

---

# Χρόνια κόπωση και λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Γεώργιος Ναούμ<sup>1</sup> και συνεργάτες

## Εισαγωγή

Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) έχει συσχετισθεί με αρκετές εξωγαστρικές εκδηλώσεις όπως αγγειακά νοσήματα (περιλαμβανομένης της αθηροσκλήρυνσης, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, του φαινομένου Raynaud καθώς και των κεφαλαλγιών), αυτοάνοσα νοσήματα (σύνδρομο Sjogren, πορφύρα Henoch-Schonlein, αυτοάνοση θυρεοειδίτις, νόσος Parkinson, **πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια**), δερματικές νόσους (χρόνια ιδιοπαθής ουρτικήαρία, γυροειδής αλωπεκία), σιδηροπενική αναιμία, καθυστέρηση της εμμηναρχής, εξωγαστρικό λέμφωμα τύπου MALT, διαβήτη, ανορεξία των ηλικιωμένων, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και το σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου νεογνών.<sup>1-5</sup>

**Προηγούμενες προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί σε μελέτες κεφαλαλγίας λόγω του σαφούς αγγειακού παθογενετικού μηχανισμού.** Στις μεγαλύτερες ως τώρα μελέτες ο επιπολασμός της κεφαλαλγίας στη μία μελέτη και κλασικής ημικρανίας στην άλλη ήταν μεγαλύτερος σε **μολυσμένους ασθενείς**.<sup>6,7</sup> Στις ίδιες μελέτες, η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με σημαντική ελάττωση σε αριθμό των επεισοδίων κεφαλαλγίας στη μια μελέτη<sup>6</sup> και στην άλλη μελέτη των επεισοδίων της κλασικής ημικρανίας.<sup>7</sup> Παρόλα αυτά στην πρώτη μελέτη η παρουσία άλλων συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό δεν φάνηκε να είναι σημαντικά διαφορετική στους μολυσμένους ασθενείς.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ειδικός Παθολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, Μαρούσι

Ο μηχανισμός παθογένεσης των διαταραχών αυτών είναι εν πολλοίς αδιευκρίνιστος ενώ πιθανολογείται ο ρόλος της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού στο *H. pylori*, οι διαφορές στα στελέχη του *H. pylori*, των γενετικών παραγόντων του ξενιστή καθώς και των αγγειοδραστικών ουσιών όπως οι κυτταροκίνες και οι προσταγλανδίνες.<sup>3</sup>

Η δυσπεψία είναι ένα από τα πιο συχνά ενοχλήματα του γαστρεντερικού. Η δυσπεψία έχει ένα επιπολασμό γύρω στο 30% στο γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη. Δυστυχώς μόνο ένα 25% των ασθενών με δυσπεψία καταφεύγει στον ιατρό για τα συμπτώματά του.<sup>8</sup> Προσφάτως μία νέα ταξινόμηση των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών θέσπισε ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας τα κριτήρια Rome III (2006).<sup>9</sup> Τα κριτήρια Rome III περιλαμβάνουν στον ορισμό της λειτουργικής δυσπεψίας τη μεταγευματική δυσφορία και/ή πρώιμο κορεσμό κατά τη λήψη τροφής και/ή επιγαστρικό άλγος. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να υπάρχουν τους τρεις τελευταίους μήνες και να έχουν χρονολογικά έναρξη τουλάχιστον ένα εξάμηνο προ της διαγνώσεως. Επίσης πρέπει να απουσιάζει άλλη οργανική νόσος που να εξηγεί αυτά τα συμπτώματα. Η παθοφυσιολογία της λειτουργικής δυσπεψίας είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων όπως η υπερευαισθησία των σπλάχνων στα οξέα, τα λίπη και τη διατάση, τη νευρο-ορμονική δυσλειτουργία, τη δυσκινητικότητα, τη λοίμωξη με *H. pylori* ή άλλο παράγοντα, τη δυσλειτουργία σε επίπεδο αυτονόμου ή κεντρικού νευρικού συστήματος, τη γενετική προδιάθεση και τη ψυχοκοινωνική νοσηρότητα και το στρες. Σε μια μεγάλη ολλανδική μελέτη με 360 ασθενείς εδείχθη πως η παρουσία συμπτωμάτων για περισσότερους από τρεις μήνες καθώς και το σχετικό ψυχολογικό στρες ήταν χαρακτηριστικά υψηλών επιπέδων δυσπεψίας.<sup>8</sup> Η παρουσία *H. pylori* όμως δεν παρουσίαζε συσχέτιση ούτε με τη δυσπεψία ούτε με το λειτουργικό status του ασθενούς. **Άλλοι ερευνητές σκέφθηκαν πως πιθανώς κάποιος μοριακός παθογόνος παράγοντας σε κάποια στελέχη του *H. pylori* να οδηγεί σε συμπτώματα όπως η δυσπεψία.** Σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ<sup>10</sup> η παρουσία λοιμογόνων παραγόντων όπως ο παράγοντας *cagA* φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία συμπτωμάτων όπως η δυσπεψία.<sup>10</sup> Στην ίδια μελέτη η παρουσία μη ελκώδους δυσπεψίας συσχετιζόταν επίσης με διαταραχές σωματοποίησης και την παρουσία κατάθλιψης.<sup>10</sup> Το γεγονός πως η λειτουργική δυσπεψία συσχετίζεται με συγκεκριμένη ψυχοπαθολογία καθώς και με άλλα πολλαπλά σωματικά ενοχλήματα (υποκειμενικά) φαίνεται να πιστοποιείται και σε άλλες ερευνητικές προσπάθειες.<sup>11,12</sup>

