

## CARACTERISTICILE FORMELOR DE MANIFESTARE ALE BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN LA PACIENȚII CU PREVALENȚĂ CRESCUTĂ A INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

ADRIAN CĂTINEAN<sup>1</sup>, SIMONA COSTIN<sup>1</sup>,  
ADELA-VIVIANA SITAR-TAUT<sup>2</sup>, DORIN MILAS<sup>1</sup>,  
EMIL ONACA<sup>2</sup>, SORINA LIVIA POP<sup>2</sup>, PETRU A. MIRCEA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul Medical Diasan Cluj-Napoca

<sup>2</sup>UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

### Rezumat

**Obiective.** Investigarea diferitelor caracteristici endoscopice și clinice ale pacienților cu boală de reflux gastroesofagiană (BRGE) în relație cu manifestările fenotipice ale acesteia, precum și rolul protectiv al incidenței crescute a infecției HP pentru esofagita erozivă (ER).

**Material și metodă.** Au fost incluși în studiu 201 pacienți consecutivi ( $43,39 \pm 13,78$  ani) din Centrul Medical Diasan Cluj-Napoca, care au fost diagnosticați clinic cu BRGE după ce au răspuns unui chestionar de simptomatologie. Toți pacienții au efectuat endoscopie digestivă superioară (EDS), în timpul căreia s-au prelevat câte două biopsii de mucoasă antrală și corporeală în vederea testului ureazei pentru infecția HP. ER a fost definită și evaluată în conformitate cu clasificarea Los Angeles (LA).

**Rezultate.** ER a fost prezentă la 53,2% bolnavi, neexistând diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta pacienților cu sau fără esofagită. Boala de reflux nonerozivă (BRNE) s-a diagnosticat la 46,8%, dintre care 61,7% bărbați și 38,3% femei, diferența fiind înalt semnificativă statistic ( $p=0,003$ ).

Infecția cu HP a fost pozitivă la 75,12% pacienți, dintre care 76,5% cu ER și 73,74% cu BRNE ( $p$ -NS). Chiar dacă nu au existat diferențe semnificative statistic, riscul bolnavilor cu HP negativ de a dezvolta ER este mai mic comparativ cu al celor cu HP pozitiv ( $OR=0,823$ ).

**În concluzie,** putem afirma că în studiul de față, BRNE a predominat la sexul feminin, iar infecția HP are o prevalență foarte crescută la pacienții cu BRGE, indiferent de forma de manifestare a acesteia, ceea ce ar pleda pentru ipoteza că această infecție nu reprezintă un factor protector pentru ER.

**Cuvinte cheie:** BRGE, BRNE, esofagită, endoscopie digestivă superioară, *H.pylori*.

## CARACTERISTICS OF THE MANIFESTATION FORMS OF GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AT PATIENTS WITH HIGH PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

### Abstract

**Objectives.** To investigate the differences between endoscopic and clinic characteristics of gastro-esophageal reflux disease (GERD) patients in relation with each phenotypical manifestations of this disease and the high incidence of *H.Pylori* infection as a protective role against erosive esophagitis (EE).

**Methods.** We included in study 201 consecutive patients ( $43,39 \pm 13,78$  ani) from Diasan Medical Center with clinical diagnosis of GERD based on filling out a symptoms questionnaire. All the patients had upper endoscopy with two biopsy

*specimens for HP rapid urease test from antrum and body area of the stomach. EE was defined and evaluated according to the Los Angeles classification (LA).*

**Results.** *EE was present in 53,2% patients, without statistical differences regarding the age of patient with or without esophagitis. NERD was positive in 46,8%, with 61,7% men and 38,3% woman, highly statistical significant difference. HP infection was present in 75,12% of patients, from whom 76,5% with EE and 73,74% with NERD (p-NS). Even without statistic significance, the risk of HP negative patients to develop EE is lower than the HP positive patients (OR=0,823).*

**Conclusion.** *NERD is predominant in woman in our study group and the HP infection is highly prevalent in GERD patients independent of manifestations form of GERD, which is in favor of the hypothesis the HP infection is not protective against EE.*

**Keywords:** GERD, NERD, esophagitis, upper endoscopy, H.pylori.

## Introducere

Boala de reflux gastro-esofagian BRGE este o condiție patologică generată de refluarea anormală a conținutului gastric pe suprafața mucoasei esofagiene și are un impact negativ asupra calității vieții pacientului, generând totodată costuri medicale ridicate [1,2]. Manifestările fenotipice ale BRGE sunt: boala de reflux non-erozivă (BRNE), esofagita de reflux (ER), esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian; nu s-a demonstrat un fenomen de progresie între aceste forme [3,4,5].

