

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και κλινικές εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό

Χρήστος Λιάτσος

Το Consensus Report του Maastricht III, το 2007, αναφέρει την ύπαρξη συσχέτισης του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) με εξωεντερικά νοσήματα και κυρίως με νοσήματα του αιμοποιητικού.¹ Πιο συγκεκριμένα συστήνεται ότι η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού θα πρέπει να ελέγχεται και να εκριζώνεται σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ – Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – ITP) και ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία (ΣΑ – Iron-deficiency anaemia – IDA). Στη συνέχεια θα αναλυθούν ξεχωριστά η σχέση του *H. pylori* με τις: i) ITP, ii) IDA και iii) μονοκλωνικές γαμμαπάθειες.²

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Είναι γνωστό ότι η εκρίζωση του *H. pylori* είναι χρήσιμη στη βελτίωση περίπου του 50% των ασθενών με ITP αλλά ωστόσο η μακροχρόνια θεραπευτική αποτελεσματικότητα παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη. Πρόσφατη 7-ετής, προοπτική μελέτη παρακολούθησης ατόμων με ITP από την Ιαπωνία σε 30 ασθενείς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκρίζωση του μικροβίου έχει μία βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα περίπου στο

Επιμελητής Γαστρεντερολογικών Κλινικών 401 ΓΣΝΑ / ΝΙΜΤΣ, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστημονικός Συνεργάτης Πανεπιστημίου Αθηνών

50% των ασθενών, με την πιθανότητα μακροχρόνιας κλινικής βελτίωσης των ανταποκριθέντων χωρίς άλλη θεραπεία.³ Σε μία προοπτική μελέτη από τον Καναδά, με περιορισμένο δυστυχώς δείγμα 4 *H. pylori*(+) ασθενών (από τους 22 που εισήχθησαν στη μελέτη), διαπιστώθηκε ότι 4 έτη μετά την αγωγή εκρίζωσης του μικροβίου, το 75% των ασθενών με ITP εμφάνισαν πλήρη ή μερική απάντηση και το 50% είχαν μία μακροχρόνια συνεχιζόμενη απάντηση.⁴ Σε μία μελέτη από την Κορέα σε ασθενείς με ITP που δεν είχαν απαντήσει σε θεραπεία με στεροειδή ή Danazol, διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός εκρίζωσης *H. pylori* μαζί με ανοσοκατασταλτική αγωγή (1^η ομάδα) δεν είχε ως αποτέλεσμα μία στατιστικά μεγαλύτερη απάντηση σε σχέση με τη χορήγηση αποκλειστικά αγωγής εκρίζωσης του μικροβίου (2^η ομάδα) (66,7 vs 41,7%, $p=0,345$). Ωστόσο, η διάμεση διάρκεια απάντησης ήταν μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα σε σύγκριση με την τελευταία (9 vs 3 μήνες, $p=0,049$), όπως επίσης και ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων, ο οποίος στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν υψηλότερος στην πρώτη ομάδα σε σύγκριση με τη δεύτερη ομάδα [75X10(9)/L vs 18X10(9)/L, $p=0,028$].⁵ Συνεπώς, η συνδυασμένη αγωγή ανοσοκατασταλτικών με εκρίζωση έχει ένα στατιστικά μεγαλύτερο όφελος από τη μεμονωμένη αγωγή εκρίζωσης στους ασθενείς με χρόνια ITP. Αντίθετα, υπήρξαν και μελέτες που έδειξαν ότι στους 4 από τους 9 ασθενείς με ITP που έλαβαν αγωγή εκρίζωσης, δεν διαπιστώθηκε κάποια βελτίωση οπότε και υπέστησαν σπληνεκτομή, ενώ ταυτόχρονα ο ένας υποτροπίασε μετά από 3 μήνες.⁶ Σε μία συστηματική μελέτη της αγγλικής βιβλιογραφίας που περιελάβε 25 μελέτες με 1555 ασθενείς από τους οποίους οι 696 αποτιμήθηκαν για τα αποτελέσματα της εκρίζωσης του *H. pylori* στον αριθμό των αιμοπεταλίων διαπιστώθηκε ότι η πλήρης (complete) και η συνολική (overall) απάντηση (τουλάχιστον διπλασιασμός της βασικής τιμής των αιμοπεταλίων) ήταν 42,7% (95% CI 31,8-53,9) και 50,3% (95% CI: 41,6-59) αντίστοιχα. Ο ρυθμός απάντησης είχε την τάση να είναι υψηλότερος σε χώρες με υψηλό επιπολασμό λοίμωξης με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (π.χ. Ιαπωνία) και σε ασθενείς με ηπιότερο βαθμό ITP.⁷

