

## Αιμορραγία ανώτερου πεπτικού σε κληρονομικές αιμορραγικές παθήσεις Ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Ν.Π. Ελευθεριάδης,<sup>1</sup>  
Χρ. Αγγουριδάκη,<sup>2</sup>  
Σ.Π. Μακρή,<sup>1</sup>  
Β. Τσαβδαρίδου,<sup>2</sup>  
Ζ. Φωκά,<sup>2</sup>  
Π.Ε. Μακρής<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα Αιμόστασης, Α' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική

<sup>2</sup>Ανοσολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο  
ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Upper gastrointestinal bleeding  
in hereditary hemorrhagic disorders.  
The role of *Helicobacter pylori*

Abstract at the end of the article

**ΣΚΟΠΟΣ** Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ) και της υγιεινής των οδόντων στην αιμορραγία ανώτερου πεπτικού σε ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές παθήσεις. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 37 «αιμορραγικοί» ασθενείς, μέσης ηλικίας  $42 \pm 16$  ετών, 29 άνδρες (Α), 8 γυναίκες (Γ), και 26 άηθοι (μη «αιμορραγικοί») ασθενείς, που προσήλθαν για διαγνωστική γαστροσκόπηση λόγω συμπτωματολογίας από το ανώτερο πεπτικό, μέσης ηλικίας  $61 \pm 16$  ετών (16 Α, 10 Γ). 18/37 «αιμορραγικοί» ασθενείς είχαν ιστορικό γαστρορραγίας (17 Α και 1 Γ) και υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανίχνευση IgG (Pharmacia & Upjohn, φυσιολογικές τιμές, ΦΤ < 10 U/mL), αντι-Cag-A (RADIM, ΦΤ < 10 RU/mL) και IgA (Novum Diagnostica, ΦΤ < 20 NU/mL) ΕΠ αντισωμάτων με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA στον ορό και στο σialo όλων των ατόμων της μελέτης. Επίσης, έγινε έλεγχος της κατάστασης των οδόντων, με τη χρησιμοποίηση του δείκτη DMFT (Decayed/Missing/Filled Teeth index, τερηδονισμένα/αφαιρεθέντα/σφραγισμένα δόντια). Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** 24/37 (64,8%) «αιμορραγικοί» ασθενείς και 17/26 (65,4%) άηθοι ασθενείς βρέθηκαν θετικοί στα ΕΠ-IgG αντισώματα στον ορό (P < 0,1, NS), ενώ τα αντι-Cag-A αντισώματα στον ορό βρέθηκαν θετικά σε 20/37 (54,05%) ασθενείς και σε 9/26 (34,6%) της ομάδας ελέγχου (NS). Επιπλέον, 15/18 (83%) και 5/19 (26,3%) ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας, αντίστοιχα, είχαν θετικά αντι-Cag-A αντισώματα στον ορό (P < 0,01), ενώ θετικά ΕΠ-IgG αντισώματα στον ορό είχαν 13/18 (72%) και 11/19 (58%), αντίστοιχα (NS). Τα ΕΠ-αντισώματα στο σialo και ο δείκτης DMFT της κατάστασης των οδόντων δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων που εξετάστηκαν. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Αν και η ΕΠ-λοίμωξη δεν διέφερε μεταξύ των «αιμορραγικών» ασθενών και της ομάδας ελέγχου, το Cag-A στέλεχος ήταν συχνότερο στους ασθενείς με ιστορικό γαστρορραγίας, γεγονός που οδηγεί στον υποχρεωτικό προληπτικό έλεγχο των αντι-Cag-A αντισωμάτων και την εφαρμογή θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

### Λέξεις ευρετηρίου

Αιμορραγία ανώτερου πεπτικού  
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού  
Κληρονομικές αιμορραγικές παθήσεις  
Cag-A

Υποβλήθηκε 14.11.2000  
Εγκρίθηκε 28.4.2001

Ο παθογενετικός ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) στη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα, στο έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου και στην πλειονότητα των γαστρικών ελκών, καθώς και στην εξ αυτών πρόκληση αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού, είναι σήμερα διεθνώς αναγνωρισμένος.<sup>1-4</sup> Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η εκρίζωση του ΕΠ όχι μόνο επιταχύνει την επούλωση του πεπτικού έλκους, αλλά μειώνει και τον κίν-

δυνο υποτροπής του έλκους και της αιμορραγίας, τόσο στα δωδεκαδακτυλικά, όσο και στα γαστρικά έλκη.<sup>5-7</sup> Το πρόβλημα της αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού γίνεται ιδιαίτερα δύσκολο σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική νόσο, όπως η αιμορροφιλία Α ή Β και η νόσος Willebrand, στους οποίους η γαστρορραγία αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή, αιμορραγικές επιπλοκές, με θνητότητα που φτάνει έως και 30% και ανάγκη χειρουργικής ή ενδοσκοπικής πα-

ρέμβασης για τον έλεγχο της έως και στο 20% των περιπτώσεων.<sup>8-11</sup>

Στη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, η ευρεία χρήση των H<sub>2</sub> αναστολέων των υποδοχέων της ισταμίνης και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, σε συνδυασμό με τη θεραπεία υποκατάστασης των ασθενών με κληρονομική αιμορραγική νόσο, έχει μειώσει θεαματικά τον αριθμό των θανάτων από γαστρορραγία. Παρά τη σύγχρονη προφυλακτική θεραπεία, ένα ποσοστό 10–25% των ασθενών αυτών ενδέχεται να εκδηλώσει κάποια στιγμή γαστρεντερική αιμορραγία.<sup>10,11</sup> Επιπλέον, η θεραπεία υποκατάστασης έχει τον επιπρόσθετο κίνδυνο μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.<sup>8,9,12</sup>

Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ο ρόλος της λοίμωξης από το ΕΠ και της υγιεινής των οδόντων στην αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό στους ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διαταραχή.<sup>14-19</sup>

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης διακρίνεται σε δύο ομάδες: (α) την ομάδα των ασθενών, που την αποτέλεσαν 37 ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διάθεση, οι οποίοι παρακολουθούνταν συστηματικά στο τακτικό Ιατρείο Αιμόστασης, μέσης ηλικίας 42±16 ετών (29 άνδρες και 8 γυναίκες), και (β) την ομάδα ελέγχου, στην οποία μετείχαν 26 ασθενείς χωρίς ιστορικό αιμορραγικής διαταραχής ή γαστρορραγίας, οι οποίοι προσήλθαν στο Ενδοσκοπικό Εργαστήριο για διαγνωστική γαστροσκόπηση λόγω συμπτωματολογίας από το ανώτερο πεπτικό (επιγαστραλγία, καύσος ή επιγαστρικός φόρτος, όζινες ερυγές κ.λπ.), μέσης ηλικίας 61±16 ετών (16 άνδρες και 10 γυναίκες).

Συνολικά, στην ομάδα των ασθενών συμπεριελήφθησαν 23 άνδρες ασθενείς με αιμορροφιλία Α (n=23), ένας άνδρας με αιμορροφιλία Β (n=1), 8 ασθενείς με νόσο Willebrand (5 γυναίκες και 3 άνδρες) και ένας ασθενής με έλλειψη του παράγοντα FVII.

Επιπλέον, η ομάδα των ασθενών με κληρονομική αιμορραγική διαταραχή χωρίστηκε σε δύο υποομάδες. Στην πρώτη υποομάδα συμπεριελήφθησαν 18 ασθενείς με ιστορικό γαστρορραγίας, 17 άνδρες και μία γυναίκα, και στη δεύτερη υποομάδα 19 ασθενείς χωρίς αντίστοιχο ιστορικό, 12 άνδρες και 7 γυναίκες. Από τους 18 ασθενείς με ιστορικό γαστρορραγίας, 14 άνδρες έπασχαν από αιμορροφιλία Α, 3 ασθενείς από νόσο Willebrand (2 άνδρες και μία γυναίκα) και ένας άνδρας από αιμορροφιλία Β. Στην άλλη υποομάδα ασθενών χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας, 10 άνδρες έπασχαν από αιμορροφιλία Α, 5 ασθενείς από νόσο Willebrand (4 γυναίκες και ένας άνδρας) και μία γυναίκα από έλλειψη του παράγοντα FVII.

Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε χρήση ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επιπλέον, από τους 37 «αιμορραγικούς» ασθενείς, 9 βρέθηκαν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C, ένας μόνο ήταν θετικός στον ιό HIV, ενώ κανένας ασθενής δεν είχε βρεθεί θετικός στο HBsAg. Από τους 9, οι 8 ανήκαν την υποομάδα των ασθενών με ιστορικό γαστρορραγίας.

Όλα τα άτομα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ελέγχθηκαν για ΕΠ-λοίμωξη, με ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό και στο σάλιο. Σε όλους τους ασθενείς με γαστρορραγία πραγματοποιήθηκε ενδοσκόπηση αμέσως μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίησή τους και ένα μήνα αργότερα

Ακολούθησε ενημέρωση και γραπτή αποδοχή όλων των συμμετασχόντων στη μελέτη. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου και, παράλληλα, καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη πεπτικού έλκους ή γαστρορραγίας από το ιστορικό.

## ELISA για ελικοβακτηρίδιο πυλωρού στο αίμα και στο σάλιο

Η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του ΕΠ πραγματοποιήθηκε με την ανοσοενzymική μέθοδο ELISA στον ορό και στο σάλιο<sup>20,21</sup> όλων των ασθενών. Εφαρμόστηκαν τρεις τεχνικές ελέγχου για τον ποσοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων αυτών: (α) Τα IgG αντισώματα προσδιορίστηκαν με αντιδραστήριο της Pharmacia & Upjohn, τα οποία ορίζουν ως φυσιολογικές τις τιμές <10 U/mL. (β) Τα αντι-Cag-A αντισώματα διερευνήθηκαν με αντιδραστήρια της RADIM, με αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές <10 RU/mL. (γ) Τα IgA αντισώματα ελέγχθηκαν με αντιδραστήρια της Novum Diagnostica, η οποία όρισε ως φυσιολογικές τις τιμές <20 NU/mL. Συγχρόνως, έγινε έλεγχος της αξιοπιστίας των παραπάνω μεθόδων (validation) με λήψη βιοψιών από το άνω του στομάχου κατά τη διενέργεια της ενδοσκόπησης, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, και ανίχνευση του ΕΠ με τη χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης.

## Υγιεινή των οδόντων

Επιπλέον, έγινε έλεγχος της κατάστασης των οδόντων σε όλα τα άτομα που μελετήθηκαν, με τη χρησιμοποίηση του δείκτη DMFT (Decayed, Missing, Filled Teeth index, τερηδονισμένα/αφαιρεθέντα/σφραγισμένα δόντια) από τον ίδιο οδοντίατρο.<sup>14-16</sup>

## Στατιστική ανάλυση

Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων, όσον αφορά τη λοίμωξη από το ΕΠ, το Cag-A στέλεχος του ΕΠ, την κατάσταση των οδόντων και την εκδήλωση γαστρορραγίας, εκτιμήθηκαν με την εφαρμογή της δοκιμασίας χ<sup>2</sup>.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα των «αιμορραγικών» ασθενών με γαστρορραγία και της ομάδας ελέγχου φαίνονται στον πίνακα 1. Σε 24/37 (64,8%) ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διαταραχή και σε 17/26 (65,4%) ασθενείς της ομάδας ελέγχου βρέθηκαν θετικά IgG αντισώματα έναντι του ΕΠ τον ορό (P<0,1, NS) (πίν. 2). Επιπλέον, 15/26 (58%) ασθενείς της ομάδας ελέγχου βρέθηκαν θετικοί στο ΕΠ στην παθολογοανατομική εξέταση των βιοψιών του στομάχου με τη μέθοδο αιματοξυλίνης-πωσίνης. Η ανοσοενzymική μέθοδος ELISA για την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του ΕΠ στον ορό

**Πίνακας 1.** Ενδοσκοπικά ευρήματα.

Ενδοσκόπηση	Ασθενείς με γαστρορραγία (n=18)	Ομάδα ελέγχου (n=26)
Δωδεκαδακτυλικό έλκος	3	2
Έλκος στομάχου	2	0
Γαστρίτιδα	14	16
Διαβρώσεις	6	5
Κίρσοι οισοφάγου	2	0
Οισοφαγίτιδα	0	3
Βολβίτιδα	0	2
ΒΠI στόμαχος	2	0
Φυσιολογικά	0	6

των ασθενών είχε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 100%, ενώ στο σάλιο είχε πολύ χαμηλή ειδικότητα (9%), γεγονός που καθιστά τη μέθοδο αυτή αξιόπιστη μεν για την ανίχνευση του ΕΠ στον ορό και αναξιόπιστη για την ανίχνευσή του στο σάλιο των ασθενών.

Όσον αφορά τα αντι-Cag-A αντισώματα στον ορό, αυτά βρέθηκαν θετικά σε 20/37 (54,05%) ασθενείς και σε 9/26 (34,6%) μάρτυρες (NS) (πίν. 2). Επίσης, 18/23 (78,27%) ασθενείς με αιμορροφιλία Α και 3/7 (42,85%) ασθενείς με νόσο Willebrand ήταν θετικοί στον ορό, τόσο στα IgG όσο και στα αντι-Cag-A αντισώματα έναντι του ΕΠ. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα του ΕΠ μεταξύ των «αιμορραγικών» ασθενών και των μαρτύρων, τόσο στο κλασικό, όσο και στο Cag-A στέλεχος.

Ωστόσο, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, με σκοπό να αξιολογήσουμε περαιτέρω τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές, τους χωρίσαμε σε δύο υποομάδες (με ή χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας). Τα αντι-Cag-A αντισώματα στον ορό ήταν θετικά στο 83% των ασθενών με ιστορικό γαστρορραγίας και στο 26,3% των ασθενών χωρίς αντίστοιχο ιστορικό ( $P < 0,01$ ), ενώ τα IgG αντισώματα στον ορό ήταν θετικά στο 72% και στο 58% των «αιμορραγικών» ασθενών με ή χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας, αντίστοιχα (NS) (πίν. 2). Έτσι, ενώ η συ-

νολική ομάδα των ασθενών με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όσον αφορά την ΕΠ-λοίμωξη, τόσο με το κλασικό όσο και με το Cag-A στέλεχος, η υποομάδα εκείνη των «αιμορραγικών» ασθενών με ιστορικό γαστρορραγίας είχε μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης από το ιδιαίτερα επιθετικό στέλεχος Cag-A του ΕΠ (στατιστικά ιδιαίτερα σημαντική). Μάλιστα, ο τίτλος των αντισωμάτων ήταν πολύ υψηλότερος από τα φυσιολογικά όρια (όπως αυτά έχουν οριστεί από τις παρασκευαστριες εταιρείες) και από τις αντίστοιχες τιμές των αντι-Cag-A-θετικών ασθενών χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας.

Τα IgA αντισώματα κατά του ΕΠ στο σάλιο βρέθηκαν θετικά στο σύνολο των ασθενών με ή χωρίς γαστρορραγία. Τα αντι-Cag-A βρέθηκαν όλα αρνητικά. Το γεγονός αυτό δεν αντιστοιχούσε με τα ευρήματα αναζήτησης αντισωμάτων στον ορό. Ως εκ τούτου, προς το παρόν, η αναζήτηση αντισωμάτων του ΕΠ στο σάλιο δεν φαίνεται αξιόπιστη.

Επιπλέον, η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ΕΠ στο σάλιο, καθώς και ο δείκτης DMFT, που αξιολόγησε την κατάσταση της υγιεινής των οδόντων, δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων που μελετήθηκαν.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό χρήζει ιδιαίτερης προσοχής σε ασθενείς με κληρονομική διαταραχή της αιμόστασης (όπως π.χ. η αιμορροφιλία Α ή Β και η νόσος Willebrand), λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών,<sup>8-12</sup> και, επιπλέον, αν και ο αδιαμφισβήτητος αιτιολογικός ρόλος της λοίμωξης από ΕΠ στην πρόκληση αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό έχει διεθνώς αναγνωριστεί,<sup>1-7,13</sup> αυτή είναι η πρώτη ελληνική μελέτη της σχέσης του ΕΠ με την αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διάθεση, καθώς και της μελέτης άλλων σχετικών παραγόντων.<sup>10,11</sup>

**Πίνακας 2.** Συχνότητα λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο πυλωρού (ΕΠ) και αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διαταραχή και σε μάρτυρες (ELISA IgG & αντι-Cag-A, φυσιολογικές τιμές < 10 U/mL).

ELISA ΕΠ	Μάρτυρες (n=26)		Ασθενείς (n=37)		Σύνολο
	Χωρίς γαστρορραγία (n=26)	Με γαστρορραγία (n=18)	Χωρίς γαστρορραγία (n=19)		
ΕΠ (+) IgG	17/26 (65,4%)	13/18 (72%)	11/19 (58%)	24/37 (64,8%)	
ΕΠ (+) αντι-Cag-A	9/26 (34,6%)	17/18 (83%)	5/19 (26,3%)	20/37 (54%)	
ΕΠ (-) IgG	9/26 (34,6%)	5/18 (28%)	8/19 (42%)	13/37 (35,2%)	
ΕΠ (-) αντι-Cag-A	17/26 (65,4%)	3/18 (17%)	14/19 (73,7%)	17/37 (46%)	
Σύνολο	26 (100%)	18 (48,7%)	19 (51,3%)		

Από τα δεδομένα της μελέτης προκύπτει ότι 18 από τους 37 (48,7%) ασθενείς με αιμορροφιλία A ή B και νόσο Willebrand είχαν ιστορικό αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό. Μερικοί μάλιστα ανέφεραν υποτροπιάζοντα επεισόδια, που δεν σχετιζόνταν με τη λήψη φαρμάκων, ενώ η συχνότητα του πεπτικού έλκους ήταν χαμηλή (3/18 ασθενείς ή 16,7%). Το ποσοστό 48,7% προβάλλει αυξημένο, γιατί στη μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν όλοι οι «αιμορραγικοί» ασθενείς.

Επίσης, η συχνότητα της ΕΠ-λοίμωξης, στο σύνολο των «αιμορραγικών» ασθενών, δεν διέφερε από αυτή της ομάδας ελέγχου (64,8% έναντι 65,4%,  $P < 0,1$ , NS), εύρημα συμβατό με αντίστοιχα δεδομένα από τη βιβλιογραφία.<sup>22</sup> Παρόλα αυτά, το παραπάνω αποτέλεσμα ενδεχομένως να ήταν διαφορετικό, εάν λάβουμε υπόψη μας το μικρό σχετικά δείγμα των ασθενών της ομάδας ελέγχου ( $n=26$ ), σε συνδυασμό αφενός με το γεγονός ότι η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε ασθενείς με συμπτωματολογία από το ανώτερο πεπτικό, άρα και με μεγαλύτερη πιθανότητα ΕΠ-λοίμωξης, και αφετέρου το ότι η μέση ηλικία της ομάδας ελέγχου ήταν μεγαλύτερη, άρα και η πιθανότητα της ΕΠ-λοίμωξης μεγαλύτερη, δεδομένου ότι η επίπτωση της ΕΠ-λοίμωξης αυξάνει με την ηλικία.

Όταν όμως η σύγκριση της λοίμωξης από ΕΠ έγινε μεταξύ των δύο επιμέρους υποομάδων των «αιμορραγικών» ασθενών (με ή χωρίς ιστορικό γαστρορραγίας), τότε η συχνότητα του Cag-A στελέχους του ΕΠ βρέθηκε να είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στην υποομάδα με ιστορικό γαστρορραγίας (83% έναντι 26,3%,  $P < 0,01$ ). Αξιοσημείωτο ήταν επίσης το γεγονός ότι οι τίτλοι των αντι-Cag-A αντισωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ήταν πάρα πολύ υψηλοί και σαφώς υψηλότεροι των αντίστοιχων τίτλων στους Cag-A-θετικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (πίν. 2). Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών, όσον αφορά τα IgG αντισώματα, ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων, όχι όμως στατιστικά σημαντική (72% έναντι 58%, NS, πίν. 2).

Με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα της μελέτης μας, η πιο συχνή αιτία αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό στους ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διάθεση ήταν η γαστρίτιδα και οι διαβρώσεις του στομάχου, ενώ το δωδεκαδακτυλικό έλκος ενοχοποιήθηκε στο 16,7% των περιπτώσεων, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά από τη συχνότητα εμφάνισής του στην ομάδα ελέγχου ( $P < 0,1$ ). Έτσι, παρά το γεγονός ότι η ανεύρεση των πεπτικών ελκών δεν αυξάνεται στους «αιμορραγικούς» ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $P=0,1$ ), η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό εμφανίζεται σαφώς συχνότερα ( $P < 0,001$ ). Προκύπτει συνε-

πώς ότι, ενώ το ΕΠ στο σύνολό του δεν ενοχοποιείται για τον αυξημένο κίνδυνο γαστρορραγίας στους ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές, το Cag-A στελέχος του φαίνεται να παίζει ενοχοποιητικό ρόλο στην εκδήλωση και στην υποτροπή αιμορραγίας στους ανωτέρω ασθενείς. Ως εκ τούτου, ο προληπτικός έλεγχος (screening) και η θεραπεία εκρίζωσης του Cag-A στελέχους του ΕΠ, σε όλους αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να είναι υποχρεωτικός.

Ακόμη, το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τα ενδοσκοπικά μας ευρήματα, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η εκρίζωση του Cag-A στελέχους σε όλους τους θετικούς «αιμορραγικούς» ασθενείς είναι υποχρεωτική, ανεξάρτητα από τα ενδοσκοπικά ευρήματα (ύπαρξη ή όχι πεπτικού έλκους). Επιπλέον, δεν είναι αναγκαία η γαστροσκόπηση σε όλους αυτούς τους ασθενείς, η οποία σημειωτέον εμφανίζει μεγαλύτερους κινδύνους από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, λόγω της αιμορραγικής διάθεσης. Έτσι, προτείνεται η μέτρηση των αντι-Cag-A αντισωμάτων στον ορό με τη μέθοδο ELISA, ως μη επεμβατική μέθοδος ανίχνευσης του ΕΠ στους «αιμορραγικούς» ασθενείς.

Προκειμένου να αξιολογήσουμε πιθανούς τρόπους μετάδοσης του ΕΠ στους «αιμορραγικούς» ασθενείς και με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα για στοματική μετάδοσή του,<sup>17-19</sup> προσδιορίσαμε την παρουσία των IgA και IgG αντισωμάτων κατά του ΕΠ στο σάλιο ασθενών. Συγχρόνως και με βάση αντίστοιχα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>14,15,17</sup> συσχέτισης της οδοντικής πλάκας με τη μετάδοση του ΕΠ, αναζητήσαμε την ύπαρξη σχέσης των δύο καταστάσεων. Η υγιεινή των οδόντων ελέγχθηκε με την εφαρμογή του δείκτη DMFT. Η στατιστική σύγκριση των αντισωμάτων στο σάλιο με την υγιεινή κατάσταση των οδόντων δεν αποκάλυψε διαφορά στατιστικά σημαντική σε όλες τις ομάδες σύγκρισης.

Παρόλα αυτά, με βάση το γεγονός ότι η κακή υγιεινή του στόματος, η οδονταλγία και τα τερηδοποιημένα δόντια οδηγούν σε κακή μάσηση της τροφής, κατάποση σκληρών τροφών και πρόκληση μικροδιαβρώσεων στο βλεννογόνο του στομάχου, με ενδεχόμενο επακόλουθο την πρόκληση αιμορραγίας στους ασθενείς με αιμορραγική διάθεση, η εφαρμογή πρωτοκόλλων παρακολούθησης της υγιεινής των οδόντων στους «αιμορραγικούς» ασθενείς κρίνεται επιβεβλημένη.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστούμε θερμά όλους τους ασθενείς, που με καρτερικότητα συνέλεξαν τα δείγματα σάλιου και αποδέχθηκαν να λάβουν μέρος στη μελέτη αυτή. Τις εταιρείες Radim, Novum Diagnostika, Pharmacia & Upjohn ευχαριστούμε για την προσφορά των αντιδραστηρίων της μελέτης.*

## ABSTRACT

**Upper gastrointestinal bleeding in hereditary  
hemorrhagic disorders: The role of *Helicobacter pylori***

N.P. ELEFThERiADIS,<sup>1</sup> Ch. AGGOURiDAKI,<sup>2</sup> S.P. MAKRI,<sup>1</sup> B. TSAVDARiDOU,<sup>2</sup> Z. FOKA,<sup>2</sup> P.E. MAKRI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hemostatic Unit, 1st Propedeutic Department of Internal Medicine,

<sup>2</sup>Department of Immunology, AHEPA Hospital,

Aristotle University of Thessaloniki, Medical School, Thessaloniki, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(1):58-63*

**OBJECTIVE** The aim of this study was to evaluate the role of *Helicobacter pylori* (HP) infection and the dental status in upper gastrointestinal bleeding (GB) in patients (pts) with hereditary hemorrhagic disorders (HHD). **METHOD** The study included 37 pts with HHD, mean age 42±16 years [18-17 males (M), one female (F) with and 19-12 M, 7 F without upper GB history, respectively], and 26 control pts without HHD, who came for elective gastroscopy, due to dyspeptic symptoms, mean age 61±16 years (16 M, 10 F). Endoscopy was performed in all pts with GB and in controls. ELISA was used to detect (a) IgG (Pharmacia & Upjohn, normal <10 U/mL), (b) anti-Cag-A (RADIM, normal <10 RU/mL) and (c) IgA (Novum Diagnostica, normal <20 NU/mL) serum and saliva HP-antibodies of pts and controls. The dental status was assessed using the decayed/missing/filled teeth index (DMFT) in pts and controls.  $\chi^2$  test was used for statistical analysis. **RESULTS** HP-IgG antibodies were positive in 27/34 (64.8%) pts and 17/26 (65.4%) controls ( $P < 0.1$ , NS) while 20/37 (54.05%) pts and 9/26 (34.6%) controls had serum anti-Cag-A positive (NS). However, 15/18 (83%) and 5/19 (26.3%) HHD pts with and without GB respectively, had serum anti-Cag-A positive ( $P < 0.01$ ), while serum HP-IgG was positive in 13/18 (72%) and 11/19 (58%), respectively (NS). Furthermore, saliva HP antibodies and the DMFT calculated index did not differ between the two subgroups. **CONCLUSIONS** Although no statistical significant difference was found in HP infection between HHD pts and controls, the Cag-A strain appeared more frequently in those HHD pts with upper GB. Due to the increased risk of bleeding complications, anti-Cag-A screening and therapy is recommended to all HHD pts.

**Key words:** Cag-A, Congenital hemorrhagic disorders, Gastrointestinal hemorrhage

## Βιβλιογραφία

1. RAUWS EAJ, LANGENBERG W, HOUTHOFf HJ, ZANEN HC, TYTGAT GNJ. *Cambylobacter pyloridis* associated chronic antral gastritis. *Gastroenterology* 1988, 94:33-40
2. MEGRAUD F, LAMOULITTE H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. *Dig Dis Sci* 1992, 37:769-772
3. LABENZ J, BORSCH G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994, 35:19-22
4. GOODWIN CS, MENDALL MM, NORTHFIELD TC. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997, 349:265-269
5. RAUWS EAJ, TYTGAT GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990, 335:1233-1235
6. GRAHAM DY, LEW GM, KLEIN PD, EVANS DG, EVANS DJ, SAEED ZA ET AL. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992, 116:705-708
7. VAN DER HULST RW, RAUWS EA, KOYCU B, KELLER JJ, BRUNO MJ, TIJSSEN JG ET AL. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997, 113:1082-1086
8. MITTAL R, SPERO JA, LEWIS JH, TAYLOR F, RAGNI MV, BONTEMPO FA ET AL. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985, 88:515-522
9. ZIEMSKI JM, SZCZEPANIC AB, MISIAK A, RUDOWSKI WJ. Endoscopic injection treatment of gastrointestinal bleeding in hemophiliacs. *World J Surg* 1996, 20:1166-1170
10. LUTCHER CL. Hematologic problems in gastrointestinal bleeding. In: Sugawa C, Schuman BM, Lucas CE (eds) *Gastrointestinal bleeding*. New York, Tokyo, Igaku Shoin, 1992:105-118
11. GAGNONI PJ, ALEDROT L. Gastrointestinal bleeding in hemophilia as a complication of the use of over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Hematol* 1994, 47:336-337

12. LADNER E, PECHLANER C, MAYRA A, MORTL M, PROPST A. Mallory-Weiss syndrome in a patient with hemophilia A and chronic liver disease. *It J Gastroenterol* 1995, 27:73–74
13. THE EUROPEAN *HELICOBACTER PYLORI* STUDY GROUP. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997, 41:8–13
14. HARDO PG, TUGNAIT A, HASSAN F, LUNCH DA, WEST AP, MAPSTONE NP ET AL. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut* 1995, 37:44–46
15. POSCHMANN M, BOHN B, VOIGT I, ECKELT U, REINHARD U. 10 years of dental care of hemophiliacs. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 1989, 77:40–43
16. EVANS BE, ALEDORT LM. Hemophilia and dental treatment. *J Am Dent Assoc* 1978, 96:827–834
17. LUZZA F, IMENEO M, MALETTA M, PALUCCIO G, NISTICO S, PERTICONE F ET AL. Suggestion against an oral-oral route of transmission of *Helicobacter pylori* infection. A seroepidemiological study in a rural area. *Dig Dis Sci* 1998, 43:1488–1492
18. MENDALL MA, NORTHFIELD TC. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1995, 37:1–3
19. AXON ATR. Review article. Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9:585–588
20. LUZZA F, MALETTA M, IMENEO M, MARCHEGGIANO A, IANNONI C, BIANCONI L ET AL. Salivary specific immunoglobulin G in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:1821–1824
21. LUZZA F, ODERDA G, MALETTA M, IMENEO M, MESURACA L, CHIORBOLI E ET AL. Salivary immunoglobulin G assay to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 1997, 35:3358–3360
22. BRADEN B, WENKE A, KARICH HJ, DIETRICH CF, SCHARRER I, CASPARY WF ET AL. Risk of gastrointestinal bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection in patients with hemophilia or von Willebrand's syndrome. *Helicobacter* 1998, 3:184–187

*Corresponding author:*

N.P. Eleftheriadis, 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, 3 Politechniou street, GR-553 37 Triandria, Thessaloniki, Greece  
e-mail: nikel@med.auth.gr