησία υπολογίζεται στα 89% και η ειδικότητα στα 69%.

#### «Ενεργείς» δοκιμασίες

Οι δοκιμασίες αυτές είναι χρήσιμες τόσο για τη διάγνωση της *ΕΠ* λοίμωξης όσο και για τον έλεγχο μετά από θεραπεία εκρίζωσης.

## Τεστ αναπνοής (urea breath test, UBT)

Το τεστ αναπνοής της ουρίας βασίζεται στη δραστηριότητα της ουρεάσης που είναι παρούσα στο στομάχι των ασθενών με *ΕΠ*. Εφόσον η ουρία που δίνεται έχει σημανθεί με  $^{13}\text{C}$  ή  $^{14}\text{C}$  το αποβαλλόμενο διοξείδιο μπορεί να μετρηθεί στην αναπνοή του ασθενούς, χρησιμοποιώντας χρωματογραφία μάζας για την ουρία που έχει σημανθεί με  $^{13}\text{C}$  και scintillation counter για τον  $^{14}\text{C}$ . Το πλεονέκτημα του  $^{13}\text{C}$  είναι ότι αποτελεί ένα φυσικό σταθερό ισότοπο χωρίς ραδιενεργούς περιορισμούς που μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά και σε εγκύους. Η ευαισθησία και η ειδικότητα κυμαίνεται από 95%-97% εντούτοις τα αποτελέσματα δεν είναι αξιόπιστα όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε γαστρεκτομή ή όταν λαμβάνει PPIs ή ρανιτιδίνη.

## Ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα

Το αντιγόνο του Ελικοβακτηριδίου στα κόπρανα ανιχνεύεται με τη χρήση ανοσοενζυμικής μεθόδου. Η εξέταση που εφαρμόζεται περισσότερο χρησιμοποιεί πολυκλωνικά αντί *ΕΠ* αντισώματα. Το πολυκλωνικό αυτό αντίσωμα έχει μελετηθεί πολύ στην εκτίμηση της διάγνωσης της *ΕΠ* λοίμωξης πριν τη θεραπεία. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα και το τεστ αναπνοής διαθέτουν συγκρίσιμη ακρίβεια τόσο στη διάγνωση της *ΕΠ* λοίμωξης όσο και στην επιβεβαίωση της εκρίζωσης του μικροβίου μετά από θεραπεία.

Πρόσφατα δεδομένα μετανάλυσης αναγνωρίζουν την υπεροχή του μονοκλωνικού αντιγόνου κοπράνων όταν συγκρίθηκε με το πολυκλωνικό τεστ. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες το μονοκλωνικό τεστ κοπράνων και η δοκιμασία αναπνοής της ουρίας είναι οι προτεινόμενες δοκιμασίες ελέγχου της επιτυχούς ή ανεπιτυχούς θεραπείας εκρίζωσης. Στο εμπόριο κυκλοφορεί επίσης μια εύκολη και γρήγορη δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου κοπράνων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα ιατρεία (near patient test) και που είναι ιδιαίτερα φιλική σε παιδιά και σε ασθενείς που φοβούνται τις αιμοληψίες.

## Εφαρμογές στην κλινική πράξη

### **Πριν από τη θεραπεία**

Η προτεινόμενη διαγνωστική παρέμβαση σε δυσπεπτικούς ασθενείς που είναι κάτω των 45 ετών και δεν αναφέρουν ανησυχητικά συμπτώματα είναι ο έλεγχος με μία μη επεμβατική μέθοδο και επί θετικού αποτελέσματος η χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης (“test and treat strategy”). Η πρώτη προτεινόμενη δοκιμασία είναι η δοκιμασία αναπνοής  $^{13}\text{C}$  ουρίας, λόγω της υψηλής ακρίβειας της, της διαθεσιμότητάς της και της ευκολίας της και η δεύτερη η ανίχνευση αντιγόνου κοπράνων. Σύμφωνα με το Maastricht III Consensus Report ορισμένα υψηλής ακρίβειας ορολογικά kits μπορούν

