

**Helicobacter Pylori sýkingar í
börnum –
fátt er svo með öllu illt**

Úlfur Agnarsson

Helicobacter Pylori

- Robin Warren og James Marshall
- Nóbelsverðlaun 2005 f. uppgötvun á HP 1984 og sönnun með kenningu Koch's á pathgenesu á gastritis og svo peptískum sárasjúkdómi

IT'S NOW JULY 1984. MARSHALL IS FED TO THE TEETH WITH ANIMAL EXPERIMENTS. HE HAS NO MORE TIME TO WASTE.



WITH A WILD GLINT IN HIS EYE, MARSHALL DOWNS THE SWARMING BREW—A COCKTAIL BRIMMING WITH A BILLION BACTERIA!



After failed attempts to infect piglets in 1984, Marshall, after having a baseline endoscopy done, drank a Petri dish containing cultured *H. pylori*, expecting to develop, perhaps years later, an ulcer. He was surprised when, only three days later, he developed vague nausea and halitosis (due to the achlorhydria there was no acid to kill bacteria in the stomach, and their waste products manifested as bad breath), noticed only by his mother. On days 5–8, he developed achlorhydric (no acid) vomiting. On day eight, he had a repeat endoscopy and biopsy which showed massive inflammation (gastritis), and *H. pylori* was cultured. On the fourteenth day after ingestion, a third endoscopy was done, and Marshall began to take antibiotics. This story is related by Barry Marshall himself in his Nobel acceptance lecture 8 December 2005, available for viewing on the Nobel website.^[12] Interestingly, Marshall did not develop antibodies to *H. pylori*, suggesting that innate immunity can sometimes eradicate acute *H. pylori* infection



gettyimages
Science Picture Co

175132764

H.P. almennt

- gram neikv. bakteria sem coloniserar maga
- finnst í 50 % manna
- non invasíf örvera
- Th 1 ónæmissvörun – krónískt lymfocytísk og aktíft neutrophilisk
- lifir alla ævi hýsilsins

H.P. Útbreiðsla 1995

- N- Ameríka 47 %
- Mið Ameríka 70%
- Brasilía 90 %
- Perú 80 %
- Bretland/Norðurl. 30 %
- Evrópa 50 %
- Rússland 70 %
- N- Afríka 90%
- S-Afríka 80 %
- Indonesía 70 %
- Ástralía 20%
- Kína 70%
- Japan 50%

Epidemiology



- The most common chronic bacterial infection in humans.
- The risk of acquiring *H. pylori* infection is related to socio-economic status and living conditions early in life.
- Developing nations: the majority of children are infected before the age of 10, the prevalence in adults peaks at more than 80 percent before age 50.
- Developed countries: evidence of infection in children is unusual but becomes more common during adulthood.
- Immigration is responsible for isolated areas of high prevalence in some Western countries.

