

INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPIL – DATE DE ACTUALITATE

Helicobacter pylori in children – actual data

Ancuța Ignat¹, Marin Burlea¹, Vasile Valeriu Lupu¹, Anamaria Ciubară²,
Ioana Florea¹, Gabriela Păduraru¹

¹Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

²Disciplina Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) este o verigă patogenică foarte importantă la copiii cu afecțiuni gastro-duodenale. Implicarea bacteriei atât în patogeneză bolilor digestive, cât și în producerea unor afecțiuni extradigestive este foarte bine stabilit și cunoscut în prezent. 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. Se știe că există bacterii ce afectează specific un anumit organ, dar în același timp pot determina modificări sistemice la nivelul întregului organism. Infecția cronică cu *H. pylori* se asociază cu anemie, scădere ponderală și staturală. Creșterea calității și acurateții depistării infecției cu *H. pylori* determină o rată scăzută a complicațiilor acestor afecțiuni prin aplicarea unor strategii de tratament îmbunătățit constant.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, afecțiuni digestive, afecțiuni extradigestive, copil

ABSTRACT

Helicobacter pylori (HP) infection is a very important pathogenic link in children with gastroduodenal pathologies. The bacterial implication, in the pathogeny of the digestive diseases and in the development of some extradigestive diseases, is very well known nowadays. The prevalence of the infection differs between geographic areas, it is declining in the developed countries and it is high in the population of the countries in development. It is a fact that there are bacteria which affect specifically an organ, but in the same time, can lead to systemic alterations throughout the entire body. The chronic infection with *H. Pylori* is associated with anaemia, weight and height loss. The increase of the quality and accuracy in identifying the *H. Pylori* infection leads to a low rate of complications of the infection by applying the correct and early treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*, digestive diseases, extradigestive diseases, child

INTRODUCERE

Helicobacter pylori (HP) este un bacil gram-negativ responsabil pentru una dintre cele mai frecvente infecții găsite la om la nivel mondial (1). HP joacă un rol important în patogeneză multor boli gastrointestinale cum ar fi gastrita cronică, ulcerul peptic, limfomul MALT și dezvoltarea cancerului gastric.

Cea mai spectaculoasă descoperire ce a modificat concepțiile etiopatogenice și terapeutice ale gastritelor a avut loc în 1983 și aparține autorilor Warren și Marshall (pentru care ulterior aveau să primească și premiul Nobel) care au descoperit această bacterie ce populează stomacul și care reprezintă cauza principală a gastritei bacteriene (2).

Infecția cu HP la copil diferă de cea de la adult prin prevalență, rata de complicații, frecvența scăzută a afecțiunilor maligne gastrice, problemele specifice vârstei și rată mare de rezistență la antibiotice.

EPIDEMIOLOGIE

În general, prevalența este mare în țările în curs de dezvoltare, iar infecția este achiziționată de la o vârstă mică. Factorul major de risc pentru infecție este reprezentat de condițiile socio-economice precare. În țările în curs de dezvoltare prevalența infecției este de 50-100% dar poate atinge (de exemplu în Bangladesh, Thailanda) peste 80% la copii sub 5 ani (3).

Autor corespondent:

Șef Lucr. Dr. Vasile Valeriu Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași
E-mail: valeriolupu@yahoo.com

În țările dezvoltate, cu toate că prevalența infecției este sub 10%, până la 50% din copiii ce trăiesc în condiții precare pot fi infectați (4).

Într-un studiu pe o perioadă de 3 ani, efectuat în Clinica a V-a, Gastroenterologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, ce a cuprins un număr de 1.170 de copii, diagnosticați cu diferite forme de gastrită, 473 de copii au fost diagnosticați cu gastrită cu *HP*, ceilalți de 697 reprezentând infecția la momentul diagnosticului. Astfel, în studiul nostru putem afirma că prevalența infecției cu *HP* a fost de 40,4%.

În țările dezvoltate, mai puțin de 10% din copiii mai mici de 12 ani sunt infectați. Cu toate acestea, seropozitivitatea crește odată cu vârsta, la o rată de 0,3-1% pe an.

În lotul studiat s-a observat, de asemenea, că numărul de cazuri infectate cu *HP* a crescut odată cu vârsta, de la două cazuri la vârsta de 2 ani (prevalența de 11,11%) la 89 de cazuri la vârsta de 17 ani (prevalența de 57,79%). Astfel, distribuția pacienților diagnosticați cu gastrită cu *HP* pe grupe de vârstă indică o creștere a incidenței infecției odată cu vârsta. La grupa de vârstă 1-3 ani frecvența infecției este de 9,5%, la grupa de vârstă 4-6 ani frecvența infecției este de 16,1%, la grupa 7-10 ani crește la 24,9%, la 11-14 ani de 42,4%, ajungând la ultima grupă de 15-18 ani să crească până la 52,5%. Tendința pe grupe de vârstă este ca, odată cu creșterea grupei de vârstă, să crească și numărul de pacienți diagnosticați cu gastrită cu *HP*.

Distribuția pacienților cu infecție *HP* după variabila „sex” a indicat în studiul nostru o frecvență de 35,30% la pacienții de sex masculin și o frecvență de 64,69% la pacienții de sex feminin. Prevalența mai mare la persoanele de sex masculin ar putea explica, în parte, incidența mai mare a ulcerului peptic și cancerului gastric observată la bărbați (5,6).

Din totalul de 473 de cazuri de gastrite cu *HP*, 311 copii, adică 65,75%, au provenit din mediul rural, iar restul de 162 de copii, adică 34,24%, au provenit din mediul urban. S-a observat că pacienții din mediul rural au fost aproape de două ori mai mulți decât cei din mediul urban.

SIMPTOMATOLOGIA INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

În infecția cu *HP*, ar trebui să se acorde o atenție deosebită anorexiei și scăderii în greutate, palorii (anemie), vărsăturilor, grețurilor, durerilor abdominale, precum și oricăror descrieri de hemoragie gastrointestinală (7).

La un copil suspect de infecție cu *HP*, anamneza trebuie să includă: caracterul, locația, frecvența, durata, severitate, factorii care exacerbează sau ameliorează durerea abdominală; date despre tranzitul intestinal; prezența vărsăturilor și/sau a grețurilor; modificări ale poftei de mâncare, a dietei sau a greutății; istoricul familial de boli gastrointestinale (ulcere gastroduodenale, boală Crohn); medicamente luate anterior prezentării la medic, teste de diagnostic sau terapie specifică pentru tractul gastrointestinal.

În țările în curs de dezvoltare, frecvența deficiențelor nutriționale este foarte mare. O stare nutrițională normală se caracterizează prin parametri biochimici, hidroelectrolitici, hormonală în limite ce asigură dezvoltarea fiziologică a organismului. Necesarul nutrițional la copii variază foarte mult în funcție de vârstă.

În studiul nostru am observat că subiecții care prezentau infecția bacteriană au avut tendința mai mult să asocieze și hipocalcemie, hipomagnezemie, hipoproteinemie, iar pacienții neinfecțați au tendința într-o măsură mai mare să nu prezinte aceste tulburări biochimice.

Am investigat și asocierea între infecția cronică cu *HP* și anumite sindroame de malabsorbție, dar nu am găsit diferențe statistice semnificative între cele două loturi. Acest lucru poate fi explicat și prin faptul că mulți copii din cei diagnosticați cu sindrom de malabsorbție nu au fost investigați și pentru detectarea infecției cu *HP*.

În practica pediatrică, anemiile hipocrome 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.

Urmărind repartiția infecției cu *HP* și a anemiei feriprive pe grupe de vârstă am observat că aceste două afecțiuni s-au asociat statistic în mod special la grupa de vârstă 4-6 ani.

EXAMENUL PARACLINIC ÎN INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

Indicațiile de testare pentru *HP*, conform recomandărilor ghidurilor recente North European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) și North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) pentru infecția cu *HP* la copii sunt următoarele (8):

- Scopul principal al investigațiilor este de a determina cauza principală a simptomelor și nu numai prezența infecției *HP*.
- Testele de diagnostic pentru infecția cu *HP* nu sunt recomandate la copii cu dureri abdominale funcționale. Durerile abdominale în concordanță cu criteriile de diagnostic de durere funcțională nu ar trebui să fie investigate de rutină pentru *HP*, cu excepția cazurilor în care endoscopia digestivă superioară se efectuează pentru identificarea unor boli organice, moment în care sunt prelevate și biopsii gastrice pentru identificarea bacteriei.
- Copiii cu rude de gradul I cu cancer gastric trebuie testați pentru *HP*.
- La copiii cu anemie refractară la tratamentul cu fier, în care alte cauze au fost excluse, testarea pentru infecția cu *HP* poate fi luată în discuție.
- Nu există dovezi suficiente că infecția *HP* este cauzal legată de otita medie, infecții ale tractului respirator superior, boala parodontală, alergii alimentare, sindromul de moarte subită la sugari, purpură trombocitopenică idiopatică și statură mică.
- Pentru a confirma eradicarea infecției la copii cu boli precum ulcerul peptic sau limfomul și la copiii care rămân simptomatici.

Recomandările pentru testele de diagnostic care să fie aplicate în infecția cu *HP* sunt următoarele (8):

- Pentru diagnosticul infecției cu *HP* în timpul endoscopiei digestive superioare (EDS), se recomandă ca probele de biopsie gastrică (antrum și corpus) să fie obținute pentru examenul histopatologic.
- De asemenea, se recomandă ca diagnosticul inițial de infecție cu *HP* să se bazeze pe o histopatologie pozitivă, plus un test rapid al urezei pozitiv sau o cultură pozitivă.
- Testul respirație cu uree marcată ^{13}C este un test neinvaziv fiabil pentru a determina dacă *HP* a fost eradicat.
- Detectarea antigenului *HP* în scaun prin ELISA este, de asemenea, un test neinvaziv fiabil pentru a determina dacă *HP* a fost eradicat. Testele din scaun sunt în general mai convenabile la copii și adolescenți decât testul respirație cu uree marcată ^{13}C . Nici păstrarea probelor la temperatura camerei timp de până la 5 zile, nici congelarea timp de câteva luni sau chiar ani pare să nu influențeze exactitatea testelor din scaun.

- Testele bazate pe detectarea anticorpilor (IgG, IgA) împotriva *HP* în ser, sânge integral, urină și salivă nu sunt fiabile pentru a fi utilizate în condiții clinice.
- Se recomandă ca medicii să aștepte cel puțin 2 săptămâni după oprirea terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și 4 săptămâni după oprirea terapiei cu antibiotice pentru a efectua teste pe bază de biopsie și teste neinvazive (testul respirație cu uree marcată ^{13}C , testare scaun) pentru *HP*.

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

Rezistența la antibiotice este cauza majoră de eșec în tratamentul infecției cu *HP*. Cele mai multe dintre studiile la nivel mondial au confirmat o creștere a rezistenței la macrolide, în timp ce rezistența la metronidazol a rămas stabilă sau chiar a scăzut. Într-un studiu european multicentric prospectiv efectuat pe 311 copii cu infecție cu *HP*, autorii au găsit o rată de 31,8% în ceea ce privește rezistența la claritromicină și 25,7% la metronidazol (9).

Ghidurile ESPGHAN și NASPGHAN recomandă tratament pentru următoarele grupuri de pacienți (8):

- În prezența ulcerului peptic *HP* pozitiv, se recomandă pentru eradicarea bacteriei.
- Când infecția *HP* este detectată prin metode bazate pe biopsie în absența ulcerului peptic, tratamentul infecției cu *HP* poate fi luat în discuție.
- La copiii care sunt infectați cu *HP* și au o rudă de gradul I cu cancer gastric, tratamentul poate fi administrat.
- Strategia „testează-și-tratează” nu este recomandată la copii. Scopul principal al testelor este de a diagnostica cauza simptomelor clinice.

Regimurile recomandate de eradicare de primă linie sunt reprezentate de tripla terapie cu un inhibitor de pompă de protoni (IPP) + amoxicilină + imidazol; sau IPP + amoxicilină + claritromicină; sau săruri de bismut + amoxicilină + imidazol; sau terapia secvențială.

Terapia secvențială implică terapia duală cu un IPP și amoxicilină timp de 5 zile, urmată succesiv de 5 zile de tripla terapie (un IPP cu claritromicină și metronidazol/tinidazol). Se speculează că utilizarea inițială a amoxicilinei reduce sarcina bacteriană și oferă protecție împotriva rezistenței la claritromicină. Într-o metaanaliză, autorii au constatat

că terapia secvențială a realizat rate de eradicare semnificativ mai mari comparativ cu 7 și 10 zile de triplă terapie standard (10).

Se recomandă ca durata triplei terapii să fie de 7-14 zile. Costurile, complianța și efectele adverse ar trebui să fie luate în considerare.

Se recomandă un test neinvaziv fiabil pentru verificarea eradicării infecției cu *HP* la cel puțin 4-8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Dacă tratamentul nu a avut succes, se recomandă efectuarea de EDS, cultură și testarea sensibilității la antibiotice, în cazul în care nu s-a efectuat înainte de tratamentul inițial.

De asemenea, se recomandă modificarea terapiei prin adăugarea unui antibiotic, folosind diferite antibiotice, adăugând bismut și/sau creșterea dozei și/sau durata tratamentului.

Dacă nu este posibil să se efectueze EDS însoțită de cultură, se recomandă a doua linie de terapie (8),

quadrupla terapie cu IPP + metronidazol + amoxicilină + bismut. Acest regim este complicat de administrat. În plus, sărurile de bismut nu sunt universal disponibile.

O altă alternativă recomandată este tripla terapie cu IPP + levofloxacină (moxifloxacină) + amoxicilină. Evaluarea regimurilor folosind fluoro-chinolone, inclusiv levofloxacină, ca terapie de linia a doua la copii este limitată. În studiile pe adulți, acest regim pare să fie eficient.

Deși studiile privind durata ideală de terapie pentru tratamentul de linia a doua nu sunt concludente, se recomandă o durată mai lungă a tratamentului, de până la 14 zile.

Două studii au evaluat efectul probioticelor ca adjuvant la tripla terapie standard pentru eradicarea infecției cu *HP* la copii și s-au obținut rezultate contradictorii (11,12).

BIBLIOGRAFIE

1. **Blecker U.** – Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease in childhood. *South Med J.* 1997 Jun. 90(6):570-6; quiz 577.
2. **Warren J.R., Marshall B.J.** – Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1998;1:1273-1275
3. **Rowland M., Bourke B., Drumm B.** – Helicobacter pylori and peptic ulcer disease; In Walker W.A., Durie P.R., Hamilton R.J. et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, Vth Edition, BC Decker inc, Hamilton Ontario, 2008; 139-164
4. **Kawakami E., Machado R.S., Ogata S.K., Langner M.** – Decrease in prevalence of Helicobacter pylori infection during a 10-year period in Brazilian children. *Arq. Gastroenterol.* 2008; 45(2):147-151.
5. **Boyanova L., Koumanova R., Jeleu C., Petrov S.** – Helicobacters in Bulgarian children. *J.R. Soc. Med.* 1997, 90 (10): 588-589.
6. **Murray L.J., McCrum E.E., Evans A.E., Bamford K.B.** – Epidemiology of Helicobacter pylori infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26:880-887.
7. **Mutaz I.S., Cuffari C, et al.** – Pediatric Helicobacter Pylori Infection Treatment & Management. Medscape. Updated: Jun 18, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/929452-treatment#d8>, last accessed 09.04.2015
8. **[Guideline] Koletzko S., Jones N.L., Goodman K.J., et al.** – Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Aug.; 53(2):230-43.
9. **Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M.** – Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013 Jan; 62(1):34-42.
10. **Zullo A., Hassan C., Ridola L., De Francesco V., Vaira D.** – Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. *Eur J Intern Med.* 2013 Jan.; 24(1):16-9.
11. **Lionetti E., Miniello V.L., Castellaneta S.P., et al.** – Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 15; 24(10):1461-8.
12. **Goldman C.G., Barrado D.A., Balcarce N., et al.** – Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Nutrition.* 2006 Oct.; 22(10):984-8.