

Άλλα νοσήματα

Χαράλαμπος Τζάθας

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων

Η υπόθεση ότι η χρόνια λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) μπορεί να σχετίζεται με νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων έχει βασισθεί κύρια σε μελέτες που αφορούσαν στην πρόκληση ηπατοκυτταρικών νεοπλασμάτων σε ποντίκια που είχαν μολυνθεί με *H. hepaticus*¹ και στην ανεύρεση του DNA του *H. pylori* (και του DNA άλλων ελικοβακτηριδίων) σε ασθενείς με παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων.^{2,3} Αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης με *H. pylori* σε ασθενείς με κίρρωση σε σχέση με ομάδες ελέγχου,⁴⁻¹⁰ οι μελέτες αυτές ελέγχονται μια και οι ομάδες ελέγχου δεν πληρούν κοινωνικοοικονομικά κριτήρια αντιστοίχισης προς τις ομάδες των κίρρωτικών, και είναι γνωστό ότι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τη μόλυνση από *H. pylori* όσο και με τις συνήθειες και τον τρόπο ζωής που συνδέονται με την κίρρωση. Στις μελέτες αυτές ερευνάται και ο ρόλος του *H. pylori* στη νόσο του πεπτικού έλκους στην κίρρωση. Παρότι ο κίνδυνος ανάπτυξης πεπτικού έλκους στους κίρρωτικούς είναι 20-70 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μάρτυρες ο παθογενετικός ρόλος του *H. pylori* στην κίρρωση παραμένει αμφιλεγόμενος και οι περισσότερες μελέτες,^{4,5,7,8} εκτός δύο,^{9,10} δεν συσχετίζουν την ελκογένεση με την *H. pylori* λοίμωξη στην κίρρωση.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μελέτη μας που ερεύνησε το ρόλο του *H. pylori* στο πεπτικό έλκος στην κίρρωση.¹¹ Στη μελέτη αυτή η απουσία *H. pylori* λοίμωξης δεν απέτελεσε παράγοντα πρόληψης της υποτροπής των πεπτικών ελκών στους κίρρωτικούς ασθενείς, γεγονός που καταδεικνύει, σε αντίθεση με τα κοινώς παραδεκτά για την υποτροπή του πεπτικού έλκους στο γενικό πληθυσμό, ότι άλλοι παράγοντες πέραν του *H. pylori* ευθύνονται κύρια για την αιτιοπαθογένεια του πεπτικού έλκους στην κίρρωση.

Αν και ο ρόλος του *H. pylori* στην κίρρωση παραμένει αμφιλεγόμενος υπάρχουν κάποιες μελέτες που συσχετίζουν την παρουσία του *H. pylori* με μια τυπική επιπλοκή της κίρρωσης, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Ως γνωστόν το *H. pylori* έχει μια υψηλής δραστηριότητας ουρεάση που μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα παραγωγής αμμωνίας και κατ' επέκταση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Στις μελέτες αυτές κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό *H. pylori* λοίμωξης σε σχέση με κίρρωτικούς χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια^{12,13} και σε μία¹³ η χορήγηση ομεπραζόλης-αμοξικιλίνης βελτίωσε σημαντικά το βαθμό της εγκεφαλοπάθειας στους θετικούς ασθενείς, ενώ στους αρνητικούς ο βαθμός εγκεφαλοπάθειας παρέμεινε σταθερός. Εντούτοις παραμένει ασαφές εάν το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας οφείλεται στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου ή στη δευτερογενή επίδρασή του στην εντερική χλωρίδα. Οι Zullo και συν¹⁴ χορηγώντας υδροξαμικό οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της ουρεάσης χωρίς αντιμικροβιακή δράση, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια κατέδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων αμμωνίας στους *H. pylori* θετικούς, ενώ δεν υπήρξε μεταβολή στους *H. pylori* αρνητικούς ασθενείς. Οι μελέτες αυτές συνηγορούν ότι η *H. pylori* λοίμωξη μπορεί να σχετίζεται με την υπεραμμωναιμία στους κίρρωτικούς. Στην πιο πρόσφατη μελέτη,¹⁵ πάντως, δεν επιβεβαιώνεται η συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Στη μελέτη αυτή η εκρίζωση του *H. pylori* δε βελτίωσε ούτε τη νευρολογική σημειολογία ούτε μετέβαλε τα επίπεδα αμμωνίας κίρρωτικών ασθενών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια και επιπλέον ουδεμία μεταβολή παρατηρήθηκε στις πιο πάνω παραμέτρους στους ασθενείς που παρέμειναν *H. pylori* θετικοί. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα υπάρχοντα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, η σχέση *H. pylori* λοίμωξης και υπεραμμωνίας παραμένει αμφιλεγόμενη.