The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman

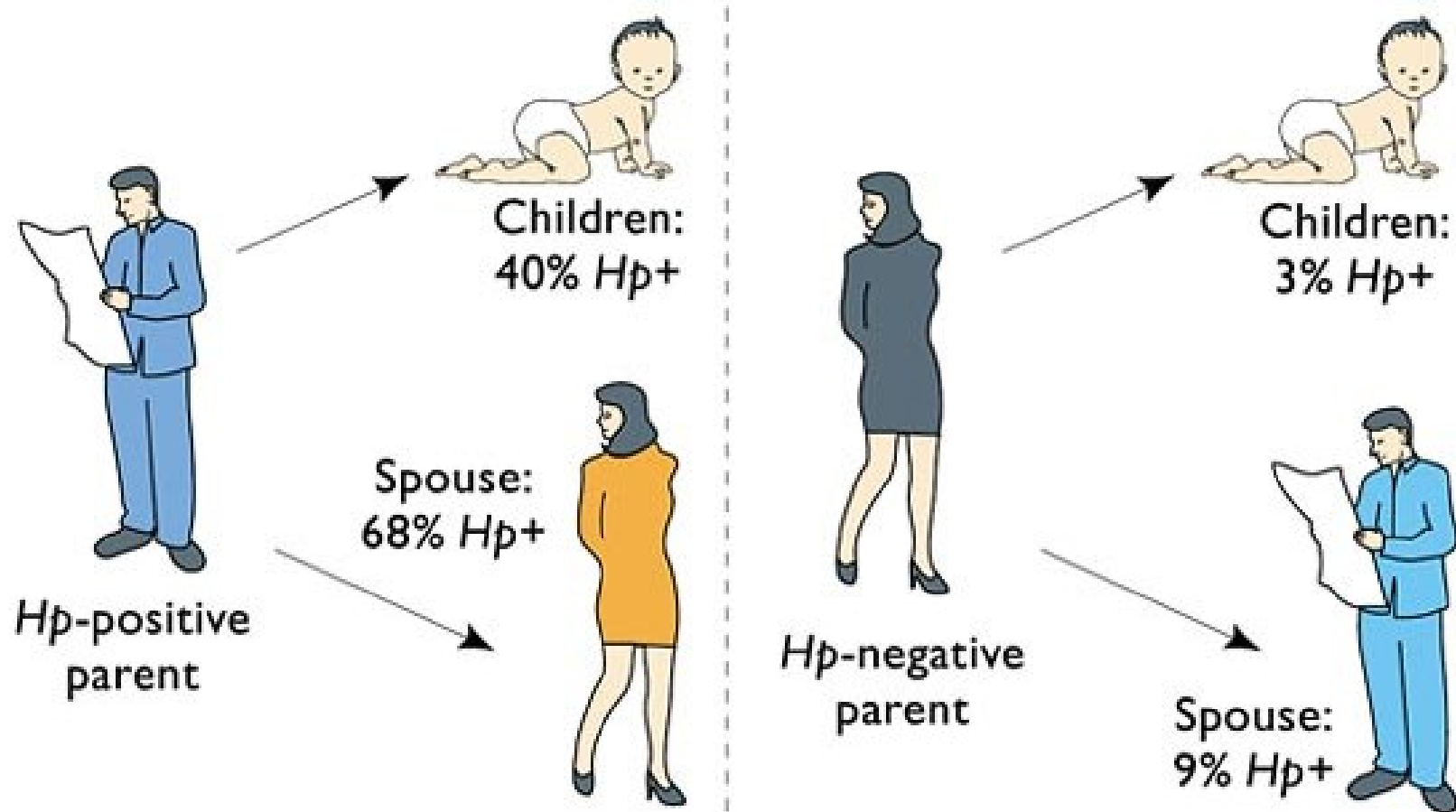
The stomach bacterium *Helicobacter pylori* is one of the most prevalent human pathogens. It has dispersed globally with its human host, resulting in a distinct phylogeographic pattern that can be used to reconstruct both recent and ancient human migrations. The extant European population of *H. pylori* is known to be a hybrid between Asian and African bacteria, but there exist different hypotheses about when and where the hybridization took place, reflecting the complex demographic history of Europeans. Here, we present a 5300-year-old *H. pylori* genome from a European Copper Age glacier mummy. The “Iceman” *H. pylori* is a nearly pure representative of the bacterial population of Asian origin that existed in Europe before hybridization, suggesting that the African population arrived in Europe within the past few thousand years.





The stomach bacterium *Helicobacter pylori* is one of the most prevalent human pathogens. It has dispersed globally with its human host, resulting in a distinct phylogeographic pattern that can be used to reconstruct both recent and ancient human migrations. The extant European population of *H. pylori* is known to be a hybrid between Asian and African bacteria, but there exist different hypotheses about when and where the hybridization took place, reflecting the complex demographic history of Europeans. Here, we present a 5300-year-old *H. pylori* genome from a European Copper Age glacier mummy. The “Iceman” *H. pylori* is a nearly pure representative of the bacterial population of Asian origin that existed in Europe before hybridization, suggesting that the African population arrived in Europe within the past few thousand years.

