

MANIFESTĂRI EXTRADIGESTIVE ASOCIATE INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

**Drd. Ancuța Ignat, Prof. Dr. Marin Burlea, Dr. Valeriu V. Lupu,
Drd. Nicoleta Gimiga, Dr. Gabriela Păduraru**

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Rolul bacteriei *Helicobacter pylori* în patogenizarea bolilor digestive este foarte bine stabilit și cunoscut în prezent, însă ultimele cercetări argumentează implicarea *Helicobacter pylori* în producerea unor afecțiuni extradigestive. Prevalența infecției diferă de la o zonă geografică la alta, fiind în declin în țările dezvoltate și menținându-se încă ridicată la populația din țările în curs de dezvoltare. *H. pylori* determină din partea gazdei un răspuns imun care implică imunitatea umorală și celulară. Infecția este localizată la nivelul mucoasei gastrice, dar s-a demonstrat că anumite boli alergice sunt consecința, cel puțin la o parte din bolnavi, a infecției cronice cu *H. pylori*. Suferințele gastrointestinale manifestate prin grețuri, vărsături, inapetență, dureri epigastrice, pot fi asociate și cu tulburări nutriționale. Infecția cu *H. pylori* se asociază cu anemie, scădere ponderală și staturală. Bacteria a fost identificată și la majoritatea pacienților diabetici cu neuropatie autoimună producând tulburări electrice gastrice, întârzierea evacuării stomacului, manifestări responsabile de simptomele dispeptice. Conduita terapeutică corectă realizată în cazul pacienților cu afecțiuni extradigestive și o eventuală infecție cu *H. pylori* trebuie să vizeze atât tratamentul bolii de bază cât și eradicarea eficientă a infecției.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, manifestări extradigestive, copil

Helicobacter pylori, ca orice altă bacterie sau virus, determină din partea gazdei un răspuns imun care implică imunitatea celulară și umorală. Infecția este localizată la nivelul stomacului, iar modificările inflamatorii și imunologice sunt circumscrise acestui segment al tubului digestiv. În ultimii ani s-au adus dovezi privind implicarea bacteriei în suferințe extragastrice. Manifestările extradigestive întâlnite în cazurile diagnosticate cu gastrite cu *H. pylori* demonstrează că infecția are răsunet nu numai local, ci și sistemic.

Răspunsul imun al gazdei în cursul infecției cu *H. pylori*

Celulele sistemului imun gastric sunt adaptate unei interacțiuni cu un număr mare de antigeni. În condiții experimentale s-a demonstrat că sub influența *H. pylori* agregatele foliculare din mucoasa gastrică cresc numeric (1).

În cursul infecției cu *H. pylori*, celulele monocelulare din mucoasa gastrică produc anticorpi cito-

toxici din clasa IgG, care, prin activarea leucocitelor polimorfonucleare neutrofile de către complexe imune, realizează leziuni epiteliale acute. Celulele sistemului imun prezent în mucoasă sunt reprezentate de: Th, Ts și limfocite B prezente în lamina proprie a mucoasei. În cursul inflamației cronice cresc limfocitele intraepiteliale. În vitro, *H. pylori* activează celulele NK, induce activarea și maturarea monocitelor derivate din celule dendritice (2). Deși față de bacterie, organismul produce anticorpi, aceasta nu poate fi eliminată datorită unor structuri ce-i asigură supraviețuirea și îi permite să evadeze din rețeaua sistemului imun al tubului digestiv.

H. pylori induce sinteza locală de interferon γ și TNF α (3). În cursul inflamației se exprimă molecule de histocompatibilitate clasa II cu rolul în prezentarea locală a antigenului.

Răspunsul imun celular local este cheia sintezei de anticorpi, generării de citokine și inducerii leziunilor epiteliale. Cauza directă a leziunilor epite-

Adresa de corespondență:

Dr. Valeriu V. Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași
e-mail: valeriolupu@yahoo.com

liului gastric sunt limfocitele T citotoxice și NK activate. Un alt argument al răspunsului imun local îl reprezintă creșterea numărului foliculilor limfoizi din mucoasa gastrică în cursul infecției cronice.

În cursul infecției cu *H. pylori*, IgA și IgG ating niveluri crescute la pacienții care dezvoltă gastrită bacteriană. Anticorpii anti – *H. pylori* ca răspuns sistemic umoral al infecției determină consecințe locale și extradigestive (cutanate, respiratorii, neurologice, cardiovasculare).

Implicarea *H. pylori* în tulburările nutriționale și dezvoltarea staturo-ponderală la vârsta pediatrică

Suferințele gastrointestinale produse de infecția cu *H. pylori* manifestate prin grețuri, vărsături, inapetență, dureri epigastrice, pot fi asociate și cu tulburări nutriționale cronice care sunt frecvente în țările în curs de dezvoltare.

Multe studii recente demonstrează că infecția cu *H. pylori* se asociază cu anemie și hipotrofie staturo-ponderală.

Infecția cu *H. pylori* este dobândită în copilărie. În țările dezvoltate prevalența la copii este de 5-15%, iar în țările în curs de dezvoltare poate ajunge la 70% (4). Sunt studii care demonstrează că *H. pylori* influențează creșterea copilului încă din viața intrauterină (3). S-a observat că nou-născuții din mame infectate au greutatea și talia la naștere mai reduse decât cei născuți din mame *H. pylori* negative (5). Unii autori arată că rata de creștere a copiilor infectați este mai redusă cu aproximativ 0,5 cm/an față de cei neinfecțați (6).

Pe un lot de 1.170 de pacienți diagnosticați cu diferite forme de gastrite, s-a urmărit existența tulburărilor de nutriție la pacienții infectați cu *H. pylori* comparativ cu lotul de pacienți neinfecțați. Protocolul de lucru a constat în studierea la loturile *H. pylori* pozitiv/negativ a parametrilor biologici: proteine totale, glicemie, teste de citoliză hepatică, teste renale, colesterol, trigliceride, lipide. S-au obținut diferențe semnificative doar la parametrul proteine serice totale. Modificările dezvoltării staturo-ponderale apărute ca o consecință a tulburărilor de nutriție s-au corelat cu prezența infecției bacteriene care a avut un impact asupra creșterii ponderale, dar nu și asupra creșterii staturale. (7)

Asocierea între infecția cronică cu *H. pylori* și anumite sindroame de malabsorbție nu a putut fi demonstrată, concluzie ce poate fi explicată și prin faptul că mulți copii din cei diagnosticați cu sindrom de malabsorbție nu sunt investigați și pentru detectarea infecției cu *H. pylori* (7).

În menținerea homeostaziei masei corporale un rol major îl are leptina, o proteină produsă de gena

ob, sintetizată în țesutul osos și care reglează ingestia de alimente. Leptina a fost găsită și în glandele gastrice din zona fundică a stomacului și pare a fi implicată în medierea efectului CCK ce reglează ingestia de alimente și senzația de sațietate. Inflamația cronică și citokinele pot stimula sinteza de leptină ce induce astfel anorexia în cadrul inflamației cronice (8).

Helicobacter pylori este principala cauză de inflamație cronică la nivelul stomacului, bacteria produce sinteză de citokine, în mod special de IL-1 β . După eradicarea bacteriei, leptina scade concomitent cu creșterea indicelui de masă corporală. Nu se știe totuși prin ce mecanism apar tulburări de digestie și absorbție a proteinelor la copiii infectați cu *H. pylori*.

Apetitul este reglat și de un alt peptid format din 28 de aminoacizi cu o structură asemănătoare motilinei, produs în stomac, numit ghrelina. Ghrelina este sintetizată de celulele enteroendocrine situate în glandele oxintice. Are rolul de a crește apetitul și de a stimula eliberarea hormonului de creștere. Concentrația sanguină a acestui peptid crește înainte de prânz și scade postprandial (9).

S-a demonstrat că există o relație direct proporțională între aciditatea gastrică și ghrelina plasmatică. Se știe că după eradicarea infecției cu *H. pylori* secreția de HCl crește, ceea ce ar explica și faptul că ghrelina crește semnificativ după eradicare.

Mecanismul prin care bacteria reduce sinteza de ghrelină nu este clar descifrat. Se discută două posibilități pe lângă implicarea hipoclorhidriei din cadrul inflamației cronice: acțiunea directă a *H. pylori* asupra glandelor gastrice oxintice și hipergastrinemia din cursul infecției.

Aportul alimentar poate fi reglat de raportul ghrelină/leptină. Ambele peptide sunt influențate de infecția cu *H. pylori* (9).

Tulburările nutriționale datorate infecției au o semnificație importantă la vârsta pediatrică deoarece în cursul creșterii, copiii au nevoie de un aport proteic sporit.

Astfel, în cursul infecției cu *H. pylori* apar tulburări nutriționale cu scădere în greutate, urmând ca după eradicare aceste tulburări să dispară cu revenirea la normal a greutateii.

Asocierea infecției cu *H. pylori* cu anemia hipocromă

În practica pediatrică, anemiile hipochrome feriprive sunt cel mai frecvent întâlnite, iar stabilirea diagnosticului etiologic se realizează de multe ori cu dificultate deoarece există un segment de pacienți la care etiologia nu poate fi precizată cu exactitate.

Factorul infecțios ca verigă patogenetică în anemia hipocromă feriprivă a fost sugerat de mai mulți ani. Gastrita, în general, poate fi însoțită de anemie.

Din 1.170 de cazuri diagnosticate cu gastrită, 338 (28,88%) de pacienți au prezentat și anemie hipocromă microcitară persistentă, neinfluențată de terapii marțiale anterioare. S-a pus în discuție atât apariția unei gastrite acute postmedicamentoase datorate efecului iritativ al fierului la nivelul mucoasei gastrice, cât și urmărirea interacțiunii cu infecția bacteriană și dezvoltarea unei gastrite cronice. Analiza statistică a demonstrat o asociere semnificativă între infecția *H. pylori* și anemia feriprivă. (7)

Nu există date semnificative între loturile de pacienți diagnosticați cu anemie feriprivă, privind simptomatologia acută sau cronică de gastrite. Acest rezultat se explică prin faptul că, pe de o parte, pacienții care prezintă anemie hipocromă și urmează tratament cronic cu produse de fier, dezvoltă o gastrită acută iritativă, iar pe de altă parte pacienții la care are loc și suprainfecția bacteriană dezvoltă o gastrită cronică, care prin accentuarea simptomatologiei digestive și a leziunilor gastrice, întreține și agravează forma de anemie. (7)

Deficitul de fier apare ca o manifestare a unei balanțe negative a fierului, determinată de mai mulți factori: depozite de fier reduse la naștere, alimentație săracă în fier, nevoi crescute de fier, malabsorbție, pierderi cronice de sânge (10). Cu toate aceste cunoștințe despre cauzele anemiei feriprive, există un număr relativ crescut de copii la care etiologia bolii rămâne necunoscută, iar afecțiunea este refractară la tratament.

Cercetările din ultimii ani aduc dovezi prin care susțin că infecția cronică cu *H. pylori* ar putea explica la copii rezistența la tratamentul cu preparate orale de fier a anemiei feriprive.

Un studiu realizat pe un grup de 21 de adolescenți cu anemie feriprivă a demonstrat prezența infecției cu *H. pylori* la 61% din subiecți, iar la trei luni după eradicarea bacteriei prin triplă terapie, valoarea hemoglobinei a crescut în medie cu 2 g% (10).

Se știe că aproximativ 80% din fierul ingerat din alimentație este non-heminic (de origine vegetală) sub formă de Fe^{3+} și doar 20% este sub forma Fe^{2+} (de origine animală), acesta din urmă fiind inclus în structura porfirinică a hemului. Conversia formei trivalente în bivalentă este facilitată la nivelul stomacului de acidul clorhidric și acidul ascorbic. Pacienții infectați cu *H. pylori* și care prezintă în special forme de gastrită cronică atrofică corporeală au un pH gastric crescut, iar concentrația de acid

ascorbic este scăzută. Bacteria are rolul de a modifica cei doi factori importanți în absorbția fierului (10).

Hipoclorhidria indusă de antisecretoarele utilizate în tratamentul gastritelor este diferită de cea din gastrita cronică atrofică, acest lucru fiind susținut de studiile care arată că pH-ul gastric la bolnavii tratați cu antisecretoare în doze farmacologice, rămâne sub 3 mai mult de opt ore.

Hipoclorhidria indusă de *H. pylori* este expresia gastritei cronice a corpului gastric. Nivelul secretor de HCl este constant, astfel încât hipoclorhidria se menține pe tot parcursul zilei (11).

Hipoclorhidria indusă farmacologic se însoțește de scăderea acidului ascorbic numai la pacienții infectați cu *H. pylori*. Depleția de acid ascorbic se datorează consumului în procesul de inactivare a radicalilor liberi de oxigen eliberați în mucoasa gastrică inflamată. Acidul ascorbic este scăzut și în plasmă probabil datorită creșterii secreției active la nivelul mucoasei gastrice pentru menținerea în sucul gastric a unei concentrații adecvate (12).

S-a demonstrat că după tratamentul cu antibiotice și eradicarea bacteriei, nivelul acidului ascorbic din stomac se normalizează numai la pacienții cu gastrită cronică superficială, în timp ce la pacienții cu gastrită cronică atrofică, după eradicarea infecției, acidul ascorbic nu mai revine la valorile normale (13).

Impactul infecției cu *H. pylori* asupra pacienților diabetici

Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală metabolică ce evoluează pe termen lung cu complicații severe cum ar fi nefropatia, retinopatia, angiopatia. În prezent se fac eforturi de a clasifica diabetul după mecanismele patogenetice care sunt parțial elucidate, implicați fiind factorii genetici și factorii de mediu. Infecțiile intercurante, virale sau bacteriene, imprimă o evoluție mai severă bolii, pot duce la decompensare și creșterea necesarului de insulină (14). Rata reinfecției anuale este de 38% la diabetici și de numai 5% la populația de control (15).

H. pylori induce o inflamație cronică ce ar putea influența controlul metabolic. S-a observat că pacienții obezi cu diabet zaharat și infectați cu *H. pylori* au glicemia bazală semnificativ mai scăzută decât la subiecții obezi *H. pylori* negativi (16). Acest rezultat ar putea sugera că bacteria potențează efectul hipoglicemiant al insulinei.

Unele studii arată că eradicarea infecției la pacienții diabetici s-a realizat numai la 50% față de 85% la non-diabetici (17). Rezultatele privind

infecția cu *H. pylori* și controlul metabolic al diabetului zaharat tip I sunt contradictorii, unele studii arătând că nu s-au observat diferențe semnificative ale prevalenței infecției față de pacienții non-diabetici (17), altele argumentând că prevalența este crescută la 80% față de 37,5% la persoanele sănătoase.

Halena neplăcută este manifestarea clinică ce domină la diabeticii infectați cu *H. pylori*. Tulpinile cagA pozitive sunt mai virulente și se asociază cu o producție crescută de citokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) (9). Este posibil ca la acești pacienți, controlul metabolic să fie perturbat.

Într-un alt studiu, *H. pylori* a fost identificat la toți pacienții diabetici cu neuropatie autoimună (18). Este posibil ca bacteria să joace un rol în patogenizarea neuropatiei autoimune, cu producerea tulburărilor gastrice, întârzierea evacuării stomacului, manifestări responsabile de simptomele dispeptice prezente la pacientul diabetic.

La pacienții cu diabet zaharat tip I și infectați cu *H. pylori*, evacuarea gastrică este mai prelungită decât la cei neinfecțiați (19). După eradicarea infecției, evacuarea gastrică se normalizează. Această constatare este foarte importantă, trebuie cunoscută pentru ca doza de insulină înainte de masă să fie administrată în corelație cu timpul de evacuare a stomacului pentru a preveni hipoglicemia.

Infecția *H. pylori* și alergiile alimentare

Alergia alimentară reprezintă un răspuns atipic al sistemului imun de la nivelul mucoasei gastro-intestinale apărut în urma interacțiunii acestuia cu antigenele ingerate. Prin *alergie alimentară* se înțeleg toate reacțiile adverse la alimente declanșate de mecanismul imunologic.

La bolnavii infectați cu *H. pylori*, proteinele bacteriene au efect chemotactic pentru bazofile și astfel mucoasa gastrică este infiltrată cu aceste celule (20).

Celulele dendritice sunt mediatori între sistemul imun înăscut și sistemul imun câștigat. Prin stimularea celulelor dendritice de către *H. pylori*, se eliberează citokine ca IL-6, IL-8, IL-10 și IL-12. Aceste citokine sunt considerate astăzi factori patogenetici în diferite afecțiuni, printre care și alergiile alimentare.

Majoritatea cercetărilor aduc numeroase argumente care demonstrează că *H. pylori* este un factor de risc în alergia alimentară la copil. Dintre acestea cele mai importante sunt: inflamația mucoasei gastrice prin care se realizează o creștere a permeabilității pentru alergenii alimentari, prevalența

înaltă a tulpinilor cagA pozitive, inducerea de către bacterie a unor substanțe proinflamatorii, creșterea titrului IgE la bolnavii infectați cu *H. pylori* cagA pozitive (21).

Din 1.170 de pacienți diagnosticați cu diferite forme de gastrită, 107 (9,14%) au asociat și afecțiuni alergice, fără diferențe statistice pe grupe de vârste. Din analiza statistică rezultă că pacienții infectați cu *H. pylori* au prezentat alergii mult mai frecvent (14,58%) decât cei neinfecțiați (8,03%). (7)

Alte studii arată că prevalența infecției cu *H. pylori* la copiii cu alergii alimentare nu este mai mare decât în populația generală, dar se remarcă o creștere aproximativ de două ori mai mare a frecvenței tulpinilor virulente cagA.

Prevalența infecției cu *H. pylori* la un grup de 65 de bolnavi cu angioedem ereditar nu a fost mai ridicată decât în populația generală, aceasta fiind de 30%, din care 84% au fost cagA pozitivi (15).

Rolul florei intestinale în toleranța digestivă este demonstrată prin evoluția clinică favorabilă a pacienților cu boli alergice la care s-au administrat probiotice (22). Studii recente arată faptul că sugarii alimentați natural de mame care primesc probiotice dezvoltă mult mai rar boli alergice, în special dermatită atopică.

Unii autori sugerează că *H. pylori* poate fi un factor patogenetic în diverse boli dermatologice ca urticaria, dermatita atopică și angioedemul. Pentru explicarea mecanismului de acțiune s-a postulat ipoteza că bacteria, prin potențialul proinflamator pe care îl are, constituie un trigger ce declanșează o succesiune de evenimente imune prin care se realizează depleția inhibitorului C1-esterazei (23).

S-a demonstrat corelația între urticaria cronică și infecția cu *H. pylori*, în special cu tulpinile cagA pozitive (24, 25). Seroprevalența anticorpilor anti-*H. pylori* a fost constatată la 75% din bolnavii cu urticarie cronică idiopatică (24). La 88% din pacienții cu urticarie cronică infectați cu *H. pylori*, după eradicarea infecției, simptomele s-au remis total sau parțial. Densitatea celulelor din mucoasa gastrică ce conțin IgE a fost găsită semnificativ mai mare la bolnavii cu gastrită cronică bacteriană față de cei neinfecțiați și fără boli cutanate (26).

Un studiu realizat pe un grup de pacienți cu angioedem arată că bolnavii infectați cu *H. pylori* au avut în istoric episoade colicative abdominale, în timp ce bolnavii neinfecțiați au prezentat aceste manifestări numai în procent de 23% (27). După eradicarea infecției, timp de peste doi ani nu au mai apărut episoadele dureroase abdominale.

Relația *H. pylori* – astm bronșic este discutată cotractoriu în literatură (28). La copiii s-a observat

o corelație inversă între infecția gastrică și astmul bronșic. Într-un alt studiu recent s-a observat o reducere cu 30% a riscului de astm bronșic la copiii infectați cu *H. pylori*. Seroprevalența *H. pylori* nu diferă semnificativ la astmatici față de subiecții de control (20).

Helicobacter pylori este cauza principală a gastritei cronice la copil. Inflamația cronică produsă în această patologie afectează drastic integritatea barierei mucoasei gastrice și astfel crește posibilitatea ca alergenii alimentari să traverseze mucoasa. Prin creșterea permeabilității mucoasei tubului digestiv, antigenii alimentari traversează cu ușurință și vin în contact cu sistemul imun (21).

La copiii alergici care au gastrită cronică și infecție cu *H. pylori*, inflamația mucoasei gastrice este mult mai severă decât la cei fără alergii alimentare. La pacienții infectați cu tulpini cagA pozitive, leziunile de la nivelul mucoasei sunt mai importante deoarece crește foarte mult permeabilitatea epitelului gastric și astfel este favorizat pasajul neselectiv al alergenilor cu stimularea directă a răspunsului IgE. Unele studii arată că la

copiii cu alergii alimentare s-a remarcat o creștere a titrului anticorpilor anti-cagA. (25)

CONCLUZII

Infecția cu *H. pylori* poate induce tulburări în creșterea ponderală și anemie feriprivă prin modificarea mediului intragastric, creșterea pH-ului la nivelul stomacului, scăderea concentrației acidului ascorbic și sechestrarea fierului.

