

# MANIFESTĂRILE EXTRAGASTRICE ALE INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

D. ORGA-DUMITRIU<sup>1</sup>, C.TĂNĂSESCU<sup>2</sup>, A. TEODORU<sup>3</sup>, DORA TEODORU<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

**Cuvinte cheie:** *Helicobacter pylori*, infecție, manifestări extragastrice

**Rezumat:** Implicațiile infecției cu *Helicobacter pylori* (Hp) în patologia esogastroduodenală sunt binecunoscute. Numeroasele studii care s-au concentrat asupra valențelor patologice ale bacteriei au sugerat intervenția acesteia în etiopatogenia unor boli extragastrice, depășind cu mult zona anatomică antrală de colonizare gastrică. Pentru unele patologii, determinismul infecției cu Hp este cert dovedit (purpura trombocitopenică autoimună, anemia feriprivă), impactul etiopatogenic fiind încă neclar cu referire la alte entități morbide (boala cardiacă ischemică, diabetul zaharat, boala Alzheimer).

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, infection, extragastric manifestations

**Abstract:** Implications of *Helicobacter pylori* infection in esogastroduodenal pathology are well known. A lot of studies focused on the pathological properties of this bacteria have suggested its involvement in the etiological determinism of some extragastric diseases, far beyond gastric colonization. For some of them, the role of *Helicobacter pylori* has been already proved (idiopathic thrombocytopenic purpura, iron deficiency anemia), but its etiopathogenic impact is still unclear with reference to other morbid entities (ischemic heart disease, diabetes mellitus, Alzheimer's disease).

## ARTICOL ȘTIINȚIFIC DE SINTEZĂ BIBLIOGRAFICĂ

Încă de la prima raportare, de către Warren și Marshall în 1983, asupra *Helicobacter pylori* (Hp) a planat suspiciunea intervenției în patogenizarea celor mai frecvente patologii gastroduodenale. Zeci de mii de studii au disecat cu feroare această interrelație, demonstrând fără echivoc, rolul central deținut de bacterie în geneza ulcerului gastric și duodenal (1, 2, 3), a gastritelor (4) și neoplasmului gastric. (5, 6) În același timp, o serie de observații au extins aria de impact fiziopatologic al Hp de la regiunea esogastroduodenală până în zone absolut neașteptate, cum ar fi patologia cardiovasculară, neurologică sau diabetul zaharat. Manifestările extragastrice ale infecției cu *Helicobacter pylori* continuă să capteze atenția cercetătorilor din întreaga lume, numeroase studii fiind publicate în ultimii ani.

**Patologia cardiovasculară.** Rolul inflamației în patogenizarea bolii coronariene, via ateroscleroză, a fost clar statuat (7, 8). S-a demonstrat că infecția cu *Helicobacter pylori* este asociată cu un răspuns inflamator care include creșteri ale TNF- $\alpha$ , interleukina 1b, PCR, molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1) și vasculară (VCAM-1) (9, 10, 11). Dată fiind persistența a la long a bacteriei la nivel gastric, de multe ori pentru toată viața, se poate accepta ideea că răspunsul inflamator subsecvent este unul de natură cronică, chiar dacă de intensitate mică, după cum a demonstrat Graham în 1989. (12) Inflamația sistemică și boala cardiacă ischemică ar fi asociate în special cu tulpinile care exprimă factorul de virulență cagA. (13) La o concluzie similară au ajuns și alte studii recente. (14, 15) Un alt mecanism de promovare a bolii cardiace ischemice ar fi reprezentat de interacțiunea dintre Hp și factorul von Willebrand, ceea ce ar determina, prin intermediul glicoproteinei Ib, agregare plachetară și tromboză consecutivă. (16)

**Diabetul zaharat.** Recent (2009) a fost publicat primul studiu care a demonstrat prezența unei disfuncții secretorii de

insulină la pacienții infectați cu tulpini cagA+. (17) Alte studii precedente, bazându-se pe date epidemiologice, au evidențiat asocierea infecției cu *Helicobacter pylori* cu o creștere a incidenței cazurilor de diabet zaharat. (18) Pe de altă parte, Ojetti și colab. au demonstrat existența unei rate de reinfecție mai mare la pacienții diabetici, sugerând existența unui determinism reciproc. (19)

### Patologia hematologică

#### Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI).

