

ROLUL *HELICOBACTER PYLORI* ÎN GENEZA PLURIFACTORIALĂ A ULCERULUI PEPTIC LA COPIL

Dr. Smaranda Diaconescu, Prof. Dr. M. Burlea

Clinica a V-a Pediatrie-Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Boala ulceroasă a copilului și adolescentului constituie o preocupare constantă în gastroenterologia pediatrică atât prin prevalența și incidența încă importante, cât și prin implicarea unor mecanisme etiopatogenice diverse care determină nu numai aspectele clinice, ci și răspunsul la tratament și evoluția către eventuale complicații. Ulcerul peptic primar este o boală multifactorială în geneza careia *Helicobacter pylori* deține rolul principal; dezechilibrul dintre factorii de apărare și agresiune asupra mucoasei gastrice, intervenția unor factori genetici și psihogeni se alătură infecției bacteriene în producerea afecțiunii. Motilitatea bacteriei, aderența la epiteliul gastric precum și producerea de enzime și toxine (urează, toxina vacuolizantă vacA și proteina citotoxică asociată cagA), alături de inducerea unui răspuns imun local și sistemic și modificările secreției gastrice sunt principalele mecanisme de acțiune ale *H. pylori*. Ancheta familială minuțioasă poate evidenția existența unor antecedente de boală ulceroasă dar există ipoteze conform cărora poate exista o transmitere intrafamilială a *H. pylori*, fie prin contact direct, fie prin expunere la aceeași sursă de contaminare. Antigenul Lewis b ar putea fi un receptor pentru *H. pylori*. Stresul psihic poate modifica răspunsul imun la infecția bacteriană. Vaccinarea anti-*Helicobacter*, cu rezultate promițătoare ale studiilor preliminare, ar putea reprezenta modalitatea eficientă de a preveni infecția și bolile asociate acesteia.

Cuvinte cheie: Ulcer, *H. pylori*, cagA, vacA, vaccin

INTRODUCERE

Ulcerul peptic este, prin definiție, o leziune profundă care întrerupe *muscularis mucosae* a peretelui gastric sau duodenal. (1) În trecut, gastritele și ulcerul peptic erau considerate entități distincte, dar în ultimii ani s-a înțeles că aceste două afecțiuni sunt strâns legate între ele. Gastritele și ulcerul peptic sunt divizate în două mari categorii, anume primare și secundare, atât din punctul de vedere al etiologiei, cât și al modificărilor histopatologice, clinicii și evoluției. Majoritatea cazurilor de ulcer peptic primar apare în asociere cu gastrita cronică, difuză sau antrală. Semnificația acestei asocieri a căpătat o nouă interpretare după descoperirea, în 1983, a unei bacterii spiralate ce coloniza mucoasa gastrică. (1,2,3)

EPIDEMIOLOGIA BOLII PEPTICE PRIMARE

Incidența bolii peptice la copil este încă un subiect controversat; totuși, în marile centre de gastroenterologie a fost raportată o frecvență de 4,4/10.000 internări, (3,4) în creștere în momentul actual datorită practicării pe scară tot mai largă a endoscopiei digestive superioare (alte raportări se referă la 4-6 cazuri noi/an). (3) Pe plan mondial, prevalența infecției cu *H.pylori* este de 50-100% în țările în curs de dezvoltare, iar prevalența bolii peptice în aceste țări este în creștere. (1,3,4) Rata mortalității prin boala peptică este crescută la copiii mici cu ulcere de stress complicate cu hemoragii masive sau perforații, în contrast cu boala ulceroasă primară a copilului caracterizată prin mortalitate extrem de scăzută. Diferențele inter-rasiale sunt descrise mai clar în

Adresa de corespondență:

Dr. Smaranda Diaconescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași

cazul infecției cu *H. pylori*, a cărei prevalență în SUA este crescută la populațiile de culoare și cele hispanice. (1,3,4) Ulcerul primar are o incidență de 2-3 ori mai mare la copiii de sex masculin (1,3,4) iar raportul B/F pentru întreaga vârstă pediatrică este 1,5/1 (1,3,4). Boala ulceroasă primară este rară la copiii sub 10 ani; prevalența ei crește în adolescență. Ulcerul secundar poate fi găsit la toate vârstele, totuși are o prevalență mai mare la copiii sub 6 ani.

PATOGENIA ULCERULUI PRIMAR

Ulcerul peptic primar beneficiază de o etiologie plurifactorială, în componența acesteia intrând dezechilibrul între factorii de apărare/agresiune ai mucoasei, *Helicobacter pylori*, ereditatea și antecedentele familiale de ulcer, stresul psihologic; există și factori exogeni care influențează epidemiologia ulcerului.

Consecințele **conflictului dintre factorii agresivi și mecanismele de citoprotecție gastrică** sunt: scăderea diferenței de potențial a mucoasei, alterarea stratului de mucus, alterarea surfactantului, retrodifuziunea protonilor, deprimarea sintezei de prostaglandine, excesul de mediatori ai inflamației, inducerea unui stres oxidativ, tulburările circulatorii intramucoase precum și fenomene de necroză, reepitelizare și regenerare.

