

Anemia sideropenica associata a infezione da *Helicobacter pylori*

ARRIGO BARABINO

Gastroenterologia Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Genova

Fino a ieri l'anemia sideropenica refrattaria era attribuita in prima battuta alla celiachia, e in seconda battuta a ematochezia (diverticolo di Meckel, ipertensione portale, altro). La gastrite non erosiva da Hp causa anemia sideropenica mediante un originale meccanismo di competizione per il ferro tra microrganismo e ospite, mediato dalla transferrina.

Disturbi cardiovascolari, malattie cutanee e autoimmunitarie, l'emicrania, l'anemia sideropenica, il ritardo di crescita e il MALT-linfoma extragastrico sono stati recentemente descritti quali manifestazioni extradigestive associate all'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp)¹. Il ruolo potenziale dell'infezione nella loro patogenesi si basa sul fatto che l'infiammazione gastrica può esercitare effetti sistemici o indurre risposte immuni in grado di causare lesioni a distanza e che l'eradicazione del batterio migliora i disturbi extra-intestinali stessi.

LE EVIDENZE CLINICHE

Nel 1993 abbiamo pubblicato il primo caso della letteratura di associazione tra infezione da Hp e anemia ferropriva². Si trattava di un bambino con lunga storia di anemia sideropenica refrattaria al trattamento orale con ferro. In assenza di sintomi gastrointestinali il paziente sviluppò pallore e astenia riconducibili a una emoglobina (Hb) di 5,1 g/dl. L'iter diagnostico non palesò sanguinamenti intestinali né ridotto apporto, malassorbimento o storno del ferro nel sistema reticolo-endoteliale. L'unico riscontro patologico consisteva in una antrite micronodulare, istologicamente dovuta a gastrite cronica superficiale non attiva associata a Hp. I cicli orali di terapia con ferro, eseguiti a infezione in atto, non avevano determinato significativi aumenti dell'Hb né il reintegro dei depositi, mentre l'eradicazione dell'Hp è stata per sé sufficiente a risolvere il caso.

IRON DEFICIENCY ANAEMIA ASSOCIATED TO HELICOBACTER PYLORI INFECTION

(*Medico e Bambino* 20, 241-243, 2001)

Key words

Helicobacter pylori, Lactoferrin, Iron deficiency anemia

Summary

Iron deficiency anaemia may be associated to Helicobacter pylori (Hp) infection, as well as other extra-intestinal manifestations such as growth faltering, migraine, auto-immune disease and MALT lymphoma. The relationship between iron deficiency anaemia and Hp infection, first described by the Author, was then confirmed by subsequent studies. Anaemia is not due to intestinal losses, nor to reduced iron absorption, but to increased production and saturation of lactoferrin in the gastric mucus. Lactoferrin is then captured by a specific receptor of the cell wall of Hp, which thus is competing with the host for the iron utilisation.

A distanza di quattro anni la nostra osservazione aneddotica trovava conforto nei report di Carnicier e collaboratori³ e Marignani e collaboratori⁴ che, nel corso del 1997, descrivevano rispettivamente una bambina di 11 anni e un giovane adulto con caratteristiche cliniche del tutto sovrapponibili a quelle del nostro caso.

Nel frattempo il nostro interesse sull'argomento aveva condotto all'identificazione di nuovi casi, così che nel gennaio 1999 abbiamo pubblicato la prima casistica della letteratura, in cui riportavamo altri quattro bambini con anemia sideropenica refrattaria, senza altra causa se non l'infezione da Hp, che si risolse solo dopo l'eradicazione del germe⁵. L'originalità dell'articolo risiede nell'aver praticato in tutti i pazienti lo studio della ferrocinetica, con risultati che fornivano interessanti spunti sulla patogenesi dell'anemia.

Nel novembre 1999 l'associazione ha trovato conferma anche nell'adulto con l'ampia casistica di 30 pazienti descritta da Annibale e collaboratori⁶. Sempre nel 1999 Choe e collaboratori⁷ riportavano il primo trial terapeutico controllato contro placebo, in doppio cieco, sull'effetto dell'eradicazione di Hp sull'anemia sideropenica in preadolescenti e adolescenti. Su 43 pazienti con anemia sideropenica senza lesioni emorragiche gastroduodenali, 25 sono stati riscontrati positivi (CLO test + istologia) per Hp. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: al gruppo A è stato somministrato solfato ferroso a 6 mg/kg per 10 settimane e un ciclo di due settimane di bismuto subcitrate, amoxicillina e metronidazolo; al gruppo B placebo per il ferro e la stessa terapia antibiotica; al gruppo C solfato ferroso come sopra e placebo per gli antibiotici. Il quadro ematologico è stato rivalutato a 4 e a 8 settimane dal termine delle due

settimane di terapia antibiotica o relativo placebo. A 8 settimane, nei gruppi A e B, che avevano ricevuto la terapia eradicante, si è evidenziato un significativo incremento dell'Hb rispetto al gruppo C. Nei pazienti del gruppo A sono stati riscontrati i maggiori livelli di Hb, mentre in quelli del gruppo C, a cui non era stata somministrata la terapia eradicante, l'anemia persisteva nonostante la somministrazione del ferro.

