

Aspecte endoscopice și histopatologice ale leziunilor gastro-duodenale induse medicamentos.

Doctorand: Dr. Popescu (Pantea) Cristina Monica

Îndrumător Doctorat: Prof Dr. Bataga Simona.

Introducere: Expusă permanent agresiunilor factorilor de mediu, mucoasa gastrica, beneficiază de mecanisme fiziopatologice multiple, capabile sa îi mențină integritatea structurală, funcțională și să împiedice autodigestia. Aceste mecanisme implicate în apărarea mucoasei au fost cercetate mai bine de 200 de ani și au culminat cu descoperirea, la începutul anilor 1980, de către Robert et al, a conceptului de citoprotecție, mediat prin sinteza de prostaglandine (PG).

Leziunile mucoasei gastro-duodenale se produc atunci când agenții agresori suprasolicită o mucoasă cu mecanisme de apărare intacte (ex sindromul Zollinger Ellison) sau atunci când mecanismele de apărare mucozale devin deficitare (leziunile asociate consumului AINS, medicație antitrombotică și infecției cu *H. pylori*). Aspectul endoscopic al leziunilor poate varia de la gastrite erozive până la ulcere și hemoragii digestive superioare, cu grade diferite de severitate.

Scopul lucrării: Lucrarea de față își propune să analizeze efectele acțiunii factorilor de risc independenți precum infecția cu *H. pylori*, refluxul biliar, medicație gastrotoxică (AINS, terapia antitrombotică) asupra severității leziunilor endoscopice și a caracteristicilor histologice ale mucoasei gastrice (leziuni premaligne) în cazul pacienților cunoscuți cu multiple comorbidități precum patologii cardiovasculare, boli renale și pulmonare cronice, sau istoric de gastrectomie subtotală pentru ulcer peptic.

Un alt obiectiv al studiului a fost investigarea efectului terapiei cronice hipolipemiante asupra severității leziunilor gastroduodenale, ajustat în funcție de cei mai importanți factori etiologici și de risc pentru ulcer și complicațiile sale (consum de medicamente gastrotoxice, infecția cu *H. pylori*, comorbidități).

Scopul celei de-a treia părți a studiului a fost identificarea incidenței leziunilor premaligne și a factorilor de risc implicați în apariția acestora, precum și monitorizarea efectelor tratamentului cronic cu statine asupra leziunilor premaligne gastrice (AG, MI și displazie), modulată de existența infecției cu *H. pylori*, vârstă, sex, consum cronic de aspirină prezența refluxului biliar, fumatul și consumul de alcool.

Material și metodă: Studiile s-au desfășurat pe un lot de 1755 de pacienți care au beneficiat de endoscopie digestivă superioară în perioada 2012-2016, în cadrul clinicii Medicină Internă II. Informații legate de simptomatologie digestivă, date demografice, consum de medicamente, fumat, consum de alcool precum și patologiiile cronice preexistente, au fost obținute prin aplicarea de chestionare și consultarea registrelor medicale, în cazul tuturor pacienților care și-au dat acordul pentru includerea în studiu. Endoscopia digestivă superioară a fost efectuată tuturor pacienților incluși în studiu, cu prelevare de biopsii și prelucrare conform recomandărilor Updated Sydney Sistem. Gradul de inflamație cronică al mucoasei, activitatea, prezența infecției cu *H. pylori*, atrofia glandulară și metaplazia intestinală au fost înregistrate și clasificate conform recomandărilor sistemului Sydney actualizat. Pentru analiza statistică a datelor s-a utilizat Pachetul statistic pentru Științe Sociale (SPSS, versiunea 22, Chicago, IL). Variabilele nominale au fost descrise ca frecvențe absolute și relative (%), iar asocierea dintre acestea a fost analizată folosind Test Pearson Chi-pătrat sau test exact Fisher.

În primul studiu au fost incluși 76 pacienți cu istoric de gastrectomie subtotală pentru ulcer peptic și am analizat factorii cu rol predictor negativ implicați în apariția leziunilor endoscopice moderat/severe, la peste 15 ani de la intervenție. Aceștia au fost împărțiți într-un lot de studiu, format din 21 de pacienți cu ulcere gastrice și lotul martor format din 55 de pacienți, fără leziuni endoscopice. În a doua parte a studiului,

pacienții au fost grupați în pacienți cu leziuni premaligne (atrofie gastrică/metaplazie intestinală) reprezentând grupul de studiu (25) și pacienți fără leziuni (51), reprezentând lotul martor.

