

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μη ελκωτική δυσπεψία

Δημήτρης Τζιλβές

Η λειτουργική δυσπεψία αποτελεί κλινικό σύνδρομο με ετερογενή ομάδα συμπτωμάτων, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί ο πόνος ή η δυσφορία στο επιγάστριο. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, ποσοστό 15-20% του γενικού πληθυσμού στις Δυτικές χώρες, εμφανίζει συμπτώματα δυσπεψίας στη διάρκεια ενός έτους. Αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τα συστήματα υγείας παρά το γεγονός ότι μόνο ένας στους τέσσερεις πάσχοντες αναζητά ιατρική βοήθεια. Η συμπτωματολογία συνήθως είναι χρόνια, αν και μπορεί να παρουσιάζεται διαλειπόντως, ακόμα και στις περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων.¹

Στο πλαίσιο συμφωνίας Rome III προτείνεται η αναθεώρηση του ορισμού της λειτουργικής δυσπεψίας, τόσο για την εξυπηρέτηση ερευνητικών σκοπών, αλλά και για την εφαρμογή στην κλινική πράξη. Η λειτουργική δυσπεψία χαρακτηρίζεται με ένα ή περισσότερα από τα συμπτώματα: μεταγευματικός φόρτος, πρόωρος κορεσμός, επιγαστρικό άλγος, αίσθημα καύσου στο επιγάστριο, χωρίς να υπάρχει ένδειξη οργανικής βλάβης που να δικαιολογεί τη συμπτωματολογία. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η εμφάνιση των συμπτωμάτων τους τελευταίους τρεις μήνες με την έναρξη της συμπτωματολογίας να προηγείται της διάγνωσης τουλάχιστον κατά 6 μήνες.²

Η διάκριση των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία σε υποκατηγορίες αναλόγως με το επικρατούν σύμπτωμα (μεταγευματική δυσφορία ή επιγαστρικός πόνος) δεν φαίνεται να είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν είναι

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α', Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Θεαγένειο"

σαφείς. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της λειτουργικής δυσπεψίας. Η υπόθεση του γαστρικού οξέος ή της φλεγμονής θεωρεί ότι το γαστρικό οξύ ή η φλεγμονή από το οξύ, τη χολή ή η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *Hp*) ευθύνονται για τα συμπτώματα. Η υπόθεση της κινητικής διαταραχής θεωρεί ότι διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας (γαστροπάρεση, διάταση άντρου, γαστρική δυσρυθμία) αποτελούν τον αιτιολογικό παράγοντα. Η υπόθεση της σπλαγγχικής υπερευαισθησίας θεωρεί ως καθοριστικό παράγοντα την αντίδραση σε φυσικοχημικά ερεθίσματα, όπως τη διάταση, τη σύσπαση, το οξύ και τη χολή. Τέλος, η υπόθεση της ψυχολογικής ή ψυχιατρικής διαταραχής προτείνει το άγχος, την κατάθλιψη και τη σωματοποίηση ως παράγοντες που σχετίζονται με τα συμπτώματα.³

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προσαρμοζόμενο στο περιβάλλον της γαστρικής κοιλότητας, εγκαθίσταται εντός ή υπό τη στιβάδα της γαστρικής βλέννης. Δεν διηθεί το γαστροδωδεκαδακτυλικό τοίχωμα, αλλά καθιστά αυτό ευάλωτο στη βλαπτική δράση του γαστρικού οξέος, λόγω της διαταραχής που προκαλεί στην προστατευτική στιβάδα της βλέννης αφενός και της απελευθέρωσης ενζύμων και τοξινών αφετέρου. Η ιστική βλάβη επιδεινώνεται από τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης παρατηρείται διάφορου βαθμού διαταραχή της έκκρισης γαστρικού οξέος που οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις δεν προκαλεί συμπτώματα.⁴

Ενώ η αιτιολογική σχέση του *Hp* με τα δωδεκαδακτυλικά και τα γαστρικά έλκη είναι τεκμηριωμένη, η σχέση του με τη λειτουργική δυσπεψία δεν είναι σαφής. Σε ποσοστό 20-60% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία ανευρίσκεται *Hp* (+) χρόνια γαστρίτιδα. Παρόλο που το *Hp* αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της χρόνιας φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου, φαίνεται ότι η χρόνια γαστρίτιδα δεν είναι η αιτία των συμπτωμάτων στις περιπτώσεις λειτουργικής δυσπεψίας.⁵

Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η επίδραση του *Hp* στην έκκριση οξέος σχετίζεται με τα συμπτώματα της *Hp* (+) λειτουργικής δυσπεψίας. Η *Hp* λοίμωξη προκαλεί αύξηση της γαστρίνης του ορού, τόσο των επιπέδων νηστείας, όσο και των μεταγευματικών. Επίσης προκαλεί ελάττωση των συγκεντρώσεων της σωματοστατίνης στο γαστρικό βλεννογόνο. Οι διαταραχές αυτές αποκαθίστανται μετά την εκρίζωση του *Hp*.⁶ Η επίδραση ενός νευροπεπτιδίου στο στόμαχο (gastrin-releasing neuropeptide) προκαλεί παρόμοια αντίδραση με αυτήν ενός γεύματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του σχετικού νευροπεπτιδίου παρατηρείται εξαπλάσια αύξηση της έκκρισης οξέος σε ασθενείς με πεπτικό έλκος, τετραπλάσια σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, ενώ σε ασυμπτωματικά άτομα με λοίμωξη *Hp* παρατηρείται 2,5 φορές μεγαλύτερη έκκριση σε σχέση με ασυμπτωματικούς *Hp* (-) μάρτυρες. Πιθανόν η λειτουργική δυσπεψία αποτελεί μέρος του φάσματος της *Hp* σχετιζόμενης νόσου, στο ένα άκρο της οποίας βρίσκεται ο ασυμπτωματικός φορέας *Hp* και στο άλλο η πεπτική ελκωτική νόσος.⁷

Τέλος, έχουν βρεθεί διαφορές όσον αφορά στην παρουσία μαστοκυττάρων σε άτομα *Hp* (-) με συμπτωματολογία λειτουργικής δυσπεψίας σε σύγκριση με τα *Hp* (+) άτομα.⁸

Σε διάφορες μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση του *Hp* στη γαστρική κινητικότητα, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των λείων μυϊκών ινών, είτε ως απάντηση στη φλεγμονώδη αντίδραση, είτε στην ανοσιακή αντίδραση.⁵ Μεταξύ *Hp* (+) και *Hp* (-) ασθενών με συμπτώματα λειτουργικής δυσπεψίας δεν βρέθηκαν διαφορές στο χρόνο γαστρικής κένωσης.⁹ Όσον αφορά στην επίδραση του *Hp* στη σπλαγγχική υπερευαισθησία, ελαττώνοντας την ουδό της αντίληψης της γαστρικής διάτασης, σε σχετική μελέτη δεν βρέθηκε διαφορά στην αντίληψη της προκαλούμενης από μηχανικό αίτιο, γαστρικής διάτασης μεταξύ *Hp* (+) και *Hp* (-) ομάδων ασθενών με λειτουργική δυσπεψία.¹⁰

Όσον αφορά στη συσχέτιση της εκρίζωσης του *Hp* με τη βελτίωση της συμπτωματολογίας της λειτουργικής δυσπεψίας, τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών είναι αντικρουόμενα. Σε δύο μελέτες βρέθηκε ότι η εκρίζωση του *Hp* είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την ύφεση της συμπτωματολογίας. Συγκεκριμένα, από τους 68 *Hp* (+) ασθενείς με συμπτωματολογία λειτουργικής δυσπεψίας που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των δεικτών που αφορούσαν στα συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό και στην ποιότητα ζωής στους ασθενείς, στους οποίους η εκρίζωση ήταν επιτυχής.¹¹ Επίσης, σε τυχαίοποιημένη μελέτη, στην οποία μετείχαν 800 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων στους ασθενείς μετά από επιτυχή εκρίζωση του *Hp*.¹² Σε μελέτη με 318 ασθενείς *Hp* (+) και συμπτωματολογία λειτουργικής δυσπεψίας, φάνηκε ότι η θεραπεία της *Hp* λοίμωξης σχετίζεται με σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο αντιεκκριτική αγωγή και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματολογία διάρκειας μικρότερης των 5 ετών.¹³

Σε άλλες σχετικές μελέτες δεν φάνηκε σαφής διαφορά μετά την εκρίζωση του *Hp* σε σχέση με ομάδες ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή αντιεκκριτική αγωγή. Συγκεκριμένα σε μελέτη, στην οποία μετείχαν 50 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, η εκτίμηση της συμπτωματολογίας στους 6 και 12 μήνες μετά τη χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης του *Hp* δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των ασθενών, στους οποίους η εκρίζωση ήταν επιτυχής ή όχι.¹⁴ Σε άλλη μελέτη με 157 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης ή εικονικό φάρμακο.¹⁵ Παρομοίως, σε μελέτη μεταξύ των 151 ασθενών με λειτουργική δυσπεψία δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ύφεση των συμπτωμάτων μεταξύ αυτών, στους οποίους ήταν επιτυχής η εκρίζωση του *Hp* και της ομάδας που έλαβε αντιεκκριτική αγωγή.¹⁶ Σε μελέτη με 151 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και λοίμωξη με *Hp*, που έλαβαν αγωγή εκρίζωσης

ή εικονικό φάρμακο και στη συνέχεια αναστολείς αντλίας πρωτονίων για 3 μήνες, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και στις δύο ομάδες, η διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης και εκείνης που έλαβε εικονικό φάρμακο δεν ήταν σημαντική.¹⁷ Σε παλαιότερη μελέτη, στην οποία μετείχαν 328 ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία και *Hp* λοίμωξη, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η εκρίζωση της *Hp* λοίμωξης δεν φαίνεται να σχετίζεται με ύφεση της συμπτωματολογίας.¹⁸ Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα μελέτης με 170 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης *Hp* και εικονικό φάρμακο και στους οποίους εκτιμήθηκε η ύφεση της συμπτωματολογίας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής έναν και 12 μήνες μετά τη θεραπεία.¹⁹

Τα συμπεράσματα μετα-ανάλυσης 10 μελετών δεν υποστηρίζουν τη χορήγηση αγωγής εκρίζωσης σε *Hp* (+) ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, αν και καταγράφηκε μια τάση υπέρ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης, η οποία όμως ήταν μη σημαντική.²⁰ Σε ανασκόπηση μετα-αναλύσεων φάνηκε ότι ποσοστό 11-38% ατόμων με λειτουργική δυσπεψία παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων μετά από εκρίζωση του *Hp*.²¹

Στην πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 17 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι προκύπτει μικρό, αλλά σημαντικό πλεονέκτημα στους ασθενείς με *Hp* (+) λειτουργική δυσπεψία μετά από εκρίζωση του *Hp* (αγωγή εκρίζωσης: 36% vs εικονικό φάρμακο: 30%, αναγκαίος αριθμός ατόμων για θεραπεία: 18). Επίσης, η θεραπευτική προσέγγιση αυτή πλεονεκτεί από πλευράς κόστους αποτελεσματικότητας.²²

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Ένωσης (American Gastroenterological Association, AGA) η πλέον αποτελεσματική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της *Hp* (+) λειτουργικής δυσπεψίας έγκειται στην τακτική του ελέγχου και θεραπείας της *Hp* λοίμωξης (test and treat). Όσον αφορά στα άτομα κάτω των 55 ετών χωρίς συμπτωματολογία που να θέτει την υπόνοια οργανικής βλάβης (alarm symptoms), ο έλεγχος για *Hp* συστήνεται να γίνεται με μη ενδοσκοπική μέθοδο (δοκιμασία αναπνοής, δοκιμασία αντιγόνου κοπράνων) και επί θετικού αποτελέσματος να χορηγείται αγωγή εκρίζωσης. Η σύσταση αυτή στηρίζεται στα αποτελέσματα τυχαίοποιημένων μελετών, καθώς και στο πιθανό όφελος της πρόληψης του γαστρικού καρκίνου ως αποτέλεσμα της εκρίζωσης του *Hp*. Σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών με συμπτωματολογία δυσπεψίας, συστήνεται ο ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου πεπτικού και η λήψη βιοψίας για τον έλεγχο *Hp*. Επί θετικού αποτελέσματος χορηγείται αγωγή εκρίζωσης.²³ Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας (American College of Gastroenterology, ACG).²⁴ Στο πλαίσιο συμφωνίας της Ευρωπαϊκής μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (European Helicobacter pylori Study Group) αναφέρεται ότι η στρατηγική του ελέγχου και θεραπείας *Hp* λοίμωξης εφαρμόζεται σε άτομα με συμπτωματολογία λειτουργικής

δυσπεψίας ηλικίας κάτω των 45 ετών, σημειώνοντας ότι το όριο ηλικίας που καθορίζει την επιλογή της ενδοσκόπησης ως πρώτης εξέτασης, εξαρτάται από τον επιπολασμό του γαστρικού καρκίνου. Επίσης, σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό *Ηρ* λοίμωξης (<20%) η εφαρμογή του ελέγχου *Ηρ* και θεραπείας έχει παρόμοια αποτελέσματα με την εμπειρική θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων.²⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tack J, Bisschops P, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-1255.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466.
3. Parkman H, Friedenberg F, Fisher R. Functional dyspepsia. In: T. Yamada, ed. *Textbook of Gastroenterology*, Wiley-Blackwell, 2009, pp:925-928.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
5. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997;113(6 Suppl):S67-S77.
6. Prewett EJ, Smith JT, Nwokolo CU, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* abolishes 24-hour hypergastrinaemia: a prospective study in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:283-290.
7. el-Omar E, Penman I, Dorrian CA, et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993;34:1060-1065.
8. Hall W, Buckley M, Crotty P, et al. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:363-369.
9. Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, et al. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1797.
10. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995;37:47-51.
11. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, et al. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1652-1660.
12. Malfertheiner P, Fischbach W, Layer P et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-625.
13. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-1874.
14. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, et al. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2004;5:303-308.

15. Veldhuyzen van Zanten SJ, Fedorak RN, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-1969.
16. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. *Gut* 2003;52:40-46.
17. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-2872.
18. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-1881.
19. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, et al. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-1111.
20. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361-369.
21. Laheij RJ, van Rossum LG, Verbeek AL, et al. *Helicobacter pylori* infection treatment of nonulcer dyspepsia: an analysis of meta-analyses. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:315-320.
22. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002096.
23. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-1780.
24. Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-2337.
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.