

## PARTICULARITĂȚI ÎN GASTRITA CRONICĂ CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPIL

**Drd. Gabriela Păduraru, Asist. Univ. Dr. V.V. Lupu,  
Asist. Univ. Dr. Smaranda Diaconescu, Prof. Dr. M. Burlea**  
*Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“, UMF „Gr. T. Popa“, Iași*

### REZUMAT

Gastritele sunt inflamații acute sau cronice, difuze sau focale ale mucoasei stomacului. O clasificare ideală a gastritelor trebuie să se bazeze în primul rând pe etiologie și apoi pe aspectele structurale, epidemiologice, prognostice. Infecția cu *Helicobacter pylori* reprezintă cauza cea mai frecventă de gastrită cronică la vârsta pediatrică. Gastrita cu *Helicobacter pylori* începe tipic ca o gastrită acută antrală, caracterizată prin inflamație intensă ce se extinde în timp, implicând întreaga mucoasă gastrică și producând gastrită cronică. Simptomatologia este complexă, dar nespecifică, și implică sindromul funcțional digestiv. Testele de detectare ale infecției sunt invazive și noninvazive. Complicațiile apar în special în cazurile de eșec terapeutic în eradicarea bacteriei.

**Cuvinte cheie:** gastrită, copil, *Helicobacter pylori*

### DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Gastritele sunt inflamații acute sau cronice, difuze sau focale ale mucoasei stomacului. Termenul de *gastrită* a fost introdus în 1908 de Brousoas. Gastrita este interpretată diferit de clinician, endoscopist și morfopatolog.

De-a lungul anilor s-a propus o serie de clasificări ale gastritelor, pornindu-se de la criteriile clinice, topografice, funcționale, imunologice, endoscopice, radiologice și etiologice. După descoperirea bacteriei *Helicobacter pylori*, clasificările anterioare au fost revizuite și s-a propus o nouă clasificare pentru unificarea tuturor elementelor, elaborată de un grup de specialiști în gastroenterologie în 1990 la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, sub denumirea de **Sistemul Sydney de Clasificare a Gastritelor**. Sistemul Sydney combină etiologia, acceptă asocierile patogenice cu topografia gastritelor, aceasta derivând din observațiile morfologice de bază, introducând și o scară a gradării. Sistemul cuprinde două compartimente, histologic și endoscopic, fără a exista o corelație perfectă între acestea.

*Helicobacter pylori* reprezintă cea mai comună etiologie a gastritei acute. (1) Complicațiile apar mai ales în cazurile de infecție cronică a mucoasei stomacului cu această bacterie.

### PREVALENȚA INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPII

Rata prevalenței este de aproximativ 20% la caucazieni, 54% la afro-americieni și 60% la hispanici. (2) Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la copiii asimptomatici diferă în funcție de vârstă și statut socioeconomic, motiv pentru care prevalența infecției este mai mare la copiii provenind din medii sociale dezavantajate și din țări în curs de dezvoltare.

Prevalența infecției crește cu vârsta. Studiile au arătat că la vârsta de 1-3 ani prevalența infecției a fost de 1% (3), reexaminați aceiași copii după 18 ani, seroprevalența a crescut la 34%. (3). La majoritatea cazurilor infecția este câștigată în jurul vârstei de 10 ani. Nu s-a observat predilecția vreunui sex pentru contactarea infecției, totuși fetele par a avea o rată mai mare a reinfecției (5-8%) decât băieții.

Corresponding Author:

Dr. Valeriu V. Lupu, Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Str. Universității, Nr. 16, Cod 700115, Iași, România  
e-mail: valeriu1lupu@yahoo.com

## FIZIOPATOLOGIE

Gastrita cu *Helicobacter pylori* începe tipic ca o gastrită acută antrală, caracterizată prin inflamație intensă ce se extinde în timp, implicând întreaga mucoasă gastrică și producând gastrită cronică. (3) La gazda susceptibilă, *Helicobacter pylori* determină gastrita cronică activă ce poate determina ulterior apariția ulcerului gastric sau duodenal, cancerului gastric sau limfomului MALT. Gastrita cronică activă este caracterizată printr-un infiltrat inflamator bogat în neutrofile, limfocite B și T, macrofage și mastocite localizat în epiteliul gastric și lamina propria. Mastocitele sunt celule efectoare importante în patogenia gastritei. Totuși, se pare că *Helicobacter pylori* nu invadează mucoasa gastrică, ci își formează nișe la nivelul acesteia, unde este protejat de secrețiile gastrice.

Interacțiunea dintre *Helicobacter pylori* și mucoasă conduce la eliberarea unor citokine proinflamatorii, cum ar fi interleukina 8, care atrage polimorfonuclearele în focar și inițiază procesul inflamator. În mucoasa pacienților cu infecție *Helicobacter pylori* se pot detecta și niveluri crescute de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10.