## Αναδρομική μελέτη συσχέτισης λειτουργικής δυσπεψίας με χρόνια κόπωση

### Μεθοδολογία

Επειδή η σχέση λειτουργικής δυσπεψίας με την παρουσία *H. pylori* και άλλων σωματικών ενοχλημάτων δεν έχει επαρκώς αξιολογηθεί, η κλινική μας πραγματοποίη-

ησε προσεκτική αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε αξιολόγηση των φακέλων των **κατάλληλων ασθενών** της κλινικής μας, εξωτερικών και νοσηλευμένων ομοίως. Σε αυτή μελετήθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία σε **τυχαίο** δείγμα από 54 ασθενείς που προσήλθαν στην κλινική για αξιολόγηση, με πλειάδα «υπόπτων» γαστρικών και εξωγαστρικών συμπτωμάτων πιθανώς αλληλοσχετιζόμενων μεταξύ τους (από προηγούμενη δική μας κλινική παρατήρηση). Το δείγμα περιελάμβανε σε σημαντικά υψηλότερο αριθμό γυναίκες (n=49, μέση ηλικία 46±13 έτη) σε σχέση με άνδρες (n=5, μέση ηλικία 46±10 έτη). Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για λειτουργική δυσπεψία. Σε όλους τους ασθενείς ακολουθείτο μία στοχευμένη προσέγγιση, η οποία άρχιζε με πλήρη φυσική εξέταση, και ακολουθούσε ένας γενικός εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε τις παρακάτω εξετάσεις: Γενική αίματος, ΤΚΕ, ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη, αμυλάση, θυρεοειδικός ή άλλος ορμονολογικός έλεγχος εάν αυτό κρινόταν απαραίτητο, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), γενική ούρων, μελέτη κοπράνων για παρουσία αίμης, λευκών αιμοσφαιρίων, καλλιέργεια και παρασιτολογική, απλή ακτινογραφία κοιλίας, υπερηχογραφική δοκιμασία (U/S) άνω και κάτω κοιλίας, και τέλος ενδοσκόπηση του ανωτέρου και εάν απαραίτητο και του κατώτερου πεπτικού από εξειδικευμένο γαστρεντερολογικό ιατρείο. Όλοι οι παραμετρικοί στατιστικοί έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS 10.0 (SPSS Inc., 2002, USA).