*Helicobacter pylori* este o cauză binecunoscută a purperei trombocitopenice idiopatice. (20, 21) Mecanismul patogenetic pare a fi reprezentat de existența unei similarități structurale între o componentă plachetară, respectiv un receptor pentru factorul von Willebrand și toxina vacuolizantă VacA secretată de tulpinile cagA+, ceea ce ar declanșa un răspuns imun încrucișat/ (22) Eradicarea bacteriei la pacienții cu PTI ar crește semnificativ răspunsul la tratament. (23)

**Anemia feriprivă.** Asocierea *Helicobacter pylori* cu anemia feriprivă are ca substrat principal sângerările evidente sau oculte ca urmare a patologiilor gastroduodenale induse (ulcere, ulcerații, neoplazii). Mai sunt incriminate scăderea nivelului de feritină și de acid ascorbic la cei infectați cu tulpini cagA+ (24), precum și diminuarea absorbției de fier la pacienții cu gastrită cronică atrofică. Studii recente sugerează că Hp ar juca un rol în patogenizarea unor variate boli dermatologice, în mod particular urticaria cronică. Intervenția bacteriei ar consta nu atât în declanșarea, cât mai ales în exacerbarea acestei patologii. (25) În ceea ce privește alte boli dermatologice, precum alopecia areata și boala Behçet, implicarea *Helicobacter pylori* nu a fost demonstrată. (26, 27)

**Patologia oftalmologică.** Corioretinopatia seroasă centrală idiopatică este mai frecvent întâlnită la pacienții infectați cu Hp (28), tendința la remisiune fiind mai mare după

<sup>1</sup>Autor Corespondent: D. Orga-Dumitriu, Facultatea de Medicina "Victor Papilian" Sibiu, Str. Lucian Blaga, Nr. 2A, Sibiu, 550169, România, e-mail: danorgadumitriu@yahoo.com; tel: +40744770905

Articol intrat în redacție în 07.04.2011 și acceptat spre publicare în 23.08.2011

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2011; 2(4)63-65

## ASPECTE CLINICE

eradicarea bacteriei. (29) S-a demonstrat (30) că pacienții cu glaucom cu tensiune normală au o prevalență mai mare a infecției cu *Helicobacter pylori*, ceea ce indică un posibil rol al bacteriei în promovarea sau evoluția acestei patologii oculare.

**Patologia neurologică.** Un studiu recent a obiectivat prezența unui titru crescut de IgG anti-Hp în lichidul cerebrospinal al pacienților cu boala Alzheimer. (31) Eradicarea bacteriei a dus la îmbunătățiri semnificative ale manifestărilor clinice. (32) *Helicobacter pylori* pare să joace un rol și în progresia parkinsonismului idiopatic. (33)

**Obezitatea.** S-a demonstrat (34) că eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* predisune la obezitate. Glandele oxintice gastrice sunt tapetate cu celule care reglează apetitul, hormonul cheie fiind grelina. Aceasta are efect orexigen, stimulează secreția și motilitatea gastrică și inhibă secreția de leptina, cu rol anorexigen. Tulpinile agresive de Hp promovează un răspuns inflamator gastric potent, urmat de atrofie gastrică, ceea ce determină scăderea nivelelor gastrice și sistemice de grelină. (35) Dispariția bacteriei din mucoasa gastrică upregulează celulele GR secretoare de grelină, ceea ce duce la favorizarea apetitului alimentar și posibilă creștere în greutate.

**Patologia ginecologică.** Există dovezi care sugerează implicarea *Helicobacter pylori* în diverse circumstanțe morbide obstetricale și ginecologice, cum ar fi pre-eclampsia (36), hyperemesis gravidarum (37) sau sindromul ovarului polichistic. (38)

**Patologia hepatobiliară.** Infecția cu *Helicobacter pylori* este acceptată ca fiind un factor precipitant în formarea calculilor biliari, iar studii recente (39, 40) au evidențiat prezența bacteriei în sistemul hepatobiliar. Ki și colab. au efectuat un studiu care a demonstrat că asocierea *Helicobacter pylori* cu nivele crescute de TGF- $\beta$ 1 poate accelera fibroza hepatică prin intermediul căilor de semnalizare proinflamatorii via TGF- $\beta$ 1 din celulele stelate hepatice. (41)

**Patologia pulmonară.** În ultimii ani s-a observat o corelație pozitivă între seroprevalența Hp și neoplasmul bronhopulmonar, mecanismul fiziopatologic propus fiind creșterea gastrinei, al cărei rol în promovarea proliferării celulare și a angiogenezei este binecunoscut; aceste efecte s-ar exercita și la nivelul epitelului bronșic (42, 43). De asemenea, a fost publicat un studiu (44) în care un caz de sarcoidoză a fost vindecat după eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*.

### CONCLUZII

Concluzionând, putem afirma că, la ora actuală, implicarea Hp în patogeniza unor boli extragastrice a fost clar dovedită (purpura trombocitopenică idiopatică, anemia feriprivă), rămânând însă semne de întrebare referitoare la intervenția bacteriei în alte patologii, ceea ce lasă deschisă aria cercetărilor menite să clarifice valențele patogenice încă necunoscute ale *Helicobacter pylori*.

### BIBLIOGRAFIE

1. Marshall BJ., McGeachie DB., Rogers PA., Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142:439;
2. Nomura A., Stemmermann GN., Chyou PH., et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120:977;
3. Hopkins RJ., Girardi LS., Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244;
4. Calam J., *Helicobacter pylori*, *Eur J Clin Invest*, 1994 Aug 24(8):501-10;
5. Correa P., Haenszel W., Cuello C., Tannenbaum S., Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60;
6. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihamaki T., Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173-177;
7. Rader DJ., Inflammatory markers of coronary risk, *N Engl J Med*, 343: 1179-1182;
8. Libby P., Egan D., Skarlato S., Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research, *Circulation*, 1997, 96: 4095-4103;
9. Mc Gowan CC., Cover LL., Blaser MJ., *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications, *Gastroenterology*, 1996, 110: 926-38;
10. Khaled MA., Mahalanabis D., Higher Serum Tumor Necrosis Factor in H. Pylori Infected Humans with Higher Body Mass Index, *The FASEB J*, 14: A248;
11. Siddiqui NR., Garvey WT., Khaled MA., *Helicobacter pylori* induces higher C-Reactive Protein in Obese African Americans, *Artery Res*, 2009, 3: 39-42;
12. Graham DY., *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease, *Gastroenterology*, 1989, 96: 615-625;
13. Pasceri V., Cammarota G., Patti G., Cuoco L., Gasbarri A et al., Association of Virulent *Helicobacter Pylori* Strains with Ischemic Heart Disease, *Circulation*, 1998, 97: 1675-1679;
14. Niccoli G., Franceschi F., Cosentino N., Guipponi B., De Marco G., Merra G et al., Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*, *Coron Artery Dis* 2010; 21: 217-21;
15. Huang B., Chen Y., Xie Q., Lin G., Wu Y., Feng Y et al., Cag-A positive *Helicobacter pylori* strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56:109-14;
16. Fagoone S., De Angelis C., Elia C., Silvano S., Oliaro E., Rizzetto M., Pelicano R., Potential link between *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? *Minerva Med* 2010; 101: 121-5;
17. Afzalur F., Mark B., Shafique A., Garvey T et al., *Helicobacter pylori* Infection and Inflammation: Implications for Pathophysiology of Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease, *J Life Sci*, 2009; 1 (1): 45-50;
18. Ataseven H., Demir M., Gen R., Effect of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with diabetes mellitus, *South Med J* 2010; 103:988-92;
19. Ojetti V., Pellicano R., Fagoonee S., Migneco A., Berrutti M., *Helicobacter pylori* infection and diabetes, *Minerva Med* 2010; 101: 115-9;
20. Veneri D., Bonani A., Franchini M., Fedrizzi A., Idiopathic thrombocytopenia and *Helicobacter pylori* infection, *Trop Gastroenterol* 2010; 31:34-6;
21. Godeau B., Michel M, Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2010; Apr 14 (Epub ahead of print);
22. Scandellari R., Allemand E., Vettore S., Plebani M., Randi ML, Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies, *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:108-13;

23. Arnold DM., Bernotas A., Nazi I., Stasi R., Kuwana M., Liu Y et al, Platelet count response to Helicobacter pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94:850-6;
24. Muhsen K., Barak M. Shifnaidel L., Nir A., Bassal R., Cohen D., Helicobacter pylori infection is associated with low serum ferritin levels in Israeli Arab children: a seroepidemiologic study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 262-4;
25. Abdou AG., Elshayeb EI., Farag AG., Elnaidany NF., Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies, *Int J Dermatol* 2009; 48:464-9;
26. Abdel-Hafez HZ., Mahran AM., Hofny ER., Rashed H., Is Helicobacter pylori infection associated with alopecia areata? *J Cosmet Dermatol* 2009; 8:52-5;
27. Cakmak SK., Cakmak A., Gul U., Sulaimanov M., Bingol P, Upper gastrointestinal abnormalities and Helicobacter pylori in Behcet disease 2009; 48:1174-6;
28. Misiuk-Hjlo M., Michalowska M., Turmo-Krecika A., Helicobacter pylori – a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy, *Klin Oczna* 2009; 111:30-2;
29. Rahbani-Nobar MB., Javadzadeh A., Rafeey M., The effect of Helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy, *Mol Vis* 2010;17:99-103;
30. Kim JM., Kim SH., Park KH., Han SY., Shim HS., Investigation of the association between Helicobacter pylori infection and normal tension glaucoma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 52:665-8;
31. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E., Zavos C., Deretzi G., Grigoriadis N. et al, Increased cerebrospinal fluid Helicobacter pylori antibody in Alzheimer's disease, *Int J Neurosci* 2009; 119:765-77;
32. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E., Zavos C., Deretzi G., Grigoriadis N. et al, Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease, *J Neurol* 2009; 256:758-67;
33. Dobbs SM., Dobbs RJ., Weller C., Charlett A., Bjarnason IT., Lawson AJ., Differential effect of Helicobacter pylori eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism, *Helicobacter* 2010; 15:279-94;
34. Figura N., Franceschi F., Santucci A., Bernardini G., Gasbarrini G., Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl):60-68;
35. Kawashima J., Ohno S., Sakurada T., Takabayashi H., Kudo M., Ro S et al., Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis, *J Gastroenterol* 2009; 44:1046-54;
36. Aksoy H., Ozkan A., Aktas F., Borekci B., Helicobacter pylori seropositivity and its relationship with serum malondialdehyde and lipid profile in preeclampsia, *J Clin Lab Anal* 2009; 23:219-22;
37. Sandven I., Abdelnoor M., Nesheim BI., Melby KK., Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1190-200;
38. Yavasoglu I., Kucuk M., Cidag B., Arslan E., Gok M., Kafkas S., A novel association between polycystic ovary syndrome and Helicobacter pylori, *Am J Med Sci* 2009; 338:174-7;
39. Lee JW., Lee DH., Lee JI et al, Identification of Helicobacter pylori in gallstone, bile and other hepatobiliary tissues of patients with cholecystitis, *Gut Liver* 2010; 4:60-7;
40. Isaeva GSh., Abuzarova ER., Valeeva IuV., Pozdeev OK., Muravaeva EV., Helicobacter pylori in patients with disorders of hepatobiliary system, *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2009; 2:96-101;
41. Ki MR., Goo MJ., Park MJ., Hong IH., Ji AR., Han SY et al, Helicobacter pylori accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor-beta1-induced inflammatory signaling, *Lab Invest* 2010; 90:1507-16;
42. Hidekazu S., Franceschi F., Nishizawa T., Gasbarrini A., Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, *Helicobacter* 2011; 16 (Suppl):65-69;
43. Zhuo WL., Zhu B., Xiang ZL., Zhuo XL., Cai L., Chen ZT., Assessment of of the relationship between Helicobacter pylori and lung cancer: a meta-analysis, *Arch Med Res* 2009; 40:406-10;
44. Riviere F., Roux X., Mechai F., Imbert P., Rapp C., Cured pulmonary sarcoidosis and Helicobacter pylori eradication: cause or coincidence? *Presse Med* 2011; 40:765-7.