În 1983, Warren și Marshall descoperă o bacterie Gram negativă, spiralată, în fragmente de biopsie gastrică prelevate endoscopic (2). Denumit inițial *Campylobacter pyloridis* își capătă denumirea de ***Helicobacter pylori*** în 1989. Bacteria colonizează nu numai epiteliul gastric, dar și ariile de metaplazie gastrică duodenală, esofagul Barrett și mucoasa gastrică ectopică (diverticul Meckel) (5). *H. pylori* este implicat în producerea gastritei cronice, a ulcerului gastric (UG) și duodenal (UD), a cancerului gastric precum și a limfomului de tip MALT. (6,7)

H. pylori este prezent în mucoasa antrală la peste 90% dintre copiii cu UD (la adulți – 80%) (8) Eradicarea *H. pylori* din mucoasa gastrică duce la vindecarea pe termen lung a UD la adulți și copii. UG este extrem de rar la copil; când apare, este în general secundar. Totuși, posibilitatea asocierii între UG și prezența *H. pylori* în mucoasa gastrică la copil este încă în studiu; diferite studii raportează asocierea bacteriei cu UG ca fiind cuprinsă între 11-75% (8).

H. pylori a fost clasificat ca și carcinogen de grup 1 de către OMS. Riscul de a dezvolta cancer gastric este de 2,3-8,7 (x) mai mare la adulții

infecțați (6-9). A fost semnalată și implicarea bacteriei în limfomul gastric de tip MALT (7). Există studii care susțin asocierea între prezența infecției cu *H. pylori* și dezvoltarea limfoamelor gastrice non-Hodgkin; de asemenea, studii extinse arată că 66% dintre limfoamele gastrice la adult ar putea fi atribuite infecției cu *H. pylori*. (6) Au fost raportate cazuri de limfoame gastrice la copil și există cel puțin un caz la care a fost prezentă concomitent infecția cu *H. pylori*.(9)

Există observații care susțin afirmația că speciile *Helicobacter* ar putea aparține florei indigene gastrice din cele mai vechi timpuri și că ar fi fost prezent chiar și la primat. Astfel, s-au găsit antigene *H. pylori* în materiile fecale prelevate de la mumii din America de Sud datând de cca. 1700 de ani (10); în același timp s-a raportat existența infecției cu *H. pylori* și *H. heilmannii* la populații care trăiesc în deplină izolare față de civilizația modernă. (11)

Au existat dispute în ceea ce privește încadrarea bacteriei ca și patogen sau comensal; o posibilitate ar fi ca *H. pylori* să posede ambele caracteristici. (12)

Câteva ipoteze au fost formulate pornind de la observația că a existat o creștere a incidenței bolii peptice în secolul al XIX-lea și începutul secolului XX; astfel, achiziționarea unor tulpini de *H. pylori* aparținând unor alte zone geografice (ex.: tulpini izolate în India asemănătoare celor izolate în Anglia), dobândirea unor tulpini *H. pylori* de la persoane din anturaj și nu din familie ca rezultat al dezvoltării economice și urbanizării, colonizarea aceluiași individ cu mai multe tulpini, selecționarea unor tulpini mai virulente ca efect al creșterii sanitației și diminuării numărului de membri dintr-o familie, ar putea explica modificările survenite în incidența bolii peptice.

Infecția cu *H. pylori* este dobândită în copilărie, în general sub vârsta de 5 ani (13,14) iar în absența tratamentului infecția durează toată viața. Adulții se infectează rar cu *H. pylori*, la o rată a seroconversiei cuprinsă între 0,33-0,5%/persoană/an. (4)

Factorul major de risc pentru infecție este reprezentat de condițiile socio-economice precare. În țările în curs de dezvoltare prevalența infecției este >80% la copiii sub 10 ani; alți autori raportează o prevalență de 50-100%. (13-15) Ca factori adiționali de risc pentru infecție se citează dormitul în paturi comune și existența unor familii numeroase (14). Prevalența infecției crește cu vârsta, de la 10% la vârsta de 10 ani, la 60% la 60 de ani în țările dezvoltate. Studii încrucișate în țări dezvoltate și în curs de dezvoltare indică faptul că pacienții de vârstă

mică sunt cei mai susceptibili; ei ar putea prezenta de asemenea eradicare spontană a infecției urmată de o nouă reinfecție (16), acest fapt fiind demonstrat de testări repetate prin UBT la copiii sub 2 ani.

Modalitatea de transmitere a *H. pylori* nu este pe deplin elucidată. Rezervorul cunoscut este stomacul uman. Posibilitățile de transmitere sunt fecal-oral, oral-oral sau gastric-oral. Transmiterea prin apă a fost studiată în țările în curs de dezvoltare (17,18). Dovada transmiterii prin vectori este bazată pe faptul că muștele de laborator pot purta *H. pylori* pe corp și în intestin. Studii recente la copil vorbesc despre o rată de reinfecție ce variază între 2-2,4% (16) la copiii peste 5 ani.

