

CONSIDERAȚII ASUPRA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Considerations over Helicobacter Pylori infection

Dr. Gabriel Iordan, Dr. Adina Mădălina Iordan

medici medicină generală, București

REZUMAT

Omul este principalul rezervor al infecției cu *Helicobacter Pylori*. Infecția este dobândită pe cale orală, un rol important în transmiterea infecției având și calitatea apei.

De obicei asimptomatică, infecția produce gastrită cronică, implică inflamarea mucoasei și leziuni ale celulelor epiteliale. Virulența infecției cu *Helicobacter pylori* variază în funcție de vârsta la momentul infecției, de factorii de mediu cât și de virulența tulpinii infectate. Infecția are implicații la nivelul patologiei digestive superioare, prezentând un factor de risc important. Este principala cauză și un factor de risc pentru adenocarcinoamele gastrice, limfomul gastric primar non-Hodgkin asociat MALT.

Testele de diagnosticare pentru *Helicobacter Pylori* se împart în două mari categorii: teste invazive și non-invazive.

În tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* scopul este eradicarea bacteriei din organism. Pentru un tratament eficace importanță este obținerea complianței pacientului. Eradicarea bacteriei se face cu antibiotice împreună cu inhibitori ai secreției gastrice. Tratamentul se poate realiza în dublă, triplă sau cvadruplă terapie.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, antibiotice

ABSTRACT

The man is the main reservoir of the infection with *H. Pylori*, the infection being attained by oral mean, the water quality playing an important role in the infection transmission.

Usually without symptoms the infection produce chronic gastritis, imply mucous inflammation and lesion of the epithelium cells. The virulence of the infection with *H. Pylori* vary with the patient age at the infection moment, enviroment factors and with the virulence of the infecting strain.

The infection has implications at the upper digestive pathology level, showing an important risk factor. It is the main cause of the ulcer disease and is a risk factor for the gastric adenocarcinoma, non-Hodgkin primary gastric lymphom MALT associated.

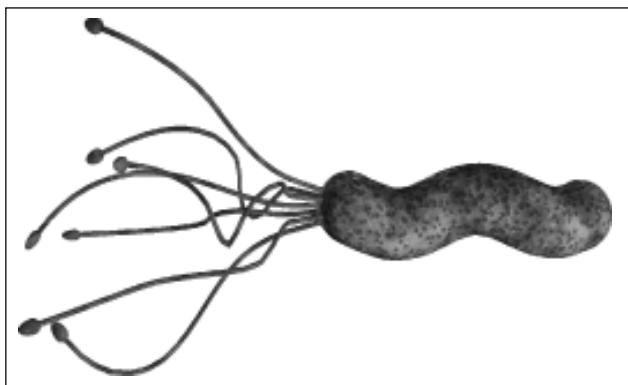
The diagnosis tests are divided in two large categories: invasive tests and non invasive tests.

In the treatment of the *H.Pylori* infection the goal is the eradication of the bacteria from the organism. For an effective treatment the patient compliance is needed.

The bacteria eradication is made with antibiotics used together with gastric secretion inhibitors. The eradication can be attained in double, triple or quadruple therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotics

Helicobacter Pilory, un bacil implicat în patologia ulceroasă, a reușit să devină celebru în anul 2005, la 26 ani de la descoperirea sa (1979) de către J. Robin Warren & Barry Marshall, odată cu acordarea premiului Nobel pentru Medicină.



Medicul J. Robin Warren, australian de origine, microbiolog la Spitalul Perth din Australia și membru al „Colegiului Regal de Patologie al Australiei“ a indicat în rapoartele sale prezența unei bacterii necunoscute în biopsiile prelevate pacienților cu gastrită. Inițial se credea că nici un microorganism nu ar putea supraviețui acidității gastrice. Noua descoperire a fost primită cu scepticism de către lumea medicală. Continuând studiile alături de Barry Marshall, gastroenterolog, a confirmat că infecția cu *Helicobacter Pylori* este prezentă la pacienți cu gastrită.

Bacilul spiralat a fost cultivat abia în anul 1982. Ulterior au fost făcute studii privind utilitatea antibioticelor în tratarea pacienților cu boală ulceroasă sau gastrită. Astfel s-a descoperit că un procent destul de mare, aproximativ 80%, dintre pacienți

pot fi vindecați de ulcer prin eradicarea *Helicobacter Pylori*.

De la primul articol publicat în 1983 și după studii clinice îndelungate, azi beneficiem de o serie de metode specifice, diferite, de identificare, de un tratament cu antibiotice adecvat.

Noua bacterie, înrudită cu *Campylobacter* (grec. = „bacil încurbat”) și *Arcobacter*, ce pot produce o serie de infecții piogene și boli diareice (cel mai frecvent), cu precădere la gazdele compromise, la om ocupă un segment „de nișă” în cadrul patologiei infecțioase.

Ca urmare a cercetarilor efectuate, azi se cunosc mai multe tipuri de *Helicobacter*:

- *Helicobacter fennelliae*; *Helicobacter cinaedi*, care se manifestă clinic prin diaree cronică ușoară, crampe abdominale, proctită și, rar, bacteriemie (la copii și la persoanele infectate cu HIV), și răspund bine la tratamentul cu fluorochinolone;
- *Helicobacter heilmanii*, care colonizează animale, inclusiv animalele domestice și de casă, a cărei infecție la om este considerată a fi o zoonoză, se poate asocia cu gastrita cronică și produce de regulă o infecție paracelulară care se poate vindeca spontan. A fost întâlnită și în asociere cu limfoame MALT, cât și în infecție comună cu *Helicobacter pylori*;
- *Helicobacter suis* etc.

Helicobacter pylori colonizează de regulă omul și alte primat, fiind descoperită recent și la pisicile domestice.

Este răspândită în toată lumea. Prevalența variază (30-80%) în funcție de nivelul de dezvoltare și de condițiile socio-economice întâlnite de la un grup populațional la altul și de la o țară la alta. Majoritatea infecțiilor sunt dobândite în copilărie, infectarea sau sterilizarea spontană la adult fiind rară. Omul este principalul rezervor al infecției cu *Helicobacter pylori*. În genere, membrii unei familii prezintă de regulă infecții cu aceeași tulpină bacteriană. Infecția este dobândită prin ingestia orală. În țările industrializate este preponderentă transmisia de la om la om prin vărsătură, salivă, fecale, iar în țările în curs de dezvoltare mai importantă poate fi o cale suplimentară de transmitere cum ar fi apa – un rol important îl are calitatea apei. În zonele cu apă potabilă prevalența și recurența infecției cu *Helicobacter pylori* este mai redusă.

Helicobacter pylori este un bacil spiralat de aproximativ 0,5 A, flagelat, gram negativ, micro-aerofil, nesporulat, noninvaziv. Cultivarea în vitro necesită medii complexe de creștere, care conțin fragmente de biopsie nu din secrețiile gastrice, culturile vechi devenind coloidale și cu metabolism lent.

Ajunsă în stomac bacteria începe prin a coloniza mucoasa gastrică și zonele cu metaplazie și heterotipie gastrică din duoden. Se stabilește în porțiunile profunde ale stratului de mucus gelatinos al mucoasei gastrice, între stratul de mucus și celulele epiteliale ale mucoasei. O parte dintre bacterii aderă la suprafața luminală a celulelor epiteliale gastrice, fără a invada mucoasa.

Pentru a putea supraviețui în mediul ostil de la nivelul stomacului secretă o enzimă, ureaza, care descompune ureea în amoniac și bioxid de carbon. Activitatea enzimei este reglată printr-un mecanism unic, un canal dependent de pH, care se activează la pH scăzut și blochează influxul de uree la pH neutru. Ioni de hidroxil care apar în urma reacției dintre amoniac și apă pot produce lezarea mucoasei epiteliale gastrice. Ureaza are un rol important în colonizare și în menținerea infecției.

Infecția, de obicei asimptomatică, produce o gastrită cronică, iar aceasta implică inflamarea mucoasei precum și leziuni ale celulelor epiteliale. Poate produce pangastrită sau poate produce inflamație la nivel antral. Inflamația cronică implică infiltrarea mucoasei de către monocite, polimorfonucleare, limfocite T și B, plasmocite și macrofage care au drept rezultat alterarea stratului epitelial al mucoasei.

Prin aderea la celulele mucoasei gastrice, *Helicobacter pylori* inițiază declanșarea răspunsului imun al gazdei, mediat atât umoral, cât și celular. Virulența infecției cu *Helicobacter pylori* variază în funcție de vârsta de la momentul infecției, de factorii de mediu, cât și de virulența tulpinii infectante. *Helicobacter pylori* prezintă o citotoxină VacA, o proteină CagA. Gena care codifică CagA, face parte dintr-un grup de gene care formează grupul de virulență Cag ce există la peste 50% din tulpinile izolate. Gena picB (permite inducerea citokinelor), membră a aceluiași grup de virulență, are rol în inducerea inflamației. Majoritatea tulpinilor de *Helicobacter pylori* pot fi clasificate în funcție de expresia toxinei de vacuolizare VacA și a citotoxinei CagA în două fenotipuri: tipul I: (VacA+, CagA+), care induce un răspuns inflamator intens, asociat frecvent cu ulcerul, cancerul gastric și limfomul MALT (mucosa associated lymphoid tissue); respectiv tipul II (VacA-, CagA-), care dezvoltă forme clinice cu simptomatologie redusă. În timp, pe parcursul anilor, din cauza inflamației, mucoasa gastrică progresează către atrofie, metaplazie intestinală, displazie, carcinom.

Infecția cu *Helicobacter pylori* poate să dezvolte o infecție trecătoare, sporadică, sau poate evolua ca gastrită superficială cronică ori poate evolua spre ulcer peptic, boală limfoproliferativă, gastrită atrofică cronică, aceasta din urmă putând evolua spre adenocarcinom gastric.

Pacienții cu gastrită antrală sunt predispuși la ulcere duodenale, cei cu gastrită a corpului gastric sunt predispuși la ulcere gastrice și atrofie gastrică.

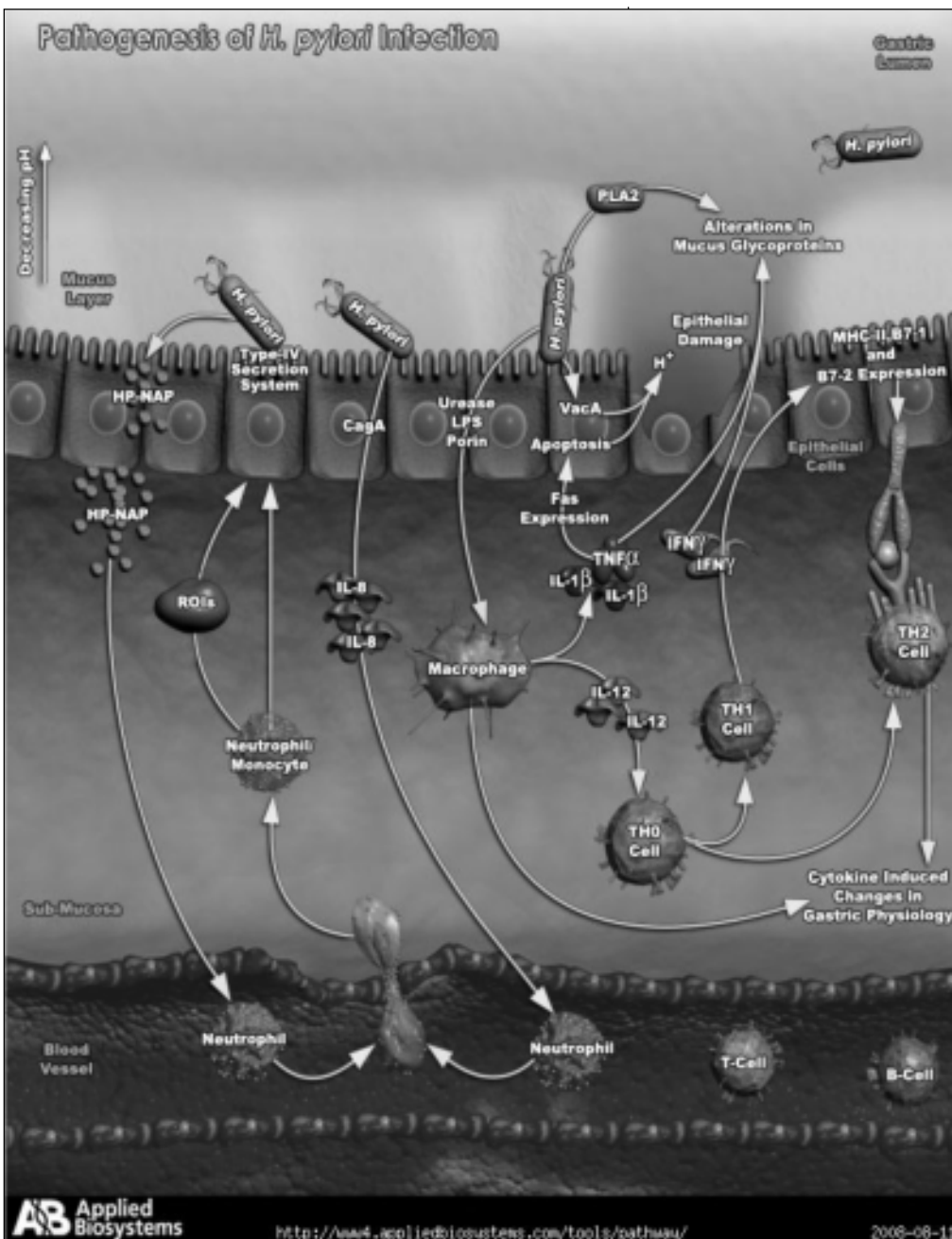
Infecția cu *Helicobacter pylori* are implicații la nivelul patologiei digestive superioare. Ea prezintă un factor de risc important. Este principala cauză a bolii ulceroase (ulcerele nu apar în absența infecției, excepție fiind tratamentul cu AINS sau corticoizi). Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* duce la o rată scăzută a recurenței ulcerului. Este factor de risc pentru adenocarcinoamele gastrice (excepție – adenocarcinoamele cardiale), mai ales la vârstnici un risc care poate varia de la 75% în țările dezvoltate și care poate ajunge până la 85% în țările în curs de dezvoltare. Factor major de risc pentru limfomul

gastric primar non-Hodgkin, asociat MALT, crește riscul apariției limfomului difuz agresiv al stomacului.

Prevalența *Helicobacter pylori* este mai mare cu 20% la pacienții cu dispepsie non-ulceroasă.

În cadrul managementului infecției cu *Helicobacter pylori* în cabinetul de medicină de familie, putem avea în vedere raportul consensului de la Maastricht, cu următoarele considerații generale:

- Consensul definește pe cine și cum tratează medicul generalist;
- Există două strategii de management acceptate în practica medicală primară: „testează și tratează” și „caută și tratează”;
- Diagnosticul pozitiv trebuie să fie pus pe baza testului respirator cu uree sau testarea antigenului în scaun (copii);



- Testarea pentru evaluarea eradicării este obligatorie, se face prin testul respirator cu uree sau prin biopsie endoscopică dacă are indicație clinică, determinarea antigenului în scaun constituind o alternativă;
- Tratamentul de eradicare este reprezentat de două linii terapeutice: prima linie constă în tripla terapie, iar a doua linie în terapia cvadruplă;
- În ulcerul duodenal necomplicat, terapia de eradicare nu necesită să fie urmată de tratament antisecretor;
- Eradicarea *Helicobacter pylori* nu se asociază cu apariția sau exacerbarea BRGE.

Testele diagnostice folosite în diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori* în două categorii: teste invazive și teste non-invazive.

Testele invazive se bazează pe biopsie. Prelevarea probelor se face prin endoscopie digestivă superioară. Probele prelevate pot fi folosite pentru examen histopatologic, acesta fiind un examen cu acuratețe crescută, care poate furniza date suplimentare asupra bacteriei, cât și în ceea ce privește leziunile mucoasei; sau pot fi folosite în cadrul testului la urează – un test convenabil și rapid, cu rezultat în câteva minute – dar poate fi uneori fals pozitiv atunci când e citit la 24 de ore. Acest test prezintă o sensibilitate cuprinsă între 80-100% și o specificitate de 92-100%. De asemenea, fragmentele recoltate pot fi folosite pentru efectuarea de culturi, având avantajul că se permite determinarea sensibilității la antibiotice; în schimb eșecul cultivării *Helicobacter pylori* este frecvent. El nu se efectuează pentru diagnosticul inițial al infecției, nefiind un test de rutină, ci doar după eșecul terapiei.

Testele neinvazive sunt reprezentate de: serologie – acesta este cel mai simplu test de decelare a infecției – implică determinarea nivelului IgG din ser prin metoda ELISA. Sunt ieftine și larg folosite la pacienții cu manifestări dispeptice.

Deteția antigenului *Helicobacter pylori* în materiile fecale – este o alternativă la testul respirator cu uree, prezintă o sensibilitate de 89% și o specificitate de 90%. Este ușor de efectuat mai ales la copii și poate fi considerat ca o metodă non-invazivă de elecție pentru acest grup de pacienți.

Testul respirator cu uree – se bazează pe activitatea ureazei bacteriene. Se administrează per os, uree marcată radioactiv cu ¹⁴C sau ¹³C, apoi se măsoară dioxidul de carbon radioactiv eliminat în aerul expirat. Este un test indicat pentru diagnosticul inițial al infecției și la evaluarea terapiei de eradicare.

Pacienții cu simptome alarmante precum: anemie, hemoragie gastrointestinală, pierdere în greutate,

ca și pacienții cu vârsta de peste 50 de ani trebuie supuși endoscopiei.

Situații care pot interzice sau amâna efectuarea unor teste:

- testul respirator cu uree este contraindicat în timpul sarcinii sau la femeile care alăptează, deoarece poate fi dăunător fătului sau copilului din cauza riscului expunerii la radiații;
- consumul de antibiotice – poate afecta rezultatele testului respirator cu uree, testul antigenului de la nivelul scaunului și biopsia gastrică, prin reducerea cantității bacteriei de la nivel gastric și duodenal;
- consumul de lansoprazol, rabeprazol, sucralfat, omeprazol, famotidina, ranitidina, nizatidina, cimetidina sau medicamente pe bază de bismut poate interfera de asemenea, rezultatele testelor respiratori cu uree și biopsia gastrică;
- un test al antigenului din scaun negativ nu exclude prezența infecției cu *Helicobacter pylori*;
- titrul anticorpilor serici poate persista câțiva ani după infecție; de aceea se recomandă efectuarea testului respirator cu uree sau biopsia gastrică, pentru a stabili eficiența tratamentului;
- în cazul copiilor cu durere abdominală persistentă sau severă, cea mai bună alegere pentru diagnosticarea infecției rămâne endoscopia.

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

Scopul tratamentului îl reprezintă eradicarea bacteriei din organism.

Pentru aplicarea unui tratament cât mai eficace trebuie în primul rând să obținem complianța pacientului asupra tratamentului ales. Medicația aleasă trebuie să corespundă unor criterii cum ar fi:

Schemele terapeutice trebuie să aibă o rată de eradicare de cel puțin 80%, fără efecte adverse majore și să aibă un cost cât mai scăzut.

Eradicarea bacteriei se efectuează cu antibiotice. Antibioticele se folosesc împreună cu inhibitori ai secreției gastrice.

Antibioticele folosite în terapie sunt: metronidazolul, tetraciclina, amoxicilina, claritromicina.

Inhibitori ai pompei de protoni: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol.

Blocanți ai receptorilor histaminici H₂: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Roxatidina.

Agent antimicrobian: sărurile de bismut.

Tratamentul se poate realiza în dublă, triplă sau cvadruplă terapie.

În schemele de dublă terapie se asociază un inhibitor de pompă de protoni cu un antibiotic sau antibiotic și săruri de bismut.

În tripla terapie se folosesc două antibiotice în asociere cu un inhibitor de pompă de protoni.

Cvadrupla terapie se efectuează prin asocierea a două antibiotice cu un inhibitor de pompă de protoni și cu bismut coloidal.

În tratarea infecției cu *Helicobacter pylori* se folosesc mai multe linii de medicație întrucât se pot selecta tulpini rezistente și se poate înregistra eșecul terapiei. Durata tratamentului este de 10-14 zile. Datorită fenomenului de rezistență la terapie este indicat ca pentru prima linie de medicație să folosim o schemă de tratament de triplă terapie, medicația de linia a II-a să se efectueze în cvadruplă terapie, iar în cazul eșecului în ambele situații, tratamentul în cazul celei de-a treia linii terapeutice să se efectueze după antibiogramă.