Date din practica medicală curentă, dar și din literatură, sugerează o predominanță a BRNE în cadrul manifestărilor fenotipice ale BRGE în Europa de Est și Asia, precum și incidența redusă a formelor severe la ER [6,7]. BRGE este un fenomen complex și multifactorial care are la bază mai multe mecanisme printre care: creșterea frecvenței relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior SEI, presiunea bazală a SEI, dar și cantitatea de secreția și motilitatea gastrică.

Infecția cu *Helicobacter Pylori* (HP) are efecte variate asupra secreției gastrice în funcție de localizarea și severitatea gastritei: o creștere a secreției gastrice și favorizarea BRGE pentru pacienții cu gastrită antrală sau o scădere a secreției gastrice și în consecință un efect protector pentru BRGE pentru cei cu gastrită corporeală [8].

Incidența infecției cu HP în România este conform datelor OMS de peste 70% [9]. Există unele studii care raportează o asociere inversă între prezența HP și severitatea esofagitei, sugerând astfel un efect protector al HP în patogeniza BRGE [10,11]. Trendul descrescător la infecției HP în țările occidentale a fost însoțit de creșterea incidenței ER severe, esofag Barrett și adenocarcinom esofagian [12,13,14].

Scopul studiului nostru a fost să investigăm caracteristicile endoscopice și clinice diferite ale pacienților cu BRGE din România, în relație cu manifestările fenotipice ale acesteia, precum și rolul protector al incidenței crescute

a infecției HP pentru ER severă.

## Material și Metodă

Au fost incluși în studiu 201 pacienți consecutivi (media 43,39±13,78ani) din Centrul Medical Diasan Cluj-Napoca, care au fost diagnosticați clinic cu BRGE după ce au răspuns unui chestionar de simptomatologie. Pacienții nu au urmat tratament antisecretor, antiacid, antibiotic sau AINS în ultimele 4 săptămâni înaintea examinării. Au fost excluși pacienții care prezentau asociat alt tip de patologie.

Toți pacienții au efectuat endoscopie digestivă superioară (EDS) în timpul căreia s-au prelevat câte două biopsii de mucoasă antrală și corporeală în vederea testului ureazei pentru infecția HP. Au fost înregistrate imagini de la joncțiunea esogastrică, fundus, corp și antru gastric, bulb duodenal și a doua porțiune a duodenului. A fost măsurată distanța diafragm – linie Z în cm. Imaginile au fost revăzute separat de 2 investigatori.

Diagnosticul pozitiv pentru hernie hiatală (HH) a fost stabilit atunci când distanța joncțiune esogastrică-diafragm a fost mai mare de 2 cm. În funcție de aceasta distanță a fost apoi clasificată în HH mică (<3cm), HH medie (3-5cm) și HH mare (>5cm).

HP a fost determinat utilizând testul rapid pentru urează pe teste Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Franța. Rezultatul a fost considerat pozitiv când soluția de uree indol și-a modificat culoarea din galben în roz la temperatura camerei în decurs de 24 ore.

Esofagita erozivă a fost definită și evaluată în conformitate cu clasificarea Los Angeles (LA) [15].

Pacienții cu BRNE nu au avut eroziuni la nivelul esofagului, dar au prezentat arsuri și/sau regurgitații de cel puțin 2x/săptămână, iar simptomele au avut impact negativ asupra vieții determinându-i să se prezinte la medic.

Modificările gastrice întâlnite au fost clasificate în gastrită antrală de tip acut (eritematoasă, erozivă, nodulară) cronică și atrofică; pangastrită; gastrită corporeală de tip acut și cronic.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul SPSS 16.0 pentru Windows, Medcalc 10.3.0.0

(Demo Versions). Pentru analiza diferențelor între variabilele calitative s-a utilizat testul  $\chi^2$ . S-a verificat normalitatea distribuției variabilelor numerice continue utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Diferențele între mediile variabilelor cantitative continue s-au evaluat cu ajutorul testului Student (unpaired) sau cu ajutorul testului ANOVA. Regresia logistică a fost utilizată pentru identificarea factorilor de predicție independenți. O valoare a lui  $p < 0.05$  a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

### Rezultate

Dintre pacienții luați în studiu 51,7% (104) au fost bărbați, iar 48,3% (97) femei. ER a fost prezentă la 53,2% (107) bolnavi, neexistând diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta pacienților cu sau fără esofagită. BRNE s-a diagnosticat la 46,8% (94), dintre care 61,7% (66) bărbați și 38,3% (41) femei, diferența fiind înalt semnificativ statistic ( $p=0,003$ ). Riscul femeilor comparativ cu bărbații (OR-odds ratio) de a face ER este de 0,422 (interval de confidență 95% 0.239-0.743), iar cel pentru BRGE nonerozivă este  $OR=2,37$ . Totodată, analizând relația dintre prezența BRNE - vârstă - sex nu s-au găsit diferențe semnificative statistic.

Repartiția pe grade de severitate a ER conform clasificării LA este reprezentată în tabelul I.

**Tabel I.** Severitatea ER în funcție de clasificarea LA.

Clasa LA	Nr. cazuri	Procent (%)
A	56	52.3
B	34	31.8
C	9	8.4
D	8	7.5
C+D	17	15.9

HH a fost diagnosticată la 67,3% dintre pacienții cu ER și la 58,5% dintre cei BRNE ( $p=NS$ ). Riscul bolnavilor cu HH de a face ER a fost de  $OR=1,459$  (interval de confidență 95% 0.820-2.591).

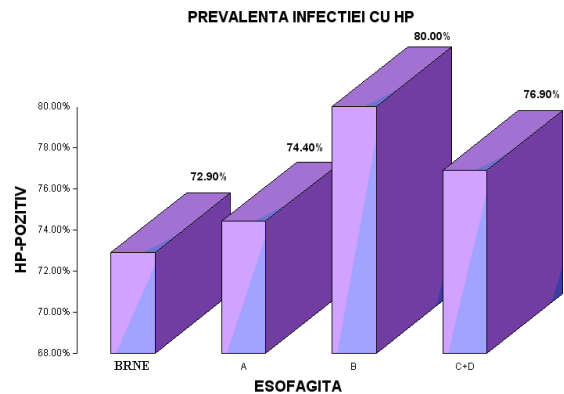
În ceea ce privește relația dintre gradul ER și HH 53,6% (30) dintre pacienții cu clasa A au prezentat această modificare morfologică, respectiv 79,4% (27) pentru clasa B și 88,2% (15) pentru clasele C+D.

Infecția HP a fost pozitivă la 75,12% (151) pacienți, dintre care 76,5% cu ER și 72,9 % cu BRNE ( $p=NS$ ). Chiar dacă nu au existat diferențe semnificative statistic, riscul bolnavilor cu HP negativ de a dezvolta ER este mai mic comparativ cu al celor cu HP pozitiv ( $OR=0,823$ ).

Realizând o analiză în funcție de sex, infecția cu HP a fost prezentă la 74% dintre bărbații cu ER vs. 80,6% femei ( $p=NS$ ), respectiv 70,4% bărbați cu BRNE vs. 74,4% femei ( $p=NS$ ). Distribuția infecției HP în funcție de manifestările BRGE sunt reprezentate în figura 1. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește prezența infecției cu HP între diferitele manifestări ale BRGE.

Diferite modificări de gastrită au fost diagnosticate endoscopic la 93,5% (100) dintre pacienții cu ER și la

90,4% (85) dintre bolnavii cu BRNE ( $p=NS$ ).



**Fig. 1.** Prevalența infecției cu HP în funcție de tipul de manifestare al BRGE.

Utilizând analiza multivariată – regresie logistică am constatat că dintre toți factorii analizați (vârstă, sex, infecție cu HP, prezența HH), doar sexul feminin a reprezentat un factor de risc independent pentru apariția BRNE ( $OR=2,37$ , interval de confidență 95% 1,34-4,18;  $p=0,0025$ ).

### Discuții

În seria noastră de pacienți consecutivi cu BRGE, 46,8% au prezentat BRNE și confirmă datele obținute de alte studii care arată că această manifestare fenotipică reprezintă 50-60% din totalul cazurilor cu BRGE și că în ciuda faptului că nu au eroziuni la nivelul esofagului caută îngrijire medicală. Repartiția pe grade de severitate a esofagitei într-un studiu efectuat de El-Serag și Johanson pe 6709 pacienți cu esofagită folosind clasificarea Los Angeles a fost de 34% grad A, 39% grad B, 20% grad C și 7% grad D, observându-se faptul că ER severă (gradele C și D) reprezintă 27% din totalul pacienților cu esofagită [16]. În cazul subiecților din zona Transilvania, ER formă severă reprezintă 15,9%, mult sub datele de prevalență din studii desfășurate pe populații din Europa de Vest și SUA. Prevalența mare a infecției cu HP în România și în cadrul grupului studiat nu s-a dovedit a fi un factor de protecție pentru esofagită, așa că diferențele observate trebuie puse pe seama incidenței obezității, a alimentației de tip Fast Food și proporției consumului de băuturi răcoritoare carbogazoase.

S-a demonstrat statistic că nu există legătură între hernia hiatală și apariția esofagitei, dar că pacienții cu hernii hiatale mari fac ER mai severe. Acest fapt dovedește încă o dată că mecanismul principal al BRGE sunt relaxările tranzitorii ale SEI.

Totodată aplicarea testului statistic ANOVA a arătat că nu există diferență în ceea ce privește vârsta pacienților care au prezentat un anumit tip de esofagită ceea ce confirmă datele obținute de R. Fass care subliniază că durata bolii nu determină progresia esofagitei.

Femeile au prezentat preponderent BRNE în proporție de 56%, semnificativ statistic mai mare decât bărbații (38%). Acest rezultat este în concordanță și cu alte studii [17,18] și este explicat de faptul că BRNE are mecanisme de producere diferite față de ER, legate de hipersensibilitatea esofagului distal și condițiile în care relaxările tranzitorii ale SEI au o durată mai scurtă. Astfel refluxul gastro-esofagian are un contact mai redus cu mucoasa esofagiană și nu reușește să producă eroziuni la nivelul acesteia. Proporția mare de pacienți cu BRNE infectați cu HP poate duce la speculația faptului că hipersensibilitatea esofagului poate fi indusă de mediatorii inflamației eliberați de stimularea infecției cu HP la nivel gastric.

Într-o metaanaliză efectuată de O'Connor [19] pe 13 studii "case-control" s-a raportat o incidență de 39% (562/1426) a infecției cu HP la pacienții cu BRGE, iar o altă metaanaliză [20] efectuată pe pacienți din Asia concluzionează că infecția HP este cu prevalență mai mică la pacienții cu BRGE. Există puține date referitoare la prevalența HP la pacienții cu BRGE în condițiile în care datele OMS plasează zona noastră la o incidență de 70% în populația generală.

Datele obținute arată că 75,12% din pacienții cu BRGE prezintă infecție cu HP. Riscul bolnavilor cu HP negativ de a dezvolta ER este mai mic comparativ cu al celor cu HP pozitiv (OR=0,823). Chiar dacă nu există semnificație statistică acest lucru ne demonstrează faptul că pacienții cu infecție HP și BRGE au risc mai mare de a dezvolta esofagită de reflux, date contrare cu cele publicate în literatură. Sunt implicate mai multe mecanisme în hipersecreția gastrică, cum ar fi tulburările echilibrului secreției de gastrină-somatostatina și mediatorii inflamatori. Spre exemplu, HP induce producția de interleukine IL-8 și IL-1  $\beta$  la nivelul mucoasei gastrice, care pot stimula celulele endocrine G, determinând astfel proliferarea și producția de acid al celulelor parietale. Localizarea antrală a infecției cu HP stimulează astfel hipersecreția gastrică și, în consecință, crește volumul și aciditatea conținutului refluat, dar și activitatea enzimelor proteolitice tripsină și chemotripsină, producând mai multă agresiune la nivelul esofagului și ducând la apariția esofagitei. Într-un studiu al lui Lagergren și colaboratorii, se demonstrează clar legătura dintre istoricul îndelungat de BRGE și riscul de adenocarcinom esofagian, cel mai expus fiind probabil subgrupul cu BRGE erozivă și HP negativ. Datele arătate mai sus nu sunt valabile pe grupul de pacienți din România care prezintă o incidență mare a infecției cu HP. Acest lucru se întâmplă mai frecvent când infecția HP este localizată la nivelul antrului gastric [21]. Boyd a arătat că indivizii cu ulcer duodenal prezintă un proces inflamator antral produs de infecția HP, care duce la hiperclorhidrie și la creșterea prevalenței esofagitei de reflux [22]. O atenție specială merită acordată și tulpinii CagA HP cu virulență crescută, care se pare că are un rol important în producerea esofagitei de reflux severe, rezultate documentate de unele

studii, dar puse sub semnul întrebării de către alți autori [23,24,25,26,27]. S-ar putea specula că prezența unei asemenea tulpini localizată la nivelul antrului ar putea explica asocierea dintre ER și infecția HP, în contradicție cu datele generale din literatură care afirmă rolul protectiv al infecției HP față de BRGE.