Όσον αφορά στη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορά τη σχέση ασθενών με ITP και Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε επίπεδο βασικής έρευνας (π.χ. γονιδιακοί, ανοσολογικοί, κυτταρικοί παράμετροι κ.ά.) διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των ατόμων με ITP που απάντησαν στην εκρίζωση του μικροβίου ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ITP και γονότυπο TNFβ G/G ή G/A σε σχέση με αυτούς που έχουν γονότυπο TNFβ A/A μετά από εξαγωγή γονιδιακού DNA από περιφερικό αίμα και μελέτη των πολυμορφισμών (με PCR) των IL-1β, IL-1RN, TNFα και TNFβ.⁸ Συνεπώς ο γονότυπος TNFβ G/G ή G/A μπορεί να θεωρηθεί ως ένας καλός προγνωστικός παράγων βελτίωσης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ITP μετά από εκρίζωση του μικροβίου. Σε άλλη μελέτη των Asahi και συν., διαπιστώθηκε ότι πέραν του σημαντικού οφέλους από την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με ITP [61% vs 0% μεταξύ των *H. pylori*(-) ασθενών] διαπιστώθηκε ότι η βελτίωση του αριθμού των αιμοπεταλίων επετεύχθη μέσω μεταβολής της ισορροπίας του υποδοχέα

Fcγ των κυκλοφορούμενων μονοκυττάρων του αίματος μέσω του ανασταλτικού Fcγ υποδοχέα IIB (FcRIIB).⁹ Το παθογενετικό μοντέλο βασίζεται στην αλληλεπίδραση των αντισωμάτων μεταξύ της *H. pylori ureB* και της γλυκοπρωτεΐνης IIIa των αιμοπεταλίων.¹⁰ Οι ανωτέρω μηχανισμοί φυσικά δεν αποκλείουν τους μηχανισμούς, που αφορούν στη βελτίωση των αιμοπεταλίων μετά την εκρίζωση του *H. pylori* σε ΙΤΡ ασθενείς, που έχουν ήδη προταθεί στο παρελθόν όπως η μοριακή μιμητικότητα μεταξύ CagA και αντιγόνων επιφανείας των αιμοπεταλίων,¹¹ όπως επίσης και το ότι ορισμένα στελέχη του μικροβίου που επάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων εξαρτώνται από τον παράγοντα von Willebrand και τα ειδικά αντισώματα IgG έναντι του Ελικοβακτηριδίου που αλληλεπιδρούν με τους αντίστοιχους υποδοχείς GPIb (platelet glycoprotein Ib: υποδοχέας που έχει την ικανότητα να μεταφέρει σήματα που συνδέονται με την ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης $\alpha_{IIb}\beta_3$, γεγονός που αποτελεί ένα πολύ σημαντικό βήμα στη διαδικασία του φυσιολογικού αιμοστατικού και θρομβωτικού μηχανισμού¹²) και FcγRIIA των αιμοπεταλίων.¹³

Σιδηροπενική αναιμία

Τα τελευταία χρόνια, το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει εμπλακεί μέσω πολλών μελετών στην αιτιολογία της ανθεκτικής, στην αγωγή με σίδηρο από το στόμα, IDA μέσω μιας επιτυχούς απάντησης της νόσου μετά από αγωγή εκρίζωσης του μικροβίου. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι η εκρίζωση του μικροβίου ακολουθείται από βελτίωση και επαναφορά στο φυσιολογικό της φερριτίνης, του Fe, του MCV με τελικό αποτέλεσμα την εξαφάνιση της αναιμίας.¹⁴ Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, επί 40 μήνες, παιδιών από την επαρχία της Αλάσκας, η εκρίζωση του μικροβίου μετρίως μείωσε τον επιπολασμό της σιδηροπενίας και τελικά της σιδηροπενικής αναιμίας.¹⁵ Σε άλλη μελέτη, ωστόσο, από το Ιράν καταδείχθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα με το 36% των μολυσμένων με *H. pylori* παιδιών να έχουν αναιμία έναντι του 42,2% ($p=0,59$) των μη μολυσμένων παιδιών.¹⁶ Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτη στη Β. Τουρκία,¹⁷ όπως επίσης και σε παιδιά από το Μπαγκλαντές όπου οι συγγραφείς παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερο αποτέλεσμα από τη μονοθεραπεία με σίδηρο συγκριτικά με την ελικοβακτηριδιακή θεραπεία στη βελτίωση των επιπέδων Fe. Ακόμη και όταν έγινε σύγκριση της αντι-*H. pylori* αγωγής με την αγωγή με εικονικό φάρμακο δεν διαπιστώθηκε αποτελεσματικότητα της πρώτης αγωγής (έναντι *H. pylori*) στη βελτίωση των επιπέδων Fe τον τρίτο μήνα παρακολούθησης (ημέρα 90). Τονίζεται ότι στην ίδια εργασία δεν διαπιστώθηκε επιπλέον όφελος από το συνδυασμό θεραπείας εκρίζωσης μαζί με αγωγή με σίδηρο.¹⁸

