

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και κόλον

Εμμανουήλ Πανάγου

Γαστρεντερολόγος
401 ΓΣΝΑ

Εισαγωγή

Το **ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού**, είναι ένα Gram(-) αρνητικό μικροαερόφιλο βακτήριο που εντοπίζεται στον στόμαχο. Ταυτοποιήθηκε το 1982 από τους Barry Marshall και Robin Warren, οι οποίοι βρήκαν ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ήταν παρόν σε ασθενείς με χρόνια γαστρίτιδα και γαστρικά έλκη, καταστάσεις οι οποίες αρχικά δεν θεωρούνται ότι οφείλονται σε μικροβιακά αίτια. Είναι, επίσης, συνδεδεμένο με την ανάπτυξη του δωδεκαδακτυλικού έλκους, του MALT λεμφώματος και του καρκίνου του στομάχου. Παρόλα αυτά, πάνω από το 80% των ατόμων τα οποία έχουν μολυνθεί με το βακτηρίδιο είναι ασυμπτωματικά και πιθανολογείται ότι το ελικοβακτηρίδιο παίζει σημαντικό ρόλο στο φυσικό περιβάλλον του στομάχου. Περισσότερο από το 50% του πληθυσμού φιλοξενεί το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα του. Η μόλυνση είναι πιο διαδεδομένη στις αναπτυσσόμενες χώρες, και η επίπτωση μειώνεται στις δυτικές χώρες.

Επιπρόσθετα, από τη δεκαετία του 1990 εμφανίζονται στη βιβλιογραφία μελέτες που δείχνουν αυξημένη επίπτωση της ελικοβακτηριακής λοίμωξης σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο και υπό την έννοια αυτή τίθενται υπόνοιες για τον ρόλο του ελικοβακτηριδίου ως παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη του καρκίνου αυτού. Η σχέση όμως ελικοβακτηριακής λοίμωξης και ορθοκολικού καρκίνου δεν είναι σταθερή και αρκετές μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ιδιαίτερο επιδημιολογικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει ο πιθανός προστατευτικός ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως το άσθμα, η κνίδωση και η ΙΦΝΕ, όπως υποστηρίζεται από πλειάδα μελετών της τελευταίας δεκαετίας.

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ορθοκολικός καρκίνος

Ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως με ταχέως αυξανόμενη νοσηρότητα και θνητότητα, τόσο στις αναπτυγμένες, όσον και τις αναπτυσσόμενες χώρες.¹ Αιτιολογική σχέση για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου παρουσιάζουν οι αδενωματώδεις πολύποδες, τα συγγενή σύνδρομα πολυποδίασης, η ΙΦΝΕ, η μειωμένη τροφική πρόσληψη φυτικών ινών και αντίστοιχα η λήψη μεγάλων ποσοτήτων ερυθρών κρεάτων και ζωικού λίπους, ενώ κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί και πολλοί άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (κάπνισμα, αλκοόλ κλπ).² Γονιδιακοί παράγοντες³ έχουν επίσης ενοχοποιηθεί, ενώ ο ρόλος λοιμωδών παραγόντων και βακτηριδίων (π.χ. ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού) παραμένει αμφιλεγόμενος.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα Gram (-) βακτηρίδιο. Η ελικοβακτηριακή λοίμωξη θεωρείται παράγων κινδύνου για ανάπτυξη MALT λεμφώματος και καρκίνου του στομάχου, ενώ η σχέση του ελικοβακτηριδίου με την μη ελκωτική δυσπεψία, την χρόνια γαστρίτιδα και το πεπτικό έλκος είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

Σε πλειάδα μελετών έχει δειχθεί ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αυξάνει τα επίπεδα της γαστρίνης και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των βλεννογονικών κυττάρων. Επίμονη έκθεση στο ελικοβακτηρίδιο για πολλά χρόνια, οδηγεί σε γαστρική ατροφία, εντερική μετάπλαση, μετάλλαξη κυττάρων και αλλοίωση του γαστρικού επιθηλίου με έναρξη της διεργασίας καρκινογένεσης, ιδιαίτερα κατόπιν προσβολής από τα Cag A στελέχη (4). Σημαντικό ρόλο εν προκειμένω φαίνεται ότι παίζει η έκφραση της κυκλοξυγενάσης -2, η οποία διεγείρει την παραγωγή προσταγλανδίνης E-2 και ευοδώνει τον περαιτέρω κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αναπάντητο όμως ακόμη παραμένει το ερώτημα, πώς το ελικοβακτηρίδιο επιδρά στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα και τα οδηγεί σε καρκινωματώδη εξαλλαγή.

Στην περίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου η σύγχυση είναι μεγαλύτερη και ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού παραμένει εξαιρετικά αβέβαιος. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών, οι οποίες δείχνουν κάποια αιτιολογική σχέση μεταξύ ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και ορθοκολικού καρκίνου,⁵⁻¹³ ενώ σε πέντε μελέτες της τελευταίας δεκαετίας η αιτιολογική αυτή σχέση δεν υποστηρίζεται.¹⁴⁻¹⁸ Για την αιτιολογική σχέση μεταξύ ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και ορθοκολικού καρκίνου έχουν προταθεί τέσσερις πιθανοί μηχανισμοί:

α) Υπεργαστριναιμία

β) Αλλαγή στην εντερική χλωρίδα

γ) Παραγωγή τοξινών από Cag A (+) στελέχη

δ) Χρόνια φλεγμονή από εποικισμό του παχέος εντέρου από το ελικοβακτηρίδιο.

Από την άλλη πλευρά μελέτες με μεθοδολογίες μοριακής βιολογίας (διαφορετικές δοκιμασίες PCR) δεν ανέδειξαν καμμία αιτιολογική σχέση μεταξύ ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και ορθοκολικού καρκίνου.¹⁹

Τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων που δημοσιεύτηκαν το 2006 και το 2008 αντίστοιχα, έδειξαν μία πιθανή μικρή αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ελικοβακτηριακή λοίμωξη.^{20,21} Ειδικότερα μελετήθηκαν 13 δημοσιευμένες εργασίες μέχρι το 2007. Συνολικά 72,3% των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο και 60,8% των ασθενών των ομάδων ελέγχου είχαν ελικοβακτηριακή λοίμωξη με τελικό OR 1,49 (95% CI 1,17-1,91).

Η μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ελικοβακτηριακή λοίμωξη πρέπει να αντιμετωπισθεί με σκεπτικισμό και οπωσδήποτε απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αιτιολογική αυτή σχέση.

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ΙΦΝΕ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελεί παγκοσμίως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας. Ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρείται σημαντική αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΝΕ από το 1990 και μετά.²² Αυτό οφείλεται στην καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση με την ευρεία εφαρμογή της ενδοσκόπησης και την μεγαλύτερη ευαισθησία και εγρήγορση των ειδικών.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού φαίνεται ότι συνυπάρχει με το ανθρώπινο είδος για πάνω από 50.000 χρόνια.²³ Η ελικοβακτηριακή λοίμωξη αποκτάται νωρίς στην παιδική ηλικία και εάν δεν περιορισθεί με αντιμικροβιακή αγωγή παραμένει δια βίου, προκαλεί όμως συμπτώματα μόνο σε μία μικρή μειοψηφία του πληθυσμού.

Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν μία πιθανή προστατευτική δράση του αποικισμού με ελικοβακτηρίδιο στην ανάπτυξη νόσων με ανοσολογικό υπόβαθρο όπως το άσθμα, η κνίδωση και η ΙΦΝΕ.²⁴ Ειδικότερα το ελικοβακτηρίδιο έχει συσχετισθεί με αυξημένη έκφραση στον γαστρικό βλεννογόνο του Foxp 3 T-ανοσορρυθμιστικού κυτταρικού δείκτη με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της φλεγμονώδους απάντησης.²⁵ Είναι επίσης γνωστό ότι η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερη σε περιοχές με μικρότερο επιπολασμό του ελικοβακτηριδίου όπως στις ΗΠΑ.²⁶ Παράλληλα παρατηρείται σταθερή αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΝΕ σε περιοχές με αυξημένο επιπολασμό ελικοβακτηριδίου, που έχει ήδη αρχίσει η εφαρμογή εντατικών προγραμμάτων αγωγής εκρίζωσης.²² Την τελευταία εικοσαετία έχει δημοσιευθεί σημαντικός αριθμός μελετών που διερευνούν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο του ελικοβακτηριδίου στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ.

Το 2010 δημοσιεύτηκε από τον Luther και συν²⁷ μία σημαντική μετα-ανάλυση, όπου αξιολογήθηκαν είκοσι τρεις συγκριτικές μελέτες που αφορούσαν την ανάπτυξη ΙΦΝΕ (ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn) σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ελικοβακτηριακή λοίμωξη σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Συνολικά ελικοβακτηριακή λοίμωξη είχε το 27,1% των ασθενών με ΙΦΝΕ και το 40,9% των ασθενών των ομάδων ελέγχου (RR 0,64 95% CI: 0,54-0,75). Η ανάλυση υποομάδων έδειξε μικρή διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn και συγκεκριμένα μικρότερη επίπτωση του ελικοβακτηριδίου στους ασθενείς με νόσο Crohn. Σε 13 από τις 23 μελέτες ο στατιστικά σημαντικός σχετικός κίνδυνος (RR) για ελικοβακτηριακή λοίμωξη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν κάτω του 1 και σε καμμία μελέτη πάνω από 1. Η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της μετα-ανάλυσης έδειξε έναν πιθανό προστατευτικό ρόλο της ελικοβακτηριακής λοίμωξης στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ. Η μεγάλη όμως ετερογένεια των μελετών της μετα-ανάλυσης και τα προβλήματα της μεθοδολογίας περιορίζουν την μετά βεβαιότητας τεκμηρίωση μιάς τέτοιας προστατευτικής σχέσης.

Ο Rad και συν²⁵ έδειξε υψηλότερα επίπεδα του Foxp 3 T- ανοσορρυθμιστικού κυτταρικού δείκτη σε ασθενείς με ελικοβακτηριακή λοίμωξη, η δε εξάντληση του Foxp 3 οδήγησε σε αυξημένη φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου και μειωμένο εντερικό μικροβιακό αποικισμό. Επίσης σε μελέτες σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι η παρουσία του Foxp 3 παίζει ενδιάμεσο ρόλο στην πρόληψη ανάπτυξης κολίτιδας.²⁸

Ιδιαίτερη μνεία χρειάζεται στην αξιολόγηση ασθενών με προηγούμενη αγωγή εκρίζωσης, όπως επίσης και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό αγωγή συντήρησης. Η μεγάλη ετερογένεια των δημοσιευμένων μελετών, που αφορά είτε την μεθοδολογία της διάγνωσης της ελικοβακτηριακής λοίμωξης (αντισώματα, urea breath test, CLO test, ιστολογική διάγνωση), είτε την φύση της νόσου (ελκώδης κολίτις, νόσος Crohn) και την ακολουθούμενη αγωγή (μεσαλαζίνη, στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικοί παράγοντες) καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τον πιθανό προστατευτικό ρόλο του ελικοβακτηριδίου στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.^{27,29,30}

Υπό την έννοια αυτή μελλοντικές στοχευμένες μελέτες σε όλες τις παραπάνω παραμέτρους είναι απαραίτητες και ιδιαίτερα πρέπει να αξιολογηθεί ο ρόλος της αγωγής εκρίζωσης στην ανάπτυξη και την κλινική πορεία της ΙΦΝΕ. Εάν τελικώς αποδειχθεί ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πραγματικά προστατεύει από την ανάπτυξη της ΙΦΝΕ, τότε θα βρεθούμε ενώπιον μιάς νέας προσέγγισης τόσο στον τρόπο αξιολόγησης της ελικοβακτηριακής λοίμωξης, όσο και της αντιμετώπισης της ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

1. Yiu HY, Whitemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004;109:777-781.
2. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499-545.
3. Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat* 1997;10:89-99.
4. Hakanson R, Sundler F. Trophic effects of gastrin. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;180:130-136.
5. Meucci G, Tatarella M, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:605-607.
6. Audin A, Karasu Z, Zeytinoglou A, et al. Colorectal adenomatous polyps and Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1121-1122.
7. Fujimori S, Kishida T, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005;40:887-893.
8. Lin YL, Chiang JK, et al. Helicobacter pylori infection concomitant with metabolic syndrome further increase risk of colorectal adenomas. *World J Gastroenterol* 2010;16:3841-3846.
9. Mizuno S, Morita Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005;117:1058-1059.
10. Inoue I, Mukoubayashi C, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a population-based case control study. *Int J Cancer* 2011;129:2704-11
11. Hong SN, Lee SM, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2184-2194.
12. Zhang Y, Hoffmeister M, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012;175:441-450.
13. Kapetanakis N, Kountouras J, et al. Re: Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012;176:566-567.
14. Moss SF, Neugut AI, et al. Helicobacter pylori seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:762-763.
15. Siddheshwar RK, Muhammad KB, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:84-88.
16. Bae RC, Jeon SW, et al. Gastric dysplasia may be an independent risk factor of an advanced colorectal neoplasm. *World J Gastroenterol* 2009;15:5722-5726.

17. Abbass K, Gul W, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the development of colorectal polyps and colorectal carcinoma. *South Med J* 2011;104:473-476.
18. Robertson DJ, Sandler RS, et al. Gastrin, *Helicobacter pylori*, and colorectal adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:163-167.
19. Bulajic M, Panic N, et al. PCR in *Helicobacter* spp. diagnostic in extragastric malignancies of digestive system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:117-125.
20. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, et al. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter* 2006;11:75-80.
21. Zhao YS, Wang F, Chang D, et al. Meta –analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:875-882.
22. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-3182.
23. Falush D, Wirth T, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-1585.
24. Chen Y, Blaser MJ, et al. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;198:553-560.
25. Rad R, Brenner I, Bauer S, et al. CD25+/Foxp3+ T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo. *Gastroenterology* 2006;131:525-537.
26. Atherton JC, Blaser MJ, et al. *Helicobacter pylori* infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: McGraw-Hill:2005 p 886.
27. Luther J, Dave M, Higgins P, Kao J. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1077-1084.
28. Leach MW, Davidson NJ, et al. The role of IL-10 in inflammatory bowel disease: "of mice and men". *Toxicol Pathol* 1999;27:123-133.
29. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:1863-1873.
30. Mantzaris GJ, Archavlis E, Zografos C, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1900.