

(47)

Czy zakażenie *Helicobacter pylori* ma związek z występowaniem idiopatycznej centralnej chorioretinopatii surowiczej?

Is Helicobacter pylori infection associated with CRS occurrence?

Maria Kmera-Muszyńska¹, Izabella Wójcicka¹, Jacek Muszyński²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z Samodzielnego Publicznego Klinicznego Szpitala Okulistycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaffik

² Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel

Summary:

Upper gastrointestinal tract endoscopy was performed in 14 patients with clinically determined central serous chorioretinopathy to detect eventual *Helicobacter pylori* infection.

In 11 patients *Helicobacter pylori* infection was detected using urease test and histopathological examination. Obtained results confirm suggestions that *Helicobacter pylori* infection may be a factor associated with CRS etiopathogenesis. To understand those correlations large studies and large patients population are to be performed.

Słowa kluczowe:

idiopatyczna centralna chorioretinopatia surowicza, *Helicobacter pylori*.

Key words:

central serous chorioretinopathy, *Helicobacter pylori*.

Wstęp

Idiopatyczna centralna chorioretinopatia surowicza (Idiopathic central serous chorioretinopathy – ICSC) jest to surowicze odwarstwienie części neurosensorycznej siatkówki w rejonie plamki. Schorzenie to występuje głównie u młodych mężczyzn (85%) w wieku 25-45 lat i w 10% przypadków obejmuje oboje oczu (1).

ICSC objawia się nieznacznym obniżeniem ostrości wzroku, zaburzeniami widzenia barw, obniżeniem poczucia kontrastu, względnym mroczkiem pozytywnym, mikropsją i/ lub metamorfopsją. Typowe zmiany dla ICSC przedstawiają ryciny 1 i 2 – w obrazie angiografii fluoresceinowej AF (ryc. 1) i optycznej koherentnej tomografii komputerowej OCT (ryc. 2).

ICSC najczęściej ustępuje bez leczenia z całkowitym powrotem funkcji widzenia, przy czym w 50% przypadków może mieć charakter nawrotowy i powodować trwałe uszkodzenie nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE) oraz upośledzenie widzenia centralnego (1,2,3,4). W niektórych przypadkach, zwłaszcza u osób starszych, może dojść do rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej CNV z upośledzeniem widzenia znacznego stopnia (1,2,5).

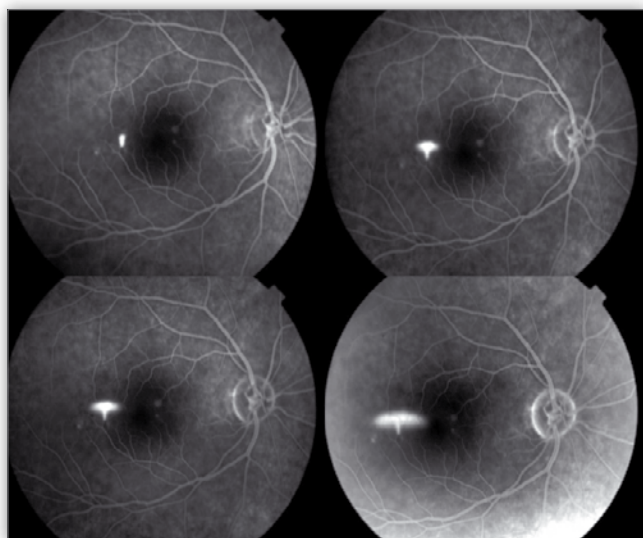
Określono szereg czynników ryzyka dla rozwoju ICSC, takich jak: stres psychiczny (osobowość typu A) (1,6), nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, ciąża, spożywanie alkoholu, alergie oddechowe (1,7), przyjmowanie leków, w tym steroidów (8).