O serie consecutivă de 564 de pacienți cu patologii cronice cardio și cerebro vasculară, a fost inclusă în cel de-al doilea studiu, care a urmărit efectele terapiei cronice cu statine asupra severității leziunilor endoscopice. Subiecții incluși în studiu au fost împărțiți astfel, într-un grup de studiu (220 de pacienți cu terapie cronică cu statine) și un grup control (344 de pacienți, fără tratament cu statine). În ambele grupuri, pacienții au fost clasificați pe baza leziunilor endoscopice în: pacienți cu leziune endoscopică moderată sau severă (scor Lanza 2, 3 sau 4) și pacienți fără leziuni endoscopice (scor Lanza 0 sau 1).

În cel de-al treilea studiu, am înrolat un număr de 566 de pacienți, dintre aceștia, un lotul martor, alcătuit din pacienți fără terapie cronică cu statine cu 344 de pacienți, din care 145 (42,15% din lot) au prezentat atrofie gastrică/metaplazie intestinală. Lotul de studiu, reprezentat de pacienții cu terapie cronică hipolipemiantă (atorvastatină 20–80 mg/zi sau rosuvastatină 5–20 mg/zi, minim 6 luni) am înrolat 222 de pacienți, din care 78 (35,13% din lot) au prezentat leziuni premaligne

Rezultate: În primul studiu, care a analizat pacienții cu istoric de gastrectomie subtotală, a fost observată o repartitie omogenă a vârstei și sexului în ambele grupe de studiu. Incidența infecției cu *H. pylori* tinde să fie mai mare în grupul control decât în grupul pacienților cu ulcer (14.5% vs. 4.8%, $p = 0.43$), fără însă o asociere statistic semnificativă. Un consum de alcool pur de peste 100ml/săptămână, a fost semnificativ statistic asociat cu apariția ulcerului gastric ($p=0.008$), în timp ce fumatul ($p=0.064$), consumul de aspirină în doze de prevenție cardiovasculară (DMA; $p=0.063$) și prezența refluxului biliar ($p = 0.106$), a înregistrat o tendință spre asocierea pozitivă din punct de vedere statistic, cu creșterea riscului de leziuni endoscopice moderat/severe. S-a remarcat o incidență mare a bolilor cronice în ambele grupe de studiu, dintre acestea, boala coronariană ischemică s-a dovedit a fi un factor de risc statistic semnificativ, asociat cu o incidență mai mare de apariție a ulcerului de bont gastric ($p=0.02$; OR:3.22; CI95%1.28-8.35). La analiza univariată fumatul ($p = 0.048$, OR = 3.15, 95% CI: 1.01-9.93) și consumul de aspirină în doze de prevenție cardiovasculară ($p = 0.067$, OR = 2.63, 95% CI: 0.95-7.68) au fost asociate statistic semnificativ cu riscul de apariție a ulcerului de bont gastric. Conform rezultatelor analizelor de regresie multivariabilă, doi factori chimici de agresiune, consumul de alcool (OR= 6,68, 95% IC: 1,29-41,14) și prezența refluxului biliar (OR = 6,12, 95% IC: 1,36-38,26) au fost semnificativ asociați cu o incidență crescută de dezvoltare a ulcer la nivelul bontului gastric. Prezența bolii renale cronice a fost, de asemenea, asociată pozitiv cu ulcerul gastric, cu o tendință spre semnificație statistică ($p=0.081$). Incidența leziunilor premaligne înregistrate în studiul nostru a fost de 32,89%, vârsta peste 60 de ani ($p=0.04$; OR:1.71; 95% CI:0.24-2.08) și fumatul ($p= 0.02$; OR:2.91; 95%CI:0.91-7.37) fiind principalii factori predictorii asociați cu apariția leziunilor premaligne.

În studiul care a urmărit severitatea leziunilor endoscopice la pacienții aflați sub terapie cronică hipolipemiantă, vârsta peste 50 ani, constituie un factor predictor negativ pentru dezvoltarea leziunilor endoscopice. Atât pacienții din lotul de studiu ($p=0.04$; OR=2.13; CI95%=1.26-3.60) cât și cei din lotul martor ($p= 0.03$; OR=1.50; CI 95%=1.37-1.65) cu vârsta peste 50 ani, au avut un risc relativ statistic semnificativ mai mare de dezvoltare a leziunilor endoscopice moderate/severe. Pacienții de sex masculin, cu vârstă peste 50 de ani, aflați sub terapie cronică cu statină ($p=0.01$; OR=4.13; CI 95%=2.21-7.72) au prezentat un risc statistic semnificativ mai mare, de dezvoltare a leziunilor moderate/severe endoscopice. Pacienții fără tratament cu statine și comorbidități, cum ar fi cardiopatie ischemică ($p<0.01$; OR: 2,99; IC 95%: 1,88-4,73), diabetus melitus (DM) ($p<0.01$; OR: 2,17; 95% IC: 1,20-3,92), insuficiență cardiacă (IC) ($p<0.01$; OR: 2,13; 95% IC: 1,36-3,34), ATS ($p = 0.04$; OR: 2,30; 95% IC: 1,44-3,67), boala cronică de rinichi (BCR) ($p= 0.01$; OR: 2,25; 95% IC: 1,39-3,66), steatoză hepatică ($p= 0.01$; OR: 2,25; 95% IC: 1,39-3,66) și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ($p < 0.01$; OR: 2,37; IC 95%: 1,37- 4,10) au prezentat un risc semnificativ din punct de vedere statistic pentru dezvoltarea leziunilor endoscopice în comparație cu pacienții care au avut tratament cu statine. În toate modelele de regresie logistică multivariată studiate, statinele au avut un rol protector împotriva leziunilor gastro-duodenale ($p=0.02$; OR:0.65), în timp ce sexul feminin a fost o altă variabilă de protecție. Vârsta de peste 50 de ani, consumul de aspirină, terapia anticoagulantă, cardiopatia ischemică sau ateroscleroza,

