

CERCETARI PRELIMINARE PRIVIND INFECTIA CU HELICOBACTER PYLORI LA COPII SPITALIZATI PROVENITI DIN NORD-VESTUL ROMÂNIEI

PRELIMINARY RESEARCH ON HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN HOSPITALIZED CHILDREN FROM NORTHWESTERN ROMANIA

Teodora Domșa, Dan Gheban, Amanda Rădulescu, Cristina Borzan

Facultatea de Medicină, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Autor corespondent: Domșa Teodora, domsa_dora@yahoo.com

Abstract:

Background: *Helicobacter pylori* (*H pylori*) are the etiological agent of the most common chronic infection worldwide. The prevalence of the infection varies widely, rates being higher in developing countries, most of the infections occurring during childhood.

Study Question: The aim of this study was to determine the rates of infection among children in our country.

Study Design: A retrospective study was conducted, that analyzed a group of 7011 pediatric patients.

Measures and Outcomes: We evaluated gastric biopsy samples along with clinical data coming from children that underwent upper gastrointestinal endoscopy between 01.01.2000 and 31.12.2015.

Results: The frequency of *H pylori* positive samples was of 24.49%. The linear increase in the proportion of infected patients with age is consistent with the data available worldwide.

Conclusions: The high infection rate observed among the evaluated pediatric patients highlights the usefulness of additional research in favor of proper management of *H pylori* infection.

Key-words: *Helicobacter pylori*, children, frequency, gastric cancer

Introducere

Infecția cu *Helicobacter pylori* (*H pylori*), cea mai frecventă infecție cronică din lume [2], este întâlnită la peste 50% din populația globului, cu o prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare și mai redusă în țările dezvoltate, cu un trend descendent în multe părți ale lumii în ultimii ani; în Europa de Est prevalența în rândul adulților este de 70%, iar în Europa de Vest de 30-50%, cu potențialul de a varia semnificativ în interiorul aceleiași țări [9].

Un microorganism Gram negativ, spiralat, flagelat a fost izolat pentru prima dată din antrul pacienților cu gastrită cronică, ulcere gastrice sau duodenale, de către Marshall și Warren în 1982 [13]. În anul 2005, cei doi australieni obțin premiul Nobel pentru Medicină sau Fiziologie pentru „descoperirea bacteriei *Helicobacter pylori* și rolul acesteia în apariția gastritei și a ulcerului peptic” [15].

În 1994, Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) a clasificat *H pylori* ca și carcinogen de clasă I (sigur), infecția fiind considerată a declanșa mecanismul carcinogenezei gastrice [16].

H pylori joacă un rol important atât în

apariția adenocarcinoamelor cât și a limfoamelor MALT, riscul fiind de 3 până la 6 ori mai mare decât în cazul persoanelor neinfectate cu *H pylori*. A fost stabilită o cascadă a leziunilor precanceroase, universal acceptată: gastrită cronică activă nonatrofică → atrofie multifocală → metaplazie intestinală (inițial completă, urmată de cea incompletă) → displazie → carcinom invaziv, cu o progresie dinamică și cu o viteză dependentă de individ [5].

Infecția cu *H pylori* este dobândită în copilărie [11] și în majoritatea cazurilor persistă pentru restul vieții, în lipsa unui tratament antibiotic adecvat [1]. Excepțional, s-a raportat autosterilizarea infecției în rândul copiilor [3]. În țările în curs de dezvoltare, 50% din copii sunt infectați până la vârsta de 5 ani, cu infectarea majorității copiilor înainte de 10 ani [14].

Calea de transmitere principală este fecal-orală, dar sunt posibile și transmiterea oral-orală și gastro-orală [10]. Prevalența și incidența infecției sunt în principal influențate de statutul socioeconomic [9]. Un studiu publicat în România în 2013 sugerează că apariția infecției cu *H pylori* este favorizată de fumat și consumul de alcool [4].

Colonizarea maternă este considerată cel mai important factor de risc pentru pozitivitatea infecției cu *Helicobacter pylori* la copil [7].

Material și metodă

S-a realizat un studiu retrospectiv observațional, descriptiv cu includerea tuturor pacienților minori care au fost supuși endoscopiei digestive superioare (EDS), cu prelevarea de biopsii gastrice, în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, în perioada 01.01.2000-31.12.2015.

Sursa datelor privind genul, vârsta, mediul de proveniență, simptomatologia pacienților, diagnosticul la internare și externare, investigații paraclinice efectuate, examinarea anatomopatologică a fost reprezentată de foile de observație clinică existente în arhiva Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, precum și de baza de date a Serviciului de Anatomie Patologică a spitalului.

Pentru examinarea anatomopatologică a biopsiilor recoltate s-a aplicat următorul protocol: după fixarea în formol 4% pentru 24 de ore, biopsiile prelevate au fost imersate în băi succesive de alcool și xilen și ulterior incluse în parafină, blocurile obținute fiind secționare și colorate cu hematoxilina-eozină, colorația uzuală, respectiv colorația specială Giemsa, care facilitează identificarea bacteriei. Preparatele obținute au fost interpretate în cadrul Serviciului

de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii.

Datele obținute au fost prelucrate statistic, folosind programele Microsoft Office Word și Microsoft Office Excel.

Rezultate

În perioada studiată, din totalitatea pacienților evaluați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii, un număr de 7011 de pacienți au necesitat efectuarea unei endoscopii digestive superioare (EDS). Pacienții evaluați prin EDS au provenit din județul Cluj (61%) și din județele vecine (Satu Mare, Bistrița-Năsăud, Maramureș, Alba, Sălaj, Bihor), 63,1% dintre aceștia având domiciliul în mediul urban, respectiv 36,9% dintre pacienți în mediul rural.

Simptomatologia principală care a dus la realizarea EDS în rândul copiilor a fost reprezentată de sindromul dureros abdominal (19,42%), urmată de sindrom dispeptic (12,38%) și hipotrofie (8,53%).

S-a ridicat suspiciunea clinică de gastrită la 41,07% din cele 7011 de cazuri investigate prin EDS.

Ponderea infecției cu *H pylori* a fost de 24,49% din totalul de cazuri supuse EDS, reprezentând 42,06% din totalitatea gastritelor identificate, cele două sexe fiind afectate similar.

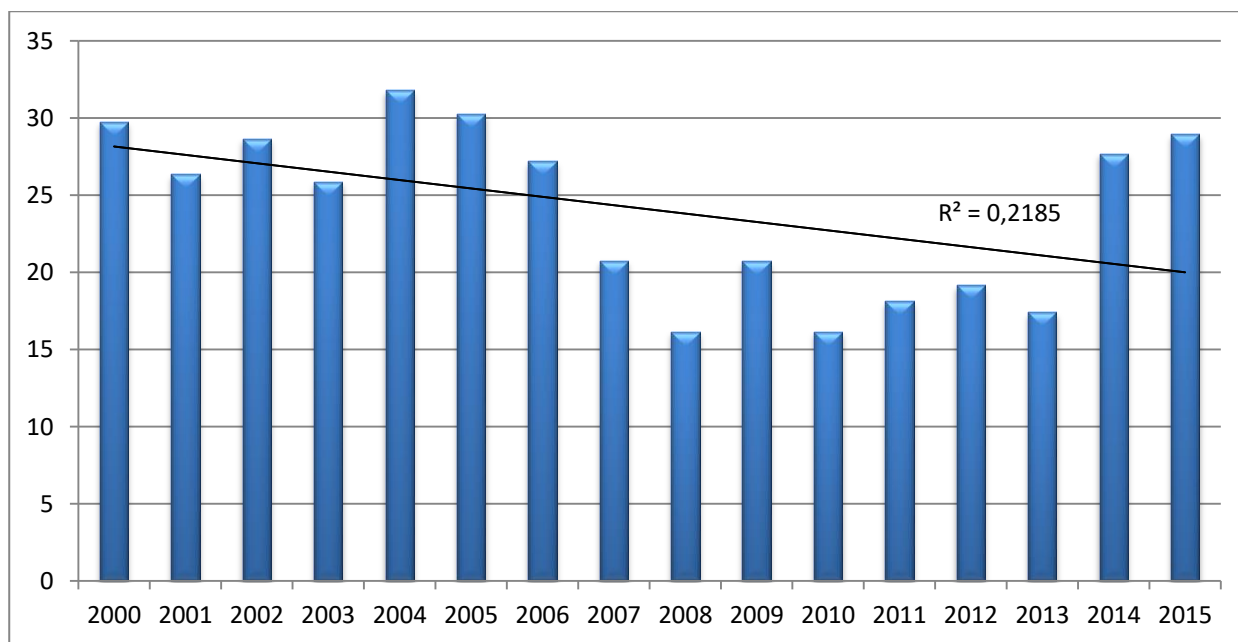


Fig. 1: Evoluția ponderii infecției cu *H pylori* în funcție de timp (%)

Cele mai multe cazuri de gastrită datorate infecției cu *H pylori* s-au înregistrat în anii 2004 și 2005 (31,83%, respectiv 30,3% din totalitatea

cazurilor examinate endoscopic), iar minima a fost întâlnită în anii 2008 și 2010 (16,17%, respectiv 16,15%).

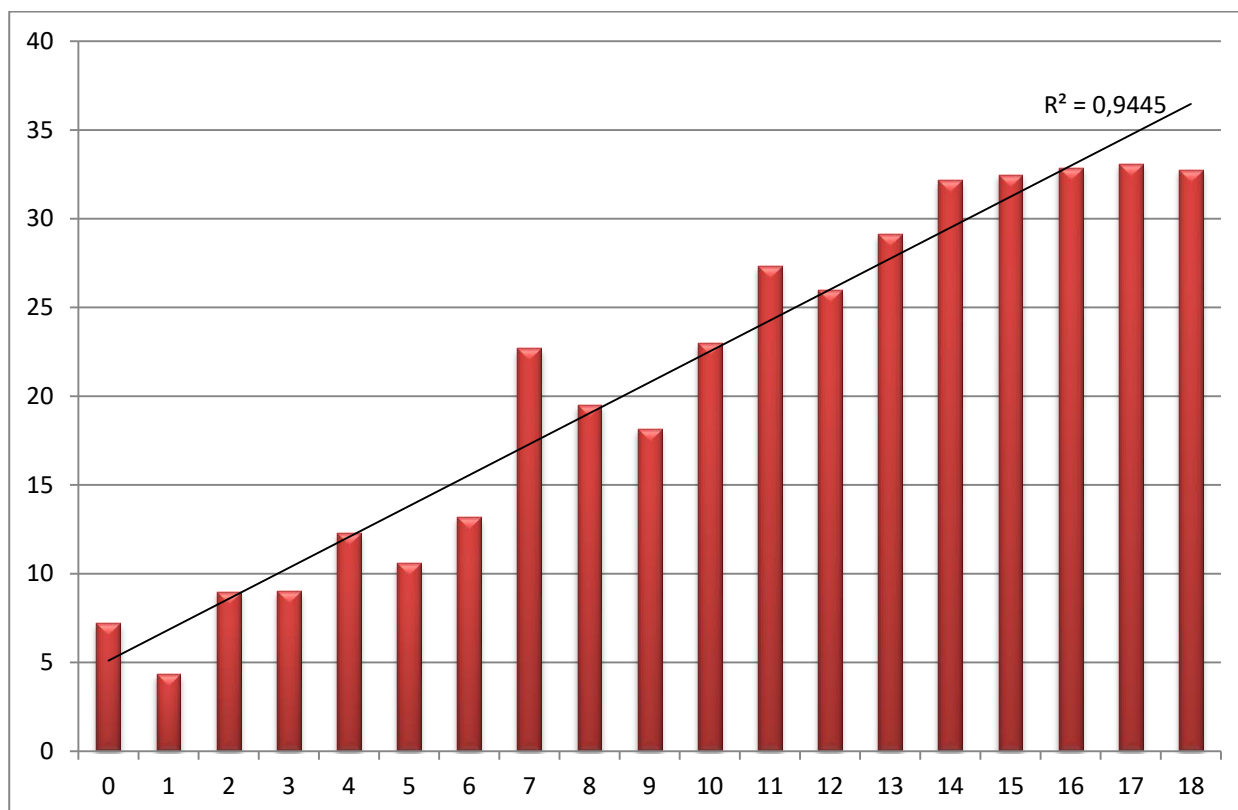


Fig. 2: Ponderele infecției cu *H pylori* (%) în funcție de vârsta pacienților internați (în ani împliniți)

Ponderile maxime ale infecției au fost întâlnite la pacienții cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani, cele mai puține cazuri întâlnindu-se în rândul copiilor cu vârsta de 1 an (4,33%). Dintre pacienții cu vârsta între 0 și 12 luni la care a fost indicată gastroscopia, 7,20% prezintă infecție cu *H pylori*.

S-a observat atrofiie gastrică la 261 de pacienți, reprezentând 3,72% din totalul cazurilor examinate. Pacientele de sex feminin au reprezentat 65,90% din cazuri, 34,10% din cazurile cu atrofiie gastrică fiind întâlnite la pacienți de sex masculin.

Asociat atrofiei, au fost întâlnite următoarele modificări ale mucoasei gastrice (fig. 3):

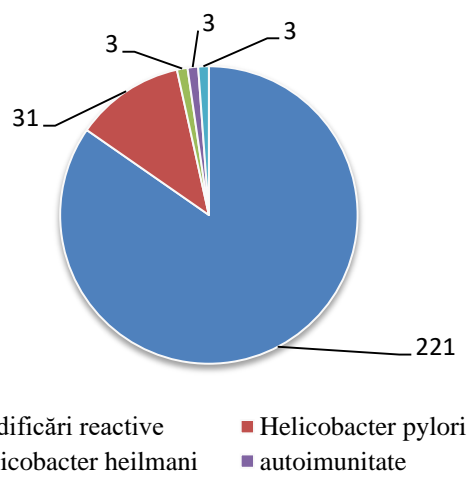


Fig.3: Ponderele leziunilor asociate atrofiei gastrice (%)

Din totalul pacienților cu modificări reactive și atrofiie, 40 (15,32% dintre pacienții cu atrofiie gastrică) au prezentat modificări caracteristice unui reflux biliar.

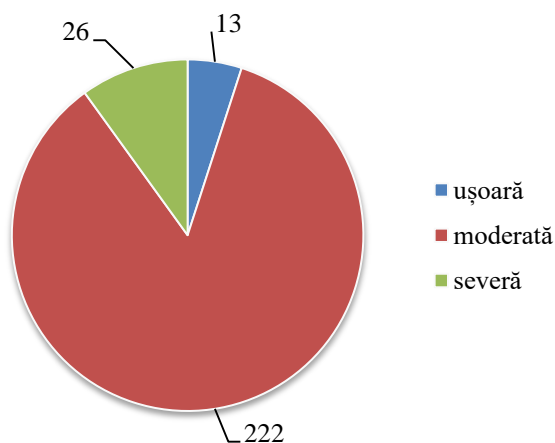


Fig. 4: Gradul de atrofie al mucoasei gastrice în lotul studiat

Dintre cei 261 de pacienți cu atrofie gastrică, la 85% s-au identificat leziuni de severitate medie (atrofie de gradul II), 10% prezentând atrofie severă a mucoasei gastrice (fig. 4).

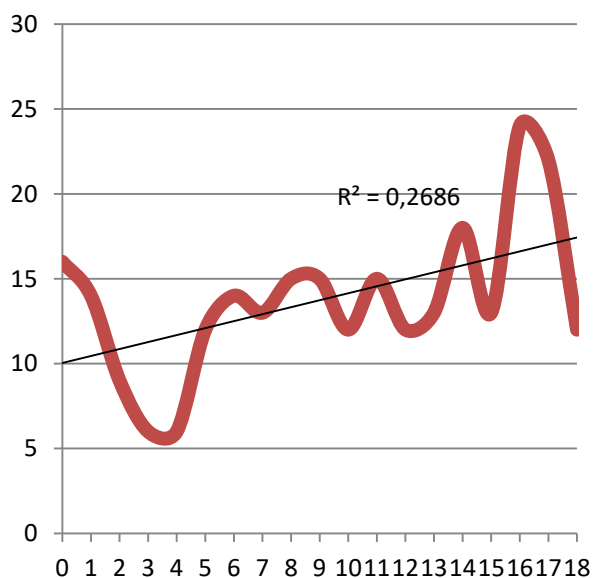


Fig. 5: Distribuția în funcție de vârstă (în ani împliniți) a pacienților cu atrofie gastrică

S-a identificat atrofie gastrică inclusiv la pacienți cu vârsta de <1 an (16 din totalul de 261 de cazuri). Cele mai multe cazuri s-au evidențiat în rândul pacienților de 16 și 17 ani (24, respectiv 22 din totalul de 261 de cazuri cu atrofie) (fig. 5).

Metaplazia intestinală completă sau incompletă la nivel gastric a fost întâlnită la 46 de cazuri, reprezentând <1% din totalul cazurilor examinate prin EDS.

Discuții

Simptomatologia pacienților pediatrici care prezintă infecție cu H pylori este una nespecifică, aceștia prezentându-se cu dureri abdominale difuze sau cu simptomatologie dispeptică, în comparație cu simptomatologia adulților infectați, care frecvent prezintă durere epigastrică, aceasta fiind un indicator al infecției[17].

Ponderea infecției întâlnită în acest studiu, de 24,49%, nu confirmă prevalența așteptată conform Organizației Mondiale a Sănătății pentru România (aproximativ 40% pentru populația infantilă) [9].

Trendul descendent al infecției cu H pylori înregistrat în ultimii ani la nivel mondial nu se regăsește în acest studiu ($R^2=0.218$). Cu toate că ponderea infecției s-a aflat pe o pantă descendentă până în anul 2013, creșterea procentului de pacienți afectați în anii 2014 și 2015 impune cercetări amănunțite care să evalueze metodele de detecție utilizate.

Creșterea liniară a ponderii infecției ($R^2=0.944$), de la 4,38% la 1 an la 32,77% la 18 ani, corespunde datelor existente la nivel mondial, care susțin că incidența și prevalența cresc progresiv cu vârsta, observându-se astfel un fenomen de cohortă[12].

Valorile maxime, observate la pacienții de 7 ani (22,71%) și 11 ani (27,36%) se asociază cu schimbarea colectivității din care fac parte copiii (înscrierea în ciclul primar, respectiv ciclul gimnazial școlar), mai probabil în relație cu transmiterea oral-orală și fecal-orală a infecției.

Afectarea a 7,20% dintre copiii cu vârsta de sub 1 an necesită cercetări privind relația infecției cu tipul de alimentație al sugarului și statusul infecțios al mamei.

Cu toate că este cunoscut faptul că atrofia gastrică este dependentă de timp și are o progresie dinamică [6], prezentul studiu nu a putut stabili o corelație între detecția atrofiei gastrice și vârsta pacienților afectați (fig. 5).

Limitele studiului sunt date de evaluarea pacienților cu simptomatologie digestivă care s-au prezentat într-o instituție de diagnostic și tratament și nu a populației pediatrice generale, preponderența pacienților cu domiciliul în mediul urban, cu acces mai facil la serviciile de îngrijire și cu educație medicală mai bună a familiei, recoltarea a unui număr redus de fragmente biotice/pacient (1 sau 2 fragmente),

ghidurile curente recomandând recoltarea a 5 fragmente bioptice din regiuni diferite ale mucoasei gastrice pentru creșterea acurateții diagnosticului [8].

Concluzii

Ponderea crescută a infecției în rândul pacienților pediatrici evaluați (24,49%), majorarea procentului de pacienți afectați odată cu înaintarea în vârstă, augmentarea cazurilor întâlnite odată cu includerea în colectivități a copiilor, evidențiază utilitatea unor cercetări suplimentare, în favoarea managementului corect al infecției cu *H pylori*.

Chiar dacă atrofia gastrică a fost întâlnită la 3,72% dintre pacienți și metaplazia intestinală s-a regăsit în <1% din biopsiile examinate, aceste leziuni premaligne au potențial de evoluție spre adenocarcinom gastric, fiind necesară o strategie cost-eficientă pentru screeningul și eradicarea infecției la nivelul populațiilor cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric. Se impune adaptarea tratamentului în funcție de particularitățile individuale și geografice, precum și dezvoltarea unui sistem optim de urmărire a pacienților, pentru evaluarea eficienței tratamentului de eradicare și controlul rezistenței la antibioterapie.

Având în vedere că vaccinarea populației nu este încă disponibilă, este necesară instituirea unor măsuri de profilaxie primară, legate de transmiterea oral-orală și fecal-orală, de asigurarea unor norme de igienă și a unor surse de apă potabilă necontaminate, cea mai importantă măsură pentru realizarea prevenției fiind educația sanitară a mamelor.

Acknowledgement

Prezenta cercetare face parte din teza de doctorat intitulată „Model de abordare managerială privind infecția cu *Helicobacter pylori* la populația infantilă”, realizată la UMF Iuliu-Hațieganu, de către student doctorand Domșa Teodora, sub îndrumarea prof. dr. Borzan Cristina.

Bibliografie:

- [1] Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest*. 2009; 119: 2475–87.
- [2] Axon A. *Helicobacter pylori* and public health. *Helicobacter* 2014; 19:68-73.
- [3] Baldassarre ME, Monno R, Laforgia N, Fumarola L, Fanelli M, Sgobba C, et al. The source of *Helicobacter pylori* infection in the neonatal period. *J Perinat Med* 2009; 37: 288-92.
- [4] Constantinescu CA, Constantinescu EM. Factori dinamizatori - favorizanți ai infecției cu *H. pylori*. *Jurnal Medical Brașovean* 2013; 2:31-33.
- [5] Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res*. 1990; 50: 4737–4740.
- [6] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-72.
- [7] Den Hollander WJ, Holster IL, van Gilst B, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, Hofman A, Perez-Perez GI, et al. Intergenerational change in *Helicobacter pylori* colonization in children living in a multi-ethnic Western population. *Gut* 2015; 64(8):1200-8.
- [8] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, and International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis (The updated Sydney System) . *Am J SurgPathol*. 1996; 20: 1161–1181
- [9] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2010.
- [10] Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog*. 2010; 2(1):2–12.
- [11] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011; 53:230–43.
- [12] Kusters JG, van Vliet AH and Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *ClinMicrobiol Rev*. 2006; 19:449-90.
- [13] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1:1311–1315.
- [14] Muhammad JS, Zaidi SF, Sugiyama T.

- Epidemiological Ins and Outs of Helicobacter pylori: a review. J Pak Med Assoc 2012; 9:955-9.
- [15] Normak S. Presentation of the Nobel Prize for Physiology or Medicine, 2005. On behalf of the Nobel Foundation, Karolinska Institute, December 10, 2005.
- [16] Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC MonogrEvalCarcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.
- [17] Spee LA, Madderom MB, Pjipers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. Pediatrics 2010; 125; e651.