Σε μία ανασκόπηση – μετανάλυση των Muhsen & Cohen που αφορά τη λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τις αποθήκες Fe, παρά τον μικρό αριθμό ελεγχόμενων (controlled) μελετών, διαπιστώθηκε, από τις περισσότερες μελέτες, θετική

συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και μείωση των αποθηκών Fe σώματος σε συμπτωματικά και ασυμπτωματικά μολυσμένα άτομα. Το μικρόβιο μπορεί να θεωρηθεί παράγων κινδύνου για μείωση αποθηκών Fe σώματος, σιδηροπενία και σιδηροπενική αναιμία ειδικά σε υψηλού κινδύνου ομάδες.¹⁹

Ως εκ τούτου, αναφέρεται ότι screening έλεγχος για την ύπαρξη Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού θα πρέπει να γίνεται σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με IDA και αρνητικό ενδοσκοπικό και ακτινολογικό έλεγχο όπως επίσης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και παιδιά/εφήβους ανθεκτικούς στη Fe-θεραπεία από το στόμα.²⁰ Επιπρόσθετα, τονίζεται ότι οι έγκυες γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλό επιπολασμό λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.²¹

Μονοκλωνική γαμμαπάθεια

Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης αιτιολογίας δεν σχετίζεται με τη λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Οι Soler και συν. συνέκριναν την παρακολούθηση 13 ασθενών επιτυχώς θεραπευθέντων έναντι του μικροβίου και 33 που δεν θεραπεύτηκαν. Μετά από έναν μέσο χρόνο παρακολούθησης σχεδόν 20 μηνών, το μονοκλωνικό στοιχείο παρέμεινε αμετάβλητο στους εκριζωθέντες και δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που εκριζώθηκε το μικρόβιο συγκριτικά με τους αρνητικούς *H. pylori* ασθενείς.²²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, et al. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14(Suppl 1):58-68.
3. Tsumoto C, Tominaga K, Okazaki H, et al. Long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 7-year follow-up prospective study. *Ann Hematol* 2009;88:789-793.
4. Jackson SC, Beck P, Buret AG, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2008;88:212-218.
5. Song MK, Chung JS, Shin HS, et al. Outcome of immunosuppressive therapy with *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Korean Med Sci* 2008;23:445-451.
6. Sivapathasingam V, Harvey MP, Wilson RB. *Helicobacter pylori* eradication: a novel therapeutic option in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Med J Aust* 2008;189:367-370.
7. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-1240.

8. Suzuki T, Matsushima M, Shirakura K, et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2008;77:73-78.
9. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008;118:2939-2949.
10. Bai Y, Wang Z, Bai X, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2009;89:142-149.
11. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-96.
12. Cranmer SL, Jackson SP. GPIb, filamin, and platelet activation: a view from within. *Blood* 2003;102:1937.
13. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846-1854.
14. Cardamone M, Alex G, Harari MD, et al. Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: consider *Helicobacter pylori* infection. *J Paediatr Child Health* 2008;44:647-650.
15. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, et al. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009;199:652-660.
16. Haghi-Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Motamed F, et al. Anemia in children with and without *Helicobacter pylori* infection. *Arch Med Res* 2008;39:536-540.
17. Kaya AD, Gencay E, Ozturk CE, Yavuz T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in northwest region of Turkey: relationship with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2008;54:353-354.
18. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, et al. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology* 2008;135:1534-1542.
19. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
20. Hershko C. In: Beaumont C, et al, eds. *Disorders of Iron Homeostasis, Erythrocytes, Erythropoiesis*. Forum service editore: Genoa, Italy; 2006.
21. Mulayim B, Celik NY, Yanik FF. *Helicobacter pylori* infection detected by 14C-urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:980-985.
22. Soler JA, Güell M, Bricullé M, et al. *H. pylori* eradication does not reduce paraprotein levels in monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS): a prospective cohort study. *Ann Hematol* 2009;88:769-773.