

INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPII: Date actuale

Dr. Victoria Hurduc, Prof. Dr. D. Dragomir, Dr. Andreea Manda
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Infecția cu *H. pylori* afectează aproximativ 50% din populația globului, fiind dobândită predominant în copilărie, la vârstă mică, cu o prevalență corelată cu factorii socio-economici. Evoluția infecției cronice cu *H. pylori* variază de la gastrită asimptomatică până la ulcer peptic și cancer gastric. Recent, sușele citotoxice de *H. pylori* au fost incriminate în etiopatogenia unui spectru larg de afecțiuni extragastrice idiopatice de natură variată: cardiovasculare, imunologice, dermatologice, hepatobiliare și în particular la copii, anemia sideropenică refractară și deficitul creșterii. Diagnosticul infecției cu *H. pylori* continuă să fie o provocare pentru medicul practician din întreaga lume. Endoscopia digestivă superioară rămâne metoda „gold standard“ de diagnostic a infecției cu *H. pylori*, acuratețea diagnosticului fiind ameliorată prin introducerea testului respirator cu ¹³C-uree și determinarea antigenelor fecale cu anticorpi monoclonali. Antibiozistența sușelor de *H. pylori* interferă cu rata eradicării infecției.

Autorii prezintă datele recente privind epidemiologia, patogeneza, diagnosticul și tratamentul infecției cu *H. pylori* la copii. Această trecere în revistă se concentrează asupra unor aspecte importante ale infecției cu *H. pylori*, necesare în practica medicală curentă.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*; epidemiologie; patogenie; diagnostic; tratament; copii

ABSTRACT

Helicobacter pylori infection in children: an updated review

Helicobacter pylori infection affects half of world's population and is most likely acquired in childhood, at very young age, with a prevalence that depends on the socioeconomic conditions. The outcome of chronic *H. pylori* infection varies from asymptomatic gastritis to peptic ulceration and gastric malignancies. Recently, *H. pylori* has been associated with a miscellany of extragastric diseases, such as cardiovascular, immunological, dermatologic and various other pathologies, especially with iron deficiency anaemia and subnormal growth in childhood. The diagnosis of *H. pylori* infection continues to challenge practicing physicians around the world. Upper endoscopy and biopsy remain the „gold standard“ for the diagnosis of pediatric *H. pylori* infection, the diagnostic accuracy being improved by the use of urea breath test and stool antigen test. Antibiotic resistance remains a problem that interferes with the rate of eradication.

The authors reviewed data from recent pediatric issues, concerning the epidemiologic pathogenetic, clinical and diagnostic aspects of *H. pylori* infection. This review focuses on many aspects of this infection that are relevant to the clinician.

Key words: *Helicobacter pylori*; epidemiology; pathogenesis; diagnosis; treatment; children

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Literatura mondială de specialitate publicată în ultimele două decenii acordă un interes deosebit gastritei cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), considerată a fi una „dintre cele mai cunoscute infecții bacteriene cronice din lume“ (Vincent P, 1998).

H. pylori este cel mai frecvent agent patogen gastric (Kato S, 2005). Cu toate că prezența sa la nivelul stomacului uman a fost semnalată pentru prima dată de Krientez, încă din anul 1906, cultivarea sa pe medii speciale a fost realizată numai după aproape un secol, în anul 1983. Acesta este considerat momentul „redescoperirii“ bacteriei, numeroase studii ulterioare dovedind rolul său patogen în determinarea unui spectru larg de afecțiuni digestive și extradigestive, dominat de gastrita cronică, boala peptică ulceroasă, dispepsia neulceroasă, durerile abdominale recurente și cancerul gastric (Elitsur Y, 2005).

Importanța fundamentală a descoperirii rolului infecției cu *H. pylori* în etiopatogenia gastritei cronice și a bolii peptice ulceroase este reliefată de acordarea Premiului Nobel pentru Medicină din anul precedent

(2005), celor doi medici – Barry J. Marshall și J. Robin Warren – care au realizat un progres clinic fundamental prin cultivarea acestei bacterii pe medii speciale (Zetterström R, 2006).

Bacterie Gram negativă, mobilă, spiralată și microaerofilă, *H. pylori* colonizează numai mucoasa gastrică normală sau ectopică, predominant antrală, și nu se dezvoltă la nivelul epiteliului intestinal (figura 1). Trăsăturile particulare (echipamentul enzimatic bogat, alcătuit în principal din urează, catalază, oxidază, fosfolipază A, mucinaze, etc..., precum și prezența

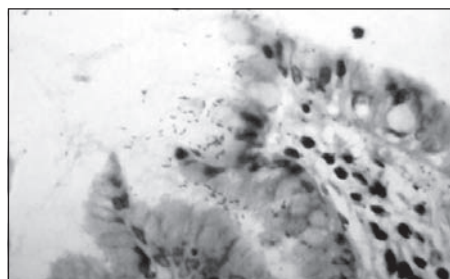


Figura 1
Helicobacter pylori. Microscopie optică. Bacterii încurbate, situate în foveolele gastrice, la suprafața celulelor epiteliale mucoasale. Colorație Warthin Starry

altor factori cu acțiune toxică directă, respectiv citotoxina vacuolizantă – *Vac A*, proteina asociată citotoxinei – *Cag A*, lipopolizaharidul, ș.a...) îi permit supraviețuirea nelimitată în mediul gastric ostil, la nivelul interfeței dintre mucus și celulele epiteliale gastrice fiind un germene extracelular (figura 2).

II. DATE EPIDEMIOLOGICE

Infecția cu *H. pylori* este dobândită predominant în copilărie, cu o incidență maximă la sugari și copiii cu vârsta mai mică de 3-5 ani (Rowland M, 2006). Contaminarea cu *H. pylori* se realizează prin transmitere interumană (contact interpersonal), omul fiind principalul rezervor natural (transmitere fecal-orală, oral-orală sau gastric-orală).

Achiziția precoce a infecției cu *H. pylori* este incriminată în etiopatogenia aterosclerozei determinată de infecția precoce a endoteliului vascular („ipoteza infecțioasă“), care ulterior, declanșează un proces inflamator autoimun (Liuba P, 2005).

H. pylori colonizează mucoasa gastrică a peste 50% din populația globului (Sherman PM, 2004). El se comportă ca un *germene comensal*, supraviețuind o perioadă nelimitată în stomacul unor indivizi asimptomatici, care prezintă gastrită documentată histologic, sau ca un *germene patogen* asociat predominant cu boală peptică gastroduodenală (ulceroasă sau neulceroasă) și adenocarcinom sau limfom gastric. Studiile epidemiologice au permis încadrarea *H. pylori* drept agent carcinogen de grup I, din anul 1994.

Infecția cu *H. pylori* este universal răspândită, cu mari diferențe geografice și prevalență corelată cu statusul socio-economic al populației studiate. Aceasta variază de la 6-16% în țările dezvoltate, până la 60-95% în țările în curs de dezvoltare (Bures Ian, 2006). În cazul celor din urmă, incidența anuală a infecției oscilează între 3-10% (față de 0,5% în țările dezvoltate), corespunzător unei prevalențe de aproximativ 90% la vârsta de 15 ani (Mégraud F, 1995). Studiile epidemiologice recente subliniază tendința actuală de scădere a frecvenței infecției cu *H. pylori* la copii, și



Figura 2

Helicobacter pylori. Microscopie electronică. Bacterii situate la nivelul interfeței dintre mucus și celulele epiteliale gastrice

creșterea ei către vârsta de 60 de ani („efect de cohorță“), Malaty HM și colab, 2002. Condițiile socio-economice deficitare, mediile închise (instituționalizarea copiilor), aglomerarea intrafamiliară, nivelul scăzut al sanitației, umectarea biberonului, premasticarea, contactul cu lichidul de vărsătură, gastroscopia, sărutul, sunt considerați factori favorizanți ai infecției.

III. ASPECTE PATOGENICE

H. pylori este un germene extracelular, adaptat supraviețuirii la nivelul nișei ecologice reprezentată de mucoasa gastrică, care de altfel, este bine protejată față de infecțiile bacteriene. Colonizarea gastrică cu *H. pylori* determină un răspuns imun local și sistemic variabil, care nu asigură *clearance*-ul bacterian ci, dimpotrivă, contribuie la generarea leziunilor mucoale gastroduodenale și, implicit, la modularea evoluției naturale a gastritei asociate acestei infecții cronice. Paradoxal, cu toate că *H. pylori* este un germene neinvaziv care ar trebui să genereze un răspuns imun celular de tip T-helper 2 (Th-2), particular germeilor extracelulari, acesta induce un răspuns imun cu fenotip predominant de tip Th-1, propriu germeilor intracelulari (Suerbaum S, Michetti P, 2002). Răspunsul imun de tip Th-1 este demonstrat prin creșterea expresiei epiteliale gastrice a antigenelor de histocompatibilitate de clasa a-II-a (în special HLA-DR), precum și a titrului citokinelor proinflamatorii: interferonul- γ (IFN- γ), factorul de necroză tumorală (TNF-a), interleukina (IL)-8, IL-1, IL-6 (Garhart CA, 2004). Creșterea expresiei epiteliale gastrice a moleculelor prezentatoare de antigen (HLA - clasa a-II-a), împreună cu infiltratul cu celule T din *lamina propria*, ilustrează efortul sistemului imun al gazdei, realizat cu scopul eficientizării răspunsului imun local față de *H. pylori* (Krauss-Etschmann și colab, 2005).

Polarizarea răspunsului imun mucosal către fenotipul Th-1 poate fi indusă de producția antrală crescută de IL-18, consecutivă infecției cu *H. pylori* (Tomita T și colab, 2001). Citokinele de tip Th-1 promovează inflamația gastrică, în contrast cu cele de tip Th-2 care exercită un rol protector față de aceasta. Răspunsul imun preponderent de tip Th-1 și apoptoza indusă în mod direct de *H. pylori* sau indirect, prin intermediul mediatorilor imuni elaborați de neutrofile ca răspuns față de infecția cu *H. pylori*, pot favoriza persistența gastrică nelimitată a acestuia (Wang J și colab, 2001). Dezechilibrul cronic dintre proliferarea celulară epitelială și apoptoză (moartea celulară programată) poate conduce la atrofia mucoasei gastrice, reprezentând prima secvență a succesiunii de evenimente particulare procesului de carcinogenază gastrică (Hofman P și colab, 2004).

Colonizarea gastrică cu *H. pylori* determină inflamația mucoasei gastrice, cu evoluție *asimptomatică* caracterizată printr-o prevalență pediatrică de 10-36% (Kalach N, 2005), sau *simptomatică*, definită prin manifestări digestive sau extradigestive. Evoluția naturală a gastritei asociată infecției cu *H. pylori* variază în raport cu factorii de mediu, de teren și tipul sușelor infectante. Cele mai patogene tulpini de *H. pylori* sunt cele citotoxice, de tip I (*Vac A⁺ Cag A⁺*), care includ insula de patogenicitate *cag-PAI*. Aceasta este un fragment genomic alcătuit din 29 de gene care, codifică proteinele implicate în două procese majore: inducerea producției de IL-8 de către celulele epiteliale gastrice și translocarea proteinei *Cag A* de la nivelul bacteriei către citoplasma celulelor epiteliale gastrice (Odenbreit S și colab, 2000).

Subiecții simptomatici dezvoltă un sindrom dispeptic corelat cu principalele manifestări digestive asociate infecției cronice cu *H. pylori* (tabelul 1). Tendința de a dezvolta un anumit tip de leziune (boală peptică ulceroasă sau malignitate gastrică) variază în raport nu numai cu factorii bacterieni și cu cei ai gazdei, cât și cu *pattern*-ul distribuției leziunilor de gastrită și de atrofie, în acord cu Sistemul Sydney de clasificare a gastritelor (figura 3). Pe de altă parte, *H. pylori* induce modificări histopatologice strâns corelate cu cele ale funcției gastrice secretorii care dețin un rol cheie în patogenizarea bolilor asociate acestei infecții.

În acest sens, 10-20% dintre subiecții infectați cu *H. pylori*, prezintă inflamație gastrică cronică predominant antrală (gastrită antrală de tip B). Aceștia dezvoltă hipergastrinemie asociată cu hipersecreție acidă gastrică și implicit metaplazia gastrică a mucoasei duodenale proximale, care ulterior este colonizată cu *H. pylori*, cu apariția leziunilor de duodenită și uneori a ulcerăției (a se vedea figura 3). În gastrita antrală (tipul B), riscul de cancer gastric este scăzut (Garhart CA și Czinn SJ, 2004).

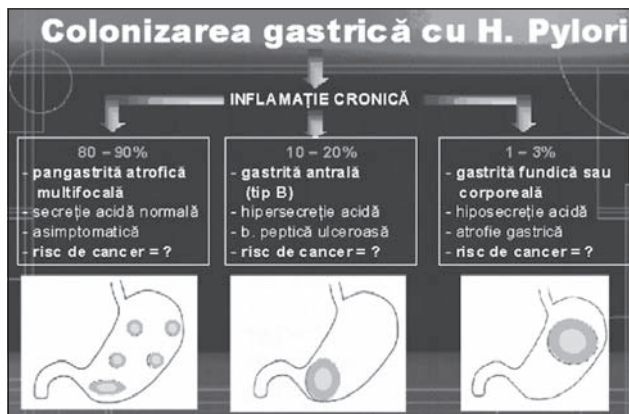


Figura 3

Corelarea severității și topografiei inflamației induse de *H. pylori* cu evoluția funcției gastrice secretorii și tendința de a dezvolta un anumit tip de leziune (boală peptică ulceroasă sau malignitate gastrică)

Tabelul 1

Infecția cu Helicobacter Pylori. Manifestări clinice digestive

1. Gastrita cronică (55-70%)
2. Boala peptică ulceroasă duodenală/gastrică (76-97%)
3. Dispepsia funcțională (39-87%)
4. Durerile abdominale recurente/cronice (0-81%)
5. Adenocarcinomul/limfomul gastric cu celule B (72-98%)
6. Alergiile alimentare idiopatice
7. Litiiza biliară
8. Colecistita cronică
9. Ciroza biliară

Rolul *H. pylori* în patogenizarea ulcerului duodenal a fost rezumat de Goodwin CS (1998) în teoria „leaking roof”. La copii, gastrita cronică antrală cu *H. pylori* îmbracă un aspect macroscopic particular de *gastrită nodulară antrală*, determinat de hiperplazia limfonodulară a antrului gastric, observată în 30-97% din cazuri (Soares Bahú și colab, 2003), față de numai 15,8% la adulți (Mitchell HM, 1993). Gastrita nodulară antrală reprezintă un factor predictiv al infecției cu *H. pylori* și se corelează cu un inocul bacterian mare care declanșează un răspuns imun exagerat, asociat cu forme severe de gastrită (Uhligh HH și colab 2003).

Majoritatea indivizilor infectați cu *H. pylori* (80-90%) dezvoltă inflamație gastrică cronică, ușoară sau medie, de tipul *pangastritei atrofice multifocale cu afectare predominant antrală (tipul AB)*, care evoluează în condițiile unei secreții gastrice normale sau ușor scăzute și este frecvent asimptomatică. Acești pacienți pot dezvolta ulcer gastric, localizat în special la nivelul micii curbură, sau după o evoluție îndelungată de aproximativ 30-40 de ani, în condițiile unor factori genetici și de mediu predispozanți, pot evolua către adenocarcinom gastric, cancer gastric de tip intestinal sau limfom gastric (a se vedea figura 3).

Aproximativ 1-3% dintre persoanele infectate prezintă *gastrită fundică sau corporeală (tipul A)* caracterizată prin atrofie gastrică consecutivă hiposecreției acide. Aceasta este determinată de inhibiția și apoptoza celulelor parietale indusă de mediatorii inflamației, precum IL-1 α , care este un puternic inhibitor al secreției acide gastrice (Queiroz DM și colab, 2004). *H. pylori* stimulează sinteza citokinelor proinflamatorii IL-1 α și TNF- α , care induc eliberarea altor citokine proinflamatorii, amplificând inflamația gastrică. Polimorfismul genei IL-1 asociat cu niveluri crescute ale activității IL-1 favorizează dezvoltarea gastritei predominant la nivelul corpului gastric, cu hipoclorhidrie consecutivă, atrofie gastrică și evoluție posibilă spre metaplazie intestinală, displazie epitelială, și, în final adenocarcinom gastric.

Absența polimorfismului genei IL-1 favorizează dezvoltarea gastritei cu *H. pylori* predominant antrală, definită prin secreție acidă normală sau crescută, care predispozează la ulcer duodenal.

Atrofia gastrică și metaplazia intestinală sunt factori de risc importanți pentru dezvoltarea neoplasmului gastric. Diminuarea secreției acide specifică atrofiei gastrice poate permite dezvoltarea bacteriană cu reducerea nitraților la nitriți și generarea compușilor carcinogeni. *H. pylori* induce apoptoza celulelor epiteliale gastrice, și implicit, dezechilibrul cronic dintre proliferarea și moartea celulară programată. În acest mod, mediatorii inflamației, împreună cu radicalii liberi de oxigen și derivații de azot, lezează acidul deoxiribonucleic (ADN).

Evoluția gastritei cu *H. pylori* spre cancer gastric, depinde de relația dintre mediu, gazdă și factorii de virulență bacteriană, necesitând cel puțin 3-4 decenii de evoluție, un nivel socio-economic redus, vârsta mică la achiziția infecției, precum și alți factori de micro- și macromediu. Vârsta achiziției infecției cu *H. pylori* reprezintă un parametru „crucial”, riscul de cancer fiind larg dependent de factorii de mediu care acționează în primul deceniu de viață (Dobrilla G, 1995). Studiile prospective au demonstrat că pacienții *H. pylori* pozitivi prezintă un risc de cancer gastric de 3-6 ori mai mare față de populația neinfectată și că 35-60% din cancerele gastrice ar putea fi atribuite infecției inițiale cu *H. pylori*, care deține un rol indirect și precoce în procesul multifactorial și multistadial de carcinogeneză.

Studiile imunohistochemice realizate din fragmentele biotice mucosale gastrice prelevate de la copiii infectați cu *H. pylori* proveniți dintr-o populație cu risc crescut pentru cancer gastric, au relevat un infiltrat inflamator bogat în limfocite B, asociat cu o activitate regenerativă importantă.

Gastrita pediatrică cu *H. pylori* interesează atât antrumul cât și corpul gastric și realizează două forme histologice distincte: *activă și inactivă*. Gastrita cronică activă se caracterizează printr-un infiltrat inflamator polimorf, dominat de neutrofile care determină gradul activității și se corelează cu intensitatea colonizării cu *H. pylori*. Gastrita cronică inactivă este definită printr-un infiltrat inflamator limfoplasmocitar, cu sau fără foliculi limfoizi proeminenți.

IV. MANIFESTĂRI CLINICE

H. pylori este considerat agentul etiologic major al gastritei cronice recurente și al bolii peptice ulceroase pediatrice. Studiile recente analizează rolul etiopatogenic al infecției cu *H. pylori* într-un spectru larg de afecțiuni idiopatice extragastrice, precum cele cardiovasculare, autoimune, cutanate și hepatobiliare.

Tabloul clinic al infecției pediatrice cu *H. pylori* este polimorf, fără manifestări patognomonice, asociind manifestări digestive și extradigestive.

1. Manifestări digestive

În absența acordului unanim, majoritatea studiilor din ultimile decenii sunt de părere că *durerile abdominale recurente sunt elementul clinic dominant al infecției, chiar și în absența bolii peptice ulceroase* (Benhamou PH, 1996). Analiza prevalenței infecției cu *H. pylori* în sindromul dureros abdominal recurent la copii, relevă date variabile cuprinse între 0 și 81% (cu o medie de 22%). Recent, Academia Americană de Pediatrie și NASPGHAN, propun retragerea termenului generic de *durere abdominală recurentă și înlocuirea sa cu cel de durere abdominală cronică* (Carlo di Lorenzo și colab, 2005). Termenul de durere abdominală recurentă/cronică include cazurile de durere abdominală *funcțională*, caracterizată prin *pattern-uri simptomatice* izolate sau combinate, sugestive pentru dispepsie funcțională, sindrom de intestin iritabil, migrenă abdominală sau sindrom dureros abdominal funcțional, precum și cele de etiologie *organică*, cu substrat anatomic, metabolic, infecțios, inflamator sau neoplazic (tabelul 2). Prezența semnelor și simptomelor de alarmă (scădere ponderală, decelerarea creșterii lineare, sângerări gastrointestinale oculte/manifeste, vărsături semnificative, diaree cronică severă, durere persistentă în hipocondrul drept/stâng sau în etajul abdominal inferior, febră neexplicată și orice manifestare clinică sau istoric familial semnificativ), justifică evaluarea diagnostică adecvată. Dure-

Tabelul 2

Definițiile clinice recomandate durerilor abdominale persistente pediatrice (Adaptat după Carlo di Lorenzo, 2005)

Termen	Definiție clinică
Durere abdominală recurentă	Cel puțin trei episoade dureroase abdominale, succedate într-o perioadă minimă de 3 luni, suficient de severe pentru a modifica activitatea normală a pacienților (Apley J, 1967)
Durere abdominală cronică	Durere abdominală persistentă, constantă sau intermitentă, de etiologie funcțională sau organică, cu durată minimă de 3 luni (sau >1-2 luni)
• Funcțională	Durere abdominală persistentă, fără substrat organic demonstrabil (anatomic, metabolic, infecțios, inflamator sau neoplazic), caracterizată prin <i>pattern-uri</i> simptomatice izolate sau asociate, sugestive pentru: – dispepsie funcțională – sindrom de intestin iritabil – migrenă abdominală – sindromul dureros abdominal funcțional
• Organică	Durere abdominală persistentă, constantă sau intermitentă cu substrat organic demonstrabil. Prezența <i>simptomelor de alarmă</i> justifică evaluarea diagnostică adecvată

rile abdominale cronice afectează peste 7-25% dintre copiii în vârstă de 4-18 ani și necesită o evaluare anamnestico-clinică atentă pentru aprecierea oportunității investigării endoscopice, considerată unica metodă diagnostică a leziunilor tractului gastrointestinal superior (Drumm și colab, 2000).

Durerea abdominală cronică/recurentă este cel mai frecvent simptom gastrointestinal al copiilor diagnosticați endoscopic cu gastrită asociată cu *H. pylori* (Gottrand F, 1995). Ea poate fi determinată de hiperalgezia viscerală indusă de citokinele proinflamatorii, tulburările motorii gastrointestinale, hipergastrinemie, reflexul rectovisceral gastrocolonic și neuromodulatorii eliberate de sușele citotoxice de *H. pylori*, *Cag A+*.

Prezența durerilor abdominale recurente cu următoarele trăsături impune diagnosticul infecției cu *H. pylori*: localizarea epigastrică sau periombilicală, caracterul de arsură, evoluția nocturnă, accentuarea în timpul postului cu ameliorare după ingestia alimentelor, asocierea cu hemoragie digestivă și istoricul familial de boală peptică ulceroasă (Nijevitch A, 2004). Majoritatea autorilor sunt de acord că vărsăturile alimentare reprezintă al doilea simptom ca importanță după durerea epigastrică (Gormally SM, 1995). Infecția cu *H. pylori* se asociază frecvent cu *sindrom dispeptic* (De Giacomo C și colab, 2002). Acesta constituie unul dintre cele mai frecvente diagnostice de etapă utilizate în gastroenterologie, care se suprapune termenului de *dispepsie*. Utilizat pentru prima dată de Jean de Gorris, în anul 1564, cu semnificație etiologică de digestie dificilă și dureroasă (dys = greu, pepsin = digestie), în prezent, termenul de dispepsie este rezervat simptomelor care implică numai tractul digestiv superior.

Dispepsia este o constelație de simptome variabile de la un pacient la altul – dominată de *durere sau disconfort*, localizate în etajul abdominal superior, centrate la nivelul liniei mediane. *Disconfortul abdominal superior* poate fi definit prin senzație de sațietate precoce, plenitudine postprandială, tensiune cu/fără distensie abdominală înaltă, senzație de greutate, și, în proporție variabilă, vărsături matinale sau postprandiale, inapetență, regurgitații, eructații, pirozis, curbă ponderală nesatisfăcătoare.

Copiii cu dureri abdominale și dispepsie prezintă o constelație de semne și/simptome elocvente pentru diagnosticul dispepsiei, care include două criterii majore și 8 criterii minore (tabelul 3). Conform ipotezei elaborate de Gisela Chelimsky și Stevann Czinn, copiii cu dureri abdominale care prezintă *două criterii majore, sau doar patru criterii minore*, necesită evaluare medicală extensivă pentru diagnosticul dispepsiei. Dispepsia presupune un ansamblu de simptome gastrointestinale înalte cu evoluție de lungă durată, persis-

Tabelul 3

Criteriile definitorii ale dispepsiei la copii (Adaptat după Chelimsky G și Czinn S, 2001)

Criterii majore	Criterii minore
<ul style="list-style-type: none"> • Durere epigastrică • Vărsături recurente (cel puțin 3/lună) 	<ul style="list-style-type: none"> • Durere periombilicală • Greață persistentă • Sațietate precoce • Eructație/sughit excesiv • Pirozis • Regurgitații • Anorexie/scădere ponderală • Istoric familial de boală peptică ulceroasă, dispepsie sau sindrom de intestin iritabil

Tabelul 4

Etiologia sindromului dispeptic (Adaptat după Mc Quaid, 2002)

<p>I. Organică (~40-50% din cazuri)</p> <p>1. <i>Afecțiuni gastrointestinale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • boala de reflux gastroesofagian (BRGE) • boala peptică gastroduodenală • infecția cu <i>H. pylori</i> • sindroame de malabsorbție • parazitoze intestinale • intoleranțe alimentare • afecțiuni gastrice infiltrative (gastroenterita eozinofilică, boala Crohn, sarcoidoză...) • gastrite infecțioase (CMV, TBC...) • gastropatia portal hipertensivă • volvulus gastric cronic • ischemia mezenterică cronică • gastropareza cronică (sclerodermia, diabet zaharat...) • neoplasme digestive <p>2. <i>Afecțiuni hepato-bilio-pancreatice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pancreatita cronică sau alte anomalii pancreatice • litiaza biliară • disfuncția sfincterului Oddi • hepatopatiile cronice de etiologie variată <p>3. <i>Intoleranța medicamentoasă</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina/alte AINS, corticosteroizii • KCl, Fe, teofilina, digitalice • diuretice, inhibitorii enzimei de conversie • antibiotice (macrolide, sulfonamide...) • teofilina, niacina, colchicina <p>4. <i>Afecțiuni sistemice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • colagenoze și vasculite • insuficiența cardiacă congestivă • insuficiența renală • boala granulomatoasă cronică <p>II. Funcțională</p> <p>Dispepsia funcțională</p> <ul style="list-style-type: none"> • pseudoulceroasă (ulcer-like) • motorie (dysmotility-like) • nespecifică (unspecified dyspepsia) • reflux-like dyspepsia*

* inclusă recent în boala de reflux gastroesofagian

tentă sau intermitentă, de etiologie organică (asociată unui spectru larg de afecțiuni digestive sau extradi-gestive) sau funcțională (pseudoulceroasă, motorie și nespecifică), așa cum rezultă din tabelul 4.

2. Manifestările extragastrice

Numeroase studii recente sunt dedicate analizei rolului infecției cu *H. pylori* în declanșarea unor

afecțiuni cu mecanisme etiopatogenice insuficient elucidate, localizate în afara sferei gastroduodenale (figura 4).

Infecția cu sușe citotoxice de *H. pylori* a fost incriminată în etiologia unui spectru larg de *afecțiuni extragastrice*, în special la adulți, care variază de la boli vasculare până la boli immune, cutanate sau hepatobiliare (Gasbarrini A și colab, 1999).

Sușele citotoxice de *H. pylori* secretă o exotoxină-citotoxina vacuolizantă *Vac A*, capabilă să se insereze la nivelul membranei celulelor epiteliale și *proteina asociată citotoxinei* – *Cag A* codificată de insula de patogenicitate *cag (cag-PAI)*. Translocarea proteinei *Cag A* în interiorul celulelor epiteliale, induce producția de citokine și modificările inflamatorii (Odenbreit S și colab, 2000). Principalul mecanism molecular incriminat în patogeneza multiplelor afecțiuni extradiigestive, constă în inducția eliberării unei cantități crescute de substanțe proinflamatorii (citokine, eicosanoide, proteinele fazei acute), substanțe vasoactive și procoagulante, secundară colonizării gastrice cu *H. pylori* (Bamford KB, 1997).

Infecția cu sușe citotoxice de *H. pylori* a fost incriminată în patogeneza unor boli vasculare idiopatice precum: ateroscleroza cu risc crescut de ischemie cardiacă și cerebrovasculară, migrena idiopatică și sindromul Raynaud.

Similitudinile antigenice dintre *H. pylori* și gazdă, observate la unii subiecți susceptibili, sunt responsabile de declanșarea unor boli autoimune, precum

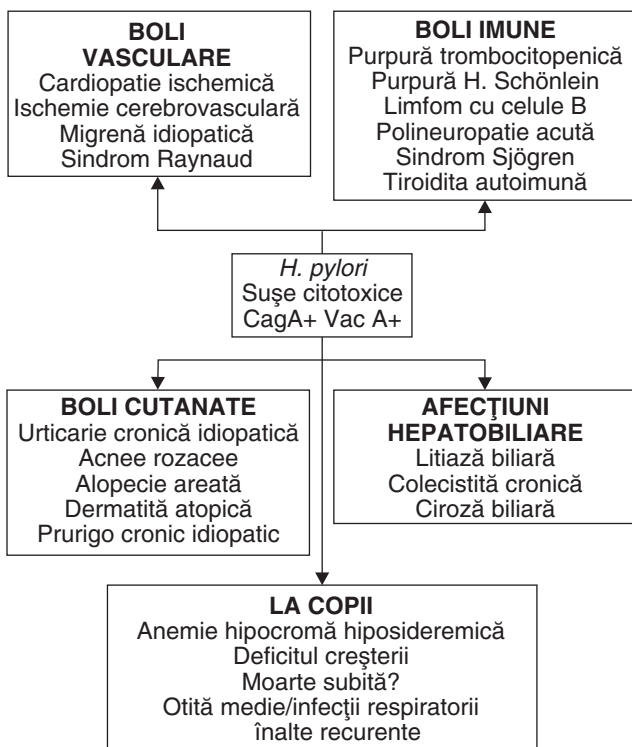


Figura 4

Spectrul manifestărilor clinice extragastrice determinate de infecția cu sușe citotoxice de *H. pylori* (Cag A+ Vac A+)

purpura Henoch-Schönlein, sindromul Sjögren, purpura trombocitopenică autoimună, tiroidita autoimună, polineuropatia acută și unele cazuri de limfom MALT, localizat la nivelul glandelor salivare, intestinului subțire sau a rectului.

Pacienții atopici, infectați cronic cu *H. pylori*, prezintă un pasaj gastric crescut al proteinelor antigenice, în raport cu indivizii neinfecțați, responsabil de dezvoltarea alergiilor alimentare (Matysiak-Budnik T, 2002 și Maciorkowska E și colab, 2005).

Diverse studii recente subliniază efectul benefic al eradicării infecției cu *H. pylori* în anumite boli dermatologice, precum urticaria cronică idiopatică, acnea rozacee, prurigo cronic idiopatic, alopecie areata, dermatita atopică (Bakos N, 2003; Buhner S și colab, 2004; Shiotani A și colab, 2001). Tipul I de *H. pylori* care exprimă citotoxina vacuolizantă (*Vac A*) și proteina asociată citotoxinei (*Cag A*), determină inflamația mucoasei gastrice caracterizată printr-un important răspuns imun local asociat cu un răspuns imun sistemic cronic, cu eliberarea unor mediatori proinflamatori (TNF-a, INF- a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, leucotriene-C4 și PAF), care sunt implicate și în patogeneza bolilor cutanate (Shiotani A și colab, 2001).

Ipoteza relației dintre infecția cu *H. pylori* și unele afecțiuni hepatobiliare este susținută de secvențele omologe dintre proteina *Cag A* și *aminopeptidaza N*, o substanță binecunoscută pentru capacitatea sa de a induce agregarea colesterolului.

Principalele manifestări extragastrice ale infecției pediatrice cu *H. pylori*, se referă la impactul acesteia asupra statusului nutrițional. Achiziția precoce a infecției cu *H. pylori* și condițiile socio-economice defavorabile contribuie la apariția anemiei hipocrome hiposideremice, refractară la terapia marțială, precum și a deficitului creșterii, probabil secundar inflamației gastrice persistente și a diminuării aportului nutritiv, consecutiv manifestărilor dispeptice (Wewer V, Kalach N, 2003). La copii, anemia sideropenică refractară la terapia marțială poate fi determinată de gastrita silențioasă cu *H. pylori* (Kostaki M și colab, 2003). Studiile recente propun includerea diagnosticului infecției cu *H. pylori* în evaluarea clinică a anemiei hipocrome hiposideremice refractare, de etiologie neprecizată (Ashorn M și colab, 2001).

Anemia feriprivă determinată de infecția cu *H. pylori* este observată în special la copiii cu pangastrită atrofică multifocală. Mecanismele sale patogenice sunt insuficient elucidate, principalele ipoteze emise constând în: sechestrarea focală a fierului, alterarea absorbției acestuia prin eliberare de lactoferină și siderofore, consumul direct al fierului de către bacterie, sângerările gastrointestinale oculte, etc... (Choe YH și colab, 2003).

Copiii infectați cu *H. pylori* și anemie sideropenică, expuși unor factori socioeconomiци defavorabili, pot dezvolta retard staturponderal peripubertar mai frecvent față de cei infectați cu *H. pylori* dar fără anemie, sau față de cei neinfecțiați. În aceste condiții, retardul staturponderal afectează predominant creșterea staturală (Choe YH și colab, 2000). Colonizarea precoce cu *H. pylori* (înaintea vârstei de 2 ani) poate predispuce la malnutriție și deficitul creșterii, determinat de răspunsul inflamator sistemic, reliefat prin concentrațiile tisulare și sanguine crescute ale citokinelor proinflamatorii: IL-1b, IL-8 și probabil IL-6 (Passaro DJ și colab, 2002).

Infecția cu *H. pylori* a fost incriminată și în etiologia sindromului de moarte subită a sugarilor, precum și a infecțiilor respiratorii înalte recurente sau a otitei medii, fără a putea fi demonstrată concret (Pattison CP, 1997; Pitkaranta A și colab, 2005).

Numeroase studii recente sunt consacrate rolului protector, controversat, al infecției cu *H. pylori* asupra evoluției bolii de reflux gastroesofagian (Pallet S și colab, 2004).

Majoritatea autorilor sunt de acord că eradicarea infecției cu *H. pylori* la copii nu se corelează cu accentuarea simptomatologiei de reflux gastroesofagian, cu toate că infecția cu *H. pylori* poate preveni dezvoltarea esofagitei de reflux erozive, prin hiposecreția acidă pe care o induce (Koike T și colab, 2001; Levine A și colab, 2004). Pacienții cu boală de reflux gastroesofagian infectați cu serotipul *Cag A+* de *H. pylori* pot fi protejați față de dezvoltarea complicațiilor acesteia, în special față de esofagul Barrett, prin inducerea gastritei atrofile multifocale cu hiposecreție acidă consecutivă și potențarea terapiei concomitente cu inhibitorii pompei de protoni (Vican JJ și colab, 1998).

Studiile imunohistochimice au evidențiat creșterea cantității de leptină la nivelul celulelor epiteliale gastrice provenind de la subiecții infectați cu *H. pylori* (Breidert M și colab, 1999). Leptina este un hormon sintetizat în adipocite, care reglează aportul alimentar prin furnizarea de semnale aferente către centrul sațietății din hipotalamus (nucleul paraventricular și arcuat).

Leptina participă la menținerea homeostaziei metabolice prin reglarea metabolismului lipidic, modularea secreției de insulină la nivelul celulelor b-pancreatice și stimularea adaptării termogenetice. În plus, leptina este implicată și în reglarea răspunsului imun proinflamator prin stimularea fagocitozei în macrofage și creșterea producției de citokine Th-1 și Th-2.

În condiții fiziologice, leptina este concentrată și depozitată la nivelul mucoasei gastrice, acționând în manieră paracrină și autocrină asupra celulelor epiteliale prin intermediul receptorilor săi funcționali. Leptina gastrică este secretată direct în circulația portală,

mediind comunicarea dintre sânge și ficat. Nivelul crescut al leptinei, evidențiat la pacienții cu ciroză hepatică este incriminat în patogeniza anorexiei și a accentuării catabolismului, particulare acestei afecțiuni.

Rolul leptinei în reglarea aportului alimentar și menținerea greutateii corporale se realizează prin controlul feed-back exercitat asupra centrului sațietății. Postul determină scăderea nivelului sanguin al leptinei și implicit a stimulării nucleilor hipotalamici, stimulând aportul alimentar. Dimpotrivă, ingestia substanțelor nutritive favorizează creșterea producției și secreției de leptină în adipocite, realizând un feed-back negativ asupra centrului sațietății din hipotalamus.

Pacienții infectați cu *H. pylori* prezintă o concentrație tisulară gastrică crescută a leptinei, fapt care sugerează că leptina poate contribui atât la apariția anorexiei și a deficitului creșterii, cât și la menținerea răspunsului inflamator local particular gastritei cronice active.

V. METODE DIAGNOSTICE

Diagnosticul infecției cu *H. pylori* poate fi realizat prin tehnici variate, *invazive* (care detectează bacteria în fragmentele bioptice prelevate endoscopic) și *neinvazive* (care permit diagnosticul indirect al bacteriei în diverse prelevate bioptice: ser, salivă, materii fecale și aerul expirat). Aceste teste pot fi utilizate pentru diagnosticul inițial al infecției cu *H. pylori*, sau pentru confirmarea „eradicării” postterapeutice a bacteriei, definită prin absența evidențierii sale după un interval minim de patru săptămâni de la terminarea tratamentului. Existența unui număr mare de tehnici diagnostice sugerează că nici una dintre ele nu este perfectă în orice situație (Mégraud F, 1996). Sensibilitatea și specificitatea unui test sunt punctele de referință pentru definirea metodei „gold standard” capabilă de a diagnostica infecția cu *H. pylori*. Sensibilitatea unui test diagnostic semnifică capacitatea sa de a oferi un rezultat pozitiv tuturor pacienților infectați, iar specificitatea decurge din abilitatea sa de a oferi un rezultat negativ celor neinfecțiați.

Conform unui studiu comparativ publicat de Thijs JC (1995), toate testele diagnostice ale infecției cu *H. pylori* au o sensibilitate adecvată (mai mare de 90%) și o specificitate excelentă, mai puțin cele serologice.

Acuratețea diagnosticului infecției cu *H. pylori* este crescută în mod considerabil prin utilizarea concomitentă a cel puțin două metode diagnostice, în special în cazul monitorizării tratamentului de eradicare a bacteriei, remiterea simptomatologiei nefiind un factor predictiv al eradicării.

1. Metode invazive

Alegerea metodelor de diagnostic depinde de modul de prezentare al pacientului, de nivelul prevalenței infecției cu *H. pylori* în aria geografică investigată, de tipul studiului realizat (clinic sau epidemiologic). La copiii simptomatici, diagnosticul afecțiunii asociat infecției cu *H. pylori* trebuie să fie realizat endoscopic, utilizarea testelor neinvazive pentru screening-ul copiilor cu dureri abdominale nefiind recomandată, deoarece endoscopia oferă relații mai complete asupra diagnosticului diferențial (Oderda G și colab, 2005).

Metodele diagnostice invazive necesită biopsii endoscopice și includ: *testul rapid al ureazei* (evaluat la 15 minute – 1 oră și 24 de ore) cu sensibilitate de 73-97% și specificitate de 89-100%, *examenul histologic* cu specificitate și sensibilitate înalte (peste 97-98%), cultura pe medii îmbogățite și amplificare genică prin reacție de polimerizare în lanț (PCR), singura metodă care permite evaluarea bacteriană cantitativă, cu o sensibilitate de 93-100%. Aceasta din urmă, poate fi realizată și din alte prelevate biologice (suc gastric, materii fecale, salivă), precum și din apă (pentru analiza formelor cocoide).

Endoscopia permite identificarea etiologiei durerilor abdominale, precum esofagita sau ulcerația, și este singura metodă de obținere a biopsiilor, care oferă posibilitatea culturilor și a testării susceptibilității microbiene, necesară opțiunii terapeutice. Complianta la terapia de eradicare poate fi mai bună după endoscopie, și în consecință poate diminua proporția nereușitelor terapeutice și riscul antibioretistenței secundare,

indusă de bacteriile supraviețuitoare (Oderda G, 2005).

Endoscopia cu biopsii multiple rămâne metoda „gold standard”, recomandată pentru diagnosticul inițial al afecțiunilor asociate infecției cu *H. pylori*, care permite evaluarea gradului inflamației, identificarea atrofiei și metaplaziei, dar poate fi utilizată și pentru evaluarea rezultatelor tratamentului de eradicare (tabelul 5).

Aspectul macroscopic al gastritei cu *H. pylori* este dominat de leziuni nespecifice care includ eritemul și eroziunile. Marker-ul endoscopic al gastritei pediatrice cu *H. pylori* constă în aspectul nodular antral, determinat de hiperplazia foliculilor limfatici, corelată cu inoculul bacterian mai mare și severitatea crecută a procesului inflamator.

2. Metode neinvazive

Dintre *testele neinvazive* (examele serologice, testul respirator cu uree marcată cu ¹³C, determinarea antigenului fecal), în mod cert, testul respirator cu ¹³C-uree este cel mai bun, dar și cel mai scump și mai dificil de realizat la copiii necomplianți (Sabbì T și colab, 2005).

Utilizarea testelor neinvazive conform strategiei „test-and-treat” aplicată în cazul adulților pentru screening-ul infecției cu *H. pylori*, înaintea endoscopiei sau a tratamentului, nu este recomandată în cazul copiilor, datorită absenței trăsăturilor clinice specifice care să impună screening-ul copiilor dispeptici (Drumm B și colab, 2000).

Tabelul 5

Avantajele și dezavantajele testelor diagnostice (invazive și neinvazive) ale infecției cu H. pylori la copil (Adaptat după Oderda G, 2004)

	Avantaje	Dezavantaje	Recomandări
TESTE NEINVAZIVE	Discomfort minim Posibilitatea repetării	Nu oferă relații despre leziunile mucosale	
• Serologie	Cost redus	Acuratețe scăzută Cut off diferit Absența distincției dintre infecția actuală și cea trecută	Studii epidemiologice
• ¹³ C-UBT	Ușor de realizat	Cost crescut Acuratețe scăzută la copiii mici (< 5 ani) Indisponibilă în toate laboratoarele	Evaluarea eficacității tratamentului
• Antigen fecal	Cost redus Ușor de realizat	Necesită validare suplimentară < 5 ani	Studii epidemiologice Evaluarea eficacității tratamentului
TESTE INVAZIVE	Informații despre leziunea mucoaselor	Cost crescut	Orice copil simptomatic
• Endoscopie	Alternativă diagnostică	Poate induce traumă psihică	Diagnosticul corect al originii simptomelor
• Test rapid al ureazei	Diagnostic rapid		Permite diagnostic și tratament precoce
• Cultură	Antibiogramă	Indisponibilă în toate laboratoarele	Ajustarea tratamentului

La copiii cu dureri abdominale și un test neinvaziv pozitiv nu se recomandă tratamentul de eradicare a infecției cu *H. pylori*, deoarece metodele diagnostice neinvazive nu oferă relații complete despre tipul leziunilor mucoasale, nici despre severitatea și distribuția lor (Koletzko S, 2001).

Testele neinvazive sunt utile în cadrul studiilor epidemiologice, pentru evaluarea incidenței, a modului de transmitere, diagnosticul reinfecției și a clearance-ului spontan, obiective necesare pentru dezvoltarea măsurilor preventive timpurii. În practica curentă, testele neinvazive sunt recomandate doar pentru monitorizarea eficacității tratamentului (a se vedea tabelul 5).

Examenul serologic nu realizează distincția dintre infecția curentă și cea trecută (Gold BJ și colab, 2000). Copiii pot răspunde numai față de o parte dintre antigenele *H. pylori*, motiv pentru care sensibilitatea majorității testelor serologice comerciale este mai mică decât în cazul adulților. În special la copiii mai mici de 10 ani, nivelul anticorpilor specifici anti-*H. pylori* poate fi scăzut, determinând rezultate fals negative. Anticorpii titrați pot deveni pozitivi numai după câteva luni de la infecția activă și pot rămâne pozitivi câteva luni după eradicarea infecției.

Detectarea anticorpilor Ig G specifici din salivă poate fi utilizată în studiile epidemiologice și în *screening*-ul pacienților dispeptici, la nivelul cabinetelor medicale din rețeaua primară (Sabbì T, 2005).

Examenul serologic realizat prin tehnica *Western blot*, permite aprecierea prevalenței proteinei Cag A și, implicit, identificarea subiectului cu risc crescut de ulcer peptic. Fiecare dintre testele comerciale disponibile necesită validare în populația studiată și stabilirea valorii *cut-off*.

Testul respirator cu uree marcată cu ^{13}C detectează activitatea ureazei bacteriene, fiind o metodă sensibilă și înalt specifică pentru diagnosticul infecției active cu *H. pylori* la copii (Bazzoli F și colab, 2000; Kato S și colab, 2002). Unii autori raportează utilizarea sa și la copiii mai mici de 6 ani, cu o valoare *cut off* de 7% și respectiv 4% la copiii mai mari de 6 ani (Yang HR, 2005). Analiza $^{13}\text{CO}_2$ expirat se realizează prin spectrometrie de masă, tehnică complicată și costisitoare, având ca alternativă spectrometria în infraroșu sau în sistem laser. Testul respirator cu uree prezintă o sensibilitate foarte bună, comparabilă cu cea a examenului histologic și a culturii și o specificitate înaltă, reprezentând metoda neinvazivă recomandată pentru verificarea tratamentului de eradicare a infecției cu *H. pylori*. Excelenta sa valoare predictivă pozitivă și caracterul său neinvaziv, recomandă acest test diagnostic nu numai pentru evaluarea eficacității tratamentului de eradicare, cât și pentru selectarea pacienților pentru

endoscopie, în special a copiilor cu simptomatologie digestivă nespecifică (Flourié B, 1998).

Determinarea antigenelor în scaun prin tehnica ELISA caracterizată prin sensibilitate și specificitate de peste 93% (Kato și colab, 2003), este o metodă diagnostică rapidă, ușor de realizat, inclusiv în cabinetul medicului de medicină generală, care poate fi utilizată atât ca metodă de diagnostic inițial, cât și pentru verificarea eficacității tratamentului (Elitsur Y, 2005). Raportul consensului Maastricht-2-2000 recomandă ca verificarea eradicării *H. pylori* să fie realizată bioptic sau prin testul respirator cu uree, iar în condițiile absenței acestuia, prin determinarea prezenței antigenelor în scaun, considerată o alternativă viabilă, cu specificitate de peste 90%. Determinarea antigenelor *H. pylori* în scaun poate reprezenta metoda diagnostică neinvazivă de elecție la copii (Suerbaum și Michetti, 2002). Ea poate fi utilizată în studiile epidemiologice pentru determinarea prevalenței infecției cu *H. pylori* la subiecții asimptomatici, prezentând sensibilitate și specificitate înalte, cu valoare predictivă negativă, în special la copiii mici (Hino B și colab, 2004).

VI. PRINCIPII TERAPEUTICE

Tratamentul infecției cu *H. pylori* trebuie să îndeplinească câteva criterii esențiale, printre care: eliminarea completă a bacteriei, cu un nivel de eradicare de peste 85-90%; efecte adverse reduse; complianță crescută; antibioretistență secundară scăzută; durata scurtă și simplitatea administrării. Anul 1995 marchează *recunoașterea oficială a triplelor terapii*, care răspund la majoritatea cerințelor de mai sus. Triplele terapii se bazează pe asocierea unui agent antisecretor, precum inhibitorii pompei de protoni (IPP), care exercită o acțiune antimicrobiană sinergică, cu 2 agenți antimicrobieni aleși dintre: amoxicilină, claritromicină, metronidazol și tetraciclină, cu o durată de administrare preferabilă de 7 zile în Europa și, respectiv 14 zile în SUA.

O metaanaliză recentă demonstrează că rata eradicării *H. pylori* nu variază în raport cu tipul IPP utilizat, dar este superioară în cazul administrării bicotidiene, față de priza unică (Bytzer P și O'Morain C, 2005). Rezistența primară față de amoxicilină și tetraciclină este extrem de rară, dar *pattern*-ul rezistenței primare față de claritromicină și metronidazol prezintă mari variații geografice (Mégraud F, 2004). Rezistența primară față de metronidazol variază între 20 și 38% în cazul țărilor dezvoltate și crește până la 76% în țările în curs de dezvoltare. Dimpotrivă, rezistența primară față de claritromicină este mai mare în țările dezvoltate, unde variază între 0-22%, cu valoarea cea mai mare raportată în SUA, fluorochinolonele fiind o

opțiune terapeutică alternativă pentru pacienții claritromicino-rezistenți (Fujimura S și colab, 2004).

Diferite echipe de experți au propus multiple scheme terapeutice de eradicare a infecției pediatrice simptomatice cu *H. pylori*. Acestea se bazează pe mono-bi-tri și chiar cvadruple terapii, dintre care, cele mai eficiente și mai frecvent administrate sunt triplele terapii. Grupul European pentru studiul *H. pylori* reunit la Maastricht în anul 2000, recomandă un tratament inițial de *primă linie*, cu o triplă terapie de durată scurtă (7 zile), bazată pe asocierea unui IPP cu doi dintre următorii agenți antimicrobieni: amoxicilină, claritromicină și metronidazol, administrat preferabil bico-tidian.

Antibiorezistența primară a *H. pylori* față de claritromicină și metronidazol a condus la diminuarea treptată a ratei de eradicare a celor trei variante de triplă terapie de primă linie.

Absența eradicării bacteriei impune administrarea terapiei de *linia a doua*, preferabil cu durată de 14 zile, reprezentată tot de o triplă terapie (IPP plus doi agenți antimicrobieni), caracterizată prin substituția claritromicinei sau a metronidazolului, administrate anterior. Datorită antibiorezistenței secundare față de claritromicină sau metronidazol, indusă probabil de tripla terapie de primă linie, este preferabil ca aceasta să nu asocieze cele două substanțe (IPP + claritromicină + metronidazol, pentru evitarea dublei rezistențe (Kato S și colab, 2004). Principalii factori de risc incriminați în absența eradicării *H. pylori* sunt reprezentați de complianța pacienților, antibiorezistența primară/secundară, administrarea prealabilă a unui tratament cu IPP sau utilizarea acestuia în doze prea mici, secreția salivară redusă a IPP, amoxicilinei și metronidazolului, sușele bacteriene citotoxice de *H. pylori* (Broutet N și colab, 2003).

Prezența genei *Cag A* (sușe citotoxice, ulcerogene de *H. pylori*) constituie un factor predictiv al eradicării *H. pylori* (De Francesco V și colab, 2001).

În practica curentă, evaluarea sensibilității *H. pylori* față de antibiotice este recomandată în condițiile absenței eradicării acestuia, după a doua linie terapeutică.

Autorii americani recomandă cvadrupla terapie alcătuită dintr-un IPP asociat cu săruri de bismut (subsalicilat sau subcitraț) și două antibiotice, drept terapie de a doua alegere, sau chiar de primă linie, cu o rată a eradicării de peste 85%, după o administrare de 14 zile (Hojo M și colab, 2001).

Recent au fost propuse scheme terapeutice „de salvare”, drept alternative la cea de-a doua linie de eradicare bazată pe un IPP. Terapiile alternative de salvare asociază Rifabutin cu amoxicilină și un IPP timp de 10 zile, cu un nivel al eradicării *H. pylori* de peste 80% (Hojo M și colab, 2001), sau cu o eficiență mai bună, levofloxacin cu rifabutin sau amoxicilină și un IPP (Zullo A și colab, 2006). În prezent, fluoro-chinolonele sunt considerate ca fiind o alternativă terapeutică eficientă, în cazul pacienților cu tulpini claritromicino-rezistente de *H. pylori* (Fujimura, 2004).

Antibiorezistența crescută a *H. pylori* față de claritromicină (de până la 45% după Kato și colab, 2002) și metronidazol, a condus la validarea recentă a unei noi scheme terapeutice, cu caracter *secvențial* și durată de 10 zile, definită printr-o rată de eradicare crescută de peste 90% (Graham DY, 2006). Terapia secvențială propusă în anul 2000 de Zullo A și colab, constă în administrarea inițială, duală, a unui IPP cu amoxicilină, timp de alte 5 zile, urmată de o triplă terapie cu un IPP plus claritromicină și metronidazol, timp de 5 zile. Nivelul crescut al eradicării o recomandă drept o bună alternativă terapeutică a triplei terapii convenționale, atât la adult, cât și la copii (Francavillo R și colab, 2005).

Studiile recente propun terapii alternative care suprimă temporar activitatea bacteriei, dintre care cele mai eficiente par a fi sucul de merișor și broccoli (Galan MV, 2004; Shmueli H și colab, 2004). Probioticele (agenți microbieni vii cu efecte benefice asupra tractului gastrointestinal) modulează colonizarea cu *H. pylori* la copii, prin reducerea încărcăturii gastrice bacteriene (Linsalata M și colab, 2004). Consumul regulat de *Lactobacillus-acidophilus/-johnsonii/-brevis* și a *Bifidobacterium lactis* poate suprima, fără a eradica, infecția cu *H. pylori* (Cruchet și colab, 2003; Wang KY și colab, 2004).

Eradicarea infecției cu *H. pylori* ar trebui să conducă la eliminarea virtuală a cancerului gastric, considerat cea de-a doua malignitate la nivel mondial (Crone J și Gold BD, 2004). Studiile de bacteriologie moleculară oferă relații valoroase privind patogeniza afecțiunilor asociate infecției cu *H. pylori*, dar se impun studii suplimentare pentru stabilirea rolului răspunsului imunofiziologic al gazdei, ca factor predictiv al bolii. Vaccinarea profilactică și terapeutică aplicată cu succes pe modelele animale, s-a dovedit dificilă la om, parțial datorită cunoașterii insuficiente a imunologiei gastrice umane (Sherman PM, 2004).

BIBLIOGRAFIE

1. Ashorn A, Ruuska T, Mäkiperna A – *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in childrens. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36, 701-705.
2. Bakos N, Hillomder M – Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*, 2003, 42, 613-615.
3. Bamford JB, Andersen L – Host response. *Curr Opin Gastroenterol*, 1997, 13 (suppl 1), 25-30.
4. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L et al – Validation of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95, 646-650.
5. Breidert M, Miehke S, Glasow A et al – Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34: 954-961.
6. Broulet N, Tehamgoué S, Pereira E et al – Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy-results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17, 99-109.
7. Buhner S, Reese I, Kuehl F et al – Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy*, 2004, 59, 1118-1123.
8. Bures J, Kopacova M, Koupil I et al – Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter*, 2006, 11, 56-65.
9. Bytzer P, O'Morain C – Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2005, 10, 40-46.
10. Choe YH, Kim SK, Hong YC – *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child*, 2000, 82, 136-140.
11. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G et al – Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition*, 2003, 19, 716-721.
12. De Francesco V, Sgarro C, cela E et al – *Helicobacter pylori* eradication rates in non-ulcer dyspepsia (NUD) and duodenal ulcer (DU) patients. *Gut*, 2001; 48 (Suppl 11), A 94.
13. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F et al – A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter*, 2002, 7, 356-362.
14. Dobrilla G, Benvenuti S, Amplotz S et al – *Helicobacter pylori*, gastrite chronique, metaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastric. *Hepato-Gastro*, 1995, 2, 151-158.
15. Drumm B, Koletzko S, Oderda S – *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30, 207-213.
16. Elihsur Y, Yahav J – *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*, 2005, 10, 47-53.
17. Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP et al – Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter Pylori* eradication in children, a randomized trial. *Gastroenterol*, 2005, 129, 1414-1419.
18. Flourié B – Le test respiratoire a l'hydrogene en gastroenterologie. *Hepato-Gastro*, 1998, 53-55.
19. Fujimura S, Kato S, linuma K et al – In vitro exposure to macrolide antibiotics in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Infect Chemother*, 2004, 10, 128-130.
20. Fujimura S, Kato S, linuma K et al – In vitro activity of fluoroquinolone and the *gyr A* gene mutation *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Med Microbiol*, 2004; 53; 1019-1022.
21. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL – Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sei*, 2004, 49, 1088-1090.
22. Garhart CA, Czinn SJ – *Helicobacter pylori* infection: review of pathogenesis and immunity. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 12, 3-7.
23. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A et al – Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut*, 1999, 45, suppl 1, 9-12.
24. Gold BD, Coletti RB, Abbott M et al – *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment: the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 31, 490-497.
25. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT et al – Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr*, 1995, 126, 753-756.
26. Gotttrand F, Turck D – *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Pediatr*, 1995, 2, 573-579.
27. Graham DY – Is there a role for sequential in sequential anti-H. pylori therapy? *Gastroenterol*, 130, No 6, 1930-1932.
28. Hino B, Eliakim R, Levine A et al – Comparison of invasive and noninvasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39, 519-523.
29. Hojo M, Miwa H, Nagahara A et al – Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36, 690-700.
30. Hofman P, Waldner B, Hofman V et al – Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2004, 9(suppl): 15-22.
31. Kalach N, Mention K, Guimber D et al – *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics*, 2005, 115, 17-21.
32. Koletzko S, Feydt-Schmidt A – Infants differ from teenagers: use of non-invasive tests for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13, 1047-1052.
33. Kato S, Konno M, Maiswa S et al – Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multi-center etudy. *J Gastroenterol*, 2004, 39, 838-843.
34. Kato S, Ozawa K, Konno M et al – Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97, 1668-1673.
35. Kato S, Ozawa K, Okuda M et al – Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 93, 296-300.
36. Kato S, Sherman PM – What is new related to *Helicobacter pylori* infection in children and teenagers? *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159, 415-421.
37. Krauss-Etschmann S, Gruber R, Pliak K et al – Increase of antigen-presenting cells in the gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*, 2005, 10, 214-222.
38. Koike T, Ohara s, Sekine H et al – *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001, 49, 330-334.
39. Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T – Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter gastritis* in children. *Eur J Pediatr*, 2003, 162, 177-179.
40. Levine A, Milo T, Broide E et al – Influence of *Helicobacter pylori* eradication of gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatr*, 2004, 113, 1, 54-58.
41. Linsalata M, Russo F, Berlaco P et al – the influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine profile in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *Helicobacter*, 2004, 9, 165-172.
42. Liuba P, Pesonen E – Infection and early atherosclerosis: does the evidence support causation? *ActaPaediatr*, 2005, 94, 643-651.
43. Maciorkowska, Panasink A, Kaczmariski – Concentrations of gastric mucosal cytokines in children with food allergy and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2005, 11(43), 6751-6756.
44. Malaty HM, Ei-kasabani A, Graham DY et al – Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*, 2002, 359, 931-935.
45. Matysiak-Budnik T, Heyman M – Food Allergy and *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34, 5-12.
46. Mégraud F – Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31, 44-46.
47. Mégraud F – *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut*, 2004, 53, 1374-1384.
48. Mégraud F, Bouchard S, Brugman D et al – Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in six countries of eastern Europe using a common methodology. *Gut*, 1995, 37, A71.
49. Nitevitch A, Sheherbakov – *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Rusia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19, 490-496.
50. Odenbreit S, Puls J, Sedmaier B et al – Translocation of *Helicobacter pylori* Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*, 2000, 287, 1497-1500.
51. Oderda G, Rapa A, Bona G – Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* infection: invasive, noninvasive or both? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39, 482-484.
52. Passaro DJ, Taylor DN, Gilman RH et al – Growth slowing after acute *Helicobacter pylori* infection is age-dependent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35, 522-526.

53. **Pattison CP, Marshall BJ** – Proposed link between *Helicobacter pylori* and sudden infant death syndrome. *Med Hypotheses*, 1997, 49, 365-369.
54. **Pikaranto A, Kalho KL, Rautelin H** – *Helicobacter pylori* in children who are prone to upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131, 256-258.
55. **Pollet S, Gottrand F, Vincent P et al** – Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection in neurologically impaired children: inter-relations and therapeutic implications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38, 70-74.
56. **Sabbi T, De Angelis P, Colistro F et al** – Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159, 238-241.
57. **Sherman PM** – Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med*, 2004, 117(suppl):305-355.
58. **Shiotani A, Okada K, Yanaoka K et al** – Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter*, 2001, 6, 1, 60-65.
59. **Shmueli H, Burger O, Neeman I et al** – Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the antiadhesion activity of a high-molecular weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 50, 231-235.
60. **Soares Bahú MG, Reverbel da Silveira T, Maguilnick J** – Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36, 217-222.
61. **Suerbaum S, Michetti P** – *Helicobacter pylori* infection. *N Engl Med*, 2002, 347, 1175-1186.
62. **Thijs JC, Van Zwet AA, Thijs WJ et al** – Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy with an independent „gold standard“. *Gastroenterol*, 1995, 108, A241.
63. **Tomita T, Jackson AM, Hida N et al** – Expression of interleukin-18, a Th-1 cytokine, in human gastric mucosa is increased in *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Dis*, 2001, 183: 620-627.
64. **Uhlig HH, Tannapfel A, Mösner J et al** – Histopathological parameters of *Helicobacter pylori* – associated gastritis in children and adolescents: comparison with findings in adults. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38, 701-706.
65. **Vicari JJ, Peek Rm, Falk GW et al** – The seroprevalence of *cag A*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol*, 1998, 115, 50-57.
66. **Vincent P** – Données nouvelles sur les aspects épidémiologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastro*, 1998, 5, 6-12.
67. **Vorobjova T, Maaros HI, Sipponen P et al** – Apoptosis in different compartments of antrum and corpus mucosa in chronic *Helicobacter pylori* gastritis. An 18-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36, 136-143.
68. **Wang J, Brooks EG, Bamford KB et al** – Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* is a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol*, 2001, 167, 926-934.
69. **Wang KY, Li SN, Liu CS** – Effects of ingesting *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80, 737-741.
70. **Wewer V, Kalach N** – *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*, 2003, 8, 61-67.
71. **Yang HR, Seo JK** – Diagnostic accuracy of the C-urea breath test in children: adjustment of the cut-off value according to age. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20, 264-269.
72. **Zetterström R** – The Nobel Prize in 2005 for the discovery of *Helicobacter pylori*: implications for child health. *Acta Paediatrica*, 2006, 95, 3-5.
73. **Zullo A, De Francesco V, Hasson C et al** – Second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure: a pilot study. *Therapy*, 2006, 3, 251-254.
74. **Zullo A, Renaldi V, Winn S et al** – New highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14, 715-718.