În 1997, Tomb și colaboratorii au descifrat genomul *Helicobacter pylori* (4) și au descoperit diferențe în gene ce codează factori de patogenitate ai bacteriei, cum ar fi proteinele de suprafață. Două dintre cele mai importante gene ale *Helicobacter pylori* sunt VACA și CAGA. Pacienții infectați cu tulpini secretante de toxină vacuolizantă (vacA) au un risc mai crescut de apariție a ulcerului peptic. Tulpinile care produc proteina CagA sunt asociate cu un risc crescut de apariție a cancerului gastric.

## PARTICULARITĂȚI CLINICE

În gastrita cronică cu *Helicobacter pylori* la copil simptomatologia este complexă, dar nespecifică, principalele manifestări fiind: epigastralgiile, vărsături, greață, pirozis, balonări, plenitudine post-prandială, sațietate precoce, regurgitații, eructații.

În ceea ce privește tabloul clinic, se discută despre sindromul funcțional digestiv (cuprinde două mari entități: durerea abdominală recurentă și vărsăturile) și/sau complicațiile revelatoare. (5, 6, 7,8-9).

Durerea abdominală este în general difuză, uneori epigastrică sau periombilicală, în orice caz dificil de localizat, mai ales la copiii sub 6 ani. Peste această vârstă copilul poate identifica destul de bine sediul suferinței (6,8-9). Vărsăturile sunt în general alimentare și au caracter matinal.

## INVESTIGAȚII PARACLINICE

### Metode neinvazive de detectare a infecției cu *Helicobacter pylori*

#### *Testul respirator cu uree marcată (UBT)*

Principiul testului: administrarea de uree marcată cu  $^{13}\text{C}$  duce la formarea de  $\text{CO}_2$  marcat care va fi detectat în aerul expirat.

**Serologia:** Răspunsul sistemic la infecția cu *Helicobacter pylori* constă în apariția inițială de anticorpi tip IgM și ulterior de tip IgA și IgG. La copiii sub un an, detectarea anticorpilor de tip IgA pare un marker mai fidel al infecției *Helicobacter pylori* decât IgG, deoarece aceștia din urmă sunt considerați a fi transmiși transplacentar de la mamă. (10-11) De asemenea, IgM anti de *Helicobacter pylori* nu prezintă creșteri semnificative la copiii cu gastrită cu *Helicobacter pylori*. (7,12)

**Testul salivar** a fost raportat de Luzza și colaboratorii ca având sensibilitate 93% și specificitate 82% la copil; reprezintă o perspectivă interesantă dar este în curs de evaluare în pediatrie. (13)

**Detectarea Antigenului *Helicobacter pylori* în scaun (H.p.S.A.) prin EIA (ELISA sandwich)** este o metodă extrem de utilă atât pre-, cât și post-terapeutic. (7,14) Sensibilitatea este de 98%, specificitatea de 99%, valoarea predictivă pozitivă de 98% iar cea negativă de 99%. Utilizarea anticorpilor monoclonali amplificați cu dextran (testul HpStar) a furnizat rezultate mult mai promițătoare. La copiii sub 7 ani din țările în curs de dezvoltare metoda este 100% sensibilă. (7,15,9,16)

### Metodele invazive de detectare ale infecției cu *Helicobacter pylori*

Sunt reprezentate de **examenul histologic, cultura și testul rapid al ureazei** practicate pe fragmentele de biopsie prelevate endoscopic. (17,18-19)

Endoscopic, în gastrita cronică asociată infecției cu *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei gastrice se constată congestie difuză sau peteșială, predominant în antru, cu eroziuni acute și cronice. Pliurile pot avea aspect hipertrofiat. Specific pentru *Helicobacter pylori* este aspectul de **gastrită nodulară antrală**.

Cultura este o metodă costisitoare, dar permite realizarea antibiogramei, sensibilitatea este de 70-80% iar specificitatea de 95-100%.

Aspecte histologice. Gastrita asociată infecției cu *Helicobacter pylori* are grade diferite de severitate. Microorganismele se localizează în stratul mucos și se acumulează în grupuri la polul apical al

celulelor care formează epiteliul de suprafață, ocazional în porțiunile inferioare ale foveolelor gastrice și rareori în zonele mai profunde, în vecinătatea celulelor glandulare.

Histologic, în gastrita cronică asociată infecției cu *Helicobacter pylori* există câteva particularități:

- infiltrarea mucoasei cu PMN, apoi predominant cu limfocite și plasmocite;
- afectarea criptelor gastrice (criptită sau abces criptic);
- prezența agregatelor limfoide (foliculi limfoizi);
- reducerea mucusului;
- atrofie glandulară.

## PRINCIPII DE TRATAMENT

### Regimul igienico-dietetic

În trecut, regimul dietetic în gastrite se baza pe alimente care neutralizau secreția acidă gastrică (laptele) precum și pe evitarea mâncărurilor condimentate, a fumatului, alcoolului și consumului de cafea; aceste ultime recomandări se mențin în actualitate.