I risultati di questo studio dimostrano che il trattamento dell'infezione è associato a una più rapida risposta alla terapia con ferro rispetto a quanto avviene con la terapia marziale esclusiva, e che il trattamento antibiotico determina un miglioramento del metabolismo del ferro anche nei soggetti che non ricevono un contemporaneo supplemento marziale.

L'ultima casistica riportata in letteratura è quella di Konno e collaboratori⁸ che nel 2000 descrivono 6 adolescenti con anemia sideropenica, stabilmente risolta dopo l'eradicazione del batterio.

GLI STUDI DI POPOLAZIONE

Un'indagine siero-epidemiologica comprendente 2794 adulti danesi⁹ ha dimostrato che la popolazione sieropositiva per Hp ha depositi di ferro più bassi rispetto a quella sieronegativa, e uno studio australiano ha rivelato che l'infezione da Hp, a parità di assunzione di ferro con la dieta, determina una sensibile riduzione dei depositi marziali nella popolazione femminile sieropositiva rispetto alla sieronegativa¹⁰.

L'infezione da Hp è stata sospettata come possibile causa di anemia sideropenica nelle gestanti e nei lattanti di una regione del Quebec settentrionale¹¹.

In un campione di 375 adolescenti coreani, Choe e collaboratori¹² hanno dimostrato che l'infezione da Hp associata all'anemia sideropenica, piuttosto che l'infezione per sé, costituisce un fattore di rischio per il ritardo di crescita in età puberale; in questo cruciale periodo, infatti, maggiori quantità di ferro sono necessarie per soddisfare le alte richieste legate allo sviluppo, e la sua carenza può risultare in una riduzione della crescita staturale-ponderale.

In un altro studio popolazionistico¹³ gli stessi Autori hanno condotto un'indagine su 995 ragazze coreane in età adolescenziale per la ricerca dell'anemia sideropenica e dell'infezione da Hp, con un riscontro di sieropositività per il ger-

me del 19,7%. Nei soggetti con anemia sideropenica il tasso di sieropositività era significativamente alto, corrispondendo al 32,9%. Nello stesso studio è stato anche riscontrato che la prevalenza dell'infezione da Hp era decisamente maggiore nelle adolescenti con anemia sideropenica refrattaria al trattamento con ferro (66,7%) che nella normale popolazione (19,7%). In 11 di loro è stato dimostrato che i livelli di Hb e di ferritina aumentavano significativamente solo dopo trattamento combinato di eradicazione del batterio e supplementazione marziale rispetto alla esclusiva terapia con ferro.

L'EVIDENZA FERROCINETICA: LO STORNO DEL FERRO

I risultati dello studio ferrocinetico applicato ai casi descritti nel nostro lavoro del 1999 hanno fornito importanti informazioni sulla fisiopatologia dell'anemia⁵. Nell'anemia sideropenica da ridotto apporto, aumentate perdite o malassorbimento, il ⁵⁹Fe infuso per via venosa ha un'emivita plasmatica (T/2) brevissima (20' rispetto ai valori normali compresi tra 60 e 120'), in quanto rapidamente captato dal midollo osseo. Dopo dieci giorni dall'infusione il suo utilizzo da parte dei globuli rossi, ovvero il ⁵⁹Fe incorporato nell'Hb dei neociti, è superiore al 90% della dose somministrata, rispetto al 70-80% riscontrabile in condizioni di normalità¹⁴. Nei nostri pazienti il metallo veniva in effetti rapidamente rimosso dal circolo (range T/2 = 13-25') ma non raggiungeva completamente il midollo osseo; il suo utilizzo da parte dei globuli rossi a 10 giorni (range 8-82%) era infatti decisamente inferiore all'atteso. I risultati dello studio ferrocinetico hanno confermato indirettamente i dati clinici dell'accurato work-up diagnostico, dati che escludevano ridotto apporto, aumentate perdite o malassorbimento del ferro quali moventi patogenetici dell'anemia, e indicavano invece con chiarezza che il ⁵⁹Fe veniva stornato in un compartimento extramidollare che poteva essere l'antro gastrico infettato da Hp. Per una dimostrazione incontrovertibile avremmo dovuto confermare la presenza di radioattività nello stomaco dei nostri pazienti durante l'esecuzione del test, cosa tecnicamente impossibile con le attuali metodiche di medicina nucleare. È da notare che la possibilità di uno storno del ferro nel sistema reticoloendoteliale, che è causa

