

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και οισοφάγος

Θεόδωρος Ροκκάς

Η σχέση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) και της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ) βρίσκεται στο επίκεντρο της ερευνητικής δραστηριότητας τα τελευταία χρόνια. Τα ερωτήματα είναι πολλά και στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, θα γίνει προσπάθεια απάντησης στα ακόλουθα κύρια ερωτήματα.

## **Ενέχεται το *H. pylori* στην αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠΝ;**

Η ΓΟΠΝ είναι αποτέλεσμα έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο γαστρικό υγρό λόγω ανεπάρκειας του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, καθυστερημένης γαστρικής κένωσης ή/και ανεπαρκούς οισοφαγικής κάθαρσης. Το pH, η σύνθεση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου και η ιστική αντίσταση του οισοφαγικού βλεννογόνου καθορίζουν τη βαρύτητα της ΓΟΠΝ. Οι πρώτες αναφορές για τη συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και γαστρικής κένωσης έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>1-6</sup> Νεότερες καλά τεκμηριωμένες μελέτες έδειξαν ότι ο ρυθμός γαστρικής κένωσης δεν επηρεάζεται από την παρουσία του *H. pylori*.<sup>7,8</sup> Πρόσφατα ερευνήθηκε και ο ρόλος της φλεγμονής της καρδιάς του στομάχου από *H. pylori* (καρδίτιδα) στην παθογένεια της ΓΟΠΝ αφού η καρδιά θεωρείται σαν η κατ' εξοχήν αισθητική περιοχή του στομάχου που ρυθμίζει τη λειτουργία του ΚΟΣ. Στον τομέα αυτό δύο πρόσφα-

τες μελέτες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΓΟΠΝ σε ασθενείς με *H. pylori* καρδίτιδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>9,10</sup> Ένας άλλος πιθανός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός για τη ΓΟΠΝ εμπλέκει την αυξημένη γαστρική έκκριση σε έδαφος *H. pylori* λοίμωξης. Είναι γνωστό ότι στην *H. pylori* λοίμωξη αυξάνεται η βασική και μεταγευματική απελευθέρωση γαστρίνης και η ευαισθησία των τοιχωματικών κυττάρων (parietal cells) στη γαστρίνη με αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση ΗCl.<sup>11-14</sup> Επιπρόσθετα η εκρίζωση του *H. pylori* ελαττώνει σημαντικά τη βασική και τη μετά διέγερση με πενταγαστρίνη και με το πεπτικό που απελευθερώνει τη γαστρίνη (GRP), γαστρική έκκριση.<sup>15</sup> Αν και τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η εκρίζωσή του *H. pylori* θα μείωνε τις πιθανότητες ΓΟΠΝ, στην πραγματικότητα κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει καθώς η γαστρική οξύτητα σε μερικές περιπτώσεις όχι μόνο δεν μειώνεται μετά την εκρίζωση του *H. pylori*, αλλά απεναντίας μπορεί και να αυξάνεται.<sup>16,17</sup> Η προκαλούμενη από το *H. pylori* χρόνια ενεργός γαστρίτιδα και γαστρική ατροφία<sup>18</sup> καθώς και η παραγωγή εξουδετερωτικών του οξέος ουσιών, κυρίως NH<sub>3</sub> και άλλων αμινών<sup>19</sup> φαίνεται ότι κατέχουν κεντρικό ρόλο στην προσπάθεια ερμηνείας των προαναφερθέντων παθοφυσιολογικών δεδομένων. Πολλές από τις παραπάνω αναφερθείσες υποθέσεις είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες, απαιτείται όμως περαιτέρω διερεύνηση καθώς η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με παλινδρομική νόσο δεν διαφέρει από ομάδες ελέγχου.<sup>20</sup> Επιπρόσθετα πιθανολογείται ότι η *H. pylori* λοίμωξη ασκεί κάποιο προστατευτικό ρόλο στην πρόκληση οισοφαγίτιδας όταν προκαλεί μέτρια έως σοβαρή γαστρίτιδα.<sup>21</sup> Η προκαλούμενη από τη γαστρίτιδα ελάττωση της γαστρικής έκκρισης οξέος αποτελεί μια ελκυστική πιθανή εξήγηση για τον προστατευτικό ρόλο του *H. pylori* στην εμφάνιση οισοφαγίτιδας.

### **Ποιός ο ρόλος της *H. pylori* λοίμωξης στη θεραπεία των ασθενών με ΓΟΠΝ;**

Δύο κλινικές μελέτες<sup>22,23</sup> έδειξαν ότι η *H. pylori* λοίμωξη δεν είχε επίδραση στα ποσοστά επούλωσης της παλινδρομικής οισοφαγίτιδας μετά 4 εβδομάδες πρωινής χορήγησης ομεπραζόλης σε δοσολογία 20 ή 40 mg. Σε άλλη μελέτη<sup>23</sup>, κατά τη διάρκεια 12μηνιαίας θεραπείας συντήρησης με ομεπραζόλη, τα ποσοστά υποτροπής της οισοφαγίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους *H. pylori*(+) ασθενείς, σε σύγκριση με την ομάδα των *H. pylori*(-) ασθενών.

### **Πρέπει οι ασθενείς με ΓΟΠΝ που βρίσκονται σε αντιεκκριτική θεραπεία συντήρησης να υποβληθούν σε θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*;**

Μελέτες έδειξαν ότι η μακροχρόνια χορήγηση PPIs μεταβάλλει την ενδογαστρική κατανομή του *H. pylori* με ελάττωση στο άντρο και αύξηση στο

σώμα και θόλο<sup>24</sup> του στομάχου. Ο Kuipers και συν. στη μελέτη τους<sup>25</sup> έδειξαν ότι η θεραπεία συντηρήσεως με ομεπραζόλη προκαλεί σημαντική αύξηση της γαστρίτιδας και ατροφίας του σώματος του στομάχου. Το συμπέρασμα ήταν ότι οι ασθενείς σε αντιεκκριτική θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να λάβουν και θεραπεία εκρίζωσης αν είναι *H. pylori*(+) καθόσον η ατροφική γαστρίτιδα ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Άλλες όμως πρόσφατες μελέτες<sup>26</sup> κατέληξαν σε εντελώς αντίθετα αποτελέσματα. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές δεν κρίνεται σκόπιμη η εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που βρίσκονται σε θεραπεία συντήρησης, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπ' όψη και ο πιθανολογούμενος προστατευτικός ρόλος της *H. pylori* λοίμωξης στην εμφάνιση υποτροπών της οισοφαγίτιδας.<sup>23</sup>

### **Προδιαθέτει η εκρίζωση του *H. pylori* σε ανάπτυξη ΓΟΠΝ;**

Μια πρόσφατη μελέτη με τριετή παρακολούθηση ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος έδειξε ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιτυχή εκρίζωση *H. pylori* ανέπτυξε σε σημαντικότερο ποσοστό οισοφαγίτιδα, σε σχέση με ασθενείς όπου η θεραπεία εκρίζωσης απέτυχε.<sup>27</sup> Σε άλλη πρόσφατη προοπτική μελέτη<sup>28</sup> με τυχαιοποίηση σχετικά με το αν θα λάβουν ή όχι οι ασθενείς αντιεκκριτική θεραπεία, μετά επιτυχή εκρίζωση του μικροβίου και προοπτική ετήσια παρακολούθηση για το ενδεχόμενο ανάπτυξης οισοφαγικής νόσου, έδειξε ότι οι ασθενείς που δεν έλαβαν αντιεκκριτική θεραπεία ανέπτυξαν σε σημαντικότερο βαθμό οισοφαγική νόσο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αντιεκκριτική θεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής βρίσκονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα άλλων μελετών<sup>27</sup> που αναφέρονται στην ανάπτυξη οισοφαγικής νόσου μετά την εκρίζωση του μικροβίου. Η αποκατάσταση της προκαλούμενης από το *H. pylori* χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας και γαστρικής ατροφίας<sup>18</sup> μετά την εκρίζωση του μικροβίου και η έλλειψη παραγωγής εξουδετερωτικών του οξέος ουσιών από το μικρόβιο, κυρίως NH<sub>3</sub> και άλλων αμινών<sup>19</sup>, φαίνεται να αποτελούν τις πλέον πειστικές ερμηνείες για την ανάπτυξη οισοφαγικής νόσου σαν επακόλουθο της εκρίζωσης.

Συμπερασματικά όλα τα προαναφερθέντα τονίζουν την ανάγκη υπέρ-ξεως περισσότερων προοπτικών μελετών που θα εξετάσουν περαιτέρω το σύνθετο και δύσκολο θέμα των αλληλεπιδράσεων της *H. pylori* λοίμωξης και ΓΟΠΝ με την ελπίδα εξαγωγής πειστικών απαντήσεων στα τεθέντα ερωτήματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prakash C, et al. Gastric emptying of solids in patients with *Campylobacter pylori* gastritis. Am J Gastroenterol 1987; 82:935.
2. Corinaldesi R, et al. Effect of chronic administration of asapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with nonulcer gastroparesis. Gut 1987; 28:300-5.
3. Barnett JL, et al. *Campylobacter pylori* is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci 1989; 34:1677-80.
4. Tucci A, et al. *H. pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992; 103:768-74.
5. Stangellini V, et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. Gut 1992; 33:246-51.
6. Pieramico O, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Gastrointestinal motility in patients with non ulcer dyspepsia: A role for *H. pylori* infection? Am J Gastroenterol 1993; 88:364-8.
7. Minocha A, et al. Alteration in upper gastrointestinal motility in *H. pylori*-positive nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1994; 89:1797-800.
8. Chang Chi-Sen, et al. The effect of *H. pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1996; 91:474-9.
9. Spechler SJ, et al. Inflammation of the gastric cardia and *H. pylori* infections are not risk factors of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. DDW Abstract-796, 1997, p. 3177.
10. Goldblum JR, et al. Carditis and intestinal metaplasia: It's all *H. pylori*. DDW A-797, 1997, p. 3182.
11. Levi S, et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcer: The gastrin link. Lancet 1989; i:1167-8.
12. Mullin GE, Kallo AN. Does *H. pylori* infection affect gastric acid secretion? Gastroenterology 1990; 98:A92.
13. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patient with duodenal ulcer: effect of eradication of *H. pylori*. Gut 1993; 34:888-92.
14. Konturek JW, et al. Eradication of *H. pylori* restores the inhibitory effect of cholecystokinin on postprandial gastrin release in duodenal ulcer patients. Gut 1995; 37:482-7.
15. Harris AW, et al. Eradication of *H. pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin. Gut 1996; 38:663-7.
16. Verdu EF, et al. Effect of *H. pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. Gut 1995; 36:539-43.
17. Labenz J, et al. *H. pylori* augments the pH increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996; 110:725-732.

18. Borody TJ, et al. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *H. pylori*. Am J Gastroenterology 1993; 88:1266-8.
19. Trinh LT, et al. A comparison of gastric juice NH<sub>3</sub> analysis by enzymatic Kit (K) and electrode (E) in normal and *H. pylori* infected subjects. Am J Gastroenterology 1994; 89:A21.
20. Csendes A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. Dis Esophagus 1997; 10:38-42.
21. Mihara M, et al. Low prevalence of *H. pylori* infection in patients with reflux esophagitis. Gut 1996; 39(suppl 2):A94.
22. Bate CM, et al. Omeprazole 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis. Gut 1995; 36:492-8.
23. Hallerback B, et al. Omeprazole or Ranitidine in long term treatment of reflux esophagitis. Gastroenterology 1994; 107:1305-11.
24. Logan RPH, et al. Changes in the intragastric distribution of *H. pylori* during treatment with omeprazole. Gut 1995; 36:12-6.
25. Kuipers EJ, et al. Increase of *H. pylori* associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long term safety. Am J Gastroenterol 1995; 90(9):1401-6.
26. Lundell L, et al. Gastritis development and acid suppression therapy. Revisited results of a randomised clinical study with long-term follow up. Gastroenterology 1997; 112:A28.
27. Labenz J, et al. Curing *H. pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112:1442-7
28. Rokkas T, Ladas SD, Liatsos C, Panagou E, Karameris A, Raptis S. Effectiveness of acid suppression in preventing gastroesophageal reflux disease (GERD) after successful treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 1999; 116(Suppl):A294.