precum și fumatul, au fost factori de risc pentru dezvoltarea leziunilor endoscopice în populația studiată. Incidența infecției cu *H. pylori* a fost mai ridicată în grupul pacienților cu leziuni endoscopice moderat/severe, fără a se constata o diferență semnificativă statistic ($p > 0.005$).

În cel de-al treilea studiu, în care s-a urmărit efectele terapiei cronice cu statine asupra leziunilor premaligne gastrice, 48,7% din pacienții din lotul studiu, respectiv 53,7% din cel martor, au prezentat leziuni premaligne (atrofie glandulară/ metaplazie intestinală). Prezența infecției cu *H. pylori* ($p = 0.45$), în probele bioptice, refluxul biliar ($p = 0.74$), consumul de alcool ($p = 0.43$) sau istoricul de ulcer ($p = 0.07$; OR: 0.59; 95% CI: 0.33–1.04) nu au fost asociate cu o creștere a riscului de apariție a leziunilor premaligne, în nici unul din grupurile de studiu. Fumatul ($p = 0.01$; OR: 2.24; 95% CI: 1.12–4.47; versus $p = 0.04$; OR: 1.72; 95% CI: 1.01–2.94) a fost asociat cu risc crescut de apariție a leziunilor premaligne, atât în lotul martor cât și în cel de studiu, în timp ce utilizare DMA ($p = 0.24$, respectiv $p = 0.35$) nu a avut nici o influență supra apariției leziunilor premaligne. În modelele de regresie multivariată analizate, terapia cronică cu statine ($p = 0.006$; OR: 0.59; 95% CI: 0.4–0.8), a avut un efect protector împotriva apariției leziunilor premaligne, în timp ce vârsta peste 50 de ani ($p < 0.01$, OR: 3.09; 95% CI: 1.84–5.21) și fumatul ($p = 0.01$; OR: 1.99; 95% CI: 1.17–3.39) au fost factori predictori importanți pentru apariția leziunilor premaligne. Infecția cu *H. pylori*, sexul, consumul de alcool, refluxul biliar sau ulcerul anterior nu au fost asociați cu creșterea riscului de apariție a gastrite atrofice/metaplaziei intestinale ($p > 0.005$).

Concluzii: Cei mai importanți factori predictori pentru apariția ulcerelor recurente la 15 ani post gastrectomie subtotală, sunt reprezentați de prezența refluxul biliar și abuzul de alcool. Infecția cu *H. pylori* sau consumul de medicamente gastrotoxice nu au fost statistic semnificativ asociați cu recurența ulcerelor. Fumatul și vârsta peste 60 de ani reprezintă factori de risc pentru apariția leziunilor premaligne în cazul pacienților cu istoric de gastrectomie subtotală pentru ulcer peptic de peste 15 ani

În cazul pacienților cu stomac normal fiziologic, vârsta peste 50 de ani, fumatul, comorbidități precum boala cardiacă ischemică, ateroscleroza sistemică, boala pulmonară cronică, boala renală cronică, diabetul zaharat precum și terapia cu aspirină în doze de prevenție cardiovasculară, constituie factorii de risc semnificativi, asociați cu apariția leziunilor endoscopice moderat/severe. Rezultatele cercetării actuale evidențiază un efect protector al terapiei cronice cu statine împotriva leziunilor gastro-duodenale moderat/severe, în special la consumatorii de aspirină sau la pacienții cu boli cardiovasculare.

În studiul nostru, tratamentul cronic cu statine pare să fie asociat cu un risc scăzut de leziuni gastrice premaligne, în timp ce vârsta peste 50 de ani și fumatul, indiferent de sex sau de doză de aspirină, rămân cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea leziunilor premaligne.