

# ΝΟΣΟΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

## Παθοφυσιολογική προσέγγιση

**Αθανάσιος Αρχιμανδρίτης**

Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) είναι σχετικά συχνή, εμφανιζόμενη με συμπτωματολογία σε καθημερινή βάση στο 4-7% του γενικού πληθυσμού. Με τον όρο ΓΟΠ στην κλινική πράξη, εννοούμε την «ανώμαλη» παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο με αποτέλεσμα την πρόκληση διαφόρων συμπτωμάτων, τα οποία δεν είναι ειδικά.

Το χαρακτηριστικό και διαγνωστικό σύμπτωμα είναι το αίσθημα οπισθοστερνικού καύσου, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αναγωγές, επιγαστραλγία, δυσπεψία, όξινες ερυγές και θωρακικό πόνο «μη καρδιακής αιτιολογίας». Η διάγνωση τεκμηριώνεται από τα ενδοσκοπικά ευρήματα διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, χωρίς να υπάρχει μία καθολικά αποδεκτή ενδοσκοπική «σταδιοποίηση» της οισοφαγίτιδας.

Τα **τυπικά κλινικά συμπτώματα** της ΓΟΠ είναι το αίσθημα του οπισθοστερνικού καύσου και οι όξινες αναγωγές, όπως αναφέρθηκε, που χαρακτηρίζουν τη μεγάλη πλειοψηφία των αρρώστων. Οπωσδήποτε, όμως, και άλλα συμπτώματα λ.χ. δυσκαταποσία ή αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό σύστημα (2-6% των αιμορραγιών του ανώτερου πεπτικού συστήματος οφείλονται σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα) μπορούν να παρατηρηθούν και παραπέμπουν σε σοβαρότερη μορφή ΓΟΠ και στις επιπλοκές της. Οδυνοφαγία σπάνια παρατηρείται.

Ασύνηθες, αλλά άκρως ενδεικτικό σύμπτωμα είναι η υπερέκκριση σιέλου (waterbrash), η οποία αποδίδεται σε αντανακλαστική υπερέκκριση των σιελογόνων αδένων λόγω της παρουσίας οξέος στον οισοφάγο.

Τονίζεται, ότι η βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας και η οισοφαγίτιδα δεν βαίνουν παράλληλα. Πιο συγκεκριμένα τα κλινικά συμπτώματα της ΓΟΠ μπορεί:

1. Να μη συνοδεύονται από βλεννογονική αλλοίωση. Αναφέρεται, ότι σε ποσοστά από 40% έως και > 60% των αρρώστων με τυπική ΓΟΠ δεν διαπιστώνεται η παρουσία οισοφαγικών διαβρώσεων. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από «endoscopy negative reflux disease, NERD».
2. Να συνοδεύονται από άλλοτε άλλου βαθμού βλεννογονικές αλλοιώσεις (οισοφαγίτιδα, στενώσεις, οισοφάγος Barrett's).
3. Να εμφανίζονται από άλλα γειτονικά στον οισοφάγο όργανα, όπως από τον λάρυγγα, τους πνεύμονες και την καρδιά.

Ο παραπάνω ορισμός είναι, καταρχήν, ικανοποιητικός αλλά έχουν προταθεί και άλλοι. Έτσι, περισσότερο περιεκτικός φαίνεται ότι είναι ο παρακάτω: «Ο όρος νόσος που οφείλεται σε ΓΟΠ (gastro-oesophageal reflux disease), καλύπτει όλα τα άτομα που εκτίθενται στον κίνδυνο των φυσικών επιπλοκών από την ΓΟΠ ή εμφανίζουν συμπτώματα που δυσκολεύουν την ποιότητα ζωής (quality of life) και σχετίζονται με την παλινδρόμηση, παρόλο που η καλοήθης φύση των συμπτωμάτων τους έχει εξηγηθεί».

Σοβαρές αλλά όχι συχνές επιπλοκές θεωρούνται ο οισοφάγος Barrett's και το βρογχικό άσθμα.

## Διαγνωστικές μέθοδοι

Σε τυπικές περιπτώσεις η ενδοσκόπηση είναι απαραίτητη μόνο για τη διάγνωση του οισοφάγου Barrett's. Τούτο, διότι η ενδοσκόπηση είναι αρνητική σε μεγάλο ποσοστό αρρώστων με ΓΟΠ και γενικά τα ευρήματά της δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα του οπισθοστερνικού καύσου.