Pacienții cu diabet zaharat refractar la tratament și cu manifestări digestive, trebuie investigați pentru infecția activă cu *H. pylori*, ținându-se cont de faptul că rata de eradicare a infecției cu *H. pylori* la diabetici este redusă, rata de reinfecție este crescută, iar doza de insulină la pacienții infectați este mai mare.

Infecția cu *H. pylori* determină declanșarea sistemului imun, fiind astfel asociată cu alergiile alimentare.

Manifestările extradigestive ale infecției cu *H. pylori* sunt determinate în special de tulpinile cagA pozitive.

Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori infection in children

Ancuța Ignat, Marin Burlea, Valeriu V. Lupu, Nicoleta Gimiga,
Gabriela Păduraru

Pediatrics Department, „Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi

ABSTRACT

The role of *Helicobacter pylori* bacteria in the pathogenesis of the digestive diseases now, is very well established and known, but recent research claims that *Helicobacter pylori* is involved in producing some extra-digestive diseases. The prevalence of the infection differs from one geographical area to another, registering a descending trend in developed countries and remaining at a constant level or even increasing in developing countries. *Helicobacter pylori* determines an immune response of the host, which involves humor and cell immunity. The infection is located in the gastric mucosa, but in recent years we have seen studies that try to explain some allergic diseases as the consequence, at least in some patients, of the chronic infection with *Helicobacter pylori*. The gastro-intestinal sufferings caused by the infection with *H. pylori* manifested by nausea, vomiting, anorexia, epigastric pains can be associated with nutritional disorders. Many recent studies prove that the infection with *H. pylori* is associated with anemia, and weight loss. *Helicobacter pylori* was identified in most diabetic patients with autoimmune neuropathy, causing electric gastric disorders, the delay of the stomach evacuation, manifestations responsible of the dyspeptic symptoms in diabetic patients. The appropriate therapeutic behavior in the case of patients with extra-digestive affections and an eventual infection with *H. pylori* should concern both the basic disease treatment and the efficient eradication of the infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, extradigestive manifestations, child.

Helicobacter pylori, like any other bacteria or virus, causes an immune response from the host involving humoral and cellular immunity. The infec-

tion is localized in the stomach and inflammatory and immunological changes are circumscribed to this segment of the digestive tract. In the last few

years, it has provided evidence on the involvement of bacteria in extragastric diseases. Extradigestive manifestations encountered in cases diagnosed with *H. pylori* gastritis demonstrates that infection has echo not only local but also systemic.

The host immune response during infection with *H. pylori*

Cells of the gastric immune system are adapted to an interaction with a large number of antigens. In experimental conditions, it has demonstrated that under the influence of *H. pylori*, the follicular units of gastric mucosa numerically grow. (1).

During *H. pylori* infection, mononuclear cells of gastric mucosa produce cytotoxic antibodies of the IgG class, which by activating polymorphonuclear neutrophil leukocytes by immune complexes, acute epithelial damage it's done. Immune system cells present in the mucosa are represented by: Th, Ts and B lymphocytes present in lamina propria of mucosa. Intraepithelial lymphocytes increased during chronic inflammation. In vitro, *H. pylori* activates NK cells, inducing the activation and maturation of monocytes derived from dendritic cells (2). In patients with *H. pylori* infection, gastric mucosa is infiltrated with macrophages.

Although, the body produces antibodies against bacteria, it cannot be removed due to his structures that ensure survival and allows him to escape from the immune system of digestive tract.

H. pylori induces local synthesis of interferon γ and TNF α (3). During the inflammation, it is express class II histocompatibility molecules with his role in local presentation of the antigen.

Local cellular immune response is the key to the synthesis of antibodies, the cytokines generation and the induce of epithelial lesions. The direct causes of gastric epithelial lesions are cytotoxic T lymphocytes and activated NK cells. Another argument of the local immune response is the increase of number of lymphoid follicles in the gastric mucosa during chronic infection.

During infection with *H. pylori*, IgA and IgG reached high levels in patients who develop bacterial gastritis. Anti - *H. pylori* antibodies as systemic humoral response of infection cause local and extradigestive consequences (skin, respiratory, neurological, cardiovascular).

Involvement of *H. pylori* in nutritional disorders and in the stature-weight development of pediatric patients

Gastrointestinal sufferings caused by *H. pylori* infection manifested by nausea, vomiting, anorexia,

epigastric pain, may be associated with chronic nutritional disorders most common in developing countries.

Many recent studies show that *H. pylori* infection is associated with anemia and weakness stature-weight.

H. pylori infection is acquired in childhood. In developed countries the prevalence in children is 5-15%, and in developing countries can reach 70% (4). This studies are showing that *H. pylori* influences the child from the womb (3). It was observed that newborns of infected mothers have weight and size at birth lower than those born to mothers *H. pylori* negative (5). Some authors show that the growth rate of infected children is lower by about 0.5 cm / year to uninfected (6).

In a group of 1170 patients diagnosed with various forms of gastritis, we have studied the existence of eating disorders in patients infected with *H. pylori* compared with uninfected patients group. The working protocol was to study in *H. pylori* positive/negative batches the biological parameters: total protein, glucose, hepatic cytolysis tests, kidney tests, cholesterol, triglycerides, lipids. There were obtained significant differences only in the parameter of total serum proteins. Changes in stature-weight development occurred as a consequence of eating disorders correlate with the presence of bacterial infection that had an impact on weight gain, but not on growth stature. (7)

The association between *H. pylori* infection and certain chronic malabsorption could not be demonstrated, this conclusion can be explained by the fact that many children diagnosed with malabsorption are not investigated for *H. pylori* infection (7).

In maintaining the body weight homeostasis, leptin plays a major role. Leptin is a protein produced by the ob gene, synthesized in the bone tissue and she regulates food intake. Leptin was found in the gastric glands of fundus stomach and seems to be involved in mediating the effect of CCK that regulates food intake and satiety. Chronic inflammation and cytokines can stimulate leptin synthesis inducing anorexia inside of chronic inflammation (8).

Helicobacter pylori is the main cause of chronic inflammation of the stomach, the bacteria produce synthesis of cytokines, particularly IL-1 β . After eradication of bacteria, leptin decreases while is increasing body mass index. It is not known yet by what mechanism is occurring disorders of digestion and absorption of proteins from *H. pylori*-infected children.

Appetite is controlled by another peptide consisting of 28 amino acids with a motilin-like structure produced in the stomach, called ghrelin. Ghrelin is synthesized by enteroendocrine cells located in oxintice glands. His role is to increase appetite and stimulate growth hormone release. Blood levels of this peptide increase before lunch and are lowers after meals (9).

It has been shown that there is a directly proportional relationship between gastric acidity and plasma ghrelin. It is known that after the eradication of *H. pylori* infection increases the secretion of HCl, which would explain the fact that ghrelin increases significantly after eradication.

The mechanism by which bacteria reduce ghrelin synthesis is not clearly deciphered. We discuss two possibilities besides hypochlorhydria involvement in the chronic inflammation: direct action of *H. pylori* on gastric oxintice glands and hypergastrinemia during infection.

Food intake can be adjusted by the ratio ghrelin / leptin. Both peptides are influenced by infection with *H. pylori* (9).

Nutritional disorders due to infection have an important significance in pediatric age as during growth, children need a high protein intake.

So, during *H. pylori* infection weight loss occur with nutritional disorders, followed by eradicating infection these problems to disappear with the return to normal weight.

The association of *H. pylori* infection with hypochromic anemia

In pediatric practice, hypochromic iron deficiency anemia is the most common, and etiologic diagnosis is often made difficult because there is a segment of patients whose etiology cannot be determined accurately.

Infectious factor like pathogenetic link in hypochromic iron deficiency anemia has been suggested for many years. Gastritis generally may be accompanied by anemia.

From 1170 cases diagnosed with gastritis, 338 (28.88%) patients presented persistent microcytic hypochromic anemia, influenced by previous martial therapies. We discussed both the emergence of acute gastritis due to drug reactions carried irritation of the gastric mucosa by iron and tracking interactions with bacterial infection and the development of chronic gastritis. Statistical analysis demonstrated a significant association between *H. pylori* infection and iron deficiency anemia. (7)

There are no significant data between groups of patients diagnosed with iron deficiency anemia, the

symptoms of acute or chronic gastritis. This result is explained by the fact that on the one hand the hypochromic anemia patients who are chronically iron-treatment, developed a severe gastric irritation, and on the other hand, patients develop bacterial infection occurs on chronic gastritis, which by enhancing digestive symptoms and gastric lesions, maintain and worsens form of anemia. (7)

Iron deficiency occurs as a manifestation of a negative iron balance, driven by several factors: low iron stores at birth, poor nutrition iron increased iron needs, malabsorption, chronic blood loss (10). With all this knowledge about the causes of iron deficiency anemia, there is a relatively high number of children whose etiology remains unknown and the disease is refractory.

Recent research provides evidence that chronic infection with *H. pylori* in children may explain resistance to treatment with oral preparations on iron deficiency anemia.

A study conducted on a group of 21 adolescents with iron deficiency anemia, demonstrated the presence of *H. pylori* infection in 61% of subjects, and three months after bacterial eradication by triple therapy, the hemoglobin value has increased by an average of 2 g% (10).

It is known that about 80% of ingested iron in the diet is nonheminic (vegetable origin) as Fe³⁺ and only 20% is in the form of Fe²⁺ (animal), the latter being included in the structure of the heme porphyrin. Trivalent to divalent form conversion is facilitated in the stomach of hydrochloric acid and ascorbic acid. Patients infected with *H. pylori*, and which in particular forms of chronic atrophic gastritis corporeal have increased gastric pH and the concentration of ascorbic acid is reduced. The role of bacteria is to change the two important factors in the absorption of iron (10).

Hypochlorhydria induced by antisecretory drugs used to treat gastritis is different from chronic atrophic gastritis, and this is supported by studies showing that gastric pH in patients treated with pharmacological doses of antisecretory remains below 3 more than eight hours.

Hypochlorhydria induced by *H. pylori* is the expression of chronic gastritis of gastric body. The secretion of HCl is constant, so that hypochlorhydria is maintained throughout the day (11).

Pharmacologically induced hypochlorhydria is accompanied by decrease in ascorbic acid only in patients infected with *H. pylori*. Ascorbic acid depletion is due to inactivation of the consumption of oxygen free radicals in inflamed gastric mucosa. Ascorbic acid is low probably due to an increase in

the plasma discharge current from the gastric mucosa in order to maintain an appropriate concentration of gastric juice (12).

It has been demonstrated that after treatment with antibiotic and elimination of bacteria, the level of ascorbic acid in the stomach became normal only in patients with chronic superficial gastritis, while in patients with chronic gastric atrophy, after eradication of the infection, ascorbic acid does not return to normal levels (13).

The impact of *H. pylori* infection on patients with diabetes

Diabetes is the most common metabolic disease that develops severe long-term complications such as nephropathy, retinopathy, angiopathy. Efforts are currently made to classify diabetes as pathogenetic mechanisms which are partially understood, being involved the genetic and environmental factors. Intercurrent infections, viral or bacterial, print a much severe disease evolution which may lead to decompensation and increased of insulin requirements (14). Annual re-infection rate is 38% in diabetic patients and only 5% in the control population (15).

H. pylori induces a chronic inflammation that could influence metabolic control. It was observed that obese diabetic patients infected with *H. pylori* had significantly lower levels of glucose than obese subjects *H. pylori* negative (16). This result may suggest that bacteria potentiate the hypoglycemic effect of insulin.

Some studies suggest that the eradication of the infection in diabetic patients has been achieved only at 50% to 85% in non-diabetic (17). The results for *H. pylori* infection and metabolic control of type I diabetes are contradictory, some studies showing that there were no significant differences in the prevalence of infection compared to non-diabetic patients (17), and others arguing that the prevalence increased to 80% compared to 37.5% in healthy individuals.

Unpleasant halitosis is dominating the clinical manifestation in diabetic patients infected with *H. pylori*. CagA positive strains are more virulent and are associated with increased production of cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) (9). It is possible that in these patients, metabolic control is disrupted.

In another study, *H. pylori* was found in all diabetic patients with autoimmune neuropathy (18). It is possible that bacteria plays a role in the pathogenesis of autoimmune neuropathy producing gastric disorders, delayed gastric evacuation, events

responsible for dyspeptic symptoms present to the diabetic patient.

In patients with diabetes mellitus type I and infected with *H. pylori*, gastric evacuation is more prolonged than in uninfected (19). After eradication of the infection, gastric evacuation normalized. This finding is very important to be known because the insulin dose before meals should be taken in conjunction with stomach evacuation time to prevent hypoglycemia.

H. pylori infection and food allergies

Food allergy is an atypical immune system response from the gastrointestinal mucosa appeared after its interaction with ingested antigens. The food allergy means all adverse reactions to food triggered by immunological mechanism.

In patients infected with *H. pylori*, bacterial proteins have chemotactic effects for basophils and so the gastric mucosa is infiltrated with this cells (20).

Dendritic cells are the mediators between the innate immune system and the won immune system. Through the stimulation of dendritic cells by *H. pylori*, there are release cytokines such as IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. These cytokines are considered today pathogenetic factor in various diseases including food allergies.

Most of the researches bring many arguments showing that *H. pylori* is a risk factor in food allergy in children. Of all of these the most important are: inflammation of the gastric mucosa through which increased permeability of food allergens, high prevalence of cagA positive strains, the bacteria induce a proinflammatory substances, increased IgE titers in patients infected with *H. pylori* cagA positive (21).

Of 1170 patients diagnosed with various forms of gastritis, 107 (9.14%) had allergies associated, with no statistical differences by age group. A statistical analysis shows that patients infected with *H. pylori* had allergies more frequently (14.58%) than uninfected (8.03%). (7)

Other studies show that the prevalence of *H. pylori* infection in children with food allergy is not higher than in the general population, but it is noted a grow approximately twice as large in the frequency of virulent cagA strains.

The prevalence of *H. pylori* infection in a group of 65 patients with hereditary angioedema was not higher than in the general population, it was 30%, of which 84% were cagA positive (15).

The role of the intestinal flora in the digestive tolerance is demonstrated by favorable clinical course of patients with allergic diseases which have

been administered probiotics (22). Recent studies show that breast-fed infants of mothers receiving probiotics develops more slowly allergic diseases, especially atopic dermatitis.

Some authors suggest that *H. pylori* may be a pathogenic factor in various skin diseases like urticaria, atopic dermatitis and angioedema. In order to explain the mechanism of action has been postulated the hypothesis that the bacteria by proinflammatory potential that it has, is a trigger that starts a sequence of events by which it is performed the immune depletion of C1-esterase inhibitor (23).

Correlation between chronic rash and infection with *H. pylori*, has been demonstrated, especially in *cagA* positive strains (24, 25). Seroprevalence of anti - *H. pylori* was found in 75% of patients with chronic idiopathic rash (24). In 88% of patients with chronic rash, infected with *H. pylori* after eradication of the infection, the symptoms resolved completely or partially. The density of cells in the gastric mucosa containing IgE was found significantly higher in patients with chronic gastritis from the bacterial infection and without skin disease (26).

A study on a group of patients with angioedema shows that *H. pylori*-infected patients had a history of colicky abdominal episodes, while uninfected patients have experienced these symptoms only in 23% (27). After eradication of the infection for more than two years have not appeared abdominal pain episodes.

Relationship *H. pylori* –asthma is contradictory discussed in the literature (28). In children there was an inverse correlation between gastric infection and asthma. In another recent study showed a 30% reduction in the risk of asthma in children infected with *H. pylori*. *H. pylori* seroprevalence did not differ significantly in asthmatics compared to controls. (20)

Helicobacter pylori is the main cause of chronic gastritis in children. Chronic inflammation in this pathology produced drastically affects on gastric mucosal barrier integrity and increase the possibility that food allergens to cross the mucosa. By increasing the permeability of the digestive tract, the food antigens penetrate easily and come in contact with the immune system (21).

Allergic children with chronic gastritis and *H. pylori* infection, the gastric inflammation is more severe than in those without food allergies. In patients infected with *cagA* positive strains, mucosal lesions are very important because it increases gastric epithelial permeability and in this way permits the selective passage of allergens with direct stimulation of IgE response. Some studies show that children with food allergy noted an increase in antibody titer *cag A*. (25)

CONCLUSIONS

Infection with *H. pylori* can induce disturbances on iron deficiency anemia and weight gain by altering intragastric environment, increasing the pH of the stomach, decreased concentrations of ascorbic acid and iron sequestration.

Patients with refractory diabetes and digestive symptoms should be investigated for active infection with *H. pylori*, taking into account the fact that the rate of eradication of *H. pylori* infection in diabetics is low, reinfection rate is high, and the insulin dose is higher than patients infected.

Infection with *H. pylori* causes the trigger of immune system and this is associated with food allergies.

Extradigestive manifestations of infection with *H. pylori* are determined mainly by *cagA* positive strains.

REFERENCES

1. **Straubinger R.K., Greiter A., Mc Donough S.P., et al.** – Quantitative evaluation of inflammatory and immune response in the early stages of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2003; 71 (5): 2693-2703.
2. **Kranzer K., Eckhardt A., Aigner M. et al.** – Induction of maturation and cytokine release of human dendritic cells by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2004; 72(8): 4416-4423.
3. **Hafsi N., Volland P., Schwendy S. et al.** – Human dendritic cells respond to *Helicobacter pylori* promoting NK cell and Th 1-effector response in vitro. *J Immunol* 2004; 173(2):1249-1257.
4. **Jafri W., Yakoob J., Abid S., Siddiqui S., Awan S., Nizami S.Q.** – *Helicobacter pylori* infection in children: population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country. *Acta Paediatr* 2010; 99:279–82.
5. **Eslick G.D., Yan P., Xia H.H., et al.** – Foetal intrauterine restrictions with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1677-1682.
6. **Bravo L.E., Mera R., Reina J.C. et al.** – Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 614-619.
7. **Paduraru G.** – Aspecte clinice, endoscopice, bacteriologice și histopatologice în gastrite la copil. *Lucrare doctorat*, 2011.
8. **Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al.** – Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 799-806.

9. **Nwokolo C.U., Freshwater D.A., OHare P., R. andeva H.S.** – Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52(5): 637-640.
10. **Fotia G., Marelli D., De Stefano A., Roviello F.** – Correlation between chronic gastritis of the gastric stump, *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency after gastrectomy for gastric cancer. *G Chir*: 2002; 23:237-242.
11. **Harris P.R., Serrano C.A., Villagrán A. et al.** – *Helicobacter pylori*-associated hypochlorhydria in children, and development of iron deficiency. *J Clin Pathol*. 2013 Apr;66(4):343-7.
12. **Annibale B., Capurso G., Lahner E. et al.** – Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut*. 2003 Apr; 52(4):496-501.
13. **Annibale B., Capurso G., Lahner E. Et al.** – Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496-501.
14. **Zhou X., Zhang C., Wu J., Zhang G.** – Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Feb; 99(2):200-8.
15. **Ojetti V., Pitocco D., Ghirlanda G. et al.** – Role of *Helicobacter pylori* infection in insulin-dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 2001; 92(3): 137-144.
16. **Kyriazanos I.D., Sfiniadakis I., Dimakos P. et al.** – Impact of body mass index fasting blood glucose concentration among *Helicobacter pylori* carriers. *Dig Dis* 2003; 21(3): 262-265.
17. **Candelli M., Rigante D., Marietti G. et al.** – *Helicobacter pylori*, gastrointestinal symptoms and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003; 111(4): 800-803.
18. **Maule S., Lombardo L., Rossi C. et al.** – *Helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2002; 12(3): 193-196.
19. **Bartuzi Z., Korekiewicz J., Romanski B.** – Correlation between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in chronic gastritis. *Med Sci Monit* 2000; 6(3): 530-538.
20. **Nijevitch A.A., Loguinovskaya V.V., Tyrtshynaya L.V. et al.** – *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in children with chronic asthma. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(1):14-18.
21. **Heyman M., Desyeux J.F.** – Cytokine- induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease. *Ann NY Acad Sci* 2000; 915:304-311.
22. **Vandenplas Y., De Greef E., Devreker T. et al.** – Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun; 15(3):251-62.
23. **Gorodo G., Luzzi I., Pahcchiarotti C. et al.** – *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as role manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(2): 112.
24. **Bakos N., Hallander M.** – Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42(8): 613-615.
25. **Magen E., Schlesinger M., Hadari I.** – Chronic urticaria can be triggered by eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013 Feb; 18(1):83-7.
26. **Liutu M., Kalimo H. et al.** – Mast cells and IgE-containing cells in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected and non-infected patients with chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18(1): 69-72.
27. **Farkas H., Fust G., Fekete B. et al.** – Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of heredity angioneurotic oedema. *The Lancet* 2001; 358(17): 1695-1696.
28. **Taube C., Müller A.** – The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of allergic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012 Aug;6(4):441-9.