

FIBROZA CHISTICĂ ȘI INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

Cystic fibrosis and Helicobacter pylori infection

Angelica-Cristina Marin¹, Dana-Teodora Anton-Păduraru²,
Nicoleta-Bianca Cloșcă², Doina Mihăilă³, Marin Burlea⁴

¹Medic rezident Pediatrie

²Clinica III Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

³Laboratorul de Anatomopatologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

⁴Clinica Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

REZUMAT

Infecția cu *Helicobacter pylori* este cea mai frecventă infecție bacteriană și principala cauză a ulcerărilor duodenale. Prevalența sa la bolnavii cu fibroză chistică este controversată. Sunt prezentate date generale despre *Helicobacter pylori*, precum și particularitățile acestei infecții la bolnavii cu fibroză chistică (paradoxul fibrozei chistice). Autorii concluzionează că deși prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* și rolul său în boala gastro-duodenală din FC sunt controversate, totuși, rolul său nu trebuie subestimat.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, *Helicobacter pylori*, infecție

ABSTRACT

Helicobacter pylori infection is the most frequent bacterial infection and the main cause of duodenal ulcerations. The prevalence in patients with cystic fibrosis is controversial. The paper presents general data about *Helicobacter pylori* and the particularities of this infection in cystic fibrosis (cystic fibrosis paradox). The authors concluded that although the prevalence of *Helicobacter pylori* and its role in gastro-duodenal disease in cystic fibrosis are controversial, however, its role should not be underestimated.

Keywords: cystic fibrosis, *Helicobacter pylori*, infection

INTRODUCERE

Fibroza chistică (FC) este o afecțiune cu evoluție cronică progresivă, cu o simptomatologie complexă care interesează toate organele interne cu excepția creierului, având potențial letal. Clasic, tabloul clinic este reprezentat predominant de simptome digestive (pancreatice, intestinale și hepato-biliare), respiratorii și carentiale.

Infecția cu *Helicobacter pylori* este cea mai frecventă infecție bacteriană, prezentă la

aproximativ 50% din populația globului. Infecția cronică cu *Helicobacter pylori* poate determina modificări atrofice, chiar metaplastice la nivelul stomacului, și este cunoscut faptul că se asociază cu ulcerul peptic. Este întotdeauna activă histologic și nu se vindecă spontan niciodată, rezistența la tratament fiind în creștere (1).

Infecția cu *Helicobacter pylori* este principala cauză a ulcerărilor duodenale, iar prevalența sa la bolnavii cu FC este controversată.

Autor corespondent:

Dana-Teodora Anton-Păduraru, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

E-mail: antondana66@yahoo.com

HELICOBACTER PYLORI – DATE GENERALE

În anul 1983 Warren și Marshall, laureați ai Premiului Nobel în 2005, au descoperit o bacterie numită *Helicobacter pylori* cu proprietăți deosebite care populează stomacul și care este cauza principală a gastritei și ulcerului peptic. *Helicobacter pylori* este un bacil gram-negativ încurbat, foarte mobil, microaerofil, relativ rezistent în mediul extern, care produce urează în cantități mari (Fig. 1)

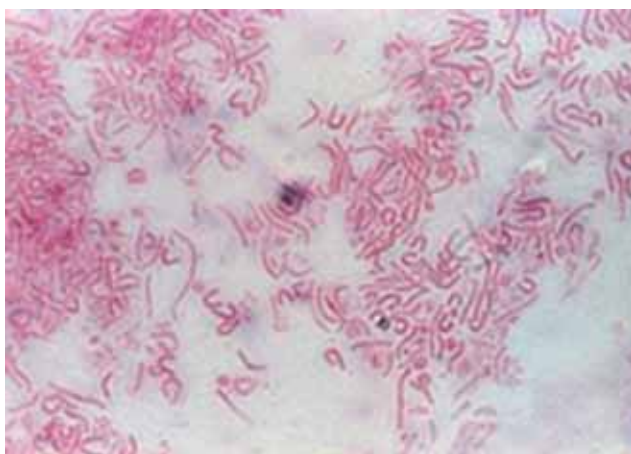


Figura 1. Aspectul microscopic al coloniilor de *H. pylori* (1000x) - Colecția Spitalului de Urgență pentru copii "Sf. Maria" Iași

Colonizarea mucoasei gastrice este facilitată de factorii de virulență ai *Helicobacter pylori* (proteina inhibitoare de acid care induce hipoclorhidie prin blocarea secreției acide de către celulele parietale, ureaza care hidrolizează ureea în dioxid de carbon și amoniac care neutralizează aciditatea gastrică și proteina inhibitoare de acid care crește activitatea ureazei). Calea de transmitere este cel mai frecvent fecal-orală. La copii, infecția cu *Helicobacter pylori* se poate manifesta prin durere abdominală sau vărsături și rar prin anemie feriprivă sau întârziere în creștere (2,3).

Tulpinile de *Helicobacter pylori* prezintă o amplă diversitate genomică, dar majoritatea pot fi clasificate în raport cu expresia toxinei vacuolizate VacA și citotoxinei asociate CagA în două fenotipuri: I (Vac +; CagA +) și II (Vac -; CagA -).

Tulpinile I induc un răspuns gastric mai intens și se asociază mai frecvent cu cancerul gastric (4).

După descoperirea *Helicobacter pylori*, clasificările anterioare au fost revizuite și s-a propus o nouă clasificare pentru unificarea tuturor elementelor, elaborată de un grup de gastroenterologi în 1990 la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, sub denumirea de „Sistemul Sydney de Clasificare a Gastritelor“ (SS). În acest sistem sunt cuprinse două secțiuni: histologică și endoscopică (Fig. 2).

INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Bolnavii cu FC prezintă un pH duodenal modificat. Aceștia secretă cantități mai mari de acid clorhidric gastric. De asemenea, secrețiile pancreasului la acești bolnavi sunt mai puțin alcaline și în consecință inadecvate pentru a neutraliza acidul clorhidric gastric. Sucul intestinal este în acest fel acid. Cu toate acestea, dezvoltarea ulcerărilor duodenale este mai puțin frecventă la acești bolnavi (paradoxul FC) (5,6).

În studiul lui Ramos et al. au fost evaluați 32 de bolnavi cu FC prin testul respirator cu uree și testarea imunologică pentru diagnosticarea infecției cu *Helicobacter pylori*. La 20 dintre aceștia s-a efectuat endoscopia digestivă superioară. 19/32 pacienți (68%) au prezentat serologie pozitivă. Endoscopia a arătat leziuni caracteristice duodenitei erozive (15%) și cicatrici post-ulcer duodenal (10%). Examenul histologic a evidențiat în 94,5% dintre cazuri prezența inflamației active și în 66,7% cazuri metaplazie gastrică (7).

În ceea ce privește gastrita cu *Helicobacter pylori*, datele din literatură sunt controversate privitor la frecvența acesteia (8).

În urma studiului lui Drzymała-Czyż et al. efectuat în 2013 al cărui scop a fost determinarea prevalenței infecției cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu FC s-a constatat că prevalența la aceștia nu este cu mult diferită față de prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la persoanele sănătoase. Prezența infecției s-a stabilit

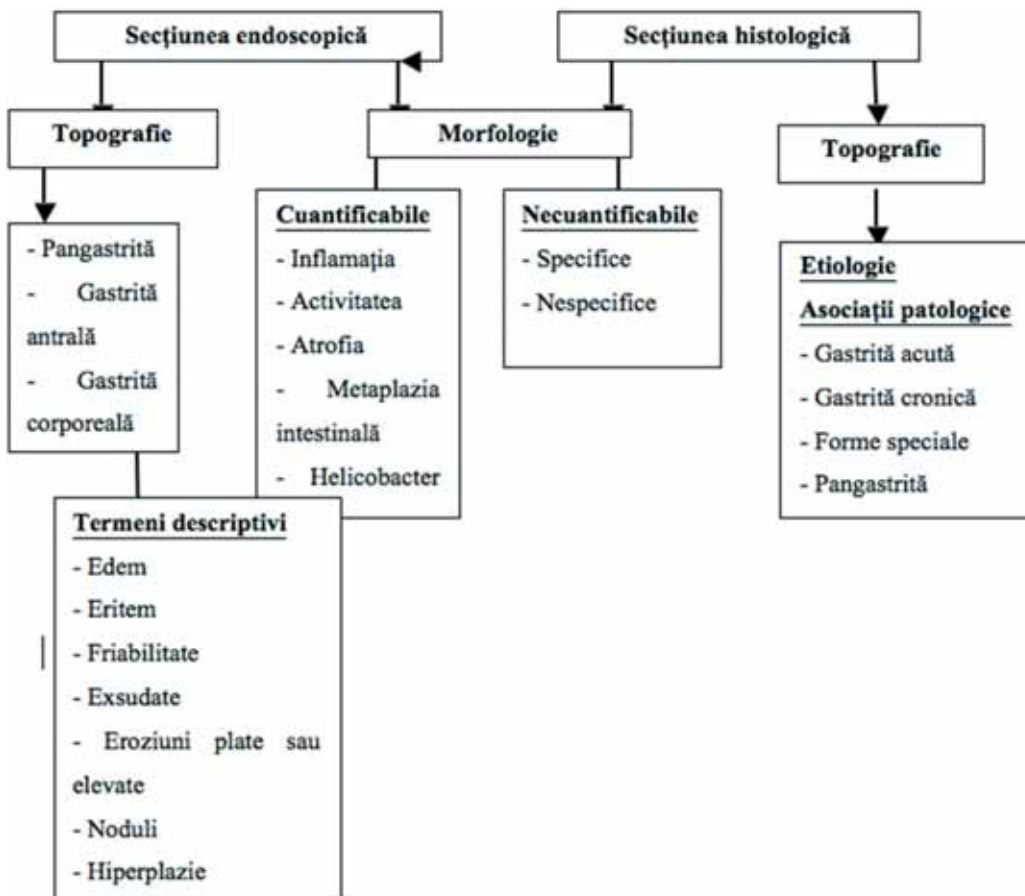


FIGURA 2. Clasificarea Sydney a gastritelor (3)

cu ajutorul testului respirator cu uree. Au fost examinați 79 de bolnavi și 302 indivizi sănătoși. Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu FC și la persoanele sănătoase a fost de 14,4%, respectiv 9,8% (9,10).

Dacă în anul 2013 s-a dovedit că prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu FC nu este diferită față de prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la persoanele sănătoase, precum și că este prezent același spectru de modificări cauzate de acest agent patogen, în anul 2014 Drzymała-Czyz et al. au efectuat un studiu cu scopul de a evalua fiabilitatea celor două teste neinvazive pentru diagnosticarea infecției cu *Helicobacter pylori*: testul respirator cu uree și detectarea antigenului *Helicobacter pylori* în materiile fecale (ELISA). Studiul a fost realizat pe un număr de 79 pacienți cu FC și 49 subiecți sănătoși. 15 pacienți cu FC (19%) și 8 subiecți sănătoși (16,3%) s-au dovedit a fi *Helicobacter pylori* pozitivi folosind testul respirator cu uree.

Antigenul *Helicobacter pylori* în scaun a fost detectat la 12 pacienți cu FC (15,2%) și 7 subiecți sănătoși (14,3%). Rezultate discordante pentru cele două teste au fost obținute la 9 din 18 pacienți cu FC (50%) și 3 din 9 subiecți sănătoși (33,3%). Deși diferențele nu au fost semnificative statistic, riscul de rezultate potențial fals negative și fals pozitive la subiecți cu FC pare a fi mare. Întrucât nu există dovezi convingătoare ale rezultatelor divergente între cele două teste la pacienții cu FC, testul respirator cu uree a rămas metoda standard pentru detectarea *Helicobacter pylori* în această populație, cel puțin până la obținerea unor rezultate fiabile și valide care să permită o schimbare (10).

Prevalența acestei infecții la bolnavii cu FC ar putea fi inexactă din cauza reactivității încrucișate cu alte specii bacteriene. Seroprevalența *Helicobacter pylori* și reactivitatea încrucișată cu anticorpi anti-*Pseudomonas* au fost investigate într-un grup de bolnavi cu FC în cadrul

studiului lui Israel et al. Cu ajutorul testului ELISA și a 3 teste serologice efectuate în 3 laboratoare diferite s-a determinat seroprevalența anticorpilor IgG anti-*Helicobacter pylori* la 70 de bolnavi cu FC. Reactivitatea încrucișată între antigenele *Helicobacter pylori* și anticorpii anti-*Pseudomonas* a fost constatată printr-un test de inhibare competitivă. Testul Western Blot s-a realizat pentru a identifica potențialii antigeni cu reactivitate încrucișată. Testul ELISA și cele 3 teste serologice au arătat inițial seropozitivitatea *Helicobacter pylori* de 47 %, 28%, 24% și 37%. Post-absorbție seropozitivitatea a scăzut la 8 %, 0 %, 0 % și 15 %. Infecția cu *Helicobacter pylori* a fost confirmată endoscopic la toți pacienții cu testul ELISA pozitiv. Analiza Western Blot a identificat o proteină de 31 kDa cu epitopi antigenici comuni ambelor specii bacteriene. Autorii au concluzionat că reactivitatea încrucișată între antigenele *Helicobacter pylori* în fază solidă și anticorpii anti-*Pseudomonas* poate apare la bolnavii cu FC (11). La 2 frați din părinți arabi consangvini s-a constat asocierea FC, gastritei cu *Helicobacter pylori*, anemiei megaloblastice prin deficit de acid folic și a deficienței mintale. Lubani et al. considerau că această asociere reprezintă un posibil sindrom mucoviscidoză-like cu transmitere autosomal recesivă (11,12).

Ulcerul primar sunt mai des asociate cu infecția cu *Helicobacter pylori*. În FC, ulcerogeneza este favorizată și de tratamentul antiinflamator. Antiinflamatoarele nesteroidiene acționează prin blocarea sintezei de prostaglandine și diminuarea mecanismelor de apărare, iar corticosteroidii prin scăderea cantitativă și calitativă a stratului de mucus protector (13).

Bolnavii cu FC sunt predispuși la reflux gastroesofagian. Aplatizarea diafragmului, creșterea presiunii intraabdominale în timpul tusei, lărgirea spațiilor intervertebrale din cadrul bolii pulmonare obstructive favorizează refluxul gastroesofagian. O altă cauză ar putea fi medicația utilizată în afectarea pulmonară care relaxează sfincterul esofagian inferior. De

asemenea, drenajul postural poate favoriza refluxul gastroesofagian deoarece implică staționarea în poziție cu capul în jos. Colonizarea cu *Helicobacter pylori* pare să aibă rol protector față de refluxul gastroesofagian. De aceea, infecția nu trebuie tratată la pacienții asimptomatici (9,12).

Simptomatologia de tip ulceros se datorează de cele mai multe ori refluxului gastroesofagian, dar poate avea ca substrat și instalarea unui ulcer duodenal.

Helicobacter pylori poate fi depistat în secțiuni histologice ale biopsiilor gastrice (Fig. 3), sensibilitatea și specificitatea examenului microscopic apropiindu-se de 100% (2).

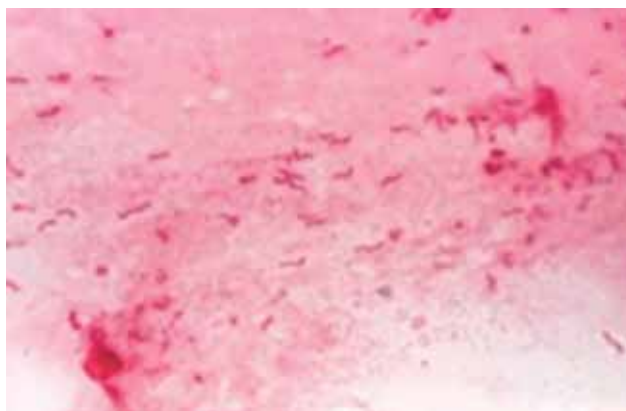


FIGURA 3. *H. pylori* în frotiu din biopsie de mucoasă antrală (1000x) – Colecția Spitalului de Urgență pentru copii „Sf. Maria“ Iași

Testul ureazei este cel mai rapid mod de a depista infecția cu *Helicobacter pylori*. Activitatea ureazei poate fi măsurată direct în produsul patologic sau după izolarea bacteriei. Depistarea bacteriei este posibilă în scurt timp datorită cantității mari de urează produsă de aceasta. Pentru creșterea sensibilității cultivării este nevoie de prelucrarea mai multor probe de biopsie gastrică. Cultivarea este metoda „gold standard“ de diagnostic. În plus, este utilă pentru determinarea sensibilității tulpinii în cazuri refractare la tratament. Testul respirator cu uree depistează CO₂ marcat radioactiv în aerul expirat, după administrarea de uree. Faptul că este neinvaziv și rapid îi conferă avantaj (4).

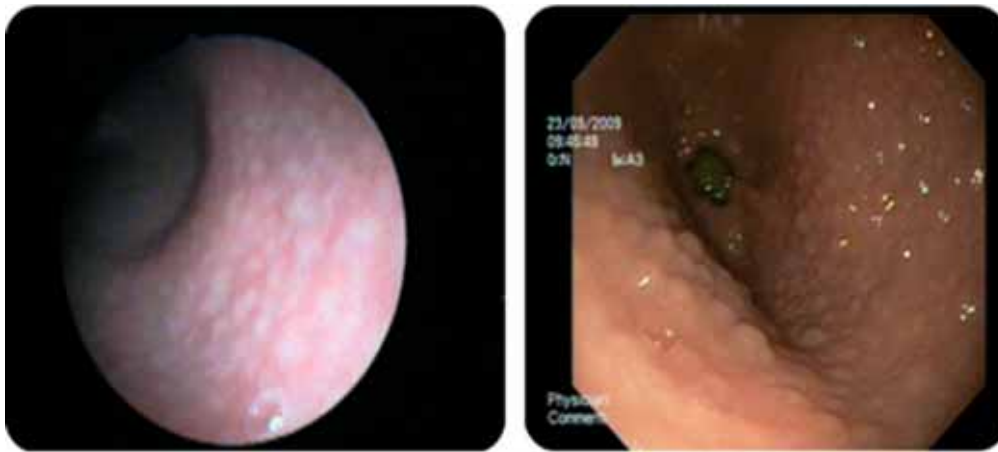


FIGURA 4. Aspecte endoscopice ale infecției cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu FC – Cazuistică Spitalul de Urgență pentru copii „Sf. Maria” Iași

Infecția cu *Helicobacter pylori* determină un răspuns imun umoral persistent ca urmare a expunerii continue la agentul etiologic. Dozarea anticorpilor nu poate fi utilizată pentru a diferenția o infecție curentă de una veche deoarece titrul acestora persistă ani de zile de la primoinfecție. Titrul anticorpilor nu se poate corela cu gravitatea infecției sau cu răspunsul la tratament. Serologia este utilă doar în cadrul studiilor epidemiologice și în evaluarea inițială a unui pacient simptomatic (3).

Endoscopia digestivă superioară permite și diagnosticul sigur de infecție cu *Helicobacter pylori* prin prelevarea a 3-5 biopsii de mucoasă gastrică și apoi efectuarea testului rapid la urează (Fig. 4).

Tratamentul anti - *Helicobacter pylori* constă în scheme de mono-, bi- sau triplă terapie (Amoxicilină, Claritromicină, Metronidazol). Cea mai mare rată de vindecare a fost obținută prin

asocierea între un inhibitor de pompă de protoni și unul sau mai multe antibiotice. Terapia de elecție constă în administrare de Omeprazol 20 sau 40 mg/zi - 2 luni, Amoxicilină 1,5 g/zi și Claritromicină 0,5 g/zi - 7 zile. Tratamentul alternativ constă în administrarea de Bismut coloidal, Tetraciclină și Metronidazol. (2,4).

Există studii care au arătat că probioticele pot inhiba sau chiar eradica *Helicobacter pylori* in vitro, dar numărul studiilor care au relevat rezultate satisfăcătoare este mic.

În prezent, se fac eforturi pentru realizarea unui vaccin anti-*Helicobacter pylori*.

CONCLUZIE

Majoritatea studiilor susțin că prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* și rolul său în boala gastro-duodenală din FC sunt controversate. Totuși, rolul său nu trebuie subestimat.

BIBLIOGRAFIE

1. **Giannakis M., Chen S.L., Karam S.M., et al.** Helicobacter pylori evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(11):4358-4363.
2. **Adriani A., Repici A., Hickman I., Pellicano R.** Helicobacter pylori infection and respiratory diseases: actual data and directions for future studies. *Minerva Med* 2014;105(7):1-8.
3. **Kliegman R., Jenson H., Behrman R., Stanton Bonita, et al.** Nelson - Textbook of Pediatrics, 18th Edition. Saunders Elsevier Philadelphia, 2007;754,1052, 1209,1572-1574,1590,1620,1652,1654,1746,1803-1816,2769.
4. **O'Connor A., Molina-Infante J., Gisbert J.P., O'Morain C.** Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. *Helicobacter* 2013; Suppl 1:58-65.
5. **Cohen T.S., Prince A.** Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med*. 2012;18:509-519.
6. **Yen E.H., Quinton H., Borowitz D.** Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-535.

7. **Ramos A.F., de Fuccio M.B., Moretzsohn L.D., et al.** Cystic fibrosis, gastroduodenal inflammation, duodenal ulcer and *H. pylori* infection: the "cystic fibrosis paradox" revisited. *J Cyst Fibros.* 2013;12(10):377-383.
8. **Drzymała-Czyż S., Stawinska-Witoszynska B., Mądry E, Krzywinska-Wiewiórowska M., Szczepanik M., Walkowiak J., et al.** Non-invasive detection of *Helicobacter pylori* in cystic fibrosis – The fecal test vs. the urea breath test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(16):2343-2348.
9. **Drzymała-Czyż S., Kwiecień J., Pogorzelski A., et al.** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):761-765.
10. **Johansen H.K., Nørgaard A., Andersen L.P., Jensen P., Nielsen H., Høiby N.** Cross-reactive antigens shared by *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, and *Haemophilus influenzae* may cause false-positive titers of antibody to *H. pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2(2):149-155.
11. **Israel N.R., Khanna B., Cutler A., Perry M., Caplan D., Weatherly M., Gold B.D.** Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in cystic fibrosis and its cross-reactivity with anti-*Pseudomonas* antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Apr;30(4):426-431.
12. **Lubani M.M., Al-Saleh Q.A., Teebi A.S., et al.** Cystic fibrosis and *Helicobacter pylori* gastritis, megaloblastic anaemia, subnormal mentality and minor anomalies in two siblings: a new syndrome? *Eur J Pediatr* 1991;150:253-255.
13. **Stick S. Tiddens H., Aurora P., Gustafsson P., Ranganathan S., Robinson P., et al.** Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J* 2013;42(2):527-538.