Η **24ωρη ρΗμετρία**. Εκτελείται μόνο σε περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης από τη στηθάγχη. Ισχυρίζονται και εφαρμόζεται στην πράξη, ότι και σε τέτοιες περιπτώσεις αμφιβολιών, η θεραπευτική ανταπόκριση σε πλήρη δόση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων επιλύει το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Ορισμένοι ισχυρίζονται επίσης ότι η 24ωρη ρΗμετρία ίσως έχει θέση και στην πιστοποίηση της ΓΟΠ σε ασθενείς χωρίς βλεννογονικές αλλοιώσεις και εμμένουσα συμπτωματολογία, παρά τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. Πάντως, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι δεν υπάρχει gold standard όσον αφορά τη διάγνωση της ΓΟΠ, πολύ περισσότερο μάλιστα, μετά την παρατήρηση ότι η 24ωρη ρΗμετρία έχει μικρή ευαισθησία στη διάγνωση της NERD.

Ειδικά για την NERD θα πρέπει να σημειωθεί, ότι σε αυτήν συμπεριλαμβάνονται:

- α) ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠ αλλά φυσιολογική 24ωρη ρΗμετρία (υπερευαισθησία του οισοφάγου σε φυσιολογική παλινδρόμηση),
- β) ασθενείς με παθολογική 24ωρη ρΗμετρία χωρίς βλεννογονικές βλάβες και
- γ) ασθενείς με οπισθοστερνικό καύσο που δεν συνοδεύεται από όξινη γαστρική παλινδρόμηση.

Οι τελευταίοι αυτοί υποφέρουν, ενδεχομένως, από «λειτουργικό καύσο», ίσως στα πλαίσια του ευερέθιστου πεπτικού σωλήνα.

Η παλινδρόμηση του οξέος στον οισοφάγο είναι αναμφισβήτητα ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί τόσο στα συμπτώματα όσο και τις βλάβες του κατώτερου οισοφάγου στην πλειοψηφία των αρρώστων με ΓΟΠ. Παρόλα αυτά, το γεγονός της πτωχής συσχέτισης μεταξύ των επεισοδίων όξινης παλινδρόμησης και της κλινικής συμπτωματολογίας, ο υψηλός επιπολασμός της NERD και το γεγονός ότι ένα ποσοστό των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με PPIs οδήγησε στην ανάπτυξη μεθόδων με σκοπό την λεπτομερέστερη ανάλυση του παλινδρομού υλικού τόσο από άποψη ποσότητας, ποιότητας (υγρό ή αέρα) και σύνθεσης.

Σήμερα με την μέτρηση της **ενδοαυλικής ηλεκτρικής αντίστασης** (Intraluminal Electrical Impedance) υπάρχει η δυνατότητα να μελετηθεί η κίνηση υγρού ή αέρα εντός του οισοφαγικού αυλού, ενώ με το Bilitec, μια σπεκτροφωτομετρική μέθοδο, μπορεί να ανιχνευθεί η ύπαρξη χολερυθρίνης στο παλινδρομούν υγρό. Μετρήσεις τέτοιου τύπου βοηθούν στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΓΟΠ, αλλά προς το παρόν φαίνεται ότι έχουν περιορισμένη κλινική σημασία.

Συμπερασματικά υποστηρίζεται ότι ο συνδυασμός ρΗμετρίας με τη μέτρηση της ηλεκτρικής αντιστάσεως του παλινδρομού γαστρικού περιεχομένου ίσως θα αποτελέσει στο μέλλον τη μέθοδο εκλογής για την διαγνωστική προσπέλαση της ΓΟΠ.

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

### Αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες

Εκτός από τη δυσλειτουργία (χάλαση) του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα, το γαστρικό υγρό και διάφορους τοπικούς παράγοντες, στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται ακόμη οι διαιτητικές συνήθειες, η λήψη διαφόρων φαρμάκων και γενικότερα, οι συνθήκες διαβίωσης. Εξάλλου, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει κάποια γενετική προδιάθεση (αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό, αυξημένη επίπτωση στα μονοζωγενή δίδυμα). Ακόμη υπάρχει σχέση με την παχυσαρκία, τα οιστρογόνα και πιθανόν με την ηλικία, λόγω της αυξημένης επίπτωσης σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Άλλοι υποστηρίζουν, ότι η αυξημένη συχνότητά της παλινδρόμησης σχετίζεται με την ελάττωση

της συχνότητας του πεπτικού έλκους, ενώ υπάρχουν και υποστηρικτές της άποψης, ότι ΓΟΠ μπορεί να προκληθεί και ως επακόλουθο της θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