Dieta liberă este astăzi în general acceptată. Se preferă un conținut mai mare de fibre (care vor lega acizii biliari) și de acizi grași esențiali (precursori ai prostaglandinelor). Sucurile de fructe și unele produse lactate ar putea avea efecte modeste bacteriostatice asupra *Helicobacter pylori*.

Mai mult, la copiii infectați cu *Helicobacter pylori* nu există o influență a dietei asupra eradicării bacteriei. (20)

Alți autori sugerează că fumatul poate afecta eradicarea *Helicobacter pylori* (174) și că acei copii care mănâncă fructe și legume și beau mai mult de două căni de lapte pe zi ar putea fi mai protejați față de dobândirea infecției. (21)

### Tratamentul medical include terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*

Deși nu s-a ajuns încă la un consens, de-a lungul anilor s-au propus și încercat diferite scheme terapeutice, în asociere și durată variabile. (22-23) Actualmente există triple și chiar cuadrule terapii bazate fie pe IPP, fie pe săruri de bismut asociate cu două dintre următoarele antibiotice: *amoxicilină* (A), *claritromicină* (C) și *nitroimidazoli* (N) (metronidazol sau tinidazol). (24-25). Regimurile terapeutice acceptate în întreaga lume pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* constau în tripla terapie și au rate de eradicare a infecției de 85-90%. (26)

### Cele mai verificate și utilizate scheme în pediatrie sunt:

#### a) Scheme triple bazate pe IPP:

- IPP – claritromicină – metronidazol (IPP-CN)
- IPP – claritromicină – amoxicilină (IPP-CA)
- IPP – amoxicilină – metronidazol (IPP-AN), aceasta din urmă fiind rezervată cazurilor ce primiseră anterior un tratament cu macrolide.

#### b) Scheme triple bazate pe săruri de bismut:

Cel mai studiat preparat a fost subcitratul de bismut, care nu se folosește însă în SUA, dar terapiile triple ce utilizează subsalicilatul par a avea o eficacitate similară.

Ca scheme folosite sunt de menționat:

- bismut – metronidazol – tetracilină (Bi-NT), tetraciclina fiind însă contraindicată la copiii sub 12 ani
- bismut – metronidazol – amoxicilină (Bi-AN)
- bismut – claritromicină – metronidazol (Bi-CN).

#### c) Scheme cuadrule:

- IPP-C-AN
- IPP-AN-furazolidon
- antiH2-AN-furazolidon

**TABELUL 1.** Medicamente folosite în schemele de eradicare pentru *Helicobacter pylori*

Inhibitori de pompă protonică	Omeprazol Pantoprazol (Controloc) Lansoprazol	0,7-3,3 mg/kg/zi, o doză 0,7 mg/kg/zi 20-40 mg/zi 0,8-4mg/kgc/zi
Antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub>	Cimetidina Ranitidina Famotidina Nizatidina	20-40 mg/kg/zi, două doze 4-10 mg/kg/zi, o doză 1-1,5 mg/kg/zi, o doză 10 mg/kg/zi, o doză
Antiacide	Maalox Malucol Dicarbocalm Antacid (Al-Mg-OH)	2-3 cp/zi, 30 min după mese
Citoprotectoare	Misoprostol	40-80mg/kgc/zi
Antiacid, eradicare HP, citoprotector	Bismut coloidal Bismut subcitrat (BSC) Bismut subsalicilat (BSS)	480 mg/1,73m <sup>2</sup> /zi 1,75% BSS 30 ml/zi după vârsta de 10 ani
Antibiotice	Amoxicilina Claritromicina Metronidazol Ciprofloxacina	50mg/kgc/zi 15mg/kgc/zi 20mg/kgc/zi 20mg/kgc/zi

Pacientul trebuie informat asupra necesității complianței la tratament și asupra potențialelor efecte adverse ale medicației. În alegerea unui anumit regim terapeutic trebuie avută în vedere posibila rezistență a tulpinii la unele antibiotice. (27,28)

Cele mai multe autorități din domeniu recomandă tratarea tuturor copiilor la care se demonstrează existența infecției. Câteva studii au afirmat că eficiența triplei terapii variază între 56-87%. La copii a fost descrisă rezistența la claritromicină și metronidazol în unele țări. (29)

În România rezistența la metronidazol este crescută datorită utilizării antibioticului în tratarea exhaustivă a lambliazei, afecțiunii ginecologice sau boli diareice.

Efectele adverse ale medicației sunt similare la copii și la adulți. Toxicitatea bismutului este redusă la copii, însă compușii de bismut conțin și salicilați, care pot cauza sindrom Reye, de aceea se consideră că acești compuși nu ar trebui administrați copiilor cu vârsta mai mică de 16 ani.

Dintre IPP, folosirea omeprazolului a fost mai studiată la copil. Există și date privind utilizarea în pediatrie a lansoprazolului, pantoprazolului, rabeprazolului, esomeprazolului etc.

La copil, studiile publicate duc la concluzia că rata de eradicare obținută cu tripla terapie este superioară biterapiei, și că tratamentul de o săptămână ar fi suficient (30,31), deși recent s-au publicat date ce susțin că tratamentul ar putea fi prelungit până la 10-14 zile.

Eșecul tratamentului este cauzat în principal de complianța scăzută a pacienților și rezistenței bacteriei la antibiotice.

## COMPLICAȚII

Majoritatea pacienților infectați cu *Helicobacter pylori* sunt asimptomatici și rămân purtători cronici. Unii pacienți cu susceptibilitate genetică dezvoltă **ulcer peptic, limfom MALT sau adenocarcinom gastric** (32).

Infecția *Helicobacter pylori* este cea mai frecventă cauză de apariție a limfomului MALT. Pacienții cu gastrită cronică atrofică au un risc de 12-16 ori mai mare de apariție a carcinomului gastric comparativ cu populația generală. Aproximativ 1 din 6 pacienți infectați dezvoltă ulcer peptic, și 25% dezvoltă hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Riscul pe termen lung de apariție a cancerului gastric este de 1-3%.

Limfoamele MALT se pot asocia cu gastrita cronică secundară infecției cu *Helicobacter pylori*. Stomacul normal nu prezintă structuri de țesut limfoid, însă acestea apar în urma colonizării cu *Helicobacter pylori* din cauza stimulării antigenice persistente de către produșii descriși anterior. (32) Prezența continuă a microorganismului în mucoasa gastrică duce în final la apariția limfoamelor MALT de grad scăzut sau înalt. Limfoamele MALT reprezintă proliferări monoclonale de celule B neoplazice care au abilitatea de a infiltra glandele gas-

trice. Limfoamele MALT gastrice tipice sunt compuse din limfocite B, iar stimulul antigenic care conduce la apariția lor este considerat a fi *Helicobacter pylori*. (33)

O altă complicație a gastritei cu *Helicobacter pylori* este apariția carcinoamelor gastrice, în special la pacienții cu zone extinse de atrofie a mucoasei gastrice și cu metaplazie intestinală. Deși relația dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și gastrită este inconstantă, numai un mic număr dintre pacienții infectați dezvoltă cancer gastric. Incidența acestuia este de obicei paralelă cu cea a infecției *Helicobacter pylori* în țările cu prevalență crescută a cancerului gastric și se datorează faptului că infecția *Helicobacter pylori* este cauza leziunii precanceroase, gastrita cronică atrofică.

Persistența prelungită a inflamației gastrice pare a permite acumularea de mutații în genomul celulelor epiteliale gastrice, ceea ce presupune un risc crescut de transformare malignă și progresie spre adenocarcinom.

Deși rolul *Helicobacter pylori* în apariția ulcerului peptic este bine stabilit, rolul clinic al infecției în apariția dispepsiei nonulceroase rămâne controversat. Eradicarea *Helicobacter pylori* poate fi benefică în ameliorarea simptomatologiei la unii pacienți, însă identificarea și tratarea infecției cu *Helicobacter pylori* în dispepsia nonulceroasă nu este o conduită universal acceptată.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția bolii poate fi înrăutățită de apariția posibilelor complicații ale infecției cu *Helicobacter pylori*, cum ar fi ulcerul peptic sau neoplaziile gastrice.

Prognosticul gastritei depinde de cauza acesteia.

Gastrita cronică asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori* poate exista ca un proces asimptomatic timp de mulți ani, sau pot produce manifestări dispeptice nespecifice sau complicații specifice. Eradicarea infecției duce la dispariția simptomatologiei și a infiltrării neutrofile a mucoasei gastrice, însă dispariția infiltratului limfoid poate dura câteva luni.

Rezultatele unor studii care au evaluat evoluția gastritei atrofice după eradicarea infecției sunt conflictuale. Cele mai multe studii nu au arătat regresia atrofiei gastrice după eradicarea infecției. Nu există date concludente care să demonstreze scăderea riscului de cancer gastric la pacienții cu gastrită atrofică. Totuși, conduita terapeutică adecvată la pacienții cu gastrită atrofică și infecție cu *Helicobacter pylori* este eradicarea infecției, în scopul prevenirii apariției cancerului gastric. (34,35)

## ***Particular considerations on helicobacter pylori-associated chronic gastritis in child***

**Gabriela Paduraru, V.V. Lupu, Smaranda Diaconescu, M. Burlea**

*“St. Mary” Emergency Clinical Hospital for Children*

*“Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iassy*

### **ABSTRACT**

Gastritis is an acute or chronic, diffuse or focal inflammation of the lining of the stomach. An ideal classification of gastritis should be primarily based on etiology and then on the structural, epidemiological, prognostic-related considerations. The *Helicobacter pylori*-associated infection is the most frequent cause for chronic gastritis in pediatric age. The *Helicobacter pylori*-associated gastritis has a typical onset as an antral acute gastritis, featuring intense inflammation extending over time, involving the entire gastric mucosa and resulting in chronic gastritis. The symptoms are complex but nonspecific and imply digestive functional syndrome. The infection detection testing is invasive and non-invasive. Complications occur, in particular, in therapy failure cases of bacterium eradication.

**Key words:** gastritis, child, *Helicobacter pylori*

### **DEFINITION AND CLASSIFICATION**

Gastritis is an acute or chronic, diffuse or focal inflammation of the lining of the stomach. The term of gastritis was introduced in 1908 by Brousseau. Gastritis is interpreted distinctively by the clinician, the endoscopist and the morphopathologist.

Various classifications of gastritis were suggested thorough the years, beginning with clinical topographic, functional, immunological, endoscopic, radiological and etiological criteria. After the finding of the *Helicobacter pylori* bacterium, the previous classifications were reviewed and a new classification was suggested in order to unify all elements, prepared by a group of specialists in gastroenterology in 1990 at the World Congress of Gastroenterology from Sydney, entitled the **Sydney System for the Classification of Gastritis**. The Sydney System combines etiology, accepts the pathogenic association with the gastritis topography, this deriving from the basic morphological observations, introducing also a grading scale. The system consists of two compartments, histologic and endoscopic, without a perfect correlation between the same. *Helicobacter pylori* represents the most common etiology of acute gastritis. (1) The complications occur, in particular, in chronic infection of the lining of the stomach associated with this bacterium.

### **PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN CHILDREN**

The prevalence rate is of appreciatively 20% in Caucasians, 54% in Afro-Americans and 60% in Hispanics. (2) The prevalence of the *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children is distinctive depending on age and social-economic status, reason for which, the infection prevalence is higher in children originating in families from less advantaged social environments and in developing countries.

The infection prevalence increases with age. The studies showed that at the age of 13, the infection prevalence was of 1% (3), on re-examination, when the children turned 18, the seroprevalence increased to 34% (3). In most cases, infection occurs around the age of 10. No sex-associated predilection was noticed for getting infected; nevertheless females appear to show a higher rate of re-infection (5-8%) than males.

### **PHYSIOPATHOLOGY**

The *Helicobacter pylori* gastritis typically begins as an antral acute gastritis, characterized by intense inflammation extending over time, involving the entire gastric mucosa and resulting in chronic gastritis. (3). In the susceptible host, the *Helicobacter pylori* determines chronic active gastritis which may further cause development of gastric or duodenal

ulcer, gastric cancer or MALT lymphoma. Chronic gastritis features an inflammatory infiltrate, rich in *neutrophils*, B and T lymphocytes, macrophages and mastocytes, located in the gastric epithelium and own lamina. Mastocytes are effector cells relevant to the gastritis pathogeny. Nonetheless, the *Helicobacter pylori* appear not to invade the gastric mucosa but it forms niches, where it is protected by the gastric secretions. The interaction between the *Helicobacter pylori* and the mucosa leads to release of proinflammatory cytokines, such as interleukin 8, which attract the polymorphonuclears at the site of infection and initiates the inflammatory process. In the *Helicobacter pylori*-infected patients' mucosa, increased levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 may be detected.

In 1997, Tomb and collaborators deciphered the *Helicobacter pylori* genome (4) and found differences in the patogenicity factors-coding genes of the bacterium, such as surface proteins. Two of the most important genes of *Hylicobacter pylori* are VACA and CAGA. The patients infected with strains secreting vacuoliting toxine (*vacA*) have a high risk of developing peptic ulcer. The strains producing the CagA protein are associated with a higher risk of developing gastric ulcer.

## CLINICAL PARTICULAR CONSIDERATIONS

In the *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in child, the symptomatology is complex, but non specific, the main signs being: epigastralgia, vomiting, nausea, pyrosis, distension, postprandial fullness, early satiation, regurgitation, belching.

In regard to the clinical panel, the digestive functional syndrome is covered (it contains two large entities: recurrent abdominal pain and vomiting) and/or revealing complications. (5,6,7,8-9). The abdominal pain is generally diffuse, sometimes epigastric and periumbilical, in any case, it is difficult to locate, in particular, in children under 6 years of age. Older than such age, the child is able to identify well enough the site of pain. (6,8-9). Vomiting is generally food-related and occurs in the morning.

## PARACLINICAL INVESTIGATIONS

### Non-invasive methods for detecting *Helicobacter pylori*-associated infection

**Urea Breath Test (UBT)** The test principle: administration of urea labeled with carbon-13 results in the formation of labeled CO<sub>2</sub> detected in the exhaled breath.

**Serology:** The systemic response to the *H. pylori* infection consists of initial occurrence of IgM-type antibodies and, subsequently, of IgA and IgA-type antibodies. In children under a year, detection of

antibodies of type IgA seems a more reliable marker of *Helicobacter pylori* than IgG, as the latter are considered to be transmitted transplacentary from the mother. Moreover, anti-IgM *Helicobacter pylori* does not show significant increases in children with *Helicobacter pylori*-associated gastritis.

**Saliva testing** was reported by Luzza and collaborators in children having 93% sensitivity and 82% specificity; it represents an interesting perspective but it is under evaluation in the pediatric field. (13)

**The *Helicobacter pylori* Stool Antigen (H.p.S.A.) EIA test (ELISA sandwich)** is an extremely useful method both pre- and post-therapeutically (7,14). Sensitivity is 98%, specificity of 99%, the positive predictive value of 98% and the negative predictive value of 99%. The use of dextran-amplified monoclonal antibodies (HpStar Test) supplied much more promising outcome. In children under 7 from the developing countries, the method is 100% sensitive. (7,15,9,16)

### Invasive methods for detecting *Helicobacter pylori* infection

They are represented by the **histological examination, culture and rapid urease test**, conducted on the biopsy fragments, endoscopically collected. (17,18-19).

Endoscopically, in *Helicobacter pylori* infection-associated chronic gastritis, at the gastric mucosa level, diffuse and petechial congestion, mainly in the antrum, was found, with acute and chronic erosions. The folds may have an hypertrophied appearance. *H. pylori*-specific is the appearance of **antral nodular gastritis**.

The culture is an expensive procedure but provides the antibiogram, the sensitivity is 70-80% and specificity of 95-100%.

Histological considerations. The *H. pylori* infection-associated gastritis features distinctive severity degrees.

The microorganisms locate in the mucosal layers and gather in groups in the apical pole of the cells forming the surface epithelium, occasional in the lower parts of the gastric foveolas and, often, in the deeper areas, near the glandular cells.

Histologically, in *H. pylori* infection-associated chronic gastritis there are several particular issues:

- mucosa infiltrate with PMN, then mainly with lymphocytes and lymphocytes;
- damage to gastric crypts (cryptitis or crypt abscess);
- presence of lymphoid aggregates (lymphoid follicles);
- reduction in mucus;
- glandular atrophy;

## TREATMENT PRINCIPLES

### Hygienic – dietetic regime

In the past, the dietetic regime in the peptic disease based on food products neutralizing the gastric acid secretion (milk) as well as avoidance of spicy meals, smoking, alcohol and coffee consumption; these last recommendations are currently valid.

The free diet is nowadays generally accepted; a higher content of fibers is preferred (which will bind the bile acids) and essential fat acids (precursors of prostaglandins). The fruit juices and certain dairy products might have modest bacteriostatic effects on *Helicobacter pylori*.

Moreover, in *Helicobacter pylori* – infected children, there is no influence of diet on the bacterium eradication. (20)

Other authors suggest that smoking may affect *Helicobacter pylori* eradication. (174) And those children eating fruits and vegetables and drinking more than two cups of milk a day might be more protected from getting infected. (21)

### The medical treatment

The medical treatment includes *Helicobacter pylori* eradication therapy.

Even though no agreement was reached, various therapeutic schemes, in time, have been proposed and attempted, in variable association and duration. (22-23) Currently, there are triple and even quadruple therapies based on either IPP or bismuth salts, associated with two of the following antibiotics: amoxicillin (A), clarithromycin (C) and nitroimidazoles (N) (metronidazole or tinidazole). (24-25). The therapeutic regimes accepted all over the world for the *H. pylori* infection eradication consists of triple therapy and have infection eradication rates of 85-90%. (26)

The most verified and used schemes in Pediatrics are:

#### a) IPP-based triple schemes:

- IPP – clarithromycin – metronidazole (IPP-CN)
- IPP – clarithromycin – amoxicillin (IPP-CA)
- IPP – amoxicillin – metronidazole (IPP-AN), the latter being reserved to cases having previously received macrolide treatment.

#### b) Bismuth salts-based triple schemes;

The most studied preparation was the Bismuth subcitrate which is not however used in the USA, but the triple therapies using Bismuth subsalicylate seem to have similar efficacy.

Among the used schemes, the following should be mentioned:

- Bismuth – metronidazole – tetracycline (Bi-NT), tetracycline being nevertheless contraindicated in children under 12.
- Bismuth – metronidazole – amoxiciline (Bi-AN)
- Bismuth – clarithromycin – metronidazole (Bi-CN).

#### c) Quadruple schemes:

- IPP-C-AN
- IPP-AN- furazolidone
- antiH2-AN- furazolidone

**TABLE 1. Medicines used in the eradication schemes for *Helicobacter pylori***

Proton pump inhibitors	Omeprazole Pantoprazole (Controloc) Lansoprazole	0.7-3.3 mg/kg/day, a dose 0.7 mg/kg/day 20-40 mg/day 0.8-4mg/kgc/day
H2 receptor antagonists	Cymetidine Ranitidine Famotidine Nizatidine	20-40 mg/kg/day, two doses 4-10 mg/kg/day, one dose 1-1.5 mg/kg/day, one dose 10 mg/kg/day, one dose
Antacids	Maalox Malucol Dicarbocalm Antacid (Al-Mg-OH)	2-3 tablets/day, 30 min after eating
Cyto-protectors	Misoprostol	40-80mg/kgc/day
Antacid, Hp eradication, cyto-protector	Colloidal Bismuth Bismuth subcitrate (BSC) Bismuth Subsalicylate (BSS)	480 mg/1.73m <sup>2</sup> /day 1.75% BSS 30 mg/BSS 30 ml/day after the age of 10
Antibiotics	Amoxiciline Clarithromycin Metronidazole Cyprofoxacin	50mg/kgc/day 15mg/kgc/day 20mg/kgc/day 20mg/kc/day

The patient should be informed on the need for treatment compliance and on the possible adverse effects of medication. In choosing a certain type of therapeutic regime, certain antibiotic-resistant strains should be considered.

Most experts in the field recommend treating all children with obvious signs of *Helicobacter pylori* infection. Some studies showed that the efficiency of triple therapy ranges between 56-87%. In some countries, children developed clarithromycin and metronidazole resistance. (29)

In Romania the resistance for metronidazole is high as consequence of antibiotic exhaustively use in giardia infection treatment, gynecological affections and diarrhea diseases.

The side effects of medication are similar in both children and adults. Bismuth toxicity is low

for children, however bismuth compounds also contain salicylates, which may cause Reye's syndrome, therefore it was agreed that these compounds should not be administered to children less than 16 years old.

Among PPIs, the use of omeprazole in children was the most studied. There are also data on the use of lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, etc. in pediatrics. In the case of children, the published studies drew the conclusion that the eradication rate of triple therapy is higher than that of bitherapy and a one week treatment should be sufficient, (30,31) although recently published studies show that treatment might be extended to 10-14 days.

The failure of the treatment is mainly determined by low compliance of patients and antibiotic resistance of the bacteria.

## COMPLICATIONS

Most patients infected with *Helicobacter pylori* do not exhibit any symptom and remain chronic carriers. Some patients with genetic susceptibility develop **peptic ulcer, MALT lymphoma or gastric adenocarcinoma**. (32)

The most common cause of MALT lymphoma is *Helicobacter pylori* infection. Patients with chronic atrophic gastritis have a 12-16 times higher risk of developing gastric carcinoma compared to general population. Nearly 1 of 6 infected patients develop peptic ulcer and 25% develop hypochlorhydria or achlorhydria. The long term risk of developing gastric cancer is of 1-3%.

MALT lymphomas may be associated to chronic gastritis after the infection with *Helicobacter pylori*. The normal stomach doesn't comprise any structure of lymphatic tissue, but these are developed following *Helicobacter pylori* colonization due to persistent antigenic stimulation by the aforementioned products. (32) The constant presence of the microorganism in the gastric mucosa finally leads to the development of high or low grade MALT lymphomas. MALT lymphomas are monoclonal proliferations of neoplastic B cells which are able to infiltrate into gastric glands. Typical gastric MALT lymphomas include B lymphocytes and *Helicobacter pylori* is deemed to be the antigenic stimulus which leads to their development. (33)

Another complication of gastritis with *Helicobacter pylori* is the development of gastric car-

cinoma, especially in patients with extended areas of gastric mucosa atrophy and with intestinal metaplasia. Despite the lack of consistency of the link between *Helicobacter pylori* infection and gastritis, only a small number of infected patients acquire gastric cancer. Its occurrence is usually parallel to that of *Helicobacter pylori* infection in countries with high share of gastric cancer and is determined by the fact that *Helicobacter pylori* infection represents the cause of precancerous lesions, chronic atrophic gastritis.

The long-term persistence of gastric inflammation seems to allow the accumulation of mutations in the genome of gastric epithelial cells with higher risk of malignant transformation and progression towards adenocarcinoma.

Although the role of *Helicobacter pylori* in triggering peptic ulcer is a fact, the clinical role of the infection in the development of non-ulcer dyspepsia is still debatable. The eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial, improving symptoms for some patients; nevertheless the identification and treatment of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia is not a generally accepted method.

## EVOLUTION AND PROGNOSIS

The evolution of the disease may get worse on account of the *H. pylori* infection complications, such as peptic ulcer or gastric neoplasia.

The prognosis of gastritis depends on its cause.

Chronic gastritis associated with *H. pylori* infection may be an asymptomatic process for many years, or may determine non-specific dyspeptic manifestations or specific complications. Infection eradication brings about the disappearance of symptoms and of the neutrophilic infiltration in the gastric mucosa, but the disappearance of the lymphoid infiltrate may occur after several months.

The results of some studies on atrophic gastritis evolution after infection eradication are contradictory. Most studies did not show gastric atrophy regression after the eradication of infection. There are no conclusive data to show the decrease of gastric cancer risk in patients with atrophic gastritis. However, the appropriate therapeutic behavior for patients with atrophic gastritis and *H. pylori* infection is the eradication of infection for preventing gastric cancer development. (34,35)



## REFERENCES

1. **Andersen LP** – Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*. Nov 2007;12 Suppl 2:12-5.
2. **Tsai CJ, Perry S, Sanchez L, et al** – *Helicobacter pylori* infection in different generations of Hispanics in the San Francisco Bay Area. *Am J Epidemiol*. Aug 15 2005;162(4):351-7.
3. **Malaty HM, Graham DY, Elkasabany a et al** – Natural history of *Helicobacter pylori* infection from infancy from adulthood: a 21-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2001; 120: A128
4. **Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al** – The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. Aug 7 1997;388(6642):539-47.
5. **Roy CC, Silverman AS, Alagille D** – Pediatric Clinical gastroenterology, 4th Edition, Mosby-Year Book, St Louis 1995:147-205
6. **Navarro J., Schmitz J.** – Gastroentérologie Pédiatrique, 2<sup>e</sup> Edition, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000: 3-4, 6-7, 116-126, 167-181, 612-621
7. **Rowland M, Bourke B, Drumm B** – *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease; In Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, V<sup>th</sup> Edition, BC Decker inc, Hamilton Ontario, 2008:139-164
8. **Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA et al** – Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings and clinical course. *Pediatrics* 1988, 82: 410-414
9. **Sultan M, Buk Li** – *Helicobacter pylori* infection, eMedicine Apr.2010: <http://emedicine.medscape.com/article-929452>
10. **Blecker U, Lanciers S, Liebenthal E** – *Helicobacter pylori* infection in infants born from positive mothers, *Am J Gastroenterol* 1994, 89:139-140
11. **Gold BD Khanna B, Huang LM et al** – *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity, *Pediatr Res* 1997, 41:641-646
12. **Czinn SJ, Mahoni MJ, Taylor JD** – Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 28:132-134
13. **Luzza F, Oderda G, Mallela M et al** – Salivary immunoglobulin G assay to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children, *J Clin Microbiol* 1997, 35:3358-3360
14. **Vaira D, Malferthesheimer P, Mergaud P et al** – Diagnosis of *Helicobacter* with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study Group, *Lancet* 354:30-33, 1999
15. **Sultan M, Buk Li, Shash A** – Peptic ulcer disease, eMedicine Nov.2009: <http://emedicine.medscape.com/article-932308>
16. **Santacroce L, Bhutani M** – *Helicobacter pylori* infection, eMedicine Jul.2010: <http://emedicine.medscape.com/article-176938>
17. **Burlea M** – *Helicobacter pylori* în patologia gastroduodenală la copil, Editura „Făt-Frumos”, București, 1997
18. **Sarles J, Moreau H, Berger R** – Human Gastric lipase: ontogeny and variations in children. *Acta Paediatr*, 1992, 81: 511-513
19. **Megraud F, Lehours P** – *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility. *Am J Microbiol* 2007, 20:280-332
20. **Hopkins RJ, Russell RG, O'Donnoghue JM et al** – Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Se- Ven Day Adventists and other groups in Maryland. Lack of association with diet. *Arch Intern Med* 1990, 150: 2347-2348
21. **Begne RE and others** – Dietary risk factors associated with the transmission of *H.pylori* in Lima, Peru, *Am J Trop Med Hyg*, 59: 637-640, 1998
22. **Tiren U, Sandstedt B, Finkel Y** – *Helicobacter pylori* gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole, *Acta Paediatr* 88:166-168, 1999
23. **Caselli M and others** – Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of *Helicobacter pylori*, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:45-48, 1997
24. **Cestari R** – Ranitidine bismuth citrate (RBC) based triple therapy for 7 days is more effective than RBC plus clarithromycin for 14 days in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori* infection. H. Pylori Lombardy Group, *Aliment Pharmacol Ther* 12:991-996, 1998
25. **Dehghani SM, Erfaee A, Imanieh MH et al** – Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pumps inhibitors plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole for *Helicobacter pylori* eradication in children *Dig Dis Sci* 2009, 54: 1720-1724
26. **Suerbaum S** – The complex flagella of gastric *Helicobacter* species. *Trends Microbiol*. 3, 168-170, 1995
27. **Mitchell HM, Hu P, Chi Y et al** – A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China), *Gastroenterology* 1998, 114:256-261
28. **Rowland M, Kumer D, Daly L et al** – Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999, 117:336-341
29. **Tanih NF, Dube C, Green E, Mkwetshana N, Clarke AM, Ndip LM, et al** – An African perspective on *Helicobacter pylori*: prevalence of human infection, drug resistance, and alternative approaches to treatment. *Ann Trop Med Parasitol*. Apr 2009;103(3):189-204
30. **275 verde**
31. **Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP** – Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in adults and children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005, 129:1414-1419
32. **Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H** – Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and *Helicobacter pylori* seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: Enhanced elimination of the infection during disease progression?. *Eur J Cancer*. May 7 2009;
33. **Gologan A, Graham DY, Sepulveda AR** – Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clin Lab Med*. Mar 2005;25(1):197-222.
34. **Giannakis M, Chen SL, Karam SM, et al** – *Helicobacter pylori* evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 2008;105(11):4358-63.
35. **Alexander GA, Brawley OW** – Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer. *Mil Med*. Jan 2000;165(1):21-7.