În concluzie, putem afirma că în studiul de față BRNE a predominat la sexul feminin, iar infecția HP are o prevalență foarte crescută la pacienții cu BRGE, indiferent de forma de manifestare a acesteia, ceea ce ar pleda pentru ipoteza că aceasta infecție nu reprezintă un factor protector pentru ER.

## Bibliografie

1. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. **Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.** *Gastroenterology* 1997; 112: 1448–56.
2. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. **The impact of gastroesophageal reflux disease on quality of life.** *Am J Med* 1998; 104: 252–8.
3. Fass R, Tougas G. **Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain.** *Gut* 2002; 51: 885–92.
4. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. **Nonerosive reflux disease –Current concepts and dilemmas.** *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303–14.
5. Dent J, Brun J, Fendrick A M, Fennerty M B, Janssens J, The Genval Workshop Group. **An evidence-based appraisal of reflux disease management.** *Gut* 1998; 44: S1–S16.
6. Moayyedi P, Talley NJ. **Gastro-oesophageal reflux disease.** *Lancet* 2006; 367: 2086–100.
7. Fass R. **Erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics.** *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131–7.
8. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. **The seroprevalence of cagA positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease.** *Gastroenterology* 1998; 115:50–7.
9. **WGO-OMGE Practice guidelines –H.Pylori infection 2006.**
10. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, Horikoshi T, Mori M, Sekiguchi T. **Helicobacter pylori infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings.** *J Gastroenterol* 1999; 34: 553–9.
11. Zhang M, Chen ZH, Mo L, Wen YT, Tang ZY. **Analysis of Helicobacter pylori infection in endoscopic reflux esophagitis.** *Chin J Endosc* 2001; 7: 25–6
12. Pera M, Cameron A J, Trastek V F et al. **Increasing incidence of adenocarcinoma of esophagus and esophagogastric junction.** *Gastroenterology* 1993; 104: 910–13.
13. Chow W F L, Blaser M J, Blot W J et al. **An inverse correlation between CagA + strains of Helicobacter pylori infection and risk of oesophageal and gastric cardia adenocarcinoma.** *Cancer Res* 1998; 58: 588–90.
14. Kocher H M, Linklater K, Patel S, Ellul J P. **Epidemiological study of oesophageal and gastric cancer in south-east England.** *Br J Surg* 2001;88: 1249–57
15. Armstrong D. **Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease.** *Yale J Biol Med* 1999; 72: 93–100.
16. El-Serag H B, Johanson J F et al. **Risk Factors for the Severity**

of Erosive Esophagitis in Helicobacter pylori -Negative Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;8:902.

17. Lind T, Havelund T, Carlsson R et al. **Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response.** *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974–9.

18. L. V. Jonaitis, G. Kiudelis, L. Kupcinskas. Characteristics of patients with erosive and nonerosive GERD in high-Helicobacter-pylori prevalence region *Diseases of the Esophagus* 2004;17:223–7.

19. O'Connor HJ. Helicobacter pylori and reflux gastro-oesophageal disease: clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117–27.

20. Raghunath A, Hungin P S, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737–44.

21. Modlin IM, SachsG, WrightN, KiddM. **Edkins and a century of acid suppression.** *Digestion* 2005; 72: 129–45.

22. Boyd E J. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1539–43.

23. Ackermack P, Kuipers E J, Wolf C et al. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1719–24.

24. Pereira-Lima J C, Marques D L, Pereira-Lima L F, Hornos A P, Rota C. The role of cagA Helicobacter pylori strains in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 643–7.

25. Queiroz D M, Rocha G A, Oliveira C A et al. **Role of corpus gastritis and cagA-positive Helicobacter pylori infection in reflux esophagitis.** *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2849–53.

26. Tanaka H. *Nippon Rinsho*. The role of cagA inH. Pylori infection. 2009; 67(12): 2245-9.

27. Jang S. Epidemiological link between gastric disease polymorphism in VacA and cagA . *J Clin Microbiol* . 2010; 48(2): 559-67.