### **Ο ρόλος του γαστρικού υγρού**

Βλάβη του οισοφάγου ως επακόλουθο της ΓΟΠ παρατηρείται εφόσον το γαστρικό υγρό είναι καυστικό για τον βλεννογόνο του οισοφάγου. Το HCL οξύ, η πεψίνη, τα χολικά και ενδεχομένως παγκρεατικά ένζυμα μπορούν να ασκήσουν βλαπτική επίδραση. Στην πράξη, η συντριπτική πλειοψηφία των βλαβών προκαλείται από το HCL οξύ και την πεψίνη και πολύ λιγότερο από τα άλλα, πράγμα που τεκμηριώνεται και από τη δραματική θεραπευτική ανταπόκριση του συνόλου σχεδόν των αρρώστων αυτών μετά από χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και ειδικότερα omeprazole. Τονίζεται, ότι ο βαθμός οξύτητας του γαστρικού pH αποτελεί σπουδαίο παράγοντα πρόκλησης οισοφαγικής βλάβης.

Αναλυτικότερα, για την ΓΟΠ πρέπει να αναφερθούν τα ακόλουθα. Περιοδικά επεισόδια ΓΟΠ, που εκδηλώνονται με οπισθοστερνικό καύσο και αναγωγές μπορούν να εμφανισθούν στον καθένα. Σε καθημερινή όμως βάση η συμπτωματολογία αυτή εμφανίζεται στο 7% του πληθυσμού περίπου.

### **Ο υποτονικός κατώτερος οισοφαγικός σφικτήρας**

Ο κατώτερος οισοφαγικός σφικτήρας ή καρδιοοισοφαγικός σφικτήρας(ΚΟΣ) βρίσκεται μεταξύ στομάχου και οισοφάγου και αποτελεί το βασικό φραγμό μεταξύ του όξινου γαστρικού περιεχομένου και του σχετικά αλκαλικού οισοφαγικού αυλού. Βασική αιτία λοιπόν της ΓΟΠ θεωρείται ο «υποτονικός» κατώτερος οισοφαγικός σφικτήρας. Ο σφικτήρας αυτός δεν είναι απλά μια λειτουργική έννοια, αλλά αποτελεί ανατομικό μόρφωμα που εμφανίζεται ως ένας παχύς δακτύλιος (ring of maximal thickness) μήκους περίπου 31 mm, ο οποίος κατευθύνεται λοξά προς τα άνω, από το έλασσον προς το μείζον τόξο του στομάχου.

Το μόρφωμα αυτό (σφικτήρας), αντιστοιχεί στη ζώνη υψηλής πίεσης, όπως αυτή καθορίζεται μανομετρικά. Φυσιολογικά, ο κατώτερος οισοφαγικός σφικτήρας (ΚΟΣ) είναι ένα τμήμα του κατώτερου άκρου του οισοφάγου μήκους 3-4 cm, αποτέλεσμα της τονικής σύσπασης των λείων μυϊκών ινών. Η φυσιολογική πίεσή του σε ηρεμία κυμαίνεται από 10-30 mm Hg, είναι δε υψηλή στη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου και χαμηλή μετά τα γεύματα. Η πίεση αυτή θεωρείται κυρίως μυογενής, αλλά επηρεάζεται (μειώνεται) και από την ατροπίνη πράγμα που υποδηλώνει νευρογενή επίδραση, καθώς και από άλλους παράγοντες ορμονικούς και διατροφικούς.

Πράγματι, ο σφικτήρας νευρώνεται από παράλληλες ομάδες διεγερτικών και ανασταλτικών νευρώνων του παρασυμπαθητικού και παραμένει κλειστός λόγω του ενδογενούς μυϊκού τόνου, που τροποποιείται από τη δράση των παραπάνω νευρώνων. Η διάνοιξη επιτυγχάνεται με τη διέγερση των ανασταλτικών νευρώνων. Η ακετυλοχολίνη είναι ο νευροδιαβιβαστής των διεγερτικών, ενώ το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal polypeptide- VIP) και το νιτρικό οξείδιο (nitric oxide) των ανασταλτικών νευρώνων.

Υποστηρίζεται ακόμη, ότι στη δημιουργία του φραγμού αυτού μεταξύ στομάχου και οισοφάγου συμμετέχουν και τα σκέλη του διαφράγματος (δεξιό σκέλος του διαφράγματος), διαμέσου ενός ανοίγματος (hiatus) του οποίου περνά ο οισοφάγος από την θωρακική στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Έτσι, το διάφραγμα περιβάλλει τον σφικτήρα και δρα ως «εξωτερικός κατώτερος οισοφαγικός σφικτήρας».