### **Αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης**

Ο επιπολασμός των κυριότερων σωματικών συμπτωμάτων που ανακαλύφθηκαν στην ομάδα των ασθενών φαίνεται στον Πίνακα 1. Αυτά περιελάμβαναν συμπτώματα όπως ζάλη, οπισθοστερνικό συσφικτικό αίσθημα, μετεωρισμό κοιλίας και σε πολύ υψηλό ποσοστό αδυναμία και καταβολή. Κατά την ενδοσκόπηση οι 31/54 (57,4%) ασθενείς είχαν θετικό έλεγχο για παρουσία *H. pylori*, και 23/54 (42,6%) ήταν αρνητικοί. Με ειδική στατιστική τεχνική (multiple correspondence analysis), ως κύριος άξονας συμπτωματολογίας που εξηγούσε το 9% της ολικής μεταβλητότητας, ανευρέθη η παρουσία ναυτίας, αδυναμίας, καταβολής και κοπώσεως.

### **Συμπεράσματα αναδρομικής μελέτης**

Η μελέτη μας προβληματίσε με την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας χρόνιας κοπώσεως και συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό. Επίσης οδήγησε τη σκέψη μας προς την ανάγκη περαιτέρω διερευνήσεως της συσχέτισεως μεταξύ της λειτουργικής δυσπεψίας με τη χρόνια κόπωση, χρησιμοποιώντας τα νεώτερα κριτήρια (Rome III για την δυσπεψία και ειδικά κριτήρια από το Κέντρο Ελέγχου των νόσων – CDC των ΗΠΑ για τη χρόνια κόπωση<sup>13</sup>).

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης. Παρουσιάζεται ο επιπολασμός των σωματικών συμπτωμάτων των ασθενών με δυσπεψία κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Συχνότητα</b>
Ζάλη	83%
Κεφαλαλγίες	81%
Αίσθημα κοπώσεως	80%
Καταβολή δυνάμεων	79%
Αίσθημα παλμών	76%
Προβλήματα στον αυχένα	55%
Συσφιγκτικό αίσθημα στη σφαγή	48%
Ραχιαλγίες	48%
Δυσμηνόρροια	28%

Χαρακτηριστική ήταν η δική μας κλινική εμπειρία της βελτίωσης τόσο των γαστρικών όσο και των εξωγαστρικών συμπτωμάτων στους ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία εκρίζωσης για *H. pylori* ή αντιόξινη θεραπεία, ανεξάρτητα της παρουσίας ή όχι *H. pylori*. Έτσι αποφασίσαμε να αξιολογήσουμε συστηματικά σε μία προοπτική μελέτη την παρουσία συσχέτισεως μεταξύ ασθενών με συμπτώματα χρόνιας κοπώσεως και παρουσίας γαστρίτιδας και λοίμωξης με *H. pylori*.

### **Προοπτική μελέτη συσχέτισης χρόνιας κοπώσεως με γαστρίτιδα από *H. pylori***

#### **Μεθοδολογία προοπτικής μελέτης**

Η μελέτη αξιολόγησε προοπτικά την παρουσία *H. pylori* λοίμωξεως σε 124 ασθενείς με κριτήρια χρόνιας κοπώσεως. Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του CDC για τη χρόνια κόπωση που περιλαμβάνουν τη μείωση της φυσιολογικής σωματικής και πνευματικής δραστηριότητας διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών και 4 ή περισσότερα από τα κατωτέρω κριτήρια που εμμένουν ή υποτροπιάζουν κατά τη διάρκεια 6 συνεχών μηνών της νόσου, χωρίς να προηγούνται της κοπώσεως: α) διαταραχή συγκέντρωσης ή βραχυχρονίου μνήμης, β) φαρυγγαλγία, επώδυνη λεμφαδενοπάθεια, μυαλγίες, γ) πολυαρθραλγία χωρίς οίδημα ή ερυθρότητα, δ) κεφαλαλγία νέου τύπου ή σοβαρότητας, ε) μη ανακουφιστικός ύπνος και στ) κακουχία διάρκειας >24ώρου μετά άσκηση.<sup>13</sup> Όλοι οι παραμετρικοί στατιστικοί έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS 10.0 (SPSS Inc., 2002, USA).

## Αποτελέσματα προοπτικής μελέτης

Μελετήθηκαν 124 ασθενείς με μέση ηλικία  $48,3 \pm 12,8$  έτη. Οι γυναίκες πάλι αποτελούσαν την πλειοψηφία του εξετασθέντος πληθυσμού (71%). Τα ενδοσκοπικά ευρήματα των ασθενών απεικονίζονται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς σε εξαιρετικά σημαντικό ποσοστό εμφάνιζαν είτε οισοφαγίτιδα (60,7%), είτε γαστρίτιδα (91%), είτε παρουσία *H. pylori* με χρήση βιοψίας (71,4%). Δεν ανευρέθηκε συσχέτιση του φύλου με την παρουσία οισοφαγίτιδας ή *H. pylori* λοίμωξης, ενώ υπήρξε μια στατιστική τάση ως προς την ανεύρεση γαστρίτιδας ( $p=0,08$ , chi-square, Fisher's exact test). Εκρίζωση του *H. pylori* με κλασικό τριπλό αντιμικροβιακό σχήμα αμοξικιλίνης, κλαριθρομυκίνης και αναστολέα αντλίας πρωτονίων οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της χρόνιας κοπώσεως σε 92% των ασθενών.

**Πίνακας 2.** Ενδοσκοπικά ευρήματα 124 ασθενών με χρόνια κόπωση κατά CDC.

Ενδοσκοπικά	Ναι (%)	Όχι (%)
Οισοφαγίτιδα	60,7	39,3
	Grade I: 42,9%	Grade II: 50%
		Grade III: 7,1%
Γαστρίτιδα	Isaacson I: 76,4%	Isaacson II: 20%
		Isaacson III: 3,6%
<i>H. pylori</i> με βιοψία	Grade I: 21%	Grade II: 48%
		Grade III: 31%

## Τελικά συμπεράσματα

Η θεραπευτική προσέγγιση της λειτουργικής δυσπεψίας περιλαμβάνει σχήματα διαιτητικής τροποποίησης, εκρίζωση του *H. pylori*, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, προκινητικούς παράγοντες, αντικαταθλιπτικά και ψυχολογικές θεραπείες.<sup>12</sup> Δυστυχώς η μοντέρνα ιατρική δεν έχει επαρκώς ακόμη καθορίσει τα κριτήρια διάγνωσης και προσέγγισης των ασθενών αυτών οι οποίοι φαίνεται πως και σε μεγάλο ποσοστό υποφέρουν από χρόνια κόπωση και συνοδό παρουσία λοίμωξης με *H. pylori*. Η ερευνητική μας ομάδα προχωρώντας ένα περαιτέρω βήμα από τη δυσπεψία πέρασε στη χρόνια κόπωση και αντίστροφα ανέδειξε τη σχέση της χρόνιας κοπώσεως με τη γαστρίτιδα από *H. pylori*. Επίσης ανέδειξε και τα πιθανά θεραπευτικά αποτελέσματα της εκρίζωσης του *H. pylori* σε ασθενείς με χρόνια κόπωση.

Οι ασθενείς με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές είναι παρεξηγημένοι από μεγάλο ποσοστό της επιστημονικής ιατρικής κοινότητας. Μια προσεκτική εξισορροπημένη προσέγγιση είναι απαραίτητη για αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από μία πραγματική ψυχοσωματική οντότητα. Η προσέγγιση θα πρέπει να συνδυάζει δεδομένα από τον έλεγχο βιοϊατρικών παραγόντων, δεδομένα από διερευνητικό έλεγχο

που αφορά όργανα στόχους αλλά και δεδομένα που προκύπτουν από μια σοβαρή και προσεκτική διανοητική και διαπροσωπική προσέγγιση του ασθενή από τον ιατρό. Όπως είχε τονίσει από τον 17<sup>ο</sup> αιώνα ήδη ο William Harvey, “*Εάν το στομάχι επηρεαστεί, ο εγκέφαλος υποφέρει, και ακολουθεί η ανικανότης και η μελαγχολία...*”. Άρα οι παρατηρήσεις μας δεν είναι καινούργιες και ήδη από πολύ παλιά οι ιατροί είχαν αναγνωρίσει αυτήν τη σχέση μεταξύ νευρολογικής-ψυχολογικής ευεξίας και υγείας με την υγεία του στομάχου. Νεώτεροι ερευνητές καθορίζουν αυτήν την ισορροπία μεταξύ δραστηριοτήτων του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού συστήματος ως καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού. Χαρακτηριστικό είναι το μοντέλο στο οποίο ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν άμεση επίδραση σε αυτή την ισορροπία εγκεφάλου-γαστρεντερικού, παρεμβαίνοντας σε ουσιώδεις λειτουργίες όπως η κινητικότητα/εκκριτική δραστηριότητα του γαστρεντερικού συστήματος, η υπερευαισθησία των σπλάχνων και η αλληλεπίδραση του εντέρου με το ανοσοιακό σύστημα. Η επίδραση των γενετικών παραγόντων και των αλλαγών του περιβάλλοντος σε αυτό το σύστημα χρήζει περαιτέρω διερευνήσεως. Καθηγητές όπως ο Michael D. Gershon από τις ΗΠΑ, έχουν αφιερώσει όλη τους την ερευνητική δραστηριότητα στις νευρολογικές δραστηριότητες του γαστρεντερικού συστήματος, το οποίο ονομάζουν ως δεύτερο εγκέφαλο.

Προσεκτικά οργανωμένες τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για την περαιτέρω κατανόηση αυτών των συσχετίσεων σε επίπεδο τόσο παρουσίας *H. pylori* και άλλων μικροοργανισμών στο γαστρεντερικό όσο και σε επίπεδο χρόνιας κοπώσεως, λειτουργικής δυσπεψίας και άλλων λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού. Ήδη στο διεθνή επιστημονικό χώρο έχουν αρχίσει να φαίνονται παρόμοιες προσπάθειες.<sup>14-16</sup> Μόνο τότε κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις θα μπορούν να σχεδιασθούν με τελικό όφελος τους ίδιους, τους παρεξηγημένους από πολλούς, ασθενείς.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους συνεργάτες και συντελεστές των μελετών κους Τσιόδρα, Ζαφείρη, Μπατά, Κυριακού, Σταυρέα, Αμανατίδου, Δριμάλα, Στεργίου, Καραγιάννη και Ροκκά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Koster E, De Bruyne I, Langlet P, Deltenre M. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Belg 2000;63:388-392.
2. Marko P. *Helicobacter pylori* and headache. [Article in German] Schweiz Rundsch Med Prax 1999;88:1261-1262.
3. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, et al. *Helicobacter pylori* infection and vascular diseases. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30(Suppl 3):S307-309.

4. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999;44:229-236.
5. Gasbarrini A, Franceschi F, Cammarota G, Pola P, Gasbarrini G. Vascular and immunological disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:115-118.
6. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Primary headache and *Helicobacter pylori*. *Int J of Angiol* 1998;7:310-312.
7. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765-770.
8. Quartero AO, Post MW, Numans ME, de Melker RA, de Wit NJ. What makes the dyspeptic patient feel ill? A cross sectional survey of functional health status, *Helicobacter pylori* infection, and psychological distress in dyspeptic patients in general practice. *Gut* 1999;45:15-19.
9. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
10. Nelson DB, Murdoch M, Sandozi IK, Dalmaso AP, Crabtree JE, Ho SB. Dyspepsia is associated with CagA-positive *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3412-3417.
11. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-1111.
12. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007;369:946-955.
13. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Study group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959.
14. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2008;26:243-247.
15. Miner PB Jr, Rodriguez-Stanley S, Proskin HM, Kianifard F, Botolli I. Tegaserod in patients with mechanical sensitivity and overlapping symptoms of functional heartburn and functional dyspepsia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2159-2172.
16. Hillila MT, Hamalainen J, Heikkinen ME, Farkilla MA. Gastrointestinal complaints among subjects with depressive symptoms in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:648-654.