

# Ποιες εξωγαστρικές εκδηλώσεις της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης έχουν κλινική σημασία;

Δημοσθένης Γεωργιάδης,<sup>1</sup>  
Σπήλιος Μανωλακόπουλος<sup>2</sup>

## Γενικά στοιχεία

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) είναι ένας gram αρνητικός σπειροειδής μικροοργανισμός, που το ιδιαίτερο βιοχημικό του χαρακτηριστικό είναι η παραγωγή της ουρεάσης. Ο ρόλος του *H. pylori* ως αιτιολογικού παράγοντα σε μία σειρά από νοσήματα του ανώτερου πεπτικού (πεπτικό έλκος, αδενοκαρκίνωμα στομάχου, MALT λέμφωμα στομάχου) είναι αναμφισβήτητος. Τα τελευταία έτη εμφανίζονται με αυξανόμενη συχνότητα στη βιβλιογραφία μελέτες οι οποίες υποδηλώνουν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *H. pylori* και ορισμένων εξωγαστρικών νοσημάτων, όπως καρδιαγγειακών, δερματικών, αιματολογικών και ηπατικών παθήσεων. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα είναι μελέτες περίπτωσης-μάρτυρα (case-control studies). Από στατιστικής άποψης τα αποτελέσματα σε μελέτες αυτής της κατηγορίας επηρεάζονται εύκολα από πληθώρα άλλων παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες στην περίπτωση του *H. pylori* θα μπορούσαν να είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ασθενών και μαρτύρων, ο χρόνος μετάδοσης της λοίμωξης, η παρουσία διαφορετικών μικροβιακών στελεχών, καθώς και η πρόσφατη

---

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Γαστρεντερολόγος, <sup>2</sup>Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας. Όμως, ακόμα και σε μελέτες στις οποίες έγινε προσπάθεια να ληφθούν υπόψη οι προαναφερθέντες παράγοντες, οι συσχετίσεις εξακολουθούν πολλές φορές να υφίστανται. Το γεγονός αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές να υποστηρίζουν ότι πρόκειται για αληθείς συσχετίσεις οι οποίες οφείλονται στο ρόλο του *H. pylori* στην παθογένεση ορισμένων εξωγαστρικών νοσημάτων.

Είναι γνωστό ότι ο αποικισμός του ξενιστή του γαστρικού βλεννογόνου με ελικοβακτηρίδια διεγείρει το ανοσιακό σύστημα στην παραγωγή μιας ποικιλίας προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως είναι οι κυτοκίνες, τα εικοσανοειδή και οι πρωτεΐνες οξειδίας φάσης. Επίσης, αντιγόνα του μικροβίου είναι πιθανό να μιμηθούν αυτά του ξενιστή με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αυτοανοσίας. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί, ο καθένας ξεχωριστά ή και σε συνδυασμό, αποτελούν τις βασικές παθογενετικές ερμηνείες για τις συσχετίσεις του *H. pylori* με ορισμένα εξωγαστρικά νοσήματα (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Εξωγαστρικές εκδηλώσεις *H. pylori* λοίμωξης.

Στεφανιαία νόσος	Αφθώδης στοματίτιδα
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	Ροδόχρους ακμή
Μονοκλωνική γαμμαπάθεια	Ουρτικάρια
Ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία	Ελάττωση BMI
Χ.Α.Π.	Χολολιθίαση
Σακχαρώδης διαβήτης	Κίρρωση ήπατος
Γλαύκωμα	Αναστολή ανάπτυξης στα παιδιά
Ραγοειδίτιδα	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
A.E.E.	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
Σύνδρομο Guillain-Barre	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Ημικρανία	Σύνδρομο Sjogren
Νόσος Alzheimer	Οροαρνητική σπονδυλαρθροπάθεια

Η κριτική αξιολόγηση των εξωγαστρικών εκδηλώσεων μας επιτρέπει να εξάγουμε το συμπέρασμα ότι ένας μικρός αριθμός από αυτές έχουν σημαντική κλινική σημασία. Κλινική σημασία έχουν εκείνα τα νοσήματα τα οποία ανευρίσκονται με μεγαλύτερη συχνότητα και αφορούν ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού, έχει τεκμηριωθεί με μεγαλύτερη σαφήνεια η συσχέτισή τους με την *H. pylori* λοίμωξη μέσω πολλαπλών ερευνών και υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή με την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου. Έτσι θα αναφερθούμε περισσότερο στη στεφανιαία νόσο, στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα και στην ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία οι οποίες έχουν μελετηθεί περισσότερο από όλες τις άλλες εξωγαστρικές εκδηλώσεις.

## Στεφανιαία νόσος και *H. pylori* λοίμωξη

Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών που σκοπό είχαν να αναδείξουν τη σχέση του *H. pylori* και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η αιτία για αυτήν τη συσχέτιση είναι ο υποθετικός ρόλος ορισμένων χρόνιων λοιμώξεων από μικροοργανισμούς, όπως τα *C. pneumoniae* και ο απλός έρπητας στη δημιουργία και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Οι μηχανισμοί οι οποίοι έχουν προταθεί και με τους οποίους οι λοιμώδεις παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου είναι ο αποικισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων, ο μηχανισμός της μοριακής μίμησης και η ανάπτυξη χαμηλού βαθμού συστηματικής φλεγμονής. Η θεωρητική πιθανότητα μετατροπής της φυσικής ιστορίας της νόσου μέσω της εκρίζωσης τέτοιου είδους μικροοργανισμών οδήγησε στη διενέργεια πολλών μελετών που προσπάθησαν να αναδείξουν την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και αθηρωμάτωσης. Όμως πολλές από αυτές τις επιδημιολογικές, μοριακές μελέτες και τις μελέτες εκρίζωσης του *H. pylori* σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έχουν πραγματοποιηθεί στο πρόσφατο παρελθόν έχουν αντιφατικά και αντικρουόμενα μεταξύ τους αποτελέσματα.<sup>1</sup>

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν τρεις κατηγορίες μελετών που προσπάθησαν να τεκμηριώσουν τη σχέση στεφανιαίας νόσου και *H. pylori* λοίμωξης. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν εκείνες οι μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη δεύτερη κατηγορία έγινε προσπάθεια να συσχετιστούν οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο με τη λοίμωξη από *H. pylori*, ενώ στην τρίτη κατηγορία η υπόθεση ότι ορισμένοι μικροοργανισμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας οδήγησε διαφόρους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση τριπλού σχήματος με σκοπό την εκρίζωση του *H. pylori* θα ήταν δυνατόν να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας. Έτσι οι Danesh, Pellicano, Pasceri, Singh και Kowalski υποστήριξαν ότι η επίπτωση της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 2). Οι Sung και συν<sup>2</sup> πραγματοποίησαν τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη που είχε σκοπό να εκτιμηθεί η επίπτωση της *H. pylori* λοίμωξης και η συσχέτισή της με τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας σε υγιείς ενήλικες στην Κορέα. Στην εργασία τους συμπεριέλαβαν 58.981 άτομα, που

**Πίνακας 2.** Επίπτωση *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με στεφανιαία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

	Danesh	Pellicano	Pasceri	Singh	Kowalski
Στεφανιαία νόσος	42%	77%	62%	52%	69,8%
Control-group	24%	59%	40%	43%	40,6%

συμμετείχαν σε πρόγραμμα ανίχνευσης. Το 70,9% των συμμετεχόντων ήταν θετικοί στην ανεύρεση αντισωμάτων έναντι του *H. pylori*. Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ιδίως μεταξύ ηλικίας 50-60 έτη καθώς και οι άνδρες είχαν μεγαλύτερο ποσοστό οροθετικότητας σε σχέση με άτομα πιο νεαρής ηλικίας και τις γυναίκες αντίστοιχα. Οι *H. pylori* οροθετικοί συμμετέχοντες είχαν υψηλότερο μέσο όρο τιμών για την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL-χοληστερόλη, την απολιποπρωτεΐνη Β και χαμηλότερο μέσο όρο τιμών για την HDL-χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη Α1 σε σχέση με τα άτομα που ήταν οροαρνητικά για *H. pylori* λοίμωξη, ανεξάρτητα με την ύπαρξη ή μη πεπτικού έλκους και στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν. Παρόμοια αποτελέσματα με τα προηγούμενα και ιδιαίτερα η μειωμένη τιμή της HDL-χοληστερόλης σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη έχουν περιγραφεί και σε άλλες μελέτες υποστηρίζοντας ότι η λοίμωξη με *H. pylori* προδιαθέτει στη δημιουργία αθηρωματώδους βλάβης στο αγγειακό ενδοθήλιο μέσω μεταβολής του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Ακόμα, οι Kowalski και συν<sup>3</sup> υποστήριξαν ότι η εκκρίωση του *H. pylori* μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο επαναστένωσης των στεφανιαίων αρτηριών μετά από αγγειοπλαστική σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε άλλη μελέτη ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη όταν έλαβαν αγωγή με αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη και ομεπραζόλη για 14 ημέρες παρουσίασαν παράλληλα με την εκκρίωση του *H. pylori* σημαντική πτώση των τιμών του ινοδωγόνου. Τέλος, στη μελέτη των Maijka και συν η επιτυχής θεραπεία εκκρίωσης είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική πτώση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, του ινοδωγόνου, και της LDL-χοληστερόλης.

Αντίθετα με τα όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν αναδεικνύουν σαφή συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Έτσι στις έρευνες των Kanbay,<sup>8</sup> Ridker,<sup>5</sup> Murray<sup>7</sup> και Tsai<sup>6</sup> η διαφορά στην επίπτωση της οροθετικότητας *H. pylori* μεταξύ ασθενών με στεφανιαία νόσο και την ομάδα ελέγχου ήταν στατιστικά μη σημαντική (60,2-57,7%, 43,4 - 44,3%, 56,4 - 47,9% και 69,1 - 77,2% αντίστοιχα για κάθε μελέτη). Σε μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Lu και συν<sup>4</sup> μετρήθηκαν η γλυκόζη, το λιπιδαιμικό προφίλ και το ινοδωγόνο – δηλαδή οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου – σε ασθενείς με *H. pylori* πριν και μετά από θεραπεία εκκρίωσης. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες δεν εμφάνισαν καμία μεταβολή των τιμών τους μετά επιτυχημένη εκκρίωση του *H. pylori*.

Από το 1994 πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει τη σχέση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και αθηρωμάτωσης. Ενώ αυτή η συσχέτιση θεωρητικά έχει βάση να είναι αληθινή, πρακτικά παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αντιφατικά αποτελέσματα λόγω της επίδρασης της διαφοράς στον τρόπο σχεδιασμού της εκάστοτε προσπάθειας έρευνας, στην ετερογένεια των ατόμων που λαμβάνουν μέρος σε αυτές και των διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της λοίμωξης. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι

υπάρχει ένας άλλος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας, ο οποίος δεν έχει ληφθεί σχεδόν καθόλου υπόψη σε καμία μελέτη και είναι η γενετική ευαισθησία, αφού είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν στεφανιαία νόσο με απουσία των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου.

### **Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και *H. pylori* λοίμωξη**

Η Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα (ΙΘΠ) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των αιμοπεταλίων μετά από σύνδεσή τους με αυτοαντισώματα και φαγοκυττάρωση στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η επίπτωσή της είναι 50-60 περιπτώσεις σε ένα εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος και εμφανίζεται συχνότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες (5 περιπτώσεις έναντι 2,7 ανά 100.000 πληθυσμού). Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου χαρακτηρίζονται από ήπια αιμορραγική διάθεση των βλεννογόνων και του δέρματος έως σοβαρού βαθμού ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία από άλλα όργανα που μπορεί να επιφέρει ακόμα και θάνατο. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως η θρομβοπενία στο περιφερικό αίμα είναι ασυμπτωματική και η διάγνωση συνήθως γίνεται τυχαία μετά από έναν τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο. Αν και η νόσος έχει οξεία έναρξη στα παιδιά και είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αυτοπεριοριζόμενη, στους ενήλικες έχει λανθάνουσα έναρξη, χρόνια πορεία (συνήθως μεγαλύτερη των 6 μηνών) και παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών καθώς και περιορισμένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Η ΙΘΠ μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής σε μια πληθώρα νοσημάτων, όπως τα λεμφοϋπερπλαστικά, τα αυτοάνοσα, οι ιογενείς και οι βακτηριακές λοιμώξεις. Η επίπτωση της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με ΙΘΠ φαίνεται να είναι παρόμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού χωρίς να σημειώνεται διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Όμως η οροθετικότητα του *H. pylori* αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία σε ασθενείς με ΙΘΠ (17% στην ηλικία 20-29 έναντι 57% στην ηλικία άνω των 70 ετών).

Τα τελευταία 5 χρόνια έχει δημοσιευτεί μεγάλος αριθμός μελετών που υποστηρίζει την αιτιολογική συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης και της ΙΘΠ, καθώς φαίνεται να υπάρχει πλήρης ή μερική αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.<sup>11</sup> Το πιο εντυπωσιακό ποσοστό ανταπόκρισης αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων δημοσιεύτηκε από τους Gasbarrini και συν,<sup>10</sup> οι οποίοι χορήγησαν την κλασική τριπλή αγωγή εκρίζωσης έναντι του *H. pylori* για μία εβδομάδα σε 11 Ιταλούς ασθενείς με ΙΘΠ. Σε όλους τους ασθενείς που εκριζώθηκε με επιτυχία το *H. pylori* ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκε κοντά στις 150.000/dL 4 μήνες αργότερα. Όμως υπήρχαν και ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη. Παράλληλη συγχορήγηση στεροειδών επιτρεπόταν σε όσους ασθενείς είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 100.000/dL, παράγοντας ο οποίος ήταν πιθανό να μειωτοποιήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επίσης όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν

στη μελέτη είχαν ήπιας βαρύτητας ΙΘΠ, αφού ο αρχικός αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν πάνω από 75.000/dL. Καμία από τις επόμενες μελέτες που θα ακολουθήσουν δεν θα καταφέρει να επαναλάβει την εκπληκτική επιτυχία αυτής του Gasbarrini, αν και θα παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε πολλές από αυτές με το ποσοστό να κυμαίνεται στο 53% (Πίνακας 3).<sup>12</sup> Από την άλλη μεριά υπήρχαν ορισμένες μελέτες όπου η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν από μηδαμινή έως ελάχιστη σε ασθενείς με ΙΘΠ μετά από επιτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης. Δυστυχώς ο διαφορετικός ορισμός ανταπόκρισης ως επιτυχή αύξηση των αιμοπεταλίων, η ετερογένεια του πληθυσμού που έλαβε μέρος στις μελέτες, η προηγηθείσα ή μη θεραπεία της ΙΘΠ, η διαφορετική χρονική περίοδος του επανελέγχου των ασθενών (follow-up) καθώς και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανίχνευσης *H. pylori* με τις διάφορες μεθόδους καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Έτσι σε ορισμένες μελέτες ως πλήρης ανταπόκριση ορίστηκε ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταξύ 120.000/dL έως 150.000/dL, ενώ σε άλλες ως η αύξηση του αριθμού πάνω από το κατώτατο όριο για την εισαγωγή στη μελέτη. Ο χρόνος εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος ήταν από 1 έως 6 μήνες και η μέγιστη διάρκεια του follow-up έως 12 μήνες. Επίσης σε αρκετές μελέτες έγινε χορή-

**Πίνακας 3.** *H. pylori* λοίμωξη – Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα. Ποσοστό ανταπόκρισης (αύξηση αριθμού αιμοπεταλίων) μετά από θεραπεία εκρίζωσης.

	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b><i>H. pylori</i> (+)</b>	<b>Εκρίζωση</b>	<b>Αύξηση αιμοπεταλίων</b>
Gasbarrini	18	11 (61%)	8/11 (73%)	8 (100%)
Emilia	30	13 (43%)	12/13 (92%)	6 (50%)
Jarque	56	40 (71%)	23/32 (72%)	3 (13%)
Veneri	35	25 (71%)	15/16 (94%)	11 (73%)
Kohda	48	27 (56%)	19/19 (100%)	12 (63%)
Hino	30	21 (70%)	18/21 (86%)	10 (56%)
Hashino	22	14 (64%)	13/14 (93%)	5 (39%)
Ando (2003)	61	50 (82%)	27/29 (93%)	16 (59%)
Michel	76	16 (21%)	14/16 (93%)	0 (0%)
Takahashi	20	15 (75%)	13/15 (87%)	7 (54%)
Sato	53	39 (74%)	27/32 (84%)	15 (56%)
Ando (2004)	20	17 (85%)	15/17 (88%)	10 (67%)
Nomura	42	28 (66%)	12/28 (43%)	15 (54%)
Fujimura	435	300 (69%)	161/207(78%)	101 (63%)
Veneri	43	43 (100%)	41/43 (95%)	20 (49%)
Stasi	137	64 (47%)	52/64 (81%)	11 (21%)
<b>Σύνολο</b>	<b>1126</b>	<b>723 (64%)</b>	<b>470/577 (81%)</b>	<b>250 (53%)</b>

γηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας παράλληλα με τη θεραπεία εκρίζωσης, ενώ ορισμένοι ερευνητές έθεσαν ως κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη τη μη λήψη κάποιας θεραπευτικής αγωγής από 1-3 μήνες πριν από την εκρίζωση του *H. pylori*.

Παρά τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν στη σύγκριση των διαφόρων μελετών το συμπέρασμα που μπορεί να εξαχθεί είναι ότι το ποσοστό ανταπόκρισης στην αύξηση των αιμοπεταλίων ανέρχεται στο 50% περίπου των περιπτώσεων ένα μήνα τουλάχιστον μετά από επιτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* και συνοδεύτηκε με εξαφάνιση των αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η προηγηθείσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν διαδραμάτισε ουσιαστικό ρόλο στην ανταπόκριση μετά από την εκρίζωση, όπως επίσης δεν ήταν απαραίτητη η παράλληλη χορήγησή της με τη θεραπεία εκρίζωσης για να επιτευχθεί αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η μικρή διάρκεια της ΙΘΠ ήταν ένας σημαντικός παράγοντας για την αποκατάσταση των αιμοπεταλίων, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις επιτυχίας εκεί όπου η κλασική θεραπεία με την ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή ή τη σπληνεκτομή απέτυχε. Λίγες περιπτώσεις ΙΘΠ παρουσίασαν υποτροπή μετά από επιτυχημένη εκρίζωση του *H. pylori*, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις η αποτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης είχε ως αποτέλεσμα την παραμονή του αριθμού των αιμοπεταλίων στα αρχικά επίπεδα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα που δημοσιεύτηκε από τους Stasi και συν.,<sup>9</sup> όπου το 47% των ασθενών με ΙΘΠ που μελετήθηκαν ήταν οροθετικοί για *H. pylori* λοίμωξη. Αν και μόνο στο 33% από αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική άνοδος του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από επιτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι έγινε προσπάθεια να αναγνωριστούν προγνωστικοί παράγοντες της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων. Έτσι αυτοί που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία εκρίζωσης είχαν μικρότερη ηλικία από αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (55 έτη μέσος όρος ηλικίας έναντι 60 έτη μέσος όρος ηλικίας αντίστοιχα), είχαν υψηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων (48.000/dL έναντι 31.000/dL αντίστοιχα) και είχαν πιο πρόσφατη έναρξη ΙΘΠ (14 μήνες έναντι 34 μήνες αντίστοιχα).

### **Σιδηροπενική αναιμία και *H. pylori* λοίμωξη**

Η έλλειψη σιδήρου αποτελεί την πιο κοινή αιτία παγκοσμίως και αφορά περίπου 500 έως 600 εκατομμύρια άτομα. Εκτιμάται ότι είναι η συχνότερη διαιτητική ανεπάρκεια στις υπανάπτυκτες χώρες και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις Η.Π.Α. η επίπτωση στους ενήλικες φαίνεται να κυμαίνεται από 2,7-4,4% με προοδευτική αύξηση της συχνότητας στις μεγαλύτερες ηλικίες. Γνωστές αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας αποτελούν η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου, η χρόνια απώλεια αίματος και η δυσασπορρόφηση του σιδήρου. Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί την κυριότερη ένδειξη για διερεύνηση του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος με ενδοσκόπηση. Παρόλα αυτά η ενδοσκόπηση αποτυγχάνει να αποκαλύψει την αιτία

της αναιμίας σε σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων που σε ορισμένες μελέτες φθάνει και το 48%. Η αποτυχία στην ανακάλυψη της αιτίας της ανεπάρκειας σιδήρου σε ορισμένους ασθενείς με χαμηλά αποθέματα σιδήρου έγειρε το ερώτημα εάν υπάρχουν και άλλες επιπρόσθετες αιτίες που δεν έχουν μέχρι σήμερα αποκαλυφθεί. Πρόσφατα άρχισε να αυξάνει η πεποίθηση ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της γαστρίτιδας από *H. pylori* και της σιδηροπενικής αναιμίας με απουσία πεπτικού έλκους.<sup>14</sup>

Διάφοροι θεωρητικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και *H. pylori* λοίμωξης. Ένας ενδεχόμενος μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει την αρνητική επίδραση του βακτηρίου στην ισορροπία του σιδήρου στον οργανισμό είναι η χρόνια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα. Όμως στις περισσότερες μελέτες κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης δεν ανευρίσκονται βλάβες του βλεννογόνου που να αιμορραγούν, ενώ η εξέταση για την αιμοσφαιρίνη των κοπράνων είναι αρνητική, γεγονός που αποκλείει την πιθανότητα ότι η χρόνια απώλεια αίματος αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της αναιμίας. Ένας άλλος μηχανισμός για τη σχέση σιδηροπενικής αναιμίας και *H. pylori* λοίμωξης περιλαμβάνει την πιθανή επίδραση της *H. pylori* γαστρίτιδας στην όξινη γαστρική έκκριση και την απορρόφηση σιδήρου. Στον ανθρώπινο οργανισμό, τα επίπεδα του σιδήρου εξαρτώνται κυρίως από τη ρύθμιση της απορρόφησής του στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα. Παράγοντας που επιδρά στη διαλυτότητα και απορρόφηση του σιδήρου είναι η συγκέντρωση του υδροχλωρικού οξέος στις γαστρικές εκκρίσεις. Η μετατροπή του τρισθενή σιδήρου στη δισθενή μορφή εξαρτάται από το pH του γαστρικού υγρού, με τη δισθενή μορφή να διευκολύνει την μεταφορά του μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Το ασκορβικό οξύ φαίνεται να επιδρά με δύο τρόπους: προάγοντας την μετατροπή στη δισθενή μορφή και σχηματίζοντας ένα απορροφήσιμο μοριακό σύμπλεγμα με τον τρισθενή σίδηρο το οποίο είναι αδιάλυτο σε τιμές pH πάνω από 5. Η αντίδραση του ασκορβικού οξέος με τον τρισθενή σίδηρο πρέπει να γίνεται σε όξινο pH και γι' αυτό το λόγο απαιτείται φυσιολογική γαστρική οξύτητα. Το ασκορβικό οξύ εκκρίνεται ενεργά στα γαστρικά υγρά και παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν αυτήν την έκκριση έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του. Σε ορισμένες μελέτες το ασκορβικό οξύ του γαστρικού υγρού ατόμων με *H. pylori* γαστρίτιδα ήταν σημαντικά μειωμένο σε σχέση με μη μολυσμένα άτομα. Επιπλέον, οι τιμές του ενδογαστρικού pH σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τις τιμές του ασκορβικού οξέος στο γαστρικό υγρό, οι οποίες σημειωτέον βελτιώνονταν μετά από την εκρίζωση του *H. pylori*. Τέλος, ένας άλλος μηχανισμός που συνδέει *H. pylori* λοίμωξη και τη σιδηροπενική αναιμία είναι η δέσμευση και χρησιμοποίηση του σιδήρου από το ίδιο το *H. pylori* για την ανάπτυξή του στο περιβάλλον του ξενιστή μέσω παραγωγής δύο πρωτεϊνών. Έτσι, το *H. pylori* φαίνεται ότι παράγει μια 19 kDa σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη η οποία έχει μορφολογικές και βιοχημικές ομοιότητες με την φερριτίνη και παίζει ρόλο στην αποθήκευση της περίσσειας σιδήρου



που προσλαμβάνεται από το βακτηρίδιο. Ακόμα, στα προσβεβλημένα από *H. pylori* άτομα ο μικροοργανισμός προσλαμβάνει το σίδηρο από τη λακτοφερρίνη του γαστρικού βλεννογόνου. Η λακτοφερρίνη είναι μία σιδηροδεσμευτική γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται στα βιολογικά υγρά, όπως το γάλα, τα δάκρυα, τα ούρα και το σίελο και η έκκρισή της στο γαστρικό βλεννογόνο επηρεάζεται από ορισμένα σήματα του ελικοβακτηριδίου. Φαίνεται ότι το *H. pylori* απορροφά το σίδηρο από τη λακτοφερρίνη μέσω μιας ειδικής δεσμευτικής για τη λακτοφερρίνη πρωτεΐνης η οποία εκφράζεται από τον ίδιο τον μικροοργανισμό.

Από το 1991 στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιπτώσεις περιστατικών με σιδηροπενική αναιμία, στα οποία μετά από ενδελεχή έλεγχο του γαστρεντερικού σωλήνα με γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση, βαριούχο υποκλυσμό, ακτινολογικό έλεγχο λεπτού εντέρου, φυσιολογική εξέταση ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης κοπράνων και με ιστορικό μη λήψης ΜΣΑΦ, φυσιολογικών διαιτητικών συνθειών, χωρίς προφανή εξωγαστρική αιτία απώλειας αίματος και χωρίς να πάσχουν από κοιλιοκάκη το μοναδικό εύρημα ήταν η γαστρίτιδα συσχετιζόμενη με *H. pylori*. Στην πλειονότητα των περιστατικών η σιδηροπενική αναιμία βελτιωνόταν μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης, χωρίς να είναι απαραίτητη η χορήγηση επιπρόσθετης σιδηροθεραπείας. Μάλιστα στις περιπτώσεις εκείνες που δεν επιτεύχθηκε εκρίζωση του *H. pylori* δεν υπήρχε σχεδόν καμία μεταβολή των επιπέδων του σιδήρου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στη μοναδική έως σήμερα τυχαίοποιημένη placebo-control μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Choe και συν,<sup>15</sup> σε 25 προσβεβλημένους από *H. pylori* έφηβους με σιδηροπενική αναιμία και αρνητικό τον υπόλοιπο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, αυτοί που έλαβαν επιτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης με ή χωρίς συμπλήρωμα σιδήρου εμφάνισαν σημαντική αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο σίδηρο 8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Όσον αφορά τις επιδημιολογικές μελέτες, μετά από παρακολούθηση 2.794 ατόμων στη Δανία οι οροθετικοί για *H. pylori* λοίμωξη είχαν 40% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μειωμένης τιμής αιμοσφαιρίνης (<30 μg/L) συγκρινόμενοι με οροαρνητικά άτομα, ενώ στην Κορέα τα ποσοστά οροθετικότητας για *H. pylori* λοίμωξη σε 937 εφήβους ήταν 34,2% για αυτούς που είχαν αναιμία, 29,5% για αυτούς που είχαν μειωμένη φερριτίνη ορού και 35,3% για αυτούς που είχαν μείωση των επιπέδων του σιδήρου του ορού σε σύγκριση με το 19,6% εφήβων χωρίς αναιμία, 19,2% με φυσιολογική φερριτίνη ορού και 19,4% με φυσιολογικό σίδηρο ορού.<sup>16</sup> Οι Peach και συν<sup>17</sup> παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα φερριτίνης ανάμεσα σε γυναίκες στην Αυστραλία και *H. pylori* λοίμωξη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρόλο που η πρόσληψη σιδήρου με το καθημερινό διαιτολόγιο ήταν παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις. Οι τελευταίες μελέτες αντικατοπτρίζουν την πιθανότητα της *H. pylori* λοίμωξης να επιδρά ως επιπρόσθετος παράγοντας στην εμφάνιση αναιμίας από έλλειψη σιδήρου σε ευαίσθητα άτομα, όπως οι γυναίκες (αυξημένη απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης-αυξημένες ανάγκες

σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και τα παιδιά (αυξημένες ανάγκες σιδήρου κατά τη σωματική ανάπτυξη). Επίσης μία μελέτη υποστηρίζει ότι άτομα που πάσχουν από κοιλιοκάκη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας, εάν προσβληθούν από *H. pylori* λοίμωξη. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι στη μεγαλύτερη επιδημιολογική έρευνα που έγινε στις Η.Π.Α. (NHANES 1999-2000)<sup>13</sup> και αφορούσε 7.462 άτομα του γενικού πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των τριών ετών, η *H. pylori* λοίμωξη συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων φερριτίνης κατά 13,9% και αύξηση της επίπτωσης της σιδηροπενικής αναιμίας κατά 2,6 φορές περισσότερο σε σχέση με οροαρνητικά άτομα.

### Συμπεράσματα

Από όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως μπορούμε να συμπεράνουμε ότι υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτηματικά για αιτιολογική ή μη σχέση των προαναφερθέντων νοσημάτων με την *H. pylori* λοίμωξη. Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο είναι παγκοσμίως διαδεδομένη και δεν είναι ξεκάθαρο γιατί ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού είναι δυνατόν να εμφανίσει τις εξωγαστρικές εκδηλώσεις. Η αντιφατικότητα των αποτελεσμάτων που αφορούν τη σχέση *H. pylori* λοίμωξη με τη στεφανιαία νόσο οδηγεί την επιστημονική κοινότητα να καταλήγει μέχρι στιγμής στο συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν επιπλέον εργασίες για να τεκμηριωθεί η αιτιολογική συσχέτισή τους. Όσον αφορά την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα και τη σιδηροπενική αναιμία, που παρά τον πλήρη έλεγχο δεν έχει βρεθεί η αιτία της, τα δεδομένα των μελετών υποστηρίζουν ότι η απομάκρυνση του μικροοργανισμού σχετίζεται με κλινικοεργαστηριακή βελτίωση των ασθενών. Έτσι υπάρχει η πεποίθηση στους περισσότερους ερευνητές ότι είναι μια λογική πρακτική να διαγιγνώσκεται και να εκριζώνεται το *H. pylori* ιδιαίτερα εκεί που η κλασική θεραπεία αδυνατεί από μόνη της να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Γι' αυτό, με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του Maastricht III προτείνεται η εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης στις περιπτώσεις με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα και με ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία.<sup>18</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franceschi F, Leo D, Fini L, et all. *Helicobacter pylori* and ischaemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis* 2005;37:301-308.
2. Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiology* 2005;102:411-417.

3. Kowalski M, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis* 2001;33:222-229.
4. Lu YH, Yen HW, Lim TH, et al. Changes of coronary risk factors after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Kaohsiung J Med Sci* 2002;18:266-272.
5. Ridker MP, Danesh J, Youngman L, Collins R, Peto R. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Inter Med* 2001;135:184-188.
6. Tsai CJ, Huang TY. Relation of *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1227-1232.
7. Murray LJ, Bamford KB, Kee F, et al. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2000;149:379-385.
8. Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:2071-2074.
9. Stasi R, Zaccaria R, Stipa E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005;118:414-419.
10. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78:142-150.
11. Fujimura F. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005;81:113-118.
12. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17:71-77.
13. Cardenas M, Mulla Z, Ortiz M, Graham D. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the U.S.A. *Am J Epidemiol* 2006;163:127-134.
14. DuBois S, Kearney D. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: A review of evidence. *Am J Gastroenterol* 2005;100:453-459.
15. Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-139.
16. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: Seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003;88:178.
17. Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: An added stressor on iron status of women in the community. *Med J Austr* 1998;169:188-190.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.