H. pylori í börnum



Transmission of H.Pylori within families with children (Images.MD)

HP staðgengi/nýgengi hjá börnum

- minnkandi staðgengi hjá börnum 1995-2000 í vanþróuðum ríkjum úr 44% í 13%
- börn undir 5 ára úr 30% í 2% á 10 árum
- staðgengi í USA 12.1 %
- árlegur sýkingar hraði í USA fer úr 18.3% fyrir 2000 í 7.3% 2005
- nýgengi mest < 5 ára á Írlandi
- 2-3 ára 5; 3-4 ára 4; 4-5 ára 2;

HP samanburður við fullorðna

eðli bakteríu sýkingar

- colonisering
- virulence
- bakteríu genotýpa

börn

- eins
- eins
- eins

samanburður við fullorðina

ónæmis svar

- T -reg svar
- Th 1 svörun
- Th 17 svörun

börn

- aukið en helst ekki áfram á fullorðinsár
- minna
- minna

HP mismunur á börnum og fullorðnum

bólga

- polymorfonuclear og mononuclear infiltröt
- magasár
- duodenal sár
- epithelium
- pre cancerous breytingar

börn

- minna
- ekki / varla til staðar
- mun minna um þau
- er heilt
- ekki til staðar

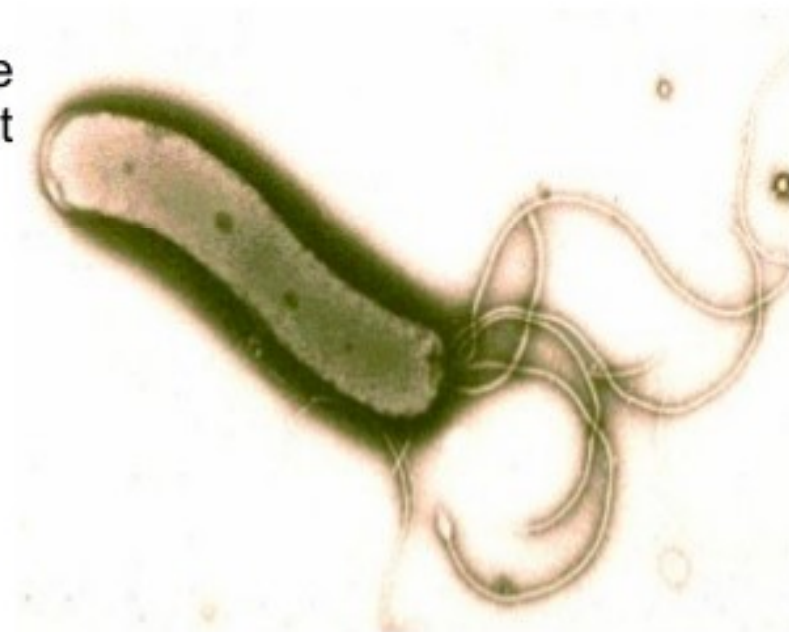
Hvernig kemur HP sýking fram hjá börnum ?

- yfirleitt er HP sýking asymptómísk hjá börnum

Symptoms of H.pylori infection



- Abdominal pain with burning or gnawing sensation.
- Pain is often made worse with empty stomach; night time pain is common.
- Poor appetite.
- Weight loss.
- Heart burn.
- Indigestion (dyspepsia)
- Belching.
- Nausea.
- Vomiting.
- Blood in stool.