Factorii de virulență bacteriană sunt: motilitatea, aderența la mucoasa gastrică, producerea de enzime și toxine.

Flagelii conferă motilitate bacteriei, permițându-i deplasarea în stratul de mucus. Există cel puțin 40 de proteine în genomul bacteriei care sunt implicate în reglarea secreției și asamblarea arhitecturii flagelilor (flaA, flaB, sigma 28, sigma 54 etc.) (19)

H. pylori folosește cel puțin cinci adevărate diferite pentru a se lega de celulele epiteliului gastric (19). Una dintre ele, HpaA (HPO797) fusese anterior identificată ca lipoproteina învelișului flagelar și membranei externe (19); în afară de aceasta s-au mai identificat alte 19 lipoproteine.

Virulența tulpinilor de *H. pylori* a fost comparată în funcție de capacitatea lor de a produce proteină citotoxică asociată (cagA) și toxina vacuolizantă (vacA). (20-23)

Antigenul cagA este conținut în așa numita insulă de patogenicitate cag (cag – PAI), alcătuită din 29 de gene. Majoritatea genelor cag sunt implicate în asamblarea aparatului secretor dar 5 dintre ele, HPO524 (virD4), HPO525 (virB11), HPO527 (virB10), HPO528 (virB9) și HPO544 (virB4/cagE) sunt principalii constituenți ai acestui aparat; toate aceste gene cu excepția HPO524 sunt asociate cu producerea de IL8. După fosforilarea tirozinei are loc legarea SHP₂, o fosfatază încadrată în grupul oncoproteinelor, implicată în creșterea și motilitatea celulară; astfel, alterările SHP₂ de către cagA sunt un mecanism important al carcinogenezei. (20-23) Există 2 tipuri de cagA și anume cagA Est-Asiatică și cagA Vestică. Aceste două tipuri posedă situsuri de legare ale SHP₂ denumite EPIYA-D și respectiv EPIYA-C. (22,23)

Gradul de inflamație, de activitate a gastritei și de atrofie sunt semnificativ mai mari la pacienții infectați cu tulpina Est-Asiatică cagA pozitivă comparativ cu cei infectați cu tulpina Vestică cagA

pozitivă sau cu tulpini cagA negative. Mai mult, prevalența infecției cu tulpina Est-Asiatică cagA pozitivă se asociază cu rata mortalității prin cancer gastric în Asia.

Printre tulpinile pozitive pentru cagA Vestică, numărul de situsuri EPIYA-C se corelează direct cu nivelul fosforilării tirozinei, activitatea de legare a SPH₂ și transformările morfologice consecutive. (22,23)

Toxina vacuolizantă, vacA, un polipeptid cu greutatea de 95kDa, prezintă variații alelice ale secvenței semnal (alelele s_{1a}, s_{1b}, s_{1c} și s₂) și/sau ale regiunii mijlocii (alelele m₁ și m₂). Diferențele combinații dintre regiunile m și s determină activitatea citotoxică a proteinei.

În afară de producerea de vacuole în citoplasma celulei-gazdă, toxina vacA mai are și alte funcții: inhibarea prezentării antigenelor de către MHC de clasa II, inducerea apoptozei în celulele epiteliale, modificarea prezentării antigenelor de către limfocitul B, inhibarea activării și proliferării limfocitelor T și modularea răspunsului la citokine mediat de celulele T.

Se mai citează și stimularea exprimării factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) în celulele epiteliului gastric de către tulpinile vacA pozitive. (24)

Recent a fost descrisă așa numita „zonă de plasticitate“ care include și un nou tip de aparat secretor de tip IV (descoperit de Kersulyte și col.) (25), precum și un nou marker de patogenicitate, JHP947 (26); gene virulente recent identificate sunt și iceA₁, iceA₂ și babA₂. Hardin, în 2002, descrie adenosintrifosfataza P, cu rol în prevenirea alcalinizării excesive de către urează a micromediului din jurul bacteriei. (27)

Cel mai important factor de virulență este ureaza, esențială pentru colonizarea stomacului (experimente pe animale au arătat că mutații urează-negative nu pot coloniza mucoasa stomacului). Ureaza protejează bacteria împotriva acidității gastrice, iar amoniacul generat de urează este necesar pentru sinteza proteinelor bacteriene, dar are efect toxic pentru celulele epiteliului gastric, care vor suferi un proces de vacuolizare.

Consecutiv infecției cu *H. pylori*, gazda dezvoltă RI local și sistemic.

Determinarea IgA anti*H. pylori* la copil nu reprezintă un indicator fidel al colonizării gastrice (Czinn și colaboratorii: doar 45% dintre copiii infectați au IgA specifice crescute) (28). De asemenea, IgM anti*H. pylori* nu prezintă creșteri semnificative la copiii cu gastrită cu *H. pylori*. Răspunsul în anticorpi de tip IgG se instalează într-o perioadă de aproximativ 60 de zile. Acești anticorpi

sunt specifici pentru antigenele bacteriene cu greutate moleculară mică (15-30KDA). Nivelurile serice diferă în funcție de vârstă, fiind semnificativ mai scăzute la copiii mici față de copiii mari și adulți. (28) Titrul anticorpilor serici poate să nu atingă nivelul maxim la copiii sub 7 ani. De aceea testele serologice utilizate în pediatrie trebuie standardizate, folosindu-se ser de la copii; dacă se folosește ser de la adulți mai puțin de 50% dintre cazuri vor fi diagnosticate deoarece valoarea prag este mult mai ridicată la adulți. (28) În orice caz, testele serologice disponibile nu au sensibilitate și specificitate la copiii sub 12 ani; chiar testele de generația a 2-a diagnostichează corect doar 80% dintre copiii sub 10 ani. (28)

Infecția acută cu *H. pylori* este asociată cu o hipoclorhidrie tranzitorie ce poate persista câteva luni (studii pe animale și voluntari) (29). Această hipoclorhidrie ar putea facilita transmiterea infecției. Localizarea antrală cu producerea gastritei cronice antrale determină inhibarea celulelor S și ca urmare o „dezinhibare” a secreției de gastrină ce va duce la hipersecreție acidă.

EREDITATEA

Ulcerul duodenal primar se asociază cu grupul sanguin 0I, fapt atestat de diferite studii, dar explicațiile rămân incerte; antigenul Lewis b, localizat pe suprafața epitelului gastric, face parte dintre antigenele determinante ale grupei 0, iar prezența sa mutiplică cu 2 riscul de ulcer; în același timp ar putea fi un receptor pentru *H. pylori*. (30)

Ulcerul peptic se mai asociază de asemenea, cu o incidență mai crescută a antigenelor tisulare HLA (ulcerul duodenal cu B₁₈B₄₀, B₃₅B₄₀, A₁₀B₅, A₁₀B₄₀ iar cel gastric cu A₃B₇, A₃B₄₀, B₁₄B₁₅) și cu status-ul AB0 nesecretor.

Părinții, frații și copiii unui bolnav ulceros vor avea mai multe șanse de a dezvolta boala peptică; de asemenea s-au descris cazuri la gemeni mono-zigoți mai frecvent decât la dizigoți. În același timp, au fost identificate anomalii ale fiziologiei gastrice cu agregare familială ca alterarea evacuării stomacului și creșterea eliberării postprandiale a gastrinei. (1,3,4)

ANTECEDENTELE FAMILIALE

În ulcerul duodenal al copilului există antecedente familiale în 23-62% dintre cazuri. (3,31)

Existența unui ulcer la rudele de gradul I este mai frecventă în UD decât în UG și la copiii peste 7 ani. (31)

Această agregare familială este evidentă și într-o anchetă efectuată de Robb și colaboratorii, unde este prezentă la 55% dintre copiii cu UD, cu o incidență mai crescută la tații acestora ($p < 0,001$) decât la mame; de notat că în același studiu nu există diferențe semnificative în rândul bunicilor.

În orice caz, simpla existență a unor antecedente familiale nu constituie un factor predictiv pentru maladia ulceroasă, deoarece același studiu menționat anterior (Robb și colaboratorii) indică un procent de 9,7% dintre tații copiilor non-ulceroși ca având boala ulceroasă.

Antecedente familiale au fost raportate și în cazul copiilor cu ulcere asociate cu *H. pylori*, ceea ce pledează pentru o transmitere intrafamilială a bacteriei, fie prin contact direct, fie prin expunere la aceeași sursă de contaminare. (3)

Există o predispoziție particulară de a dezvolta boala peptică a copiilor magrebieni și a celor originari din țările mediteraneene, unde există însă incidență crescută a infecției cu *H. pylori* favorizată de nivelul socio-economic scăzut și posibil de o receptivitate etnică crescută la infecția bacteriană.

FACTORII PSIHOGENI

Factorii psihogeni sunt deseori dificil de cuantificat, dar portretul psihologic al unui copil ulceros ar include: perfecționism, anxietate, personalitate introvertită, relații minime familiale și sociale. Au mai fost citate stresul școlar important, precum și dispariția unuia dintre părinți într-un interval de 12 luni anterior apariției ulcerului. (32) Stresul psihic ar putea fi implicat și în alterarea răspunsului imun la *H. pylori*.

CONCLUZII

Mecanismele etiopatogenice implicate în producerea ulcerului peptic primar al copilului sunt multiple și complexe; rolul de pivot central pe care îl detine *H. pylori* impune un diagnostic cât mai precis și precoce al infecției. Vaccinarea antibacteriană, în studiu în marile centre de gastroenterologie, este o perspectivă promițătoare, mai ales în ceea ce privește un nou vaccin intramuscular ce include cagA, vacA și proteina activatoare a neutrofilelor (NAP). Identificarea grupelor de risc major cărora li s-ar putea adresa acest vaccin și utilizarea sa pe scară largă, mai ales în țările în curs de dezvoltare ar putea contribui pe viitor la scăderea incidenței bolii peptice și a cancerului gastric pe plan mondial.

Peptic ulcer in children, a multiple factor disease – role of helicobacter pylori

Smaranda Diaconescu, Marin Burlea

*5th Pediatrics Clinic-Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy
“Gr. T. Popa” Iasi*

ABSTRACT

Peptic ulcer disease in childhood is a constant concern of pediatric gastroenterology, not only by its prevalence and incidence that are still important but as well by the involvement of different pathways that determine the clinical course, the response to treatment and the possible evolution to complications. Peptic ulcers is a multiple factor disease in whose genesis *Helicobacter pylori* plays the main role; the imbalance between aggression and defense of gastric mucosa, genetic, environmental and psychological factors are also involved. Motility of the bacteria, the adherence to gastric epithelium, the production of enzymes and toxins (urease, vacuolating cytotoxin vacA and cytotoxic associated protein cagA), with induction of local and systemic immune response and changes in gastric secretion are the main mechanisms of bacterial action. Familial history may be positive for ulcer but there are hypothesis about *H. pylori* familial transmission either through direct contact or by exposure to the same source. The Lewis b antigen could be a receptor for *H. pylori*. Mental stress may alter immune response to bacterial infection. Vaccines against *H. pylori* and the promising results of preliminary studies suggest that the only real effective way of dealing with the bacteria is prevention by way of immunization. The search for an effective immunization route is ongoing.

Key words: ulcer, *H. pylori*, cagA, vacA, vaccine

Peptic ulcer is, by definition, a deep lesion that interrupts the *muscularis mucosae* of the gastric or duodenal wall. (1) In the past, gastritis and peptic ulcer were considered distinct entities, but in the last 15 years it was understood that these two diseases are tightly connected. Gastritis and peptic ulcer are divided into two main categories, primary and secondary, both from an etiology viewpoint, histopathological changes, clinical behavior and evolution. Most cases of primary peptic ulcer appear in association with chronic, diffuse or antral gastritis. The significance of this association has acquired a new interpretation after the discovery, in 1983, of a spiraled bacteria that colonized the gastric mucosa. (1,2,3)

EPIDEMIOLOGICAL DATA

The incidence of peptic disease in children is yet controversial; however, great gastroenterology centers report a frequency of 4.4/10,000 admissions, (3,4) now increasing because of the widespread practice of upper digestive endoscopy (other reports mention 4-6 new cases/year). (3)

Worldwide, the prevalence of the bacterial infection is 50-100% in under development countries and the prevalence of peptic disease in these countries is increasing. (1,3,4) The mortality rate in peptic disease is higher in small children

with stress ulcers complicated with massive hemorrhages or perforations, in contrast with primary ulcer disease, characterized by an extremely low mortality. Interracial differences are described more clearly in *H. pylori* infection whose prevalence in the US is higher in Black and Hispanic populations. (1,3,4) Primary ulcer incidence is 2-3 times higher in boys (1,3,4) and the M/F ratio for the entire pediatric age is 1.5/1 (1,3,4). The primary ulcerous disease is rare in children under 10 years of age; its prevalence increases in adolescence. Secondary ulcer can be found at all ages, however, it has a higher prevalence in children under 6 years old.

PATHOGENESIS OF PEPTIC DISEASE

Primary peptic ulcer has a multiple factor etiology, made up of an unbalance between the defense/aggression factors of the mucosa, *Helicobacter pylori*, heredity, familial ulcer history and psychological stress; there are also exogenous factors that influence the epidemiology of the disease.

The *conflict between aggressive factors and gastric cytoprotection* leads to the following consequences: a decrease of the difference of potential of the mucosa, an alteration of the mucus layer, an alteration of the surfactant, a backscattering of the protons, a decrease in prostaglandin synthesis, an

excess of inflammation mediators, the appearance of oxidative stress, intramucosal circulatory disorders, as well as necrosis phenomena, reepithelialization, and regeneration.

In 1983, Warren and Marshall discovered a negative spiraled Gram bacteria in fragments of gastric biopsy collected endoscopically. (2) Initially called *Campylobacter pyloridis*, it was named ***Helicobacter pylori*** in 1989. This bacteria colonizes not only the gastric epithelium, but also the duodenal areas of gastric metaplasia, the Barrett esophagus and the ectopic gastric mucosa (the Meckel diverticulum). (5) *H.pylori* is involved in chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric cancer, as well as in MALT lymphoma. (6,7) *H. pylori* presence in the antral mucosa of children with duodenal ulcer (DU) is over 90% (in adults – 80%). (8) The eradication of *H. pylori* from the gastric mucosa determines long-term healing of duodenal ulcer (DU) in adults and children. Gastric ulcer (GU) is extremely rare in children and it is generally secondary. However, the possibility to associate GU with the presence of *H. pylori* in the gastric mucosa in children is still in study; various studies report an association of the bacteria with GU of 11-75%. (8) WHO has classified *H. pylori* as a group 1 carcinogen. The risk to develop gastric cancer is 2.3-8.7 (x) higher in infected adults (6-9). The involvement of this bacterium in the MALT gastric lymphoma has also been reported. (7) There are studies that support the connection between *H. pylori* and non-Hodgkin gastric lymphomas; also, extensive studies show that 66% of the gastric lymphomas in adults could be attributed to the bacterial infection. (6) Gastric lymphoma cases have also been reported in children and there is at least one case with a simultaneous infection with *H.pylori*. (9)

Epidemiology of *H.pylori* infection

Some observations support the idea that *Helicobacter* species may belong to the gastric indigenous flora from ancient times and that they were even present in primates. (10) To support this opinion, *H.pylori* antigens have been found in feces collected from mummies in South America, dating approximately 1700 years ago; at the same time, the infection with *H.pylori* and *H.heilmanii* has also been reported in populations completely isolated from modern civilization. (11) There have been disputes concerning the classification of the bacteria as a pathogen or as a commensal; a

possibility may be that *H.pylori* have both these characteristics. (12)

Several hypotheses have been formulated starting from the fact that there has been an increase of peptic disease incidence in the 19th century and at the beginning of the 20th century; therefore, the discovery of *H.pylori* strain belonging to different geographical areas (e.g. strains isolated in India similar to those isolated in England), the acquisition of *H. pylori* strains from the friends circle and not from the family members, as a result of economic development and urbanization, the colonization of the same individual with several strains, the selection of more virulent strains as a result of better sanitation and decreasing family members' number could all explain the changes occurred in the incidence of the peptic disease.

The infection with *H. pylori* is acquired during infancy, usually before the age of 5 (13,14); in the lack of treatment the infection lasts for a lifetime. Adults rarely become infected with *H. pylori*, at a seroconversion rate between 0.33-0.5%/person/year. (4)

The main risk factor consists in precarious social and economic conditions. In countries under development, the prevalence of the infection is >80% in children under 10 years old; other authors report a prevalence of 50-100%. (13-15) The additional risk factors quoted for the infection are sleeping in common beds and the existence of large families. (14) The prevalence increases with age, from 10% at the age of 10 to 60% at the age of 60 in developed countries. Crossover trials in developed countries and in countries under development indicate that young patients are the most susceptible; they could also present a spontaneous eradication of the infection, followed by reinfection (16); this fact has been proven through repeated UBT tests in children under 2 years old. The transmission route of *H.pylori* has not been completely discovered. The known recipient is the human stomach. The possibilities of transmission are fecal-oral, oral-oral, or gastric-oral. Transmission through water has been studied in countries under development. (17,18) The proof of transmission through vectors is also based on the fact that laboratory flies can carry *H. pylori* on their bodies and in their intestines. Recent studies on children show a reinfection rate that varies between 2-2.4% (16) in children over 5 years old.

The bacterial virulence factors are the following: motility, adherence to the gastric mucosa, and the production of enzymes and toxins.

Flagella give motility to *H. pylori*, allowing it to move through the mucus layer. There are at least 40 proteins in the genome of the bacteria involved in regulating the secretion and in forming the architecture of flagella (flaA, flaB, sigma 28, sigma 54, etc.) (19)

H. pylori uses at least five different adhesins to bind the gastric epithelium cells. (19). One of these, HpaA (HPO797), has been previously identified as the lipoprotein of the flagellar coating and external membrane (19); besides this, other 19 lipoproteins have been identified.

The virulence of *H. pylori* strains has been compared according to their ability to produce associated cytotoxic protein (cagA) and the vacuolating toxin (vacA). (20-23)

The cagA antigen is contained in the so-called cag Pathogenicity island (cag - PAI), composed of 29 genes. Most cag genes are involved in the secretory system but 5 of them, HPO524 (virD4), HPO525 (virB11), HPO527 (virB10), HPO528 (virB9) and HPO544 (virB4/cagE) are the main constituents of this system; all these genes, except HPO524, are associated with IL8 production.

After the phosphorylation of tyrosine, the binding of SHP2, a phosphatase classified in the group of oncoproteins involved in cell development and motility occurs; therefore, the alterations of SHP2 by cagA are an important mechanism of carcinogenesis. (20-23) There are 2 types of cagA: the East-Asian cagA and the Western cagA. These two types have SHP2 binding sites called EPIYA-D and respectively EPIYA-C. (22,23) The degree of inflammation, gastritis activity and atrophy are significantly higher in patients infected with the positive East-Asian cagA strain compared to those infected with the positive Western cagA or with negative strains of cagA. Moreover, the prevalence of the infection with the positive East-Asian cagA strain is associated with the mortality rate through gastric cancer in Asia. In case of positive strains for the Western cagA, the number of EPIYA-C sites is directly correlated to tyrosine phosphorylation level, to SHP2 binding level, and to consecutive morphological transformations. (22,23) The vacuolating toxin, vacA, a polypeptide with a weight of 95kDa, displays allelic variations of its signal sequence (the s1a, s1b, s1c and s2 alleles) and/or of the middle region (the m1 and m2 alleles). The various combinations between the m and s regions determine the cytotoxic activity of the protein. Besides producing vacuoles in the cytoplasm of the host cell, the vacA toxin has other functions: inhibiting the presentation of antigens by MHC-II,

inducing the apoptosis in epithelial cells, modifying the production of antigens by lymphocyte B, inhibiting the activation and proliferation of lymphocytes T, and modulating the answer to cytokines mediated by T cells. The stimulation of the vascular endothelium growth factor (VEGF) in the gastric epithelium cells by positive vacA strains is also quoted. (24) Recently, the so-called “plasticity zone” has been described, which also includes a new type IV secretion system (discovered by Kersulyte et al) (25), as well as a new pathogenicity marker, JHP947 (26); recently identified virulent genes are iceA1, iceA2 and babA2. In 2002, Hardin described the adenosin triphosphatase P, which plays a role in preventing the excessive alkalization by the urease of the micro-environment around the bacterium. (27)

The most important virulence factor is urease, which is essential for the colonization of the stomach (tests on animals have shown that negative urease mutants cannot colonize the stomach mucosa). Urease protects the bacterium against gastric acidity, and the ammonia generated by urease is necessary for the synthesis of bacterial proteins, but has a toxic effect for the other cells of the gastric epithelium that will suffer a process of vacuolization.

Following *H. pylori* infection, the host develops local and systemic immune response.

The presence of anti-*H. pylori* IgA in children is not a faithful indicator of gastric colonization (Czinn and colleagues: only 45% of the infected children have specific increased IgA). (28) Also, anti-*H. pylori* IgM does not show significant increase in children with *H. pylori* associated gastritis. The response in IgG antibodies is installed within a period of approximately 60 days. These antibodies are specific to bacterial antigens with a small molecular weight (15-30KDA). Serum levels vary by age, being significantly lower in small children than in older ones and adults. (28) Serum antibodies may not reach the maximum level in children under 7 years of age.

Therefore, serologic tests used in pediatrics have to be standardized, using children's serum; if adult serum is used, less of 50% of the cases will be diagnosed, because the threshold value is much higher in adults. (28) Anyway, the serologic tests available are not sensitive and specific for children under 12; even second-generation tests diagnose correctly only 80% of children under 10. (28)

The acute infection with *H. pylori* is associated with a transitory hypochlorhydria that may persist for several months (tests on animals and volunteers).

(29). This hypochlorhydria may facilitate the transmission of the infection.

Heredity

Primary duodenal ulcer is associated with the O1 blood type, a fact supported by various studies, but explanations remain uncertain; the Lewis b antigen, located on the surface of the gastric epithelium, is one of the determinant antigens of group O, and its presence multiplies by 2 the risk of ulcer; at the same time it could be a receptor for *H.pylori*. (30) Peptic ulcer is also associated with a higher incidence of tissue-specific HLA antigens (duodenal ulcer with B18B40, B35B40, A10B5, A10B40 and gastric ulcer with A3B7, A3B40, B14B15) and with AB0 non-secreting status. The parents, siblings, and children of a patient with ulcer will have higher chances to develop peptic disease; also, more cases of the disease in monozygotic twins have been described than in dizygotic twins. At the same time, there have been identified anomalies of the gastric physiology with familial aggregation as alteration of the evacuation of the stomach and an increase of gastrin postprandial emission. (1,3,4)

Familial antecedents

Duodenal ulcer in children has familial antecedents in 23-62% of the cases. (3,31) The existence of an ulcer in first-degree relatives is more frequent for DU than for GU and in children over 7 years of age. (31) This familial aggregation is also suggested in an investigation performed by Robb et al where it is present in 55% of the children with DU, with a higher incidence in their fathers ($p < 0.001$) than in their mothers; it should be noted that in the same study there are no significant differences related to the grandparents. In any case, the mere existence of family history does not represent a predictive factor for the ulcerous disease, since the same study mentioned earlier (Robb et al) indicates a percentage of 9.7% of the fathers of non-ulcerous children as having the ulcerous disease. Familial antecedents

have also been reported in the case of children with *H.pylori* associated ulcers, which pleads for a familial transmission of *H.pylori*, either by direct contact, either by the exposure to the same source of contamination. (3) There is a particular predisposition to develop the peptic disease in Maghrebian children and in children from Mediterranean countries, where the higher incidence of the infection with *H. pylori* is favored by the lower socio-economic status and possibly by an increased ethnic receptivity to the bacterial infection.

Psychogenic factors

Psychogenic factors are often difficult to quantify, but the psychological description of an ulcerous child could include: anxiety, an introvert personality, and minimal familial and social relationships. Other mentioned factors have been important school stress as well as the disappearance of one of the parents within a 12-month interval before the onset of the ulcer. (32) Psychological stress could be also involved in the alteration of the immune response to *H.pylori*.

CONCLUSIONS

The pathways involved in producing child's primary peptic ulcers are multiple and complex; the central role of *H. pylori* requires an early and precise diagnosis of the bacterial infection. Ongoing studies in major gastroenterology centers suggest that immunization is a promise, especially in terms of a new intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine comprising recombinant *H. pylori* vacuolating cytotoxin A (cow), cytotoxin-Associated antigen (CagA) and neutrophil-activating protein (NAP). Identification of major risk groups to whom this vaccine could address and its widespread use, especially in developing countries could help to reduce the future incidence of peptic ulcer and gastric cancer worldwide.

REFERENCES

1. Rowland M, Bourke B, Drumm B – Gastritis and peptic ulcer disease in Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ et al. in *Pediatric Gastrointestinal disease*, IVth edition, 2004
2. Warren JR and others: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, *Lancet* i: 1273-1275,
3. Navarro J., Schmitz J – Gastroentérologie Pédiatrique, 2^e édition, Médecine-Sciences Flammarion, 3-4, 6-7, 116-126, 167-181, 612-621
4. Meta Carol, B Ukli – Peptic ulcer disease, eMedicine Jun.2004
5. de Gothi GA and others: Campylobacter-like organisms and heterotrophic gastric mucosa in Meckel's diverticula, *J Clin Pathol* 42: 132-134, 1989
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human – Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 61: 1-241, 1994

7. **Montalban C. and others** – Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication, *Lancet* 345: 798-799, 1995
8. **Goggin N and others** – Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history ulcer disease, *Arch Dis Child* 79: 502-505, 1998
9. **Wotherspoon AC and others** – Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child, *Gastroenterology* 109: 973-977, 1995
10. **Correa P, Willis D, Allison MJ, et al** – *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies. *Gastroenterology* 1998; 114 (suppl 4): A956
11. **Sathar MA, Simjee AE, Wittenberg DF, et al** – Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Natal/KwaZulu, South Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 37-41
12. **Blaser MJ** – *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998; 43: 721-727
13. **Mitchell HM and others** – Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition, *J Infect Dis* 166:149-153, 1992
14. **McCallion WA and others** – *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 39:18-21, 1996
15. **Klein PD and others** – The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age, *Am J Gastroenterol* 89:2196-2200, 1994
16. **Rowland M and others** – Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 117:336-341, 1999
17. **Hopkins RJ and others** – Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission, *J Infect Dis* 168:222-226, 1993
18. **Hulten K and others** – *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru, *Gastroenterology* 110:1031-1035, 1996
19. **Jones AC, Foynes S, Cockayne A & Penn CW** – Gene cloning of a flagellar sheath protein of *Helicobacter pylori* shows its identity with the putative adhesin, HpaA. *Gut* 39 (suppl. 2), A62, 1996
20. **Fischer W, Puls J, Buhrdorf R, Gebert B, Odenbreit S, Haas R** – Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol* 2001, 42:1337-1348
21. **Niyaz Ahmed, Leonardo A Sechi** – *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: New threats of the old friend, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2005, 4:1 doi:10.1186/1476-0711-4-1
22. **Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M** – Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:14428-14433
23. **Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Muramatsu A, Suto H, Ito Y, Dojo M, Yamazaki Y, Kuriyama M, Keida Y, Higashi H, Hatakeyama M** – Association between diversity in the Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase binding site of *Helicobacter pylori* CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 2004, 189:820-827
24. **Caputo R, Tuccillo C, Manzo BA et al** – *Helicobacter pylori* VacA toxin up-regulates vascular endothelial growth factor - Expression in MKN 28 Gastric cells through an epidermal growth factor receptor-, Cyclooxygenase-2-dependent mechanism, *eMedicine*, Jul. 2004
25. **Kersulyte D, Velapattino B, Mukhopadhyay AK, Cahuayme L, Bussalleu V-/ A, Combe J, Gilman RH, Berg DE** – Cluster of type IV secretion genes in *Helicobacter pylori*'s plasticity zone. *J Bacteriol* 2003, 185:3764-3772
26. **Santos A, Queiroz DM, Menard A, Marais A, Rocha GA, Oliveira CA, Nogueira AM, Uzeda M, Megraud F** – New pathogenicity marker found in the plasticity region of the *Helicobacter pylori* genome. *J Clin Microbiol* 2003, 41:1651 -1655
27. **Hardin FJ, Wright RA** – *Helicobacter pylori*: Review and Update. *Hospital Physician*, 2002;38:23-31
28. **Czinn SJ** – Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28:132-134, 1999
29. **Sobala SF and others** – Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric, mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations, *Gut* 32:1415-1418, 1991
30. **Boren T, Falk P, Roth KA et al** – Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium by blood group antigens. *Science*, 1993, 262: 1892-1895
31. **Brenner H, Rothenbacher D, Bode Günter** – Parental history of gastric or duodenal ulcer and prevalence of *H.pylori* infection in preschool children population based study. *BMJ* 1998; 316: 665-665