Etiopatogeneza ICSC do dzisiaj nie jest dokładnie poznana. Uważa się, że choroba ta jest spowodowana powstaniem jednego ubytku w nabłonku barwnikowym siatkówki lub większej

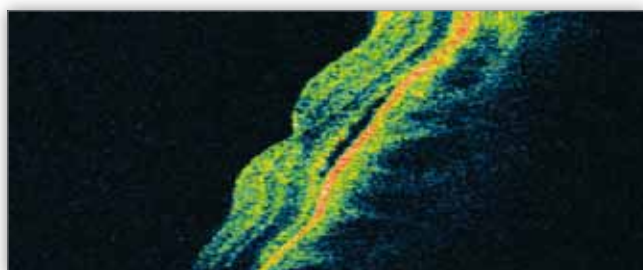
ich liczby, co prowadzi do przechodzenia płynu surowiczego do przestrzeni podsiatkówkowej. Ponadto istnieje teoria, że istotną rolę odgrywa uszkodzenie mechanizmów aktywnego transportu RPE, który odpowiada za „odwodnienie” przestrzeni śródsiatkówkowej.

Wyniki badań z ostatnich 6 lat dały nowe spojrzenie na etiopatogenezę ICSC. Badania Kitaya i wsp. (2003 r.) z zastosowaniem AF i angiografii indocyjaninowej ICG w połączeniu z konfokalnym laserowym oftalmoskopem (Heidelberg Retina Angiograph) wykazały szereg zmian patologicznych w naczyniach naczyniówki (1,9,10). Polegają one na lokalnym obkurczeniu naczyń oraz obniżonej fibrylizacji, u pacjentów z CSC występuje zwiększony poziom czynnika antyfibrynolitycznego – inhibitora 1 TPA, co może prowadzić do mikrozatorów z obniżeniem perfuzji w krążeniu naczyniówkowym okolicy okołodołkowej, wtórnym uszkodzeniem RPE i surowiczym odwarstwieniem siatkówki centralnej. Potwierdzeniem tego są wyniki badań z zastosowaniem laserowego przepływomierza Dopplera, które wykazują zmniejszenie przepływu w naczyniach naczyniówki okołodołkowej (1,9,10,11).

W 2001 roku Giusti po raz pierwszy doniósł o możliwej zależności między występowaniem ICSC a infekcją *Helicobacter pylori* (2). W 2002 roku Mauget-Faysse i wsp. (12) opublikowali pracę dotyczącą 16 przypadków z aktywnym CSC, w których w 63% towarzyszyło zakażenie HP, co potwierdzało nową hipotezę. Pogląd ten potwierdził Giusti, opisując w 2004 roku przypadek 43-letniego mężczyzny, u którego nawrotom CSC towarzyszył pozytywny wynik testów na obecność *Helicobac-*



Ryc. 1. ICSC w obrazie angiografii fluoresceinowej.
Fig. 1. ICSC in fluorescein angiography.



Ryc. 2. ICSC w obrazie OCT.
Fig. 2. ICSC in OCT.

ter pylori (9). W ostatnich latach do problemu powrócił Asensio-Sánchez, publikując w marcu 2008 roku wyniki badania 16 pacjentów z CSC oraz zakażeniem *Helicobacter pylori* (13). We wszystkich badaniach potwierdzano obecność zakażenia *Helicobacter pylori*, wykonując jedynie test urazowy oraz badania serologiczne. W żadnym z dotychczas opublikowanych badań endoskopia przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków i badaniem histologicznym nie była podstawą do rozpoznania zakażenia.

Cel

Celem naszej pracy jest ustalenie związku między zakażeniem *Helicobacter pylori* a ICSC w materiale własnym.

Grupy badane i metodyka

Od czerwca 2004 roku do marca 2007 roku w Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadzono badania prospektywne u 14 pacjentów w wieku 29-54 lata (średnia 43,72 roku) z rozpoznaną klinicznie ICSC. Badania obejmowały 10 mężczyzn w wieku 35-52 lata (średnia 44,3 roku) i 4 kobiety w wieku 29-54 lata (średnia 42,25 roku). Rozpoznanie ICSC stawiano na podstawie badania ostrości wzroku do dali i bliży, testu Amslera, obrazu oftalmoskopowego oraz AF i OCT. U wszystkich chorych przeprowadzono ankietę na temat dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz wykonano endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (Katedra i Klinika

Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii WUM). Pobierano wycinki na test ureazowy oraz wykonano badanie histopatologiczne w kierunku *Helicobacter pylori*. Przyjęto, że obecność zakażenia potwierdza dodatni wynik obu testów.