HELICOBACTER PYLORI INFECTION

COMMON PRECURSOR
OF GASTRITIS AND
PEPTIC ULCERS

RISK FACTOR FOR
GASTRIC CARCINOMA

CURVED
GRAM-NEGATIVE
ROD

ORGANISMS SYNTHESIZE
UREASE, WHICH PRODUCES
AMMONIA THAT DAMAGES
THE GASTRIC MUCOSA

TREATMENT:
OMEPRAZOLE,
CLARITHROMYCIN,
AND AMOXICILLIN

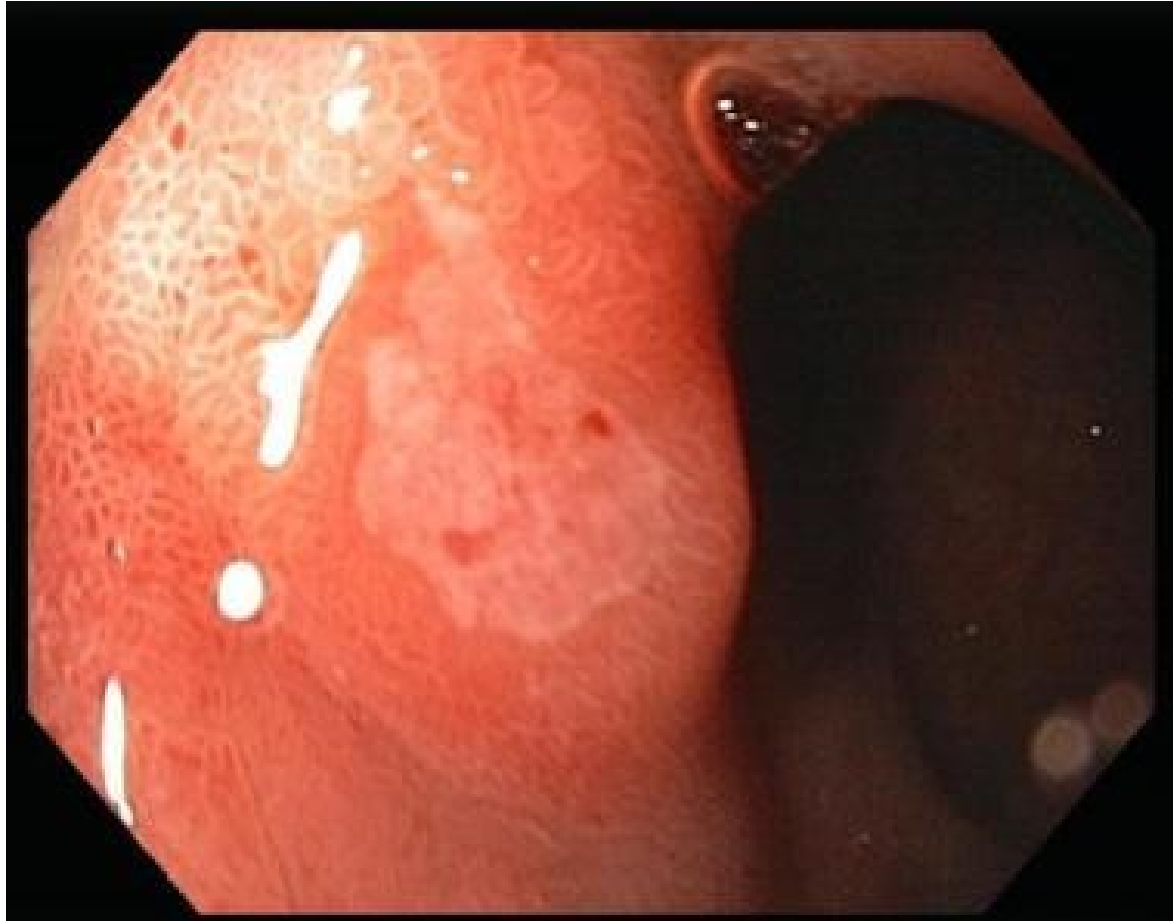
AMMONIA ALSO
NEUTRALIZES ACID PH,
WHICH ALLOWS THE ORGANISM
TO LIVE IN THE STOMACH

H.P. Sýking – gangur hjá fullorðnum

- upprunaleg sýking hjá barni → krón. gastritis
- 1. gastric atrophy 40% → adenocarcinoma 1%
- 2. lymfoproliferatífur sjd. (MALT) <1%
- 3. maga , skeifugarnar sár 10%



Nodular gastritis



H. pylori magasár

Mismunandi virulence

- CagA (cytotoxin associated antigen) einn veigamesti virulence þáttur *H. pylori*
- CagA jákvæðir hafa auknar líkur á PUD og magakrabbameini síðar meir
- Western vs. East-Asian CagA => East-Asian verra m.t.t. PUD og cancer

Sýking í börnum - meðferð

- yfirleitt einkennalaus sýking í börnum.
- ef einkenni, þá er það helst antral gastritis.
- meðhöndlun yfirleitt með triple therapy:
Amoxicillin, Clarithromycin og PPI í 7-14 daga.
- talað um ca. 95% árangur og endursýking er sjaldgæf (þarf því yfirleitt ekki að meðhöndla alla fjölskylduna)

HP sýking og uppræting

- uppræting frá 61%-94%
- ef ónæmi er $> 15\%$ þá er uppræting minni en 90%
- 23% baktería er ónæm f. einu lyfi og 5% fyrir 2-3 sýklalyfjum
- núverandi sýklalyfjameðferðir eru suboptimal og gefa minni upprætingu

Er heilsusamlegur ávinningur af því að meðhöndla HP sýkingu hjá börnum ?

- Sennilega ekki nema ef til staðar er

peptískur sárasjúkdómur

Uppræting HP losar okkur við :

- NUD
- Magasár
- Duodenal sár
- Maga lymfoma
- Maga adenocarcinoma
- ? Colon cancer

Á að meðhöndla?

“Children differ from adults with respect to *H pylori* infection in terms of the prevalence of the infection, the complication rate, the near-absence of gastric malignancies, age-specific problems with diagnostic tests and drugs, and a higher rate of antibiotic resistance. These and other differences explain why some of the recommendations for adults may not apply in children”

ESPGHAN og NASPGHAN guidelines

- meðhöndla börn ef þau hafa PUD (**eina skýra ábendingin**)
- ef gastritis án PUD er það mat sérfræðings í samráði við fjölskyldu
- ef 1^o ættingi með magakrabba og barnið sýkt má íhuga meðferð
- „test and treat“ ekki ráðlagt

Börn með HP

- talið er að um 15% barna sem eru sýkt af H. pylori fái duodenal sár.
- ef foreldrar með sögu um PUD gæti verið réttlætanlegt að meðhöndla einkennalaust H. pylori jákv. barn.
- (vangaveltur um tengsl við RAP, vaxtarskerðingu, áhrif á járnefnaskipti, krónískan niðurgang)

Á að gera Helicobacter pylori próf hjá börnum með kviðverki ?

- tvær athuganir 2010 hjá börnum með H.P. og meltingareinkennum sýndu að odds ratio var 0.99 og 1.55

Er ávinningur af krónískri HP sýkingu hjá börnum ?

- HP er e.t.v. verndandi gegn bakteríu þarmasýkingu- þ..e. hærri staðgengi af HP hjá þeim sem ekki hafa niðurgang

	N	Shigella	–Salmonella	- HP prevalence
Control	204	0	0	13%
Bact.	112	65	52	4%
niður- gangur				

Ofþyngd og HP sýking

- BMI jókst til muna hjá þeim sjúklingum sem höfu fengið upprætingu á HP - borið saman við BMI fyrir meðferð
- Hjá sjúklingum þar sem ekki tókst að uppræta HP sýkingu var ómarktæk lækkun á BMI miðað við upphaf meðferðar

HP og ofþyngd

- HP sýking veldur krónískum aktífum gastritis í öllum sýktum
- minnkar magn grehlíns í blóði og eykur magn leptíns í maga
- grehlín veldur meiri matarlyst og stórnar maga mettun/ söddu
- eftir HP upprætingu fjölgar grehlín jákvæðum frumum í maga – matarlyst eykst e. upprætingu

Annals of science 2012

- There is equally convincing evidence that destroying *H. pylori* could alter metabolism in ways that increase the risk of obesity. Several research groups, including Blaser's, have found a strong relationship in humans between the bacterium and two stomach hormones, ghrelin and leptin, both of which play central roles in regulating our appetites. Like many hormones, they work as a team, telling us to eat when we are hungry and stop when we are full. The more ghrelin you have in your bloodstream, the more likely you are to overeat. Leptin functions in the opposite way, suppressing the appetite and increasing energy levels.

Upræting á HP getur leitt til astma og ofnæmis

- HP staðgengi minnkar
- asthma staðgengi eykst – sérstkl. hjá börnum
- öfug samvirkni á milli CagA jákvæðra sýkla og allergískum asthma
- öfug samvirkni á milli HP og exemas og hvæsis
- öfug samvirkni á milli HP og asthma og allergísk rