

## **ΒΡΑΧΕΙΑ ΟΜΙΛΙΑ**

**Τι νεότερο στην εκρίζωση του *H. Pylori* στα παιδιά;**

## Τι νεότερο στην εκκρίωση του *H. Pylori* στα παιδιά

Γιώργος Χουλιάρας, MSc, PhD

Επιστημονικός Συνεργάτης Ευρωκλινικής Παίδων

Πανεπιστημιακός Υπότροφος, 1η Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από *H. pylori* στα παιδιά έχει προσελκύσει έντονο, κλινικό και ερευνητικό, ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και γίνονται συνεχείς προσπάθειες για τη διαμόρφωση μιας κοινής στρατηγικής όσον αφορά τις ενδείξεις διερεύνησης, τους τρόπους διάγνωσης και την αντιμετώπισή της. Η λοίμωξη από *H. pylori* στους ενήλικες είναι αρκετά καλά μελετημένη με συγκεκριμένες συσχετίσεις με τη συνοδό συμπτωματολογία, τα ενδοσκοπικά ευρήματα, τις θεραπευτικές επιλογές και τη μακροχρόνια έκβαση. Στους παιδιατρικούς πληθυσμούς η εικόνα είναι διαφορετική και αρκετά σημεία παραμένουν ακόμη υπό διερεύνηση. Η περιγραφή και εντόπιση της συμπτωματολογίας, ιδιαίτερα σε παιδιά μικρής ηλικίας, είναι συχνά μη ακριβής και ασαφής, ενώ η απόδοση των διαγνωστικών μεθόδων ποικίλει ανάλογα με την ηλικία.<sup>1,2</sup> Επιπρόσθετα, η πιθανότητα εύρεσης πεπτικού έλκους σε παιδιά με *H. pylori* λοίμωξη είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με ενήλικες ασθενείς.<sup>3</sup> Τέλος, οι *H. pylori*-σχετιζόμενες κακοήθειες (κυρίως λεμφώματα) εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά στην ενήλικη ζωή, με ελάχιστες περιγραφές περιπτώσεων σε παιδιά.<sup>4</sup> Γίνεται αντιληπτό ότι οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό, τον Αύγουστο του 2011, δημοσιεύτηκαν κοινές κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή (ESPGHAN) και τη Βορειοαμερικανική (NASPGHAN) Παιδογαστρεντερολογική Εταιρεία για τη λοίμωξη από *H. pylori* στα παιδιά.<sup>5</sup>

### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

#### A. Ποιος πρέπει να ελεγχθεί

- i Παιδιά και έφηβοι με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα πρέπει να υποβάλλονται σε διερεύνηση του πεπτικού για τον προσδιορισμό της αιτίας των συμπτωμάτων και όχι μόνο για το ύπαρξη ή όχι του *H. pylori*
- ii Δεν συνιστάται διαγνωστικός έλεγχος για *H. pylori* σε παιδιά με χρόνια λειτουργικό κοιλιακό άλγος
- iii Σε παιδιά και εφήβους με πρώτου βαθμού συγγενείς με γαστρικό καρκίνο ο έλεγχος λοίμωξης από *H. pylori* είναι μια δυνητική επιλογή
- iv Παιδιά και έφηβοι με χρόνια, ανθεκτική στη σιδηροθεραπεία, σιδηροπενική αναιμία, δυνητικά μπορούν να υποβληθούν σε έλεγχο λοίμωξης από *H. pylori* αφού αποκλειστούν όλα τα υπόλοιπα αίτια
- v Δεν υπάρχουν στοιχεία τα οποία να υποστηρίζουν τη συσχέτιση του *H. pylori* με: μέση ωτίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, περιοδοντική νόσο, τροφική αλλεργία, σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου των βρεφών, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, κοντό ανάστημα

#### B. Ποιο test πρέπει να χρησιμοποιηθεί

- i Για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori* απαιτούνται: Θετική καλλιέργεια σε υλικό βιοψίας, ή θετική ιστολογική εξέταση + rapid urease test σε υλικό βιοψίας

- ii Εάν η καλλιέργεια είναι αρνητική και μια από τις άλλες δυο εξετάσεις (ιστολογική ή rapid urease test) είναι θετική, τότε γίνεται urea breath test (UBT) ή stool antigen tests και η διάγνωση τίθεται με θετικό UBT ή stool antigen και θετική ιστολογική εξέταση ή rapid urease test.
- iii Ορολογικός έλεγχος (αντισώματα για *H. pylori*) σε ορό, αίμα, σίελο ή ούρα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται
- iv Για όλα τα test: διακοπή PPI (proton pump inhibitors) για 2 εβδομάδες, διακοπή αντιβιοτικών για 4 εβδομάδες
- v Τα breath test & stool antigen test μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της εκρίζωσης του *H. pylori*, εφόσον χορηγηθεί θεραπεία

**Σχόλια:** Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές (Α και Β), ο διαγνωστικός έλεγχος σε παιδιά και εφήβους με συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό πρέπει να κατευθύνεται στην ανεύρεση της υποκείμενης αιτίας των συμπτωμάτων και όχι στο να επιβεβαιώσει τη λοίμωξη από *H. pylori*. Εφόσον στα πλαίσια αυτής της διερεύνησης κριθεί απαραίτητη η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, τότε ανάλογα με τη συμπτωματολογία και τα ενδοσκοπικά ευρήματα λαμβάνονται βιοψίες, καλλιέργεια ιστού και rapid urease test, καθώς για την διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori* απαιτείται τουλάχιστον ένα από αυτά τα τρία επεμβατικά test. Είναι σαφές ότι στα συμπτωματικά παιδιά δεν ενδείκνυται ο έλεγχος με μη επεμβατική μέθοδο (UBT ή stool antigen tests) ως screening για την ανίχνευση του *H. pylori*, καθώς ανεξαρτήτως αποτελέσματος δεν αποκλείεται, ούτε επιβεβαιώνεται η λοίμωξη και, κυρίως, δεν έχει διερευνηθεί το ανώτερο πεπτικό σύστημα για πιθανή παθολογία σχετιζόμενη, ή μη, με *H. pylori*. Η μόνη κατηγορία στην οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν screening μια μη επεμβατική μέθοδος (UBT ή stool antigen tests) είναι τα ασυμπτωματικά παιδιά και οι έφηβοι με πρώτου βαθμού συγγενείς με γαστρικό καρκίνο. Σε αυτή την ομάδα μπορεί να προηγηθεί μια μη επεμβατική μέθοδος (UBT ή stool antigen tests) και ανάλογα με τα αποτελέσματα να ακολουθήσει ενδοσκόπηση ή όχι.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό σημείο είναι το είδος των συμπτωμάτων τα οποία θεωρούνται ενδεικτικά πιθανής παθολογίας του πεπτικού σχετιζόμενης με *H. pylori* λοίμωξη. Καθώς η συχνότητα του πεπτικού έλκους στα παιδιά είναι πολύ μικρή και υπάρχει αδύναμη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του κοιλιακού πόνου και της πιθανότητας εύρεσης πεπτικού έλκους, γίνεται σαφές ότι είναι πραγματικά δύσκολη η επιλογή των παιδιών που πρέπει να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού για τον έλεγχο πεπτικού έλκους/γαστρίτιδας και συνοδά έλεγχο για λοίμωξη από *H. pylori*. Σε εφήβους, οι οποίοι μπορούν να δώσουν ακριβή περιγραφή του πόνου και επομένως να αναγνωριστούν οι πλέον ύποπτες περιπτώσεις πεπτικού έλκους/γαστρίτιδας, η επιλογή είναι σχετικά πιο ξεκάθαρη. Σε μικρότερα παιδιά όμως η επιλογή αυτή είναι εξαιρετικά δύσκολη και πρέπει να γίνεται έχοντας υπόψιν ότι στη μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών με χρόνιο κοιλιακό άλγος, ο πόνος είναι λειτουργικής φύσεως και ως εκ τούτου πρέπει να αποφεύγονται οι περιττές εξετάσεις και κυρίως η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και ο έλεγχος για *H. pylori*.

### C. Ποιος πρέπει να θεραπευτεί

- i Σε περίπτωση πεπτικού έλκους και ανεύρεσης *H. pylori* συνιστάται θεραπεία εκρίζωσης
- ii Σε περίπτωση ανεύρεσης *H. pylori* και γαστρίτιδας, η θεραπεία είναι μια επιλογή και μπορεί να προσφερθεί αλλά η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται καθώς δεν είναι αποδεδειγμένο ότι η εκρίζωση θα βελτιώσει τα συμπτώματα
- iii Σε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας και ανεύρεσης *H. pylori* η θεραπεία είναι μια επιλογή και μπορεί να προσφερθεί αλλά η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται

- iv Σε περίπτωση συγγενούς 1ου βαθμού με γαστρικό καρκίνο και ανεύρεσης *H. pylori* η θεραπεία είναι μια επιλογή και μπορεί να προσφερθεί
- v Στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, δεν συνιστάται η τακτική “test and treat” δηλαδή ο έλεγχος με μη επεμβατικό test (UBT ή stool antigen) και η θεραπεία χωρίς ενδοσκόπηση.

**Σχόλια:** Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές, η μόνη ξεκάθαρη κατηγορία ασθενών υποψηφίων για εκρίζωση του *H. pylori* είναι οι ασθενείς με πεπτικό έλκος. Στην πραγματικότητα οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μειοψηφία του συνόλου αυτών που ενδοσκοπούνται λόγω κάποιας συμπτωματολογίας και ανευρίσκεται *H. pylori*. Δυο άλλες, επίσης μικρές, ομάδες ασθενών οι οποίοι δεν είναι βέβαιο ότι θα ωφεληθούν από την εκρίζωση αλλά είναι σκόπιμο να προσφερθεί θεραπεία, είναι τα ασυμπτωματικά παιδιά και οι έφηβοι με πρώτου βαθμού συγγενείς με γαστρικό καρκίνο, καθώς και τα παιδιά και οι έφηβοι με χρόνια, ανθεκτική στη σιδηροθεραπεία, σιδηροπενική ανααιμία. Στην κλινική πράξη, η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών στα οποία ανευρίσκεται *H. pylori* είναι συμπτωματικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και διαπιστώθηκε ιστολογικά γαστρίτιδα, με ή χωρίς μακροσκοπικά ευρήματα συμβατά με γαστρίτιδα κατά την ενδοσκόπηση. Οι περιπτώσεις αυτές δεν είναι βέβαιο ότι θα ωφεληθούν από τη θεραπεία εκρίζωσης και η απόφαση για χορήγηση πρέπει να εξατομικεύεται. Εδώ ακριβώς αναδεικνύεται η σημασία της αυστηρής επιλογής ασθενών που οδηγούνται σε ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο αριθμός αυτών στα οποία ανευρίσκεται το *H. pylori* χωρίς να έχουν συμβατή κλινική και ενδοσκοπική εικόνα και επομένως να περιοριστεί ο αριθμός όσων ανήκουν στη δύσκολη για τον κλινικό ιατρό κατηγορία που περιγράψαμε.

#### **D. Ποια είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία**

- i Όσον αφορά τη θεραπεία εκρίζωσης, πρώτη επιλογή αποτελούν τα εξής σχήματα:
  - PPI + αμοξικιλίνη + μια ιμιδαζόλη (μετρονιδαζόλη) για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
  - PPI + αμοξικιλίνη + κλαριθρομυκίνη για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
  - Άλατα βισμούθιου + αμοξικιλίνη + ιμιδαζόλη (μετρονιδαζόλη) για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
  - “Sequential therapy”: PPI + αμοξικιλίνη για 5 ημέρες και εν συνεχεία: PPI + κλαριθρομυκίνη + ιμιδαζόλη (μετρονιδαζόλη) για 5 ακόμη ημέρες (συνολική διάρκεια 10 ημέρες)
- ii Σε περιπτώσεις που υπάρχει θετική καλλιέργεια και test ευαισθησίας η επιλογή του σχήματος πρέπει να γίνεται βάσει της ευαισθησίας του *H. pylori*. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή (>20%) αντοχή του *H. pylori* στην κλαριθρομυκίνη
- iii Συνιστάται ο έλεγχος της εκρίζωσης του *H. pylori* με μη επεμβατικό test (UBT ή stool antigen) 4 έως 8 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας

**Σχόλια:** Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι οι εξής:

- PPI: 1-2 mg/Kgr/ημέρα
- Αμοξικιλίνη: 50 mg/Kgr/ημέρα
- Κλαριθρομυκίνη: 20 mg/Kg/ημέρα
- Μετρονιδαζόλη: 20 mg/Kg/ημέρα
- Άλατα βισμούθιου: 8 mg/Kg/ημέρα

Στην Ελλάδα λόγω της γνωστής κατάχρησης της κλαριθρομυκίνης για τις λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι πιθανό να υπάρχει αυξημένη αντοχή του *H. pylori*. Επομένως είναι

σκόπιμο να ζητείται πάντοτε test ευαισθησίας μαζί με την καλλιέργεια ή να επιλέγεται σχήμα χωρίς κλαριθρομυκίνη ή sequential therapy, ιδίως στις περιπτώσεις στις οποίες από το ιστορικό του παιδιού προκύπτει πρόσφατη ή συχνή χρήση κλαριθρομυκίνης. Σε περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών ή σε περίπτωση αποτυχίας της πρώτης γραμμής θεραπείας εκρίζωσης η αντιμετώπιση εξατομικεύεται ανάλογα με τα αποτελέσματα του test ευαισθησίας.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1868-75.
2. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. Helicobacter pylori infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005;115(1):17-21.
3. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55(12):1711-6.
4. Moschovi M, Menegas D, Stefanaki K, Constantinidou CV, Tzortzatu-Stathopoulou F. Primary gastric Burkitt lymphoma in childhood: associated with Helicobacter pylori? *Med Pediatr Oncol* 2003;41(5):444-7.
5. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):230-43.