Wyniki

Spośród 14 chorych z ICSC 9 pacjentów (64,29%) w wywiadach podało dolegliwości dyspeptyczne, takie jak: dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, uczucie pełności w nadbrzuszu, zgaga, nudności, wymioty, brak apetytu oraz gorzki lub kwaśny smak w ustach, a 2 z nich (14,29%) było leczonych w przeszłości z powodu choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy. W wyniku badania endoskopowego w 1 przypadku (7,15%) stwierdzono czynne owróżdzenie żołądka i dwunastnicy. Żaden z badanych pacjentów nie miał w przeszłości badania w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori* ani predykcji. U 10 chorych badanie histopatologiczne (71,43%) wykazało przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, w tym u 3 chorych (21,43%) – w fazie aktywnej. U 11 chorych (78,58%) test urazowy oraz w badanie histopatologiczne wykazały obecność zakażenia *Helicobacter pylori* (tab. 1).

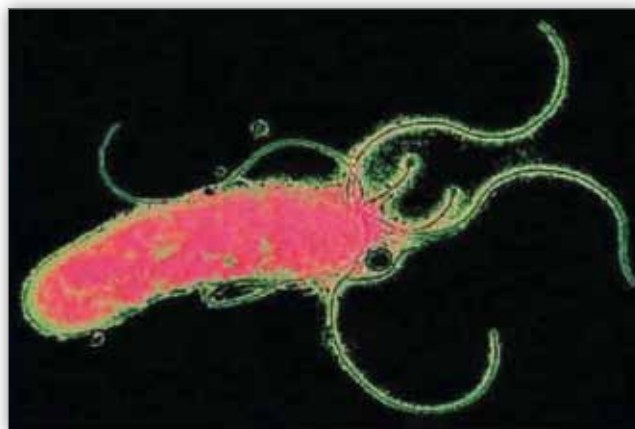
Omówienie

Helicobacter pylori to gram-ujemna bakteria o spiralnym kształcie i wielkości od 0,5 μm do 3 μm , gnieźdząca się w błonie śluzowej żołądka (ryc. 3). Szacuje się, że występuje u $\frac{2}{3}$ światowej populacji. *Helicobacter pylori* odpowiada za ponad połowę przypadków choroby wrzodowej żołądka i większość przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy.

Po raz pierwszy bakterie te zostały odkryte w 1875 roku przez niemieckich naukowców, ale nie udało im się ich sztucznie wyhodować w laboratorium i szybko o nich zapomniano.

Po raz drugi, niezależnie od pierwszego odkrycia, bakterie te w 1899 roku zostały zauważone przez Walerego Jaworskiego pracującego na Uniwersytecie Jagiellońskim. Zaobserwował on charakterystyczne spirale bakterii i nazwał je *Vibrio rugula*. Jako pierwszy zasugerował także, że mogą one powodować schorzenia żołądka.

Bakteria została wyhodowana po raz pierwszy w 1983 roku przez dwóch australijskich lekarzy z uniwersytetu w Perth, Bar-



Ryc. 3. *Helicobacter pylori*.
Fig. 3. *Helicobacter pylori*.

Lp./No	Wiek/ Age	Płeć/ Sex	Ostrość wzroku do dali/ Visual acuity	Mikropsje, metamor- fopsje/ Metamor- phopsia, micropsia	Wywiady w kierunku choroby wrzodowej/ History of chronic peptic ulcer disease	Dolegli- wości dyspep- tyczne/ Indige- stion	Zmiany endoskopowe/ Endoscopy changes	Nasilenie stanu zapalnego w skali 3-stopniowej/ Intensification of inflam- matory state		Obecność <i>H. pylori</i> / <i>H. pylori</i> existence	
								prze- wlekły/ chronic	aktywny/ active		
1	GD	29	K	0,7	+	-	-	-	-	-	
2	GZ	44	M	0,8	+	+	+	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy/ stomach and duodenum ulcer	2	1	+
3	KS	35	M	0,8	+	-	+	-	1	1	+
4	KM	49	M	0,5	+	-	+	-	1	-	+
5	LB	54	K	0,6	+	-	+	-	2	1	+
6	MM	42	K	0,4	+	-	+	-	1	-	+
7	NK	48	M	0,7	+	-	+	-	1	-	+
8	NA	42	M	0,6	+	-	-	-	1	-	+
9	RM	52	M	0,6	+	-	-	-	1	-	-
10	SG	44	K	0,7	+	-	-	-	-	-	+
11	WP	42	M	0,8	+	-	+	-	1	-	+
12	WZ	44	M	0,8	+	+	+	-	-	-	+
13	KS	46	M	0,1	+	-	+	-	1	-	+
14	AL	41	M	0,7	+	-	-	-	-	-	-

Tab. I. Wyniki – wywiad, badanie endoskopowe.

Tab. I. Results – anamnesis, endoscopy.

ry'ego Marshalla i Robina Warrena, którzy za to odkrycie w 2005 roku zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny.

Bakteria ta bytuje w warunkach niewielkiej dostępności tlenu na powierzchni błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, wykazując dużą ruchliwość w śluzie pokrywającym błony. Ruchliwość ta wynika z faktu posiadania przez bakterię kilku pojedynczych witek (rzęsek) – zazwyczaj do sześciu.

Cechą właściwą jest odporność na działanie kwasu żołądkowego. Bakteria *Helicobacter pylori* wytwarza w dużych ilościach ureazę – enzym katalizujący rozkład mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla. Amoniak powoduje neutralizację kwasu solnego (obecnego w soku żołądkowym) w bezpośrednim otoczeniu bakterii, co ma podstawowe znaczenie dla przeżycia *Helicobacter pylori*.

Zakażenie bakterią następuje na drodze pokarmowej, najczęściej poprzez spożywanie pokarmu brudnymi rękami (brak higieny). Zakażeniu sprzyja niedożywienie i brak witamin w spożywanych pokarmach. Do infekcji dochodzi najczęściej we wczesnym dzieciństwie. Zakażenie tą bakterią jest niezwykle rozpowszechnione i dotyka niemal wszystkich ludzi w krajach rozwijających się i około 30% populacji w krajach wysoko rozwiniętych, co daje szacunkową liczbę ponad 2 miliardów zainfekowanych. W Polsce najprawdopodobniej ponad 80% osób dorosłych jest zakażonych

Helicobacter pylori. Zakażenie *Helicobacter pylori* jest prawdopodobnie najczęstszą infekcją bakteryjną na świecie.

Zaproponowana przez Giusti (1,2,9) oraz Mauget-Faysse i wsp. (12) hipoteza wskazująca na związek przyczynowy między zakażeniem *Helicobacter pylori* a ICSC wciąż pozostaje niewyjaśniona do końca. Według autorów wyjaśnienie to powinno opierać się na wcześniej sugerowanej zależności między zakażeniem *Helicobacter pylori* a rozwojem miażdżycy. Etiopatogeneza miażdżycy jest złożona, podejrzewa się jednak, że szczepy *Helicobacter pylori* wytwarzające cytotoksyny kodowane przez gen *CagA* mogą znacząco przyczyniać się do jej występowania i zwiększać ryzyko jej występowania. Franceschi (14) sugerował, że przeciwciała anty-CagA mogą krzyżowo reagować z antygenami ściany naczyń krwionośnych, wywołując kaskadę reakcji immunologicznej, która prowadzi do uszkodzenia ściany naczynia, co przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Co więcej istnieje hipoteza, że czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy jest stan zapalny (15). W rzeczywistości przeciwciała IgG, które odpowiadają na wieloczynnikowe i specyficzne patogeny, zostały uznane za czynnik ryzyka prowadzący do dysfunkcji śródbłonna naczyń. Sugerowano, że zakażenie *Helicobacter pylori* sprzyja wzrostowi stężenia lipidów i fibrynogenu w surowicy (w odpowiedzi na niski stopień stymulacji zapalnej powodowany wzrostem poziomu przeciwciał

anty-HSP (heat shock proteins)), wpływa na czynność adhezyjną śródbłonna, zwiększa adhezję komórek wielojądrowych oraz wiąże czynnik von Willenbranda. W konsekwencji dochodzi do indukowanej przez IgG agregacji i aktywacji płytek krwi.

Prawdopodobnie przy genetycznej predyspozycji przeciwciała anty-HSP mogą krzyżowo reagować z niektórymi antygenami gospodarza, na przykład z antygenami śródbłonna naczyń (16). W rzeczywistości zdolność gospodarza do kontroli patogenu wywołującego reakcję zapalną jest uwarunkowana czynnikami genetycznymi. Związek między chorobą wieńcową a zakażeniem patogenami, takimi jak: chlamydie, CMV, *Helicobacter pylori* czy *herpes virus*, potwierdza zmiana poziomu IL-6 w surowicy krwi.

