

Λειτουργική δυσπεψία και *H. pylori* λοίμωξη

Μιχαήλ Τζιβράς

Με τον όρο λειτουργική δυσπεψία (ΛΔ), εννοούμε μια ακαθόριστη νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση - χρονίως ή διαλειπόντως - δυσφορίας, ναυτίας, ερυγών, μετεωρισμού, αίσθημα πληρότητας, με ή χωρίς πόνο κατά το επιγάστριο, που ενδέχεται να σχετίζεται με τη λήψη τροφής και για την οποία δεν διαπιστώνεται οργανική αιτία στο γενόμενο κλινικό εργαστηριακό έλεγχο.¹

Η ΛΔ, είναι συχνό πρόβλημα μεταξύ των ενηλίκων υπολογίζεται δε ότι περίπου 40% του πληθυσμού εμφανίζει τη συμπτωματολογία της νόσου σε κάποια περίοδο της ζωής του. Πάντως οι υπολογισμοί ως προς τη συχνότητα της νόσου εξαρτώνται από τον πληθυσμό που μελετήθηκε, τη μέθοδο έρευνας που ακολουθήθηκε, τη διάρκεια παρακολούθησης, καθώς επίσης και τα κριτήρια που θεσπίστηκαν από τους ερευνητές για τον ορισμό της ΛΔ.

Από πολλές εργασίες προκύπτει ότι τα συμπτώματα δεν είναι οξέα, έχουν διάρκεια τουλάχιστον 3 εβδομάδες, ενώ το 70% των πασχόντων εξακολουθεί να έχει συμπτώματα και 5 χρόνια ακόμη μετά την έναρξή των.²

Βάσει του προέχοντος συμπτώματος έγινε προσπάθεια οι ασθενείς με ΛΔ, να καταταγούν σε ομάδες αφ' ενός για καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση και αφ' ετέρου για μελέτη των ενεχομένων παθογενετικών μηχανισμών. Οι ομάδες αυτές είναι οι εξής:

Λειτουργική δυσπεψία που:

- I) ομοιάζει με έλκος "ulcer like"
- II) ομοιάζει με ΓΟΠ "reflux like"
- III) ομοιάζει με δυσκινησία "dysmotility like" και
- IV) δεν ομοιάζει με καμιά από τις παραπάνω και ομιλούμε για μη ειδική δυσπεψία "non specific dyspepsia".

Στην κλινική πράξη η κατάσταση αυτή δεν φάνηκε χρήσιμη, λόγω της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων και της συχνής συνύπαρξης ευερέθιστου εντέρου στους ασθενείς με ΛΔ.^{3,4}

Παθοφυσιολογία της Λειτουργικής Δυσπεψίας⁵

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Θεωρείται από τους πλείστους ερευνητές ότι η νόσος αποτελεί μέρος μιας λειτουργικής διαταραχής του πεπτικού σωλήνα και του σφιγκτήρα του Oddi. Διαιτητικοί παράγοντες (κάπνισμα, αλκοόλ) φαίνεται ότι δεν ασκούν κάποια επίδραση συζητείται μόνο η επίδραση του καφέ.⁶

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι σε ποσοστό 20-60% παρατηρούνται διαταραχές κινητικότητας του στομάχου, όπως καθυστέρηση στη "στερεά φάση" της γαστρικής κένωσης, καθώς επίσης και παθολογική αντροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα μετά το γεύμα στο 50% των πάσχόντων.

Η υπερέκκριση οξέος φαίνεται ότι δεν συμμετέχει στη δημιουργία ΛΔ, ενώ η έκκριση οξέος τόσο σε ηρεμία, όσο και μετά διέγερση δεν είναι αυξημένη. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ΛΔ, εμφανίζουν αυξημένη σπλαχνική ευαισθησία και αντιδρούν εντονότερα από τους υγιείς, ακόμη και σε φυσιολογικά ερεθίσματα (Heightened visceral nociception). Οι πάσχοντες αναφέρουν πόνο μετά ενδογαστρική έγχυση O, I, N HCl ή και φυσιολογικού ορού. Οι ερευνητές πιθανολογούν κάποια "υπερευαισθησία" στο φυσιολογικά εκκρινόμενο οξύ, καθ' όσον η χορήγηση πενταγαστρίνης προκαλεί πόνο ο οποίος δεν βελτιώνεται μετά τη χορήγηση αντιεκκριτικών. Τέλος, η διόγκωση ενδογαστρικών μπαλονιών προκαλεί στους πάσχοντες μεγαλύτερης έντασης πόνο, σε σχέση με μάρτυρες (Intraluminal ballon inflation) ακόμη και με μικρότερη ποσότητα αέρος.

Η αυξημένη αυτή σπλαχνική ευαισθησία ίσως οφείλεται σε ανώμαλη επεξεργασία των αισθητικών ερεθισμάτων στο Κ.Ν.Σ.

Οι πάσχοντες από ΛΔ, καίτοι εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα stress και κατάθλιψη, η συμμετοχή των στην εμφάνιση της νόσου συζητείται. Φαίνεται όμως ότι το stress συμβάλλει στη δημιουργία του πόνου, αφού μεταβάλλει την κινητικότητα μέσω αυτόνομης υπεραντιδραστικότητας ή μειώνοντας τον ουδό του σπλαχνικού πόνου.^{7,8}

Τέλος, από πολλές μελέτες προκύπτει ότι πάσχοντες από ΛΔ, παρουσιάζουν ορμονικές μεταβολές, όπως ελάττωση των επιπέδων της μοτιλίνης, ως και μικρή αύξηση σε ηρεμία των επιπέδων της γαστρίνης.

Συζητείται επίσης και ο ρόλος της χολοκυστοκίνης, της προλακτίνης, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και των ενδογενών οπιοειδών με δράση στο Κ.Ν.Σ. Ενδιαφέρουσα θεωρείται επίσης η ευαισθησία του Κ.Ν.Σ. στην 5-υδροξυτρυπταμίνη μετά από χορήγηση Buspirone που βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ΛΔ.

Η λοίμωξη από *HP* και η εξ αυτής προκαλούμενες μεταβολές, τόσο στην έκκριση γαστρίνης, όσο και στην κινητικότητα του στομάχου, καθώς επίσης και η μεγάλη συχνότητα ανεύρεσης του *HP* σε πάσχοντες, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οδήγησαν πολλούς ερευνητές να μελετήσουν τη συμβολή του *HP* στη ΛΔ.

Διαταραχές κινητικότητας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΛΔ· σε πάσχοντες όμως από ΛΔ, και *HP*-λοίμωξη, η θεραπεία εκρίζωσης δεν βελτίωσε τις διαταραχές αυτές (Peitz και συν. 1996).¹¹ Επίσης και άλλοι ερευνητές, όπως Martzιο και συν. 1996,¹² Chang και συν. 1996¹³ δεν διεπίστωσαν ότι η παρουσία του *HP* στους ασθενείς με ΛΔ, επιδρά στη γαστρική κένωση στερεού ή υγρού γεύματος, ούτε επίσης επηρεάζει την κένωση της χοληδόχου κύστης. Τέλος, οι Gilja και συν. 1996¹⁴ που μελέτησαν τις μεταβολές των όγκων του άντρου δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ δυσπεπτικών και υγιών μαρτύρων· όμως οι όγκοι του άντρου σε νηστεία ήταν μικρότεροι σε *HP*(+) ασθενείς, από ότι σε *HP*(-) πάσχοντες.

Οι El Omar και συν. 1995¹⁵ μελέτησαν ασθενείς με ΛΔ, και *HP* λοίμωξη και διεπίστωσαν αυξημένη έκκριση οξέος μετά χορήγηση GRP σε σχέση με *HP*(+) ή *HP*(-) υγιείς μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από τους Gibbons και συν. 1997¹⁶· επίσης οι Parente και συν. 1997¹⁷ κατέδειξαν ότι η παρουσία *HP* GagA(+) δεν ασκεί καμιά απολύτως επίδραση στην έκκριση γαστρίνης, στη γαστρική κένωση και στη βαρύτητα των ενοχλημάτων των ασθενών. Αλλά και οι Holtman και συν. 1996¹⁸ που μελέτησαν ασθενείς με ΛΔ, βρήκαν ότι έχουν χαμηλότερο δωδεκαδακτυλικό μηχανικό αισθητικό ουδό από συμβατούς μάρτυρες, αλλά οι ουδοί ήταν όμως παρόμοιοι μεταξύ *HP*(+) και *HP*(-) δυσπεπτικών ασθενών. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η εργασία των Testoni και συν. 1996¹⁹ που μελέτησαν 100 δυσπεπτικούς ασθενείς και παρατήρησαν απουσία της φάσης III του MMC και σχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό της *HP* λοίμωξης. Το εύρημα αυτό έρχεται σε ευθεία αντίθεση με τα αποτελέσματα της εργασίας των Onist και συν. 1994 που δεν βρήκαν διαφορές στη φάση III των MMC μεταξύ δυσπεπτικών *HP*(+) και *HP*(-) ασθενών και μαρτύρων. Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν όμως ότι η φάση I του MMC ήταν

βραχύτερη σε δυσπεπτικούς απ' ό,τι σε μάρτυρες, ανεξάρτητα από την παρουσία των *HP* παρ' όλα αυτά όμως η εκρίζωση του *HP* ομαλοποίησε τις μεταβολές της φάσης I. Και ενώ από τις παραπάνω μελέτες που ερευνούν τους παθογενετικούς μηχανισμούς που καταγράφονται στους πάσχοντες από ΛΔ με *HP* λοίμωξη δεν προέκυψαν πειστικές ενδείξεις συμμετοχής του μικροοργανισμού στη νόσο, ίσως κλινικές μελέτες που εστιάζονται στα πιθανά οφέλη μετά επιτυχή εκρίζωση θα έδιναν μια πιο ξεκάθαρη απάντηση στο ερώτημα της συμμετοχής του *HP* στην παθογένεση της νόσου.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες με αυτό τον προσανατολισμό δυστυχώς δεν ξεκαθάρισαν το θέμα, λόγω προβλημάτων στο σχεδιασμό και στην αξιολόγηση των δεδομένων. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν οι Veldhuyzen και συν. 1996,²⁰ ενώ ο Talley 1994²¹ ανασκοπώντας 16 συνολικά εργασίες που αξιολογούσαν τη θετική ή μη επίδραση της θεραπείας εκρίζωσης σε ασθενείς με ΛΔ *HP*(+) βρήκε "βραχυπροθέσμως" αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αναλυτικότερα, 50% των εργασιών είχαν ευεργετικά αποτελέσματα, ενώ στο υπόλοιπο 50% ουδεμία θετική επίδραση αναφερόταν, τουλάχιστον για τους 2 πρώτους μήνες παρακολούθησης των πασχόντων μετά το πέρας της αγωγής.

Οι Elta και συν. 1995²² δεν βρήκαν διαφορές ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΛΔ *HP*(+) ή *HP*(-) μετά από χορήγηση της ίδιας θεραπείας εκρίζωσης αλλά και οι Greenberg και συν. 1996²³ σε μια διπλή τυφλή μελέτη σε 33 δυσπεπτικούς *HP*(+) βρήκαν ότι η θεραπεία εκρίζωσης δεν βελτίωσε τα συμπτώματα των πασχόντων.

Τέλος οι Laheij και συν. 1996²⁴ ανασκοπώντας 10 μελέτες εκρίζωσης των *HP* σε δυσπεπτικούς ασθενείς, αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων στο 73% των ασθενών που επετεύχθη εκρίζωση, αλλά και στο 45% των ασθενών που εξακολούθησαν να είναι *HP*(+).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν όμως τα αποτελέσματα των μελετών των Mc Carthy και συν. 1995²⁵ και Gilrarry και συν. 1997,²⁶ όπου υποστηρίζουν ότι η θεραπεία εκρίζωσης σε ασθενείς με ΛΔ, μπορεί να έχει μακροπρόθεσμα καλά αποτελέσματα. Αναλυτικότερα, οι McCarthy και συν. 1995 υποστηρίζουν ότι *HP*(+) ασθενείς είχαν λιγότερα ενοχλήματα ένα χρόνο μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν επετεύχθη εκρίζωση· σημειωτέον ότι στους 2 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας δεν διεπίστωσε διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν οι Sheu και συν. 1996,²⁷ ως και οι Lazzaroni και συν.²⁸ Οι Gilrarry και συν. 1997 αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας εκρίζωσης εξαρτώνται από το είδος της ΛΔ. Ασθενείς με συμπτωματολογία "ulcer like" είχαν σημαντική βελτίωση μετά τη θεραπεία εκρίζωσης στους 2, 6 και 12 μήνες. Αντίθετα, ασθενείς με ΛΔ "reflux like" και "motility" παρουσίασαν βελτίωση στους 6 μήνες.

Φαίνεται λοιπόν ότι η θεραπεία εκρίζωσης μάλλον δεν ωφελεί στην αντιμετώπιση της ΛΔ, και δεν συνιστάται τουλάχιστον από το NIH. Στο πλαίσιο συμφωνίας των Ευρωπαίων ειδικών στο Maastricht 1996, η τεκμηρίωση της σχέσης *HP* και ΛΔ, θεωρήθηκε ασθενής και συνιστάται η θεραπεία εκρίζωσης - αφού αποκλεισθούν κάθε είδους αίτια οργανικής δυσπεψίας - δεν προτείνεται όμως ως δεδομένη.

Το θέμα είναι ανοικτό: χρήζει περαιτέρω ερεύνης και απαιτούνται περισσότερες και προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες για να καθοριστεί με ασφάλεια αν οι μολυσμένοι με το μικρόβιο ασθενείς θα ωφελούνται, έστω και μακροπρόθεσμα, από τη θεραπεία εκρίζωσης του *HP*.²⁹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, et al. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for management. *Gastroenterol Int* 1991;4:145-60.
2. Grean GP, Holden RJ, Knill JRP, et al. A database on dyspepsia. *Gut* 1994;35:191-202.
3. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
4. Haug TT, Wilhelmsen I, Ursin H, Berstand A. What are the real problems for patients with functional dyspepsia? *Scand J Gastroenterol* 1995;30:97-100.
5. Αρχιμανδρίτης Α. Νεώτερα δεδομένα στην παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας, 1998 (υπό έκδοση).
6. Archimandritis A, Sipsas N, Tryphonos M, Tsiirantonaki M, Tijvras M. Significance of various factors in patients with functional dyspepsia and peptic ulcer disease in Greece; a comparative prospective study. *Ann Med Intern* 1995;146:299-303.
7. Haug TT, Svebak S, Hausken T, et al. Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychomat Med* 1994;56:181-86.
8. Μιχόπουλος Σ. Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μη ελκωτική δυσπεψία. Πρακτικά 17ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Ηράκλειο 1997;340-43.
9. Talley NJ. Functional dyspepsia and *H. pylori*: a controversial link. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Dordrecht: Academic Publishers 1994;437-48.
10. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):38-47.
11. Peitz U, Blaudszun S, Aygen S, et al. Non significant change of delayed gastric emptying in functionally dyspeptic (FD) patients after cure *H. pylori* (*HP*). *Gastroenterology* 1996;110:A733.

12. Marzio L, Falcucci M, Ciccaglione AF, et al. Relationship between gastric and gallbladder emptying and refilling in normal subjects and patients with *H. pylori* positive and -negative idiopathic dyspepsia and correlation with symptoms. *Dig Dis Sci* 1996;41:26-31.
13. Chang CS, Chen GH, Kao CH, et al. The effect of *H. pylori* infection, on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with non ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:474-79.
14. Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, et al. Three-dimensional ultrasonography of the gastric antrum in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:847-55.
15. El-Omar E, Penman I, Ardill JES, et al. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;36:534-38.
16. Gibbons AH, Legon S, Walker MM, et al. The effect of gastric releasing factor and somatostatin messenger RNAs in humans infected with *H. pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:1940-47.
17. Parente F, Imbesi V, Maconi G, et al. Bacterial CagA status is unrelated to gastric functional indexes or to the type either severity of symptoms in patients with *H. pylori* positive non-ulcer dyspepsia (NUD). *Gut* 1997;40(Suppl 1):A7.
18. Holtmann G, Talley NJ, Geobell H. Association between *H. pylori*, duodenal mechanosensory thresholds, and small intestinal motility in chronic unexplained dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996;41:1285-96.
19. Testoni PA, Babnolo F, Bologna P, et al. Higher prevalence of *H. pylori* infection in dyspeptic patients who do not have gastric phase III of the migrating motor complex. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1063-8.
20. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Clearly C, Talley NJ, et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendation for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660-73.
21. Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *H. pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-83.
22. Elta GH, Scheiman JM, Barrnet JL, et al. Long-term follow-up of *H. pylori* treatment in non-ulcer dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1089-93.
23. Greenberg PD, Cello JP. Prospective double-blind treatment of *H. pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:A123.
24. Laheij RJF, Jansen JBMJ, Van de Klisdon KEH, et al. Review article: symptom improvement through eradication of *H. pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:843-50.
25. Mc Carthy C, Patchett S, Collins RM, et al. Long-term prospective study of *H. pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40:114-9.
26. Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, et al. Eradication of *H. pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
27. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, et al. Long-term outcome of triple therapy in *H. pylori*-

related non-ulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;41:441-7.

28. Lazzaroni M, Bargiggia S, Sangaletti O, et al. Eradication of *H. pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996;41:1589-94.
29. Labenz J, Rokkas T. *Helicobacter pylori* and dyspepsia. Current opinion in *Gastroenterol* 1997;13:48-51.