επίσης να χρησιμοποιηθούν στην αρχική διάγνωση. Στην πραγματικότητα μόνο οι ορολογικές δοκιμασίες δεν επηρεάζονται από τη λήψη PPIs, γεγονός που είναι σύνηθες στην κλινική πρακτική, και είναι επίσης ακριβείς δοκιμασίες σε ατροφία ή αιμορραγία από πεπτικά έλκη. Για τους ασθενείς άνω των 45 ετών ή αυτούς με ανησυχητικά συμπτώματα η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών είναι απαραίτητη. Η αξία της δοκιμασίας ουρεάσης είναι σημαντική εφόσον μπορεί ο ασθενής να αρχίσει γρήγορα θεραπεία, εντούτοις ιδανικά θα πρέπει να γίνει και μια ακόμη εξέταση, ιστολογική ή καλλιέργεια. Η επιλογή μεταξύ των δύο επηρεάζεται, εκτός από την εκάστοτε διαθεσιμότητά τους, από τη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στην κλαριθρομυκίνη και από την ηλικία του ασθενούς. Γενικά μιλώντας, τα νεότερα άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα έκθεσης στην κλαριθρομυκίνη, και επομένως μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης αντοχής στο φάρμακο και αποτυχίας στη θεραπεία εκρίζωσης, γι' αυτό ίσως θα έπρεπε να γίνεται καλλιέργεια και έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά ως πρώτη επιλογή. Αντίθετα στα ηλικιωμένα άτομα υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανιστεί ατροφία και βλεννογονικές ανωμαλίες, γι' αυτό συστήνεται ιστολογικός έλεγχος. Ικανοποιητική εναλλακτική στη καλλιέργεια εξέταση είναι η rPCR που ανιχνεύει το μικρόβιο και παράλληλα ελέγχει την ευαισθησία στην κλαριθρομυκίνη.

### **Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία εκρίζωσης**

Μετά 4-6 εβδομάδες από το πέρας της αγωγής, ένα μη επεμβατικό τεστ είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί για τον έλεγχο αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Πρώτη επιλογή είναι το UBT, και δεύτερη, η ανίχνευση αντιγόνου κοπράνων με μονοκλωνικά αντισώματα. Ο ορολογικός έλεγχος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός εάν μπορεί να συγκριθούν ποσοτικά τα αποτελέσματα προ και μετά θεραπεία, όπου μείωση τουλάχιστον 25% μπορεί να αξιολογηθεί ως εκρίζωση. Σε παρουσία γαστρικού βέβαια έλκους η επανεκτίμηση γίνεται με ενδοσκόπηση και επαναληπτικές βιοψίες.

### **Διάγνωση στα παιδιά**

Στα παιδιά μπορούν να εφαρμοστούν οι ίδιες διαγνωστικές δοκιμασίες με τους ενήλικους, εντούτοις η ΕΠ λοίμωξη στον πληθυσμό αυτό έχει ιδιαιτερότητες. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, όταν ένα παιδί παραπονείται για υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη και συμπτώματα συμβατά με ΕΠ λοίμωξη (π.χ. σιδηροπενική αναιμία, καθυστέρηση ανάπτυξης) πρέπει να υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση και λήψη βιοψτικού υλικού για διάγνωση της ΕΠ λοίμωξης.

Το UBT συστήνεται χωρίς περιορισμούς στα παιδιά. Η δόση της ουρίας που έχει σημανθεί μπορεί να μειωθεί (2mg/kg) και δίνεται γεύμα κιτρικού οξέος ή εναλλακτικά χυμός πορτοκαλιού. Η συλλογή του εκπνεόμενου αέρα μπορεί να γίνει με μάσκα στα μικρά παιδιά, ενώ συστήνεται το όριο του 3<sup>0</sup>/<sub>00</sub> σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών.



Η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα έχει αξιολογηθεί σε πολλές μελέτες σε παιδικό πληθυσμό. Είναι ακριβής μέθοδος και έχει το πλεονέκτημα της ευχερούς αποδοχής λόγω της εύκολης λήψης υλικού. Όπως και στους ενήλικους η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων δίνει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τα πολυκλωνικά.

Ο ορολογικός έλεγχος σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών είναι προβληματικός λόγω του χαμηλότερου τίτλου αντισωμάτων στον ορό των παιδιών και της αναγκαιότητας επέμβασης με τη λήψη αίματος.

Τέλος, στα παιδιά αναγνωρίζεται και το πρόβλημα της παροδικής λοίμωξης από περιοχές με χαμηλή συχνότητα της λοίμωξης. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης η θετικοποίηση ενός μόνο μη επεμβατικού τεστ θέλει επιβεβαίωση με δεύτερο τεστ λόγω των πολλών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

### **Διάγνωση σε ηλικιωμένους**

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διαθέτουν κάποια χαρακτηριστικά που τους διαφοροποιούν από τον υπόλοιπο πληθυσμό στη διαγνωστική προσέγγιση του *ΕΠ*. Ένας σημαντικός υποπληθυσμός ηλικιωμένων ατόμων αναπτύσσει ατροφία και εντερική μεταπλασία, που αποτρέπει την ανάπτυξη του *ΕΠ*, με αποτέλεσμα λιγότερα βακτήρια και πιθανά αρνητικές δοκιμασίες ανίχνευσης. Επιπρόσθετα οι ηλικιωμένοι ασθενείς λαμβάνουν πολλά φάρμακα για χρόνια νοσήματα και είναι συχνά νοσηλεύμενοι.

Η ενδοσκόπηση και η λήψη ιστολογικής εξέτασης γίνεται συχνά στον πληθυσμό αυτό λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανεύρεσης παθολογίας. Για την ανίχνευση του *ΕΠ* πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από το άντρο και το σώμα εξαιτίας της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, ενώ συχνά υποεκτιμάται στην ταχεία δοκιμασία ουρεάσης η *ΕΠ* λοίμωξη. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών παρουσίαζαν 50% ψευδώς αρνητικές ταχείες δοκιμασίες ουρεάσης.

Η δοκιμασία αναπνοής μπορεί επίσης να εφαρμοστεί στους ηλικιωμένους, με κάποιο σχετικό περιορισμό εξαιτίας της κακής στοματικής υγιεινής και της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης που μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η λήψη κοπράνων είναι πολλές φορές δύσκολη στα ηλικιωμένα άτομα λόγω δυσκοιλιότητας. Τέλος, ο ορολογικός έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του *ΕΠ*, εντούτοις παρατηρείται μερικές φορές υποεκτίμηση της διάγνωσης σε περιπτώσεις πρωτεϊνικής υποθρεψίας που μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοκαταστολή.

### **Διάγνωση σε αιμορραγία ανώτερου πεπτικού**

Η συχνότητα αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια δεν έχει μειωθεί παρά τη μείωση της *ΕΠ* λοίμωξης λόγω της χορήγησης επιτυχούς θεραπείας εκρίζωσης, πιθανότατα λόγω της αυξημένης χρήσης ΜΣΑΦς, ασπιρίνης και αντιπηκτικών. Η δοκιμασία ουρεάσης, η καλλιέργεια, η ιστολογική εξέταση και η

δοκιμασία αναπνοής υπολείπονται ευαισθησίας, ενώ το πολυκλωνικό τεστ κοπράνων παρουσιάζει χαμηλότερη ειδικότητα. Ο ορολογικός έλεγχος είναι η προτεινόμενη εξέταση επειδή δεν επηρεάζεται από τις συνθήκες αιμορραγίας στο πεπτικό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007;20:280-322.
2. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:299-313.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
4. Hu FL, Hu PJ, Liu WZ, et al. Third Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Dig Dis 2008;9:178-184.
5. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter 2008;13(Suppl 1):41-46.
6. Graham DY, Kato M, Asaka M. Gastric endoscopy in the 21st century: appropriate use of an invasive procedure in the era of non-invasive testing. Dig Liver Dis 2008;40:497-503.
7. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. Am J Gastroenterol 2008;103:510-514.
8. Saad RJ, Chey WD. Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? Gastroenterology 2007;133:1763-1766.
9. Hirschl AM, Makrithatis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. Helicobacter 2007;12(Suppl 2):6-11.
10. Cirak MY, Akyön Y, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2007;12(Suppl 1):4-9.
11. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. 13C-breath tests: current state of the art and future directions. Dig Liver Dis 2007;39:795-805.
12. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mıgraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2006;11(Suppl 1):6-13.
13. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:229-247.
14. Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:1921-1930.
15. Fabre R, Sobhani I, Laurent-Puig P, et al. Polymerase chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens: comparison with culture, rapid urease test, and histopathological tests. Gut 1994;35:905-908.
16. Granstrom M, Lehours P, Bengtsson C, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2008;13(Suppl 1):7-12.

17. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:534-544.
18. Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008;14:2980-2985.
19. Weck MN, Brenner H. Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. *Int J Cancer* 2008;123:874-881.
20. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis* 2008;26:210-214.