Według Giusti (1) – jeśli za rozwój ICSC odpowiadają reakcje autoimmunologiczne, jak sugerowano powyżej, to w celu całkowitego wyleczenia ICSC oprócz eliminacji patogenu *Helicobacter pylori* z organizmu gospodarza konieczna byłaby steroidoterapia w celu supresji stanu zapalnego. Jednakże podawanie steroidów jest w niektórych przypadkach czynnikiem ryzyka dla rozwoju ICSC, jak wynika z wcześniejszych doniesień (8).

Chociaż opisane reakcje zapalne i autoimmunologiczne niecałkowicie tłumaczą patomechanizm mikroangiopatii w przypadku choroby wieńcowej i ICSC, która jest bardziej związana z etiologią wieloczynnikową, to w obu przypadkach należy uwzględnić rolę czynnika *Helicobacter pylori*.

W opracowanym przez nas materiale zakażenie *Helicobacter pylori* stwierdzono u 11 chorych (78,58%), podczas gdy w populacji ogólnej do 60. roku życia występowanie zakażenia *Helicobacter pylori* szacuje się na 56-65%.

Podsumowanie

Uzyskane wyniki potwierdzają dotychczasowe sugestie, ale nie potwierdzają, czy rzeczywiście zakażenie *Helicobacter pylori* może być czynnikiem związanym z etiopatogenezą chorioretinopatii surowiczej. W celu dokładniejszego poznania tych zależności planowane jest przeprowadzenie badań na dużo większej grupie pacjentów z uwzględnieniem zjadliwości badanych szczepów bakterii (Cag +, Vac +).

Piśmiennictwo:

- Giusti C, Mauguet-Faysse M: *Helicobacter pylori* and idiopathic central serous chorioretinopathy. *Swiss Med Wkly*. 2004 Jul 10, 134(27-28), 395-398.
- Giusti C: *Central serous chorioretinopathy: a new extragastric manifestation of Helicobacter pylori?: Analysis of a clinical case*. *Clin Ter*. 2001 Nov-Dec, 152(6), 393-397.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE et al.: *Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study*. *Retina* 2003, 23, 288-298.
- Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L et al.: *Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy*. *Retina* 2003, 23, 752-263.
- Ergun E, Tittl M, Stur M: *Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy*. *Arch Ophthalmol* 2004, 122, 37-41.
- Spahn C, Wiek J, Burger T et al.: *Psychosomatic aspects in patients with central serous chorioretinopathy*. *Br J Ophthalmol* 2003, 87, 704-708.
- Haimovici R, Koh S, Gagnon DR et al.: *Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study*. *Ophthalmology* 2004, 11, 244-249.
- Koyama M, Mizota A, Igarashi Y, Adachi-Usami E: *Seventeen cases of central serous chorioretinopathy associated with systemic corticosteroid therapy*. *Ophthalmologica* 2004, 218, 107-110.
- Giusti C: *Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis*. *Med Hypotheses*. 2004, 63(3), 524-527.
- Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T et al.: *Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy*. *Br J Ophthalmol* 2003, 87, 709-712.
- Prunte C, Flammer J: *Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy*. *Am J Ophthalmol* 1996, 121, 26-34.
- Mauget-Faysse M, Kodjikian L, Quaranta M, Ben Ezra D, Trepasat C, Mion F, Megraud F: *Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study*. *J Fr Ophthalmol*. 2002 Dec, 25(10), 1021-1025.
- Asensio-Sánchez VM, Rodríguez-Delgado B, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V, García-Loygorri C: *Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of helicobacter pylori gastric infection*. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Mar, 83(3), 177-182.
- Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A et al.: *Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis*. *Circulation* 2002, 106, 430-434.
- Prasad A, Zhu J, Halcox JP et al.: *Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction*. *Circulation* 2002, 106, 184-190.
- Lamb DJ, El-Sankary W, Ferns GA: *Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunisation*. *Atherosclerosis* 2003, 167, 177-185.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.03.2008 r. (1054)
Zakwalifikowano do druku 05.05.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Maria Kmera-Muszyńska
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
w Warszawie
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa