

Διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori* στη Γενική Ιατρική

Ευστάθιος Σκληρός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παθογενετικός ρόλος του *H. pylori* στη νόσο του πεπτικού έλκους, τόσο του στομάχου όσο και του δωδεκαδακτύλου είναι καλά αναγνωρισμένος. Περίπου το 95% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος και το 80% με γαστρικό έλκος έχουν μολυνθεί από *H. pylori*. Η εκρίζωση του μικροοργανισμού οδηγεί σε επούλωση του έλκους και σε σημαντική μείωση της πιθανότητας υποτροπής.

Πολύ συζήτηση έχει γίνει για το χειρισμό ασθενών υπόπτων για λοίμωξη από *H. pylori* σε επίπεδο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Η προτεινόμενη στρατηγική ελέγχου σήμερα και πιο αποδεκτή είναι η τακτική του ελέγχου για παρουσία *H. pylori* και χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης (test and treat) εκτός αν υπάρχουν ανησυχητικά συμπτώματα (αναιμία, μείωση βάρους, σημεία αιμορραγίας, δυσφαγία, κοιλιακή μάζα, ηλικία άνω των 45 ετών) οπότε επιβάλλεται γαστροσκόπηση. Όπως έχει φανεί από μεταanalύσεις η τακτική του test and treat έχει την καλύτερη σχέση οφέλους και αποτελεσματικότητας που είναι ισάξια με την άμεση γαστροσκόπηση.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΤΟΥ *H. PYLORI*

Οι διαγνωστικές εξετάσεις για τη διαπίστωση της παρουσίας του *H. pylori* χωρίζονται σε επεμβατικές που απαιτούν γαστροσκόπηση και μη επεμβατικές.

Οι επεμβατικές περιλαμβάνουν την ιστολογική εξέταση, το test ουρέασης και την καλλιέργεια. Η χρώση Steiner για μικροσκοπική εξέταση δειγμάτων βιοψίας από το άντρο του στομάχου θεωρείται σαν η εξέταση αναφοράς ('gold standard') για την ανίχνευση της παρουσίας του *H. pylori*. Θεωρείται εξέταση αρκετά ακριβής και μπορεί να δώσει πρόσθετες ιστολογικές πληροφορίες. Βέβαια απαιτείται προσοχή στο γεγονός ότι ο μικροοργανισμός μπορεί να έχει ανομοιόμορφη κατανομή, έτσι ώστε να απαιτούνται περισσότερες από δύο δειγματοληψίες για βιοψία.

Η ανίχνευση παρουσίας ουρεάσης σε υλικό βιοψίας του γαστρικού βλενογόνου είναι αρκετά ειδική και απλή και μπορεί να γίνει σε διάστημα λεπτών. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί το γεγονός ότι μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ιδίως αν ο ασθενής έχει πρόσφατα πάρει αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Οι καλλιέργειες των δειγμάτων βιοψίας αποδεικνύουν την παρουσία μικροοργανισμού και ελέγχουν την αντοχή σε αντιμικροβιακά σε περίπτωση αποτυχίας της αγωγής.

Μη επεμβατικές εξετάσεις

Οι μη επεμβατικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή, τις ορολογικές εξετάσεις και κάποιες νεώτερες όπως την ανίχνευση αντιγόνων του *H. pylori* σε κόπρανα. Όταν δεν προγραμματίζεται ενδοσκόπηση η πιο πρακτική προσέγγιση για διάγνωση είναι οι ορολογικές εξετάσεις. Η λοίμωξη από το *H. pylori* σχετίζεται με την παραγωγή αντισωμάτων και ειδικότερα IgG και εκκριτικών IgA. Η ανίχνευση IgG αντισωμάτων με τη χρήση ELISA έχει ευρέως γίνει αποδεκτή και υποδεικνύει φλεγμονή χωρίς να καθιστά δυνατή τη διάκριση πρόσφατης ή παλιάς λοίμωξης. Δεδομένου ότι η φλεγμονή από *H. pylori* δε λύεται αυτόματα ένας θετικός ορολογικός έλεγχος δείχνει ενεργό λοίμωξη σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αγωγή εκρίζωσης. Μετά την εκρίζωση του μικροοργανισμού επέρχεται μια μείωση στα επίπεδα των αντισωμάτων, ωστόσο ο ρυθμός μείωσης δεν είναι γνωστός και τα αντισώματα μπορεί να ανιχνεύονται μέχρι και ένα χρόνο μετά. Έτσι ο ορολογικός έλεγχος μετά την εκρίζωση μπορεί να καταστεί αρνητικός, μπορεί όμως και όχι και συνεπώς η συγκεκριμένη διαδικασία δεν χρησιμοποιείται για την ανα-

γνώριση επίμονης λοίμωξης, μολονότι ένας αρνητικός έλεγχος ανιχνεύει την επιτυχημένη αγωγή.

Πέρα του ορολογικού ελέγχου που διεξάγεται στα εργαστήρια υπάρχουν και δοκιμασίες γραφείου (office tests) ανίχνευσης αντισωμάτων σε ολικό αίμα, τα οποία είναι λιγότερο ακριβή αλλά είναι γρήγορα, εύκολα και φθηνά.

Η δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή είναι αρκετά αξιόπιστη και ανιχνεύει την παρουσία ή απουσία ενεργού λοίμωξης από *H. pylori* με μεγαλύτερη ακρίβεια από τον ορολογικό έλεγχο. Η συγκεκριμένη διαδικασία βασίζεται στην ανίχνευση δραστηριότητας της ουρεάσης του *H. pylori*, ενζύμου που διασπά την ουρία στο στόμαχο σε NH_3 και CO_2 , περιλαμβάνει δε την κατανάλωση από τον ασθενή ραδιενεργού σεσημασμένης ουρίας με ^{13}C ή ^{14}C . Θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ ^{14}C και ^{13}C . Το ισότοπο ^{14}C είναι ραδιενεργό, μολονότι η ολική ποσότητα ακτινοβολίας που δίνεται με τη συγκεκριμένη δοκιμασία είναι μικρή. Αντίθετα το ισότοπο ^{13}C είναι μη ραδιενεργό αλλά η δοκιμασία είναι πιο ακριβή και απαιτεί ειδικό εξοπλισμό (φασματομετρική ανάλυση) που δεν είναι άμεσα διαθέσιμος. Όσο αφορά τη δοκιμασία ο ασθενής πίνει αρχικά χυμό πορτοκάλι ή λεμόνι προκειμένου να καθυστερήσει η κένωση του στομάχου στη διάρκεια της δοκιμασίας (κλείσιμο δωδεκαδακτυλικού σφιγκτήρα). Κατόπιν εκπνέει σε σωλήνα που αποτελεί το δείγμα αναφοράς (baseline sample). Ακολούθως καταναλώνει ρόφημα με τη σεσημασμένη ουρία (περίπου 100ml), συνήθως με ^{13}C . Μετά από 30 λεπτά ο ασθενής επαναλαμβάνει τη διαδικασία εκπνοής σε ένα δεύτερο σωλήνα που αποτελεί το μετά δοσολογίας δείγμα (post dose sample). Και τα δύο δείγματα στέλνονται για ανάλυση των ισωτόπων του CO_2 με φασματομετρία. Η σεσημασμένη ουρία πρέπει να διασπαστεί προκειμένου να παράγει υψηλά επίπεδα ^{13}C στην αναπνοή και αυτό είναι ενδεικτικό της παρουσίας της ουρεάσης του *H. pylori*. Αν η συγκέντρωση του ^{13}C στο μετά δοσολογίας δείγμα είναι 3,5 μέρη στα 1000 περισσότερη από το δείγμα αναφοράς η δοκιμασία θεωρείται θετική για *H. pylori*. Όσο υψηλότερα τα επίπεδα του ^{13}C , τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός φλεγμονής. Επίπεδα 30-40 μέρη στα 1000 πάνω από τα αποτελέσματα του δείγματος αναφοράς είναι τυπικά λοίμωξης από *H. pylori*. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν από προηγηθείσα χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Συνεπώς αγωγή καταστολής παραγωγής οξέος θα πρέπει να αποφευχθεί για 2 εβδομάδες πριν γίνει η δοκιμασία και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση αγωγής εκρίζωσης, αν η δοκιμασία χρησιμοποιείται για έλεγχο επιτυχούς εκρίζωσης.

Νεώτερες, μη επεμβατικές δοκιμασίες σε δείγματα κοπράνων, σίελου και ούρων είναι υπό αξιολόγηση. Η πιο υποσχετική εξ' αυτών είναι η ανίχνευση

αντιγόνου του *H. pylori* με ELISA σε δείγμα κοπράνων. Αρκετά ειδική και ευαίσθητη δοκιμασία, δεν απαιτεί ειδική προετοιμασία του ασθενούς και αρνητικοποιείται από πέντε ημέρες μέχρι και λίγους μήνες μετά την εκρίζωση του οργανισμού. Η δοκιμασία είναι αρκετά χρήσιμη ιδιαίτερα στην επιβεβαίωση της εκρίζωσης και καθώς είναι δοκιμασία γραφείου είναι φθηνότερη και πιο άνετη συγκριτικά με τη δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή. Ωστόσο ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και 4 εβδομάδες μετά την αγωγή εκρίζωσης ενώ φαίνεται η αποδοχή από τους ασθενείς να είναι μικρότερη συγκριτικά με τη δοκιμασία αναπνοής.

Η ανίχνευση αντιγόνου του *H. pylori* με ELISA σε δείγμα ούρων παρουσιάζει ευαισθησία 90-94,6% και ειδικότητα 68-96,9% τόσο σε πληθυσμούς ενηλίκων όσο και παιδιών.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Μεγάλη συζήτηση γίνεται σχετικά με το ποιες δοκιμασίες πρέπει να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori* σε επίπεδο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Τα χαρακτηριστικά των δοκιμασιών εκφράζονται σε όρους ευαισθησίας και ειδικότητας. Ωστόσο, ιδιαίτερα από τη σκοπιά της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας αυτά τα χαρακτηριστικά δεν εκφράζουν τη χρησιμότητα των δοκιμασιών στη διεκπεραίωση κλινικής απόφασης. Ακόμη πιο σημαντικό είναι ο βαθμός στον οποίο το αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας επιβεβαιώνει ή αποκλείει την παρουσία της νόσου-στόχου. Αυτό εκφράζεται με τη θετική και αρνητική προβλεπτική αξία (predictive value) της δοκιμασίας. Η ακρίβεια αυτών των μετρήσεων εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου-στόχου στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανότητας (positive and negative likelihood ratios) επιτρέπουν να εκτιμηθεί η ακρίβεια της δοκιμασίας σε πληθυσμούς με διαφορετικό επιπολασμό της νόσου-στόχου. Όσο υψηλότερος ο θετικός λόγος πιθανότητας τόσο περισσότερο ένα θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας επιβεβαιώνει την παρουσία της νόσου-στόχου. Όσο χαμηλότερος ο αρνητικός λόγος πιθανότητας τόσο περισσότερο ένα αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει την παρουσία της νόσου-στόχου. Ο συνδυασμένος ολικός λόγος πιθανότητας της δοκιμασίας υποδεικνύει τη διακριτική ικανότητα δηλαδή τη δυνατότητα της δοκιμασίας να αυξάνει ή να μειώνει την πιθανότητα της νόσου και συνεπώς τον βαθμό στον οποίο η δοκιμασία συνεισφέρει στη διεκπεραίωση κλινικής απόφασης.

Η εκτίμηση της προ-ελέγχου (pre- test) πιθανότητας ενός ασθενή να έχει μολυνθεί από *H. pylori* μπορεί να βασιστεί στον επιπολασμό της λοίμωξης σε

πληθυσμό ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά με τον ασθενή που εξετάζεται. Ωστόσο η αξιολόγηση των προελέγχου πιθανοτήτων, όταν λαμβάνονται χωριστές για κάθε ασθενή αποφάσεις, βασίζεται στην πρακτική και στα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή παρά σε εκτιμήσεις επιπολασμού από τη βιβλιογραφία αν και οι τελευταίες παρέχουν έναν χρήσιμο οδηγό. Είναι δυνατό να καθοριστούν στρατηγικές για ομάδες ασθενών, για παράδειγμα οι Γενικοί Ιατροί μπορούν να αποφασίζουν να μη χρησιμοποιούν δοκιμασίες γραφείου (near patient tests) επειδή ο ασθενής ανήκει σε ομάδα που είναι γνωστό ότι παρουσιάζει υψηλά ποσοστά λοίμωξης. Στη βάση αυτής της θεωρητικής ανάλυσης οι Γενικοί Ιατροί θα μπορούσαν να αποφασίζουν ποια δοκιμασία θα χρησιμοποιήσουν σαν ρουτίνα ανάλογα με το μέσο ποσοστό της *H. pylori* λοίμωξης, το επίπεδο της ακρίβειας που απαιτούν και τις συνέπειες του ελέγχου στο διαχειρισμό των αρρώστων.

Η επιλογή των δοκιμασιών που θα χρησιμοποιηθούν σε μελέτες ελέγχου και θεραπείας ('test and treat') και σε μελέτες ελέγχου και ενδοσκόπησης ('test and endoscope') μπορεί να εκτιμηθεί με τη συγκεκριμένη προσέγγιση. Θα μπορούσε να ειπωθεί ότι μόνο δοκιμασίες που χαμηλώνουν τη μετά ελέγχου πιθανότητα σε κάτω του 10% μετά από ένα αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας και την ανεβάζουν πάνω από 80% μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα είναι κατάλληλες για μελέτες 'test and treat'. Στην περίπτωση των μελετών 'test and endoscope' θα ήταν καλύτερα να υπάρχουν πιο αυστηρά πλαίσια και πιο συγκεκριμένα, τα ανωτέρω ποσοστά μετατρέπονται σε <5% (για αρνητικά αποτελέσματα) και >90% (για θετικά αποτελέσματα).

Σε μετανάλυση από τους Roberts A, Childs S, Rubin G και Wit NJ με στόχο την αξιολόγηση της ακρίβειας των διαγνωστικών δοκιμασιών με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: Η ευαισθησία, η ειδικότητα, ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανότητας των δοκιμασιών για διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης είναι: δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή με ^{13}C , 96,5, 96, 24 και 0,04, δοκιμασία με ^{14}C , 97,5, 95,5, 21 και 0,03, ορολογικές δοκιμασίες, 91, 89,5, 8 και 0,11, δοκιμασίες γραφείου, 77, 74, 3 και 0,31. Τα όρια των προ-ελέγχου πιθανοτήτων της *H. pylori* λοίμωξης στα οποία οι ανωτέρω διαγνωστικές δοκιμασίες ήταν χρήσιμες εκτιμήθηκε από μελέτες ότι ήταν αντίστοιχα 20-90%, 20-99%, 30-80% και 50-60%.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι οι δοκιμασίες για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης στην Πρωτοβάθμια Υγεία είναι χρήσιμες όταν η προελέγχου πιθανότητα της λοίμωξης δεν είναι ούτε πολύ υψηλή ούτε πολύ χαμηλή. Όταν η προελέγχου πιθανότητα είναι κάτω από 20% θετικό αποτέλεσμα είναι αναξιόπιστο ενώ όταν η προελέγχου πιθανότητα είναι άνω των 80% ένα αρνητικό αποτέλεσμα είναι αναξιόπιστο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review [review]. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2829-38.
2. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-9.
3. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280-7.
4. Okuda M, Nakazawa T, Booka M, Miyashiro E, Yosikawa N. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *J Pediatr* 2004;144:196-9.
5. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:927-31.
6. Wu IC, Ke HL, Lo YC, et al. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting *Helicobacter pylori*: an extensive pilot study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1761-5.