dell'anemia microcitica in corso di malattie infiammatorie croniche, veniva esclusa dal fatto che in nessun caso erano riscontrabili aumenti degli indici di infiammazione. L'esclusione di un meccanismo patogenetico di questo tipo era confermata dall'assenza di ferro negli eritroblasti e nei macrofagi dell'aspirato midollare eseguito nel bambino con valori più bassi di Hb (5,9 g/dl).

LE EVIDENZE MICROBIOLOGICHE

È noto che il ferro è un fattore essenziale per la crescita di quasi tutti i batteri, e che la bassa concentrazione di ferro libero nelle mucose e nei tessuti costituisce uno dei principali meccanismi di difesa dell'ospite contro le infezioni. Durante il processo infettivo la quantità del ferro extracellulare infatti si riduce conducendo al fenomeno chiamato ipoferremia dell'infezione. Due sono i meccanismi che si pensa siano alla base della risposta ipoferremica: uno è l'aumento della sintesi di ferritina nel fegato, l'altro è il rilascio da parte dei granulociti neutrofili della lattoferrina (LF), una proteina ferrochelante dalle proprietà batteriostatiche usualmente presente nel latte, nella saliva, nelle lacrime e nelle secrezioni nasali e intestinali. La LF, rilasciata nello stato insaturo per il ferro, cattura il metallo dalla transferrina circolante per essere poi rapidamente captata dai macrofagi del sistema reticoloendoteliale¹⁵.¹⁷ Da quanto esposto risulta chiaro che il possesso di sistemi batterici specializzati per l'uptake del ferro sia cruciale per bypassare la ferropenia imposta dall'ospite.

Nel 1993 Husson e collaboratori¹⁸ hanno dimostrato in vitro che la LF umana supporta in toto la crescita di Hp in un terreno di coltura in cui non sono presenti altre fonti di ferro. Poiché la LF è stata riscontrata in significative quantità in resezioni gastriche con evidenza di gastrite superficiale o atrofica¹⁹, gli stessi autori hanno ipotizzato che il meccanismo di uptake del ferro lattoferrinico da parte del batterio possa giocare un ruolo maggiore nella virulenza dell'infezione e nella sua stretta specificità per l'uomo. Nel 1997 lo stesso gruppo²⁰ ha isolato dalla superficie della membrana di Hp una proteina di 70-kDa, legante la LF umana, che si esprimeva solo quando il germe cresceva in un medium carente di ferro, suggerendo che questa potesse rappresentare proprio il recettore per l'uptake del me-

tallo. Esperimenti di legame competitivo con LF bovina e con transferrina equina, bovina o umana hanno dimostrato come questa proteina sia altamente specifica solo per la LF umana. Grazie ad essa l'Hp sarebbe in grado di infettare esclusivamente l'uomo eludendo il processo difensivo dell' ipoferremia attuato dall'ospite. Studi successivi hanno dimostrato in vivo che la concentrazione di LF è aumentata nelle biopsie²¹ e nel succo gastrico²² di pazienti con gastrite associata a Hp, e che i suoi livelli tissutali correlano significativamente con il grado d'infiammazione della mucosa gastrica, tanto da poter affermare che la sua presenza costituisce un eccellente marker di infezione.

È stato anche dimostrato che l'Hp è in grado di sturare il ferro inorganico, per proteggersi dal suo effetto tossico, con la produzione di una ferritina, accumulantesi nel citosol batterico sotto forma di inclusioni paracrystalline, che nel 1993 è stata clonata e sequenziata²³.

IL POSSIBILE MECCANISMO FISIOPATOLOGICO DELL'ANEMIA

L'ipotesi di Choe e collaboratori⁷ di un'interferenza sull'assorbimento del ferro, dovuta a una possibile riduzione della secrezione acida dello stomaco indotta dalla gastrite Hp-associata è, a nostro avviso, da escludere sulla base dei risultati del test dell'assorbimento del ferro e della ferrocinetica. Nei nostri casi^{2,5}, infatti, il test di assorbimento del ferro risultava aumentato e l'utilizzo del ⁵⁹Fe da parte dei globuli rossi nettamente inferiore al tasso atteso per un'anemia sideropenica da malassorbimento. Sulla base delle evidenze microbiologiche e ferrocinetiche riportate abbiamo invece ipotizzato⁵ che la gastrite da Hp agisca come focus sequestrante il ferro serico attraverso il meccanismo di seguito descritto: l'infezione determina un aumento della LF gastrica, che sottrae ferro alla transferrina circolante inducendo, come meccanismo consequenziale di difesa dell'ospite, l'ipoferremia e l'elevata saturazione in ferro della LF stessa; il batterio, grazie ai recettori di membrana che costituiscono lo specifico fattore di virulenza per l'uomo, capta il ferro lattoferrinico indispensabile per la sua replicazione. Si determinerebbe così quel circolo vizioso attraverso cui il ferro farmacologico non è più in grado di elevare l'Hb ma solo di incrementare la crescita del germe.

CONCLUSIONI

Da quanto sopra riportato l'anemia sideropenica indotta da Hp ha le seguenti caratteristiche:

- il paziente può non lamentare sintomi gastroenterologici;
- non sono riscontrabili lesioni emorragiche gastro-duodenali;
- non vi sono evidenze di ridotto apporto o malassorbimento del ferro;
- nel work up diagnostico l'unico riscontro patologico è quello di una gastrite cronica associata ad Hp;
- l'anemia è refrattaria al trattamento con il ferro;
- l'eradicazione del batterio, in alcuni casi anche senza terapia marziale, risolve stabilmente il quadro ematologico.

Sono ancora scarse le conoscenze sul meccanismo patogenetico che conduce all'anemia, e l'ipotesi da noi formulata richiede conferme da ulteriori studi. Non è infatti chiaro perché il germe non determini anemia in tutti i pazienti infettati. È probabile che il sintomo possa svilupparsi solo in presenza di determinati ceppi batterici e di aumentate richieste di ferro da parte dell'ospite.

Bibliografia

1. Konturek S, Konturek PC, Pieniazek P, Bielanski W. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastric disorders: introductions remarks. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50:683-94.
2. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:225-7.
3. Carnicier J, Badia R, Argemí J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:441.
4. Marignani M, Angeletti S, Bordini C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, Annibale B. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617-22.
5. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-9.
6. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, Mandelli F, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
7. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for

iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4: 135-9.

8. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:52-6.
9. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-74.
10. Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 1998;169:188-90.
11. Hodgins S, Dewailly E, Chatwood S, Brunneau S, Bernier F. Iron-deficiency anemia in Nunavik: pregnancy and infancy. *Int J Circumpolar Health* 1998;57:135-40.
12. Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;82:136-40.
13. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89:154-7.
14. Lewis SM. Erythropoiesis. In: AU Hoffbrand, Lewis SM eds. *Postgraduate haematology*. Oxford: Heineman, 1990:1-25.
15. Bullen JJ, Ward CG, Rogers HJ. The critical role of iron in some clinical infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:613-7.
16. Otto BR, Verweij-van Vught AMJJ, MacLaren DM. Transferrin and heme-compounds as iron sources for pathogenic bacteria. *Critical Rev Microbiol* 1992;18:217-33.
17. Payne SM. Iron acquisition in microbial pathogenesis. *Trends Microbiol* 1993;1:66-9.
18. Husson MO, Legrand D, Spick G, Leclerc H. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infect Immun* 1993;61:2694-7.
19. Luqmani YA, Campbell TA, Bennett C, Coombes RC, Paterson IM. Expression of lactoferrin in human stomach. *Int J Cancer* 1991;49:684-7.
20. Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1997;65:514-8.
21. Nakao K, Imoto I, Ikemura N, Shibata T, Takaji S, Taguchi Y, Misaki M, et al. Relation of lactoferrin levels in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection and with the degree of gastric inflammation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1005-11.
22. Nakao K, Imoto I, Gabazza EC, Yamauchi K, Yamazaki N, Taguchi Y, Shibata T, et al. Gastric juice levels of lactoferrin and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:530-4.
23. Frazier BA, Pfeifer JD, Russel DG, Falk P, Olsen AN, Hammar M, Westblom TU, et al. Paracrystalline inclusions of a novel ferritin containing nonhem iron, produced by the human pathogen *Helicobacter pylori*: evidence for a third class of ferritins. *J Bacteriol* 1993;175:966-72.