Scheme de tratament în dublă, triplă și cvadruplă terapie pentru adulți și copii indicate în tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori*:

Adulți

Dublă terapie: durată tratament: 14 zile

1. Claritromicină 500 mg x 3/zi + omeprazol 40 mg/zi;
2. Claritromicină 500 mg x 3/zi + Ranitidină bismut citrat 400 mg x 2/zi.

Triplă terapie: durată tratament: 10-14 zile

1. Omeprazol 20 mg x 2/zi sau Lansoprazol 30 mg x 2/zi + Metronidazol 500 mg x 2/zi sau amoxicilina 1g x 2/zi + Claritromicină 500 mg x 2/zi;

2. Ranitidină bismut citrat 400 mg x 2/zi + Claritromicină 500 mg x 2/zi sau Metronidazol 500 mg x 2/zi + Tetraciclină 500 mg x 2/zi sau Amoxicilină 1g x 2/zi.

Cvadruplă terapie: durată tratament: 10-14 zile

1. Bismut subsalicilat 525 mg x 4/zi + Metronidazol 250 mg x 4/zi + Tetraciclină 500 mg x 4/zi + Ranitidină timp de 28 zile;
2. Bismut subsalicilat 525 mg x 4/zi + Metronidazol 250 mg x 4/zi + Tetraciclină 500 mg x 4/zi + inhibitori de pompă de protoni.

Copii

1. Amoxicilină 50 mg/Kg x 2/zi până la maximum 1 g/zi + Claritromicină 15 mg/kg/zi luat în două reprize, până la maximum 500 mg. + Omeprazol 1 mg/Kg x 2/zi, maximum 20 mg/zi.
2. Amoxicilină 50 mg/Kg x 2/zi până la maximum 1g/zi + Metronidazol 20 mg/Kg/zi, maximum 500 mg/zi + Omeprazol Omeprazol 1mg/Kg x 2/zi, maximum 20 mg/zi
3. Claritromicină 15 mg/kg pe zi luat în două reprize, până la maximum 500 mg/zi + Metronidazol 20 mg/Kg/zi, maximum 500 mg/zi + Omeprazol (sau alt inhibitor de pompă de protoni în doză comparabilă) Omeprazol 1 mg/Kg x 2/zi, maximum 20 mg/zi.

Controlul eficacității tratamentului se efectuează la cel puțin o lună de la terminarea tratamentului. Pentru evaluare nu se folosesc testele serologice întrucât anticorpii IgG pot persista mai mult de un an în organism, ci se folosesc: testul respirator cu uree, respectiv, atunci când situația clinică o impune, endoscopie superioară digestivă cu biopsie și efectuarea testului rapid la urează sau diagnostic histologic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Adrienne Z Ables, Pharm D, I. Simon MD, Emily R Melton, MD** – American Family Physician, Volume 75, Number 3 February 1, 2007: Update on *Helicobacter pylori* Treatment Spartanburg Family Medicine Residency Program, Spartanburg, South Carolina
2. **Linda N Meurer MD, MPH, Douglas J B\$, MD Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin** – Management of *Helicobacter pylori* Infection, American Family Physician, April 1, 2002/ Volume 65, Number 7
3. **Nathalie Salles, Francis Mégraud** – Current Management of *Helicobacter pylori* Infections in the Elderly, <http://www.medscape.com/viewarticle/565635>;
4. **Angelo Zullo, Lupe Sanchez-Mete, Cesare Hassan, et al** – *Helicobacter pylori* Density and CagA Status in Cirrhotic Patients: A Case-Control Study, *J Gastroenterol Hepatol* 19(10):1174-1178, 2004.
5. **David Y Graham, Akiko Shiotani** – New Concepts of Resistance in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infections, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(6):321. ©2008 Nature Publishing Group, <http://www.medscape.com/viewarticle/574479>;
6. **Nathalie Salles; Francis Mégraud** – Current Management of *Helicobacter Pylori* Infections in the Elderly, *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(5):845-856. ©2007 Future Drugs Ltd, <http://www.medscape.com/viewarticle/565635>;
7. **Angela Sopa, Camelia Diaconu, Alice Balaceanu** – Considerații asupra rolului infecției cu *Helicobacter pylori* în patologia digestivă. *Medicina Modernă*.

© 2004 Blackwell Publishing, <http://www.medscape.com/viewarticle/489946>