

## Epidemiologia, patologia, diagnosi e cura dell'infezione da HP

ANDREA LAMBERTINI

Divisione di Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna

### Chi è?

Nel 1982, in Australia, si scopre (un po' per caso) che lo stomaco non è un organo sterile: al suo interno vive beatamente l'*Helicobacter pylori*, un batterio Gram-negativo, spiraliforme, dotato di flagelli e di un tropismo selettivo per la mucosa gastrica. Scoppia la rivoluzione: più del 95% delle ulcere duodenali sono dovute all'HP, così come l'80% di quelle gastriche. Fino a quel momento i pazienti ulcerosi trattati con antisecretivi ricadevano nel 60-100% dei casi; impiegando invece antibiotici contro l'HP, le ricadute sono inferiori al 15%.

### Dove sta?

Quella da HP è la più diffusa infezione a lento decorso esistente al mondo. L'infezione è strettamente legata alle condizioni socio-economiche: esistono aree ad alta prevalenza (Africa, Asia), dove si ha un'elevatissima presenza nell'infanzia e dove è comunque presente in quasi tutta la popolazione, e aree a bassa prevalenza (Europa), dove è rara in età pediatrica, ma aumenta proporzionalmente con l'età.

### Come si trasmette?

L'unico serbatoio dell'HP è lo stomaco umano, anche se è stato ritrovato nella saliva, nella placca dentaria, nelle feci e, in Perù, nell'acqua potabile. Il contagio è perciò interpersonale, la trasmissione è principalmente oro-orale, ma anche oro-fecale, soprattutto nel Terzo Mondo.

### Che cosa fa?

Aggredisce la mucosa gastrica, si annida nelle cripte delle ghiandole, si ricopre ben bene con il muco e comincia a

fare danni sia con i propri enzimi (ureasi) che con le chitochine prodotte dal sistema immunitario (TNF, interleuchine), sia con auto-anticorpi "distratti" che con la proteina CagA (pronunciata all'inglese è più fine...) a potente azione citotossica e vacuolizzante.

### Cioè, in pratica?

- Gastrite di tipo B*, localizzata all'antrum.
- Ulcera duodenale*, che oggi può definirsi una malattia infettiva!
- Ulcera gastrica*, che ha però anche altre cause: FANS, reflussi biliari ecc.
- Dispepsia non ulcerosa*: ne soffre il 40% della popolazione, non si sa ancora bene cosa sia, si manifesta in molti modi (tipo reflusso, tipo ulcera, tipo dismotilità); qui l'HP può essere solo una delle concause.
- Cancro dello stomaco* (e MALT-Linfoma): è il secondo tumore al mondo, l'HP è considerato agente carcinogeno di 1° classe (come il fumo per il cancro al polmone), ma sono comunque necessari altri fattori di rischio (genetici e alimentari). Da ricordare che occorrono alcuni decenni perché si completi il ciclo gastrite cronica - gastrite atrofica - metaplasia - displasia - cancro, e che in Italia il 40% degli adulti è portatore di HP, mentre il cancro gastrico ha un'incidenza dello 0,5%.
- Le ultime notizie danno l'HP responsabile anche delle patologie coronariche: in un recente studio italiano il "nostro germe" sarebbe presente nell'80-100% delle *cardiopatie ischemiche*.

### E nei bambini?

- Ha una minore incidenza (circa il 20%), almeno alle nostre latitudini.
- Le ulcere da HP sono più rare.
- La risposta alla terapia sembra essere

migliore che nell'adulto.

I quadri clinici sono gli stessi dell'adulto, se si esclude il capitolo tutto pediatrico dei mitici Dolori Addominali Ricorrenti (DAR).

### HP e DAR

Qui inizia il caos primordiale: cosa sono i DAR, come inquadrali, come diagnosticare l'infezione da HP nei DAR e via con tutte le filosofie del caso! La letteratura dice che l'incidenza dell'HP nei DAR è attorno al 30% in Italia, poi si va dal 9% olandese all'81% cileno...

A sgombrare il campo in modo autorevole è arrivato il signor McArthur che, dopo avere fatto un'accurata metanalisi di tutte le pubblicazioni mondiali sull'HP in età pediatrica, ha detto: «*esiste una forte evidenza per un'associazione tra HP e gastrite antrale e ulcera duodenale, una debole evidenza per un'associazione con l'ulcera gastrica e una debole o nessuna evidenza per l'associazione con i dolori addominali ricorrenti*».

Se si considerano quindi i DAR tipici (strettamente corrispondenti alla classica definizione del dottor Apley), non c'è motivo di agitarsi troppo. Secondo uno degli esperti italiani (Oderda, Torino) l'HP ha un ruolo nei DAR "alti", con dolore epigastrico o periombelicale, a tipo ulcera, nei bambini più grandi (> 5 anni). Comunque sia, la familiarità per ulcera va considerata un fattore di rischio.

### Ultimissime!

L'HP in età pediatrica può essere responsabile anche di:

- anemia sideropenica*;
- ritardo della crescita* (ponderale); potrebbe essere il sintomo nei piccoli (< 5 anni);
- diarrea cronica*;
- bassa statura*; recentissime conferme

bolognesi dal gruppo di Cacciari. Tutto questo, ovviamente ha bisogno di conferme.

## Come fare la diagnosi?

Con la sierologia (screening?), col Breath test; meno con l'endoscopia (valutazione del danno) correlata con la coltura o col test dell'ureasi (Tabella I).

## Come trattare?

I farmaci da impiegare si dividono in due grandi categorie:

**Antibatterici:** amoxicillina, tetracicline, claritromicina, metronidazolo, tinidazolo, bismuto.

**Antisecretivi:** H2-antagonisti (ranitidina, cimetidina), inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo).

□ Nessuno di questi farmaci, se impiegato da solo, è in grado di eliminare l'HP; è quindi opportuno associarli.

□ Il caos è totale, ognuno dice la sua; nel 1983 sono usciti due articoli di letteratura sull'HP, nel 1996 siamo già a 924, senza contare le comunicazioni e i poster ai congressi... Solo nell'ultimo Congresso Americano di Gastroenterologia sono stati proposti 100 schemi di terapia, impiegando da 2 a 4 farmaci, per tempi variabili da 7 a 28 giorni, con percentuali di eradicazione dal 31 al 98%. Comunque:

□ L'HP è difficile da eradicare e il trattamento efficace richiede la somministrazione contemporanea di due o più antibatterici.

□ Nessuno degli schemi finora impiegati è in grado di portare al 100% di eradicazione.

□ La compliance alla terapia è il fattore più critico: bisogna tendere a privilegiare cicli brevi con il minore numero possibile di farmaci e di somministrazioni.

□ L'uso dei sali di bismuto si sta dimostrando sempre meno utile.

□ La resistenza al metronidazolo è un grosso problema a livello mondiale, ma sembra bassa nella nostra popolazione, che lo impiega poco per altri germi (ad esempio *Giardia*).

□ La claritromicina sta scalando posizioni nell'hit parade internazionale.

□ È difficile valutare l'esito della terapia in base alla sola sintomatologia.

□ Per avere un risultato con la sierologia si deve tenere conto che il titolo anticorpale scompare nell'arco di 6-12 mesi.

□ Il risultato della terapia va valutato do-

COME FARE LA DIAGNOSI?				
Metodi	Sensibilità	Specificità	Costo	Note
<b>NON INVASIVI</b>				
Sierologia (IgG - test ELISA)	84-85%	82-94%	+	Non tutte le ELISA sono uguali
Breath test Urea C13	90-98%	99%	+++	
<b>INVASIVI</b>				
(Endoscopia) Istologia	85-90%	93-100%	+++	Anatomopatologo esperto cercasi
(Endoscopia) Coltura	80-90%	95-100%	+	Difficile esecuzione
(Endoscopia) Test ureasi	85-95%	99%	+	

Tabella I

po 4-6 settimane con la biopsia o con il Breath test.

□ Quando l'eradicazione è stata documentata nei tempi giusti, la ricaduta è rara.

□ È in arrivo da oltreoceano il nuovo farmaco anti-HP: si chiama ranitidina bismuto citrato; dovrebbe funzionare molto bene associato alla claritromicina.

□ Il Gruppo di Studio Europeo sull'HP, un paio di mesi fa a Maastricht (*sic*), ha dettato i tre comandamenti:

1. Impiegare un inibitore della pompa protonica associato a due dei seguenti antibiotici: amoxicillina, claritromicina, metronidazolo, tinidazolo.

2. Praticare due somministrazioni al giorno.

3. Ciclo di 7 giorni.

Andando sul pratico, per noi semplici pediatri, lo schema attualmente più impiegato e più efficace è il seguente:

AMOXICILLINA (Zimox; Velamox)  
50 mg/kg/die in 2 somm.ni

+

TINIDAZOLO (Fasigin; Trimonase)  
20 mg/kg/die in 2 somm.ni per 14 giorni

### in caso di insuccesso

AMOXICILLINA (Zimox; Velamox)  
50 mg/kg/die in 2 somm.ni

+

CLARITROMICINA (Klacid; Macladin; Veclam)  
15 mg/kg/die in 2 somm.ni

+

OMEPRAZOLO (Mepal; Omeprazen)  
1 mg/kg/die in 1 somm.ne per 14 giorni

Di recente, negli adulti, si sono ottenuti ottimi risultati con uno schema tutto bolognese, la "Bazzoli therapy", che finora

non ha ricevuto conferme in pediatria:

CLARITROMICINA 250 mg x 2/die

+

TINIDAZOLO 500 mg x 2/die

+

OMEPRAZOLO 20 mg/die per 7 giorni

## Chi trattare?

□ Tutti i pazienti con documentata ulcera duodenale.

□ Tutti i pazienti con ulcera gastrica, HP positivi (ovviamente con biopsia).

□ Tutti i DAR, HP positivi (mediante il Breath test).

□ E gli asintomatici, HP positivi alla sierologia (ad esempio i familiari)?

Dovrebbero forse eseguire un'endoscopia o, meglio, un Breath test. Se positivi, al medico l'ardua scelta, tenendo conto che:

● Non esistono HP buoni, gli unici HP buoni sono quelli morti.

● Esistono solo HP cattivi e HP cattivissimi (forse in base alla presenza del gene che codifica per quella proteina CagA).

● Il cancro gastrico rappresenta senza ombra di dubbio uno spettro inquietante, di fronte al quale è difficile, in scienza e coscienza, far finta di niente.

● Tutti i farmaci citati hanno potenziali effetti collaterali, a cui non si può non pensare somministrandoli a chi sta bene.

● Prima o poi la natura ci chiederà di rendere conto di tutti gli antibiotici che abbiamo dispensato inutilmente: la resistenza agli antibiotici potrà diventare un vero dramma sociale su scala mondiale.

● E allora?

## IL CASO DI ABDÌ

Tra genetica e ambiente...

Francesco Massei e Claudio Ughi, Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa

Abdi giunge al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per:

- febbre elevata dal giorno prima
- dolori addominali violenti, diffusi

### I primi provvedimenti

- visita (negativa)
- esami ematochimici (emocromo, AST, ALT, amilasi)
- ecografia addominale (negativa)
- invio in Clinica Pediatrica per una consulenza "specialistica"

### Poche informazioni alla visita

- soggetto magro, longilineo
- addome trattabile, modesta dolorabilità in fossa iliaca destra
- non altri reperti significativi

### Ancora una volta l'anamnesi è fondamentale!

Ecco le nostre domande ad Abdi e alla madre:

#### 1. Dove abitate?

*Siamo in Italia da circa 4 anni e proveniamo dalla Somalia.*

#### 2. Da quanto tempo soffre di dolori di pancia?

*Da molti anni (siamo di fronte a DAR?).*

#### 3. Come sono iniziati?

*Fin dai primi anni di vita, poi si sono intensificati in occasione di una sindrome influenzale, con vomito ematico (rosso scuro) e melena; eravamo da pochi mesi in Italia e Abdi fu ricoverato in un Ospedale, dove fu eseguita una gastroscopia (?).*

#### 4. Quale fu la diagnosi di dimissione?

*"Sanguinamento da aspirina in corso di virosi" (?).*

#### 5. Veniamo ai dolori addominali; dove li accusi?

*Periombelicali, talvolta epigastrici.*

#### 6. Di quale entità e quanto durano?

*Talvolta intensi, durano da mezz'ora ad alcune ore.*

#### 7. Hanno un orario o comunque un rapporto con i pasti?

*Direi di no, vengono sia prima che dopo i pasti, spesso però di notte (!).*

#### 8. Ogni quanto li accusi?

*Molto spesso, in certi periodi (come ora) quasi tutti i giorni.*

#### 9. Accusi spesso bruciori alla pancia?

*No, direi di no.*

#### 10. Accusi altri sintomi, come vomito, nausea, disappetenza, cefalea ecc?

*No.*

#### 11. Come vai d'intestino?

*Regolare.*

#### 12. Qualcuno in famiglia soffre di "stomaco"?

*Sì, la mamma (ci dice che ha l'ulcera duodenale) e la nonna (ulcera gastrica).*

#### 13. Com'era la vostra abitazione a Mogadiscio?

*Una casa di 6 stanze dove ci abitavano almeno 10-12 persone; i servizi igienici non erano dei migliori.*

### Riflessione

La madre ci rivela in confidenza che Abdi è un bambino ansioso, somatizza molto, accusa spesso vaghe toracoalgie a sinistra di tipo trafittivo, con "arresto" del respiro

C'è però qualcos'altro...

### Quali altri esami?

- VES, PCR
- Emocromo
- Test sierologico per *Helicobacter pylori* (fortemente positivo)
- Esame urine

### L'iter diagnostico si completa:

*Endoscopia:* "mucosa gastrica a livello antrale con tipico aspetto iperemico e con granulosità diffusa, in alcune zone di aspetto francamente pseudopolipoide"

*CP-test 20'-24':* nettamente positivo

*Istologia:* intensa flogosi gastrica acuta e cronica in mucosa di tipo riparativo; HP ++

La sierologia per HP in tutti gli altri componenti della famiglia di Abdi (madre, padre, fratello di 8 anni) è risultata nettamente positiva

### Sottolineature

Il caso di Abdi è paradigmatico e riassume in sé tutte le problematiche dell'infezione da HP in età infantile:

#### Fattori epidemiologici

Vi sono aree geografiche ad "alta prevalenza" dell'infezione da HP (paesi in via di sviluppo: Africa, Asia), nelle quali è interessata gran parte della popolazione, nei primi 2 anni (nei paesi sviluppati l'infezione è rara prima degli 8 anni e aumenta nelle età successive: Italia 5-6% nella 1<sup>a</sup> decade, 16-17% nella 2<sup>a</sup>)

#### Problemi etnici

In Belgio la sieropositività per HP è riscontrabile nel 20% dei bambini di origine africana o mediterranea, contro il 5-6% di quelli di origine caucasica; negli USA esiste una maggiore prevalenza tra i soggetti di razza negra

#### Fattori ambientali

C'è una stretta correlazione tra alcuni fattori socio-economici e la diffusione dell'infezione da HP. Ricordiamo:

- il reddito familiare annuo
- la nascita in un paese in via di sviluppo
- il sovraffollamento domestico
- l'assenza di acqua calda interna, di frigorifero o di servizi igienici
- l'uso di un letto in comune

#### Il contagio interpersonale

Per quanto riguarda la diffusione dell'infezione da HP, è dimostrato che il rischio di contagio per i figli è minore quando soltanto uno dei due genitori è infetto, e qualora sia infetto un bambino, i fratelli hanno un rischio doppio di contagio

#### Gli aspetti clinici

La sintomatologia di Abdi, ricorda quella dell'infezione che interessa il bambino più grande, anche se in modo più sfumato (dolori periombelicali, talora epigastrici, notturni); nell'anamnesi c'è un episodio di ematemesi, che è molto suggestivo

#### Gli aspetti endoscopici

Il quadro di Abdi è tipico: gastropatia cronica di aspetto nodulare (come si rileva nel 50% dei casi) o francamente follicolare (come da iperplasia linfatica)

### Come siamo arrivati alla diagnosi?

Utilizzando gli strumenti più semplici, ma più efficaci, che possiede un medico: l'anamnesi e il confronto con i dati della letteratura!