Σημειώνεται, ότι η πίεση του ΚΟΣ επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες τροφικούς, ορμονικούς και από ουσίες με νευροδιαβιβαστική δράση (πίνακας 2).

**Πίνακας 2. Ορισμένοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα (Από Johnson LF, McNally PR, 1996 με τροποποιήσεις).**

Παράγοντες	Αύξηση πίεσης	Ελάττωση πίεσης
Τροφές	Πρωτεΐνες	Λίπος, σοκολάτα, οινόπνευμα, «αιθέρια έλαια» (peppermint)
Ορμόνες και πεπτίδια	Γαστρίνη, μοτιλίνη, ουσία P, προσταγλανδίνη F <sub>2a</sub>	Χολεκυστοκινίνη, σεκρετίνη, γλυκαγόνη, προγεστερόνη, VIP
Φαρμακευτικές ουσίες	α- αδρενεργικοί αγωνιστές, β- αδρενεργικοί ανταγωνιστές, χολινεργικοί αγωνιστές, metoclopramide, cisapride, domperidone	α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, β-αδρενεργικοί αγωνιστές, χολινεργικοί ανταγωνιστές, ανταγωνιστές των ιόντων του ασβεστίου (calcium channel antagonists), theophylline, diazepam, meperidine, morphine, dopamine.

Χάλαση του σφικτήρος προκαλείται από τα λιπαρά γεύματα, το κάπνισμα, τα περιέχοντα ξανθίνη ροφήματα και αναψυκτικά (καφές, τσάι και cola) καθώς και από την νικοτίνη, τους β- αδρενεργικούς αγωνιστές, την ντοπαμίνη, την χολοκυστοκινίνη, τα νιτρώδη, τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου κá.

Σύσπαση του σφικτήρος προκαλείται από α- αδρενεργικούς αγωνιστές, γαστρίνη, προσταγλανδίνη F<sub>2a</sub>, αγωνιστές των μουσκαρινικών M<sub>2</sub> υποδοχέων κá.

Χαμηλή σε ηρεμία - γύρω στο 0 mm Hg - πίεση του ΚΟΣ, παρατηρείται στο 25% περίπου των επεισοδίων παλινδρόμησης σε ασθενείς με ΓΟΠ.

Περισσότερο συχνή στους αρρώστους είναι η αποκαλούμενη **παροδική χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα** (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation - TLESR) με την πίεσή του να πέφτει σε επίπεδα περί το 0. Τέτοιου είδους διαταραχή καταγράφεται στα 2/3 περίπου των επεισοδίων παλινδρόμησης και θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας της ΓΟΠ.

Ειδικότερα, κατά την διάρκεια του πρωτογενούς περισταλτισμού του οισοφάγου κατά την κατάποση, παρατηρείται φυσιολογικά πτώση της πίεσης του ΚΟΣ που διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα (3-10 sec περίπου) και διευκολύνει την είσοδο της τροφής στο στόμαχο. Αυτό δεν περιλαμβάνεται στον όρο «παροδική χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα» όπως τον εννοούμε στην παθολογία της ΓΟΠ.

Με τον όρο **παροδική χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα** εννοούμε την παροδική πτώση της πίεσης, χωρίς να προηγείται ο φυσιολογικός περισταλτισμός, η οποία πτώση διαρκεί μέχρι και 60 sec και ενοχοποιείται για την ΓΟΠ στα άτομα που εμφανίζουν φυσιολογική πίεση του ΚΟΣ σε ηρεμία, αλλά ακόμη και για επεισόδια ΓΟΠ σε φυσιολογικά άτομα.



Πρέπει να τονισθεί ότι οι παροδικές αυτές χαλάσεις πυροδοτούνται από τη γαστρική διάταση, είναι ανεξάρτητες φαρυγγικών συσπάσεων, δεν συνοδεύονται από περισταλτισμό του οισοφάγου, διαρκούν περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα (έως και 60) και πάντα συνοδεύονται από χάλαση του διαφράγματος. Φαίνεται ότι οφείλονται σε αντανακλαστικό του πνευμονογαστρικού και πυροδοτούνται από τασεούποδοχείς στον εγγύς στόμαχο, ενώ η συχνότητά τους ρυθμίζεται από τον πυρήνα του πνευμονογαστρικού και το εγκεφαλικό στέλεχος. Αν και θεωρούνται ο κύριος υποκείμενος μηχανισμός στην ΓΟΠ η συχνότητά τους δεν βρίσκεται αυξημένη στους ασθενείς σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Αντιθέτως φαίνεται ότι η παλινδρόμηση οξέος κατά την διάρκεια των TLESRs είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΓΟΠ από ότι στον φυσιολογικό πληθυσμό.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον εν προκειμένω, ότι το 50% περίπου των αρρώστων με ΓΟΠ εμφανίζει καθυστερημένη, σε κάποιο βαθμό, γαστρική κένωση. Να σημειωθεί, ότι και στις ερυγές παρατηρείται «αντανακλαστική» χάλαση του τόνου του ΚΟΣ.

**Καρδίτιδα.** Η σημασία της «καρδίτιδας», δηλαδή της φλεγμονής της καρδιακής μοίρας του στομάχου στην αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠ, συζητήθηκε πρόσφατα. Υποστηρίχθηκε, ότι εφόσον η περιοχή αυτή είναι η κατεξοχήν αισθητική περιοχή του στομάχου που ρυθμίζει την λειτουργία του ΚΟΣ, ενδέχεται όταν φλεγμαίνει να «στέλνει» λανθασμένα μηνύματα στο ΚΝΣ και ο οισοφαγικός σφικτήρας να λειτουργεί πλημμελώς. Το θέμα δεν έχει επιλυθεί ακόμη.

**Διάφραγμα.** Στη δημιουργία του φραγμού στην παλινδρόμηση, πέραν του ΚΟΣ, συμμετέχουν όπως αναφέρθηκε και τα σκέλη του διαφράγματος. Πράγματι, σε διάφορες καταστάσεις που η διαφορά ενδοκοιλιακής - ενδοθωρακικής πίεσης αυξάνεται, οπότε θα ήταν δυνατή η παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο όπως λ.χ κατά την εισπνοή, η σύσπαση του διαφράγματος έχει ως αποτέλεσμα την (pinching) σμίκρυνση του αυλού του κατώτερου οισοφάγου και την παρεμπόδιση της ΓΟΠ.

Εκτός αυτού, **ανατομικοί λόγοι**, όπως ο κατά οξεία γωνία σχηματισμός της γαστροοισοφαγικής συμβολής (γωνία του Hiss) και η συνήθως ενδοκοιλιακή θέση ενός μικρού τμήματος του κατώτερου οισοφάγου, υποστηρίζεται ότι συμβάλλουν στον αντιπαλινδρομικό μηχανισμό, διαμέσου δημιουργίας βαλβίδας ή σμίκρυνσης του οισοφαγικού αυλού, λόγω της ασκούμενης εξωτερικής πίεσης αντίστοιχα.

## Άλλοι μηχανισμοί

Αλλά και άλλοι μηχανισμοί συμμετέχουν στην απομάκρυνση και εξουδετέρωση του παλινδρομούντος γαστρικού υγρού.

**Περισταλτισμός οισοφάγου.** Η **βαρύτητα** και κυρίως ο **περισταλτισμός** του οισοφάγου απομακρύνει και ο **σίελος** εξουδετερώνει κατά το δυνατόν το γαστρικό υγρό. Διαταραχή του περισταλτισμού του οισοφάγου, που οδηγεί σε καθυστερημένη απομάκρυνση του παλινδρομήσαντος γαστρικού υγρού, παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και, μεταξύ των άλλων, αποδίδεται και σε κακό συγχρονισμό πρωτογενούς και δευτερογενούς περισταλτισμού.

Είναι χαρακτηριστική εν προκειμένω, η βαριά οισοφαγίτιδα του συστηματικού σκληροδέρματος, που οφείλεται σε ΓΟΠ, κυρίως λόγω διαταραχής του περισταλτισμού του οισοφάγου. Η συμβολή του σιέλου έγκειται στην περιεκτικότητά του σε διπανθρακικά, τα οποία συμβάλλουν στην εξουδετέρωση του οξέος. Ανεπαρκής έκκριση σιέλου μετά από «οξινοποίηση» του οισοφάγου, μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΓΟΠ.

**Τοπικοί προστατευτικοί παράγοντες.** Σημειώνεται, ότι κάτω από την επίδραση οξέος και πεψίνης εκκρίνονται από τον οισοφάγο διττανθρακικά και βλέννη που ενδεχομένως συμβάλλουν σημαντικά στην προστασία του βλεννογόνου. Αλλά και η αντίσταση του βλεννογόνου -πλακώδες επιθήλιο- του οισοφάγου παίζει το ρόλο της στην πρόληψη της βλάβης από ΓΟΠ. Πέραν των γνωστών μηχανισμών - βλέννη, υδατινή στιβάδα (unstirred water layer), «στρώμα διττανθρακικών» κλπ, φαίνεται ότι η

συμβολή των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου και ιδιαίτερα των μεταξύ τους συνδέσεων, στην πρόληψη της βλάβης του βλεννογόνου του οισοφάγου από το γαστρικό περιεχόμενο είναι σημαντική. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι συνδέσεις αυτές “χαλαρώνουν” κάτω από την επίδραση του οξέος και της πεψίνης και έτσι η είσοδος του οξέος διευκολύνεται. Στη συνέχεια, η επαφή του με τις υποβλεννογόνιες αισθητικές απολήξεις δημιουργεί πιθανώς το αίσθημα του οπισθοστερνικού καύσου και σε άτομα με παλινδρόμηση και αρνητική ενδοσκοπική εικόνα.

Ακόμη συζητείται και ενδεχόμενη προστατευτική δράση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, υποδοχείς του οποίου έχουν βρεθεί στον βλεννογόνο του οισοφάγου.

**Διαφραγματοκήλη.** Η συμμετοχή της διαφραγματοκήλης στη ΓΟΠ συζητείται. Είναι γνωστό, ότι σε πολλές περιπτώσεις ΓΟΠ συνυπάρχει «ολισθαίνουσα» διαφραγματοκήλη αλλά επίσης, ότι η παρουσία διαφραγματοκήλης δεν σημαίνει απαραίτητα και ΓΟΠ. Σημειώνεται πάντως, ότι το μέγεθος της διαφραγματοκήλης παίζει ρόλο, καθώς σε μεγάλες διαφραγματοκήλες η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ είναι χαμηλή.

Για την ερμηνεία του παθογενετικού μηχανισμού της ΓΟΠ σε άτομα με διαφραγματοκήλη, ενοχοποιείται και η μειονεξία του εξωοισοφαγικού μηχανισμού πίεσης στον κατώτερο οισοφάγο. Φαίνεται, ότι σε μεγάλες διαφραγματοκήλες, δεν ασκείται στον κατώτερο οισοφάγο η εξωτερική πίεση των σκελών του διαφράγματος και των κοιλιακών τοιχωμάτων. Υποστηρίζεται εξάλλου, ότι ευνοείται σε τέτοιες περιπτώσεις η δημιουργία “reservoir” γαστρικού υγρού στο ολισθαίνον στη θωρακική κοιλότητα τμήμα του στομάχου, που εύκολα, λόγω των προηγουμένως εκτεθέντων, παλινδρομεί στον οισοφάγο.

Υπάρχει όμως και η άποψη, ότι η δημιουργία διαφραγματοκήλης αποτελεί επιφανόμενο της ΓΟΠ. Πράγματι, η οξινοποίηση του οισοφάγου (acid perfusion) προκαλεί βράχυνση του οργάνου κατά τον επιμήκη άξονα και ενδεχομένως συμβάλλει στη δημιουργία διαφραγματοκήλης.

**H. Pylori.** Η σχέση της λοίμωξης από *H. Pylori* και ΓΟΠ συζητήθηκε τα τελευταία χρόνια. Καταρχήν η λοίμωξη δεν σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου. Υποστηρίχθηκε, όμως η άποψη, ότι η εκρίζωση του *H. Pylori* αυξάνει την παλινδρόμηση.

Πράγματι, είναι δυνατόν, η εκρίζωση του μικροοργανισμού να οδηγήσει στην αποκατάσταση της ενδεχόμενης ατροφίας της θολοσωματικής μοίρας, στην αποκατάσταση της έκκρισης οξέος και στην ελάττωση του pH του γαστρικού υγρού. Επιπλέον, η πτώση του pH μπορεί να οφείλεται και στην, λόγω της εκρίζωσης, απώλεια της «εξουδετερωτικής» δράσης της αμμωνίας.

Από την άλλη πλευρά, η παρουσία *H. Pylori* θεωρείται ότι καθιστά δραστικότερους τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όσον αφορά την έκκριση οξέος. Αλλά και η παρουσία *H. Pylori* και της συνοδού, ενδεχομένως σοβαρής, γαστρίτιδας της θολοσωματικής μοίρας του στομάχου μπορεί να μειώνει την έκκριση του οξέος, όπως υποστηρίζεται από ορισμένους. Φαίνεται λοιπόν, ότι η παρουσία *H. Pylori* μάλλον δρα ανασταλτικά στη ΓΟΠ και τις επιπλοκές της. Πάντως το θέμα δεν έχει επιλυθεί ακόμη.

## ΕΞΩΟΙΣΟΦΑΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι γνωστό ότι στη ΓΟΠ μπορεί να εμφανισθούν και εκδηλώσεις από «γειτονικά» όργανα. Μεταξύ αυτών κυνάγχη, λαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής, χρόνιος βήχας και ακόμη αλλοιώσεις από τα δόντια, που αποδίδονται στην απευθείας δράση του γαστρικού οξέος.

Περιγράφονται ερύθημα, πολύποδες ακόμη και κοκκιώματα των φωνητικών χορδών. Στα παιδιά αναφέρονται έντονες ερυγές, πνιγμονή, έμετοι, μηρυκασμός (ruminatio) και ακόμη καθυστέρηση ανάπτυξης, καθώς και σύνδρομο Sandifer( παράδοξες κινήσεις της κεφαλής κατά την κατάποση).

Ιδιαίτερα συχνές εκδηλώσεις είναι η βρογχίτιδα και οι κρίσεις βρογχικού άσθματος. Ποσοστό 34-89% των ασθματικών εμφανίζει ΓΟΠ. Ο μηχανισμός πρόκλησης αυτών των εκδηλώσεων δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένος. Αποδίδονται στη δράση του παλινδρομούντος και, σε μικροποσότητες,

εισερχόμενου στον πνεύμονα, γαστρικού υγρού αλλά και σε αντανακλαστικό σπασμό των βρόγχων διαμέσου του πνευμονογαστρικού.

Το τελευταίο αυτό υποστηρίζεται, ότι εκλύεται από ερεθισμό ευαίσθητων στο οξύ υποδοχέων του οισοφάγου. Υποστηρίζεται ακόμη, ότι ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού καθιστά περισσότερο «ευαίσθητους» τους βρόγχους στη δράση και άλλων ερεθισμάτων.

Θωρακικός πόνος μη καρδιακής αιτιολογίας (non cardiac chest pain) ή «θωρακικός πόνος ακαθόριστης αιτιολογίας» όπως αλλιώς λέγεται, μπορεί να παρατηρηθεί σε ΓΟΠ και σε κινητικές διαταραχές του οισοφάγου (αχαλασία). Για να αποδοθεί όμως σε αυτές πρέπει χρονικά ο πόνος να συμπίπτει με ΓΟΠ ή με τη κινητική διαταραχή ή να εκλύεται με τη χρήση ειδικών tests. Υποστηρίζεται, ότι σε 25-50% περίπου των ασθενών με θωρακικό πόνο ακαθόριστης αιτιολογίας, διαπιστώνεται ΓΟΠ με φορητή 24ωρη pHμετρία του οισοφάγου.

Συνήθως οι ασθενείς με ΓΟΠ και καρδιακά ενοχλήματα αναφέρουν κλασική συμπτωματολογία ΓΟΠ. Είναι όμως δυνατόν τα από του θώρακος ενοχλήματα να οφείλονται σε ΓΟΠ και οι ασθενείς να μην εμφανίζουν ανάλογη συμπτωματολογία (10-20% των ασθενών με ΓΟΠ). Συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν υποβληθεί και σε στεφανιογραφία, με αρνητικά ευρήματα. Υπάρχουν όμως και ασθενείς με θετικά ευρήματα στη στεφανιογραφία, που τα καρδιακά τους ενοχλήματα δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία της στεφανιαίας νόσου και έχουν και ΓΟΠ τεκμηριωμένη με pHμετρία.

Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται στη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν υποθετικοί. Υποστηρίζεται γενικώς η θεωρία της αυξημένης αντίδρασης των οργάνων σε φυσιολογικά ή σε ήπια «βλαπτικά» ερεθίσματα (heightened visceral nociception) σε αυτούς τους ασθενείς, όπως και στους ασθενείς με ευερέθιστο έντερο και λειτουργική δυσπεψία.

### Οισοφάγος Barrett's

**Όπως αναφέρθηκε, ο οισοφάγος Barrett's θεωρείται επιπλοκή της ΓΟΠ, που μπορεί τελικά αλλά πολύ σπάνια, να οδηγήσει σε καρκίνο του οισοφάγου.** Υπάρχουν προβλήματα στον ορισμό του. Σήμερα επικρατεί η άποψη, ότι για πρακτικούς λόγους ο οισοφάγος Barrett's είναι ο οισοφάγος που στο κατώτερο τμήμα του, το πλακώδες επιθήλιο έχει αντικατασταθεί από μεταπλαστικό κυλινδρικό επιθήλιο «ειδικευμένου εντερικού τύπου» (specialized intestinal metaplasia). Η σημασία του έγκειται στη δυνατότητα ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος στο επιθήλιο αυτό.

Η διάγνωση γίνεται ενδοσκοπικά - χαρακτηριστικές ροζ, (pink salmon) «βελούδινες λωρίδες» βλεννογόνου που μπορεί να ανεβαίνουν στον οισοφάγο αρκετά πάνω από τη γαστροοισοφαγική συμβολή (ΓΟΣ) και τεκμηριώνεται ιστολογικά από την παρουσία του προαναφερθέντος επιθηλίου. Απαντάται στο 10-15% των ασθενών με ΓΟΠ.

### Βιβλιογραφία

1. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001 ;40(7) :523-537.
2. Archimandritis AJ, Nikolopoulou V, Kouklakis G, Paraskevas E, Avgerinos A, Tsianos E and Triantafyllidis JK, On behalf of the Hellenic Rabeprazole Study Group. Effects of rabeprazole on early symptom relief in gastroesophageal reflux disease: the Hellenic Rabeprazole Study Group surveillance study. Cur Med Res Opin, 2005; 21(4): 603-10
3. Dalton CB, Brazier SR. Esophageal motility disorders and noncardiac chest pain. In, Grendell JH et al (Ed). Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. A LANGE medical Book, Prentice-Hall International Inc, 1996, p. 261-273.
4. Dent J. Gastro-Oesophageal Reflux Disease. Digestion 1998; 59: 433-445

5. Dent, J, Brun, J, Fendrick, AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management the Genval workshop report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2):S1.
6. DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1434.
7. Freston JW. Digestive Disease Self-Education Program. Syllabus. A core curriculum and self-assessment in Gastroenterology and Hepatology. The American Gastroenterological Association, Kendall/Hunt Publishing Co, Dubuque, Iowa, 1998
8. Frisby C L, Mattsson JP, Jensen J M, Lehmann A, Dent J, and Blackshaw L A. Inhibition of Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation and Gastroesophageal Reflux by Metabotropic Glutamate Receptor Ligands. *Gastroenterol* 2005; 129:995-1 004
9. Galmiche JP, Janssens J, Mainguet P, Vantrappen G (ed). *Gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1994.
10. Goyal RK. Diseases of the esophagus. In, Harrison's CD -ROM 14, Mcgraw- Hill inc. 1998, 14th ed., teton data systems software.
11. Johnson D, Orr W, Cuccia A, et al. Esomeprazole for the relief of moderate to severe nighttime heartburn and associated sleep disturbance in patients with GERD: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Digestive Disease Week*. New Orleans, Louisiana, May 15-20, 2004.
12. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1914-1922.
13. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:129-134.
14. Johnson DA. Review of esomeprazole in the treatment of acid disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 3(4):533-540.
15. Johnson LF, McNally PR. Gastroesophageal reflux disease. In, PR McNally (ed). *GI/Liver secrets*, Hanley & Belfus, Inc, Mosby, Philadelphia, 1996 p. 7-13.
16. Jones R, Galmiche JP. Review: What do we mean by GERD? - definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 1):2-10.
17. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. *UpToDate* 2005, online 13.3.
18. Keating GM, Figgitt DP. Intravenous esomeprazole. *Drugs* 2004; 64(8):875-882.
19. Lundell L (ed). *Guidelines for Management of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease*. Science Press Ltd, London, 1998
20. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2616-2620.
21. Moayyedi P, Axon ATR. Review article: gastro-oesophageal reflux disease - the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 1):11-19.
22. Modlin IM (ed). *GERD. The Last Word?* Yale School of Medicine, Schnetztor- Verlag GmbH D-Konstanz, 1998
23. Moss SF et al. Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Report of a Workshop Meeting. *J Clin Gastroenterology* 1998; 27: 6-12
24. Nostrant TT. Dysphagia, Chest Pain, and Gastroesophageal Reflux. In Henderson JM. *Gastrointestinal Pathophysiology*. Lippincott- Raven publ, Philadelphia- New York 1996, p. 13-30.



25. Papatheodoridis GV, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 412-21.
26. Raghunath AS, O'Morain C, Mcloughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl. 1):55-63.
27. Richter JE. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Persp in Gastroenterol* 1998; 1: 28-39.
28. Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:531-539.
29. Singh S, Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Hackshaw BT. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:824-30.
30. Spechler SJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In, Grendell JH et al (Ed). *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. A LANGE medical Book, Prentice- Hall International Inc, 1996, p. 245-260
31. Triadafilopoulos G. Radiofrequency treatment for gastroesophageal reflux disease (the Stretta<sup>3</sup> procedure). *UpToDate* 2005, online 13.3.