Όσον αφορά το ρόλο του *H. pylori* στις παθήσεις των χοληφόρων, αν και το *H. pylori* δεν μπορεί να αναπτυχθεί παρουσία χολής, οι Fox και συν³ έδειξαν ότι διάφορα στελέχη ελικοβακτηριδίου μπορούν να επιζήσουν στη χοληδόχο κύστη (*H. hepaticus*, *H. pullorum*, *H. billis* κ.ά.). Μελετώντας με τεχνικές PCR 23 ασθενείς με διαγνωσμένη χρόνια χολοκυστίτιδα απομονώθηκαν διάφορα στελέχη ελικοβακτηριδίου (*rappini*, *billis*, *pullorum*) που είναι γνωστό

ότι μπορούν να ενοχοποιηθούν για κάποιες “ακόμα ιδιοπαθείς” νόσους του ήπατος και των χοληφόρων. Το *H. rappini* που προκαλεί λοίμωξη, αποβολή στα αμνοερίφια και οξεία ηπατική ανεπάρκεια στο έμβρυο έχει απομονωθεί στα κόπρανα ασθενών με διάρροια, το *H. billis* προκαλεί πειραματικά ηπατίτιδα σε ποντίκια και το *H. pullorum* μπορεί να αποτελέσει αίτιο λοίμωξης με ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, από διάρροια μέχρι διόγκωση του ήπατος με αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Το 1994, οι Offner και συν¹⁶ ανακοίνωσαν την παρουσία μιας πρωτεΐνης 130Kda στη χολή που ευόδωνε την κρυσταλλοποίηση της χοληστερόλης. Επίσης βρέθηκε ότι η πρωτεΐνη CagA του *H. pylori* έχει ίδιο μοριακό βάρος με εκείνη του Offner και ότι και οι δύο αυτές πρωτεΐνες δίνουν παρόμοια διασταυρούμενη αντίδραση με τη λευκίνη-αμινοπεπτιδάση. Τέλος, ο Figura και συν¹⁷ βρήκαν anti CagA σε δείγματα χολής σε 15 από 16 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή λόγω χολιθίαςης οι οποίοι ήταν θετικοί για CagA στελέχη του *H. pylori*. Οι παραπάνω αναφορές παραπέμπουν στην εμπλοκή του *H. pylori* στη διαδικασία της κρυσταλλοποίησης της χοληστερόλης και στη δημιουργία χολολίθων.

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και άλλα εξωγαστρικά νοσήματα

H. pylori και χρόνια παγκρεατίτιδα

Είναι γνωστό ότι η παρουσία, η κατανομή και η βαρύτητα της χρόνιας γαστρίτιδας στο στόμαχο σχετίζονται άμεσα με τις μεταβολές της έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος, αυξημένης, ελαττωμένης ή φυσιολογικής, που παρατηρούνται στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι τόσο η σοβαρότητα όσο και η κατανομή της γαστρίτιδας και κατά συνέπεια οι εκκριτικές μεταβολές που παρατηρούνται στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα δεν σχετίζονται με την παρουσία ή μη *H. pylori* λοίμωξης.¹⁸

H. pylori και σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που ερευνούν την πιθανότητα να συσχετίζεται η *H. pylori* λοίμωξη με τους διάφορους τύπους σακχαρώδη διαβήτη και το ρόλο της λοίμωξης στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και τα επίπεδα της απαιτούμενης για τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη ινσουλίνης.¹⁹⁻²¹ Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση κάποιου ρόλου του *H. pylori* στον τύπο ή στη θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη.

H. pylori και διάφορα νοσήματα

Σύνδρομο αιφνιδίου παιδικού θανάτου

Υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ των επιδημιολογικών δεδομένων του συνδρόμου αιφνιδίου παιδικού θανάτου και της *H. pylori* λοίμωξης. Αφορούν και τα δύο οικογένειες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, μη λευκής φυλής και βαίνουν και τα δύο μειούμενα τα τελευταία χρόνια. Το *H. pylori* μπορεί να εισροφηθεί από το στόμαχο στις αεραγωγούς οδούς όπου η παραγωγή αμμωνίας με τη δράση της ουρεάσης του *H. pylori* μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανακοπή. Οι περισσότερες αναφορές για συσχέτιση *H. pylori* και συνδρόμου αιφνιδίου παιδικού θανάτου προέρχονται από μη ελεγχόμενες σειρές περιστατικών σε μερικές από τις οποίες βρέθηκε και εποικισμός των ανωτέρων αναπνευστικών οδών των παιδιών με σύνδρομο αιφνιδίου παιδικού θανάτου με βακτηριδιακούς οργανισμούς που μπορεί να είναι *H. pylori*.²²

Καθυστέρηση ανάπτυξης στην παιδική ηλικία

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν ερευνήσει τη σχέση της *H. pylori* λοίμωξης με καθυστέρηση της ανάπτυξης στην παιδική ηλικία.^{23,24} Αν και στις περισσότερες φαίνεται ότι οι *H. pylori* θετικές πληθυσμιακές ομάδες ελέγχου υπολείπονται σε ύψος ή σε σωματική ανάπτυξη *H. pylori* αρνητικών ομάδων, οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα ως προς τη συγκρισιμότητα των ομάδων. Όμως συνολική εκτίμηση είναι ότι η *H. pylori* λοίμωξη θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και σχετικής υποθρεψίας στην παιδική ηλικία που σχετίζεται με την καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fox JG, Li X, Yan L, et al. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent *H. hepaticus* infection: a model of *Helicobacter*-induced carcinogenesis. *Infect Immun* 1996;64:1548-58.
2. Nilsson H-O, Taneera J, Castedal M, et al. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:1072-7.

3. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755-63.
4. Siringo A, Vaira D, Menengatti M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1997;42:2024-30.
5. Wu C-S, Lin C-Y, Liaw Y-F. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective case controlled study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:424-7.
6. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadstrom T. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease. *Gut* 2000;46:410-4.
7. Tsai CT. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1219-25.
8. Chen JJ, Changehien CS, Tai DA, et al. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. *Dig Dis Sci* 1994;39:1565-8.
9. Calvet X, Navarro M, Gil M, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients. Role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2501-7.
10. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, et al. *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:395-400.
11. Tzathas C, Tsangaridou I, Amperiadis P, et al. Peptic ulcer disease in cirrhosis. The role of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1999;45(Suppl V):A184.
12. Gubbins GP, Moritz TE, et al. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Am J Gastroenterol* 1993;8:1906-10.
13. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: The role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:726-31.
14. Zullo A, Rinaldi V, Folino S, et al. *Helicobacter pylori* urease inhibition and ammonia levels in cirrhotic patients [Letter]. *Am J Gastroenterol* 1998;93:851-2.
15. Vasconez C, Elizalde JJ, Llash J, et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy. *J Hepatol* 1999;30:260-4.
16. Offner GD, Gong D, Afdhal NH. Identification of a 130 Kilodalton human biliary concavalin. A binding protein as aminopeptidase. *N Gastroenterology* 1994;106:755-62.
17. Figura N, Scetta F, Angelico M, et al. Most *Helicobacter pylori* infected patients have specific antibodies and some also have *H. pylori* antigens and genomic material in bile. Is it a risk factor for gallstone formation? *Dig Dis Sci* 1998;43:854-66.
18. Manes G, Dominguez Munoz E, Hackelsberguer A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1097-0.
19. Oldenburg B, Dieperspoot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes melitus patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:458-61.

20. Danesh JN. *H. pylori* and diabetes [Letter]. *Dig Dis Sci* 1997;42:2576.
21. Gasparrini A, Ojetti V, Pittoco C, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:469-72.
22. Pattison CP, Vergara GG, Young TW, Smith GP. Prevalence of *Helicobacter pylori* (*Hp*) in sudden infant death syndrome (SIDS) [Abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:A980.
23. Oderda G, Palli D, Saivera C, et al. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study. *BMT* 1998;317:514-5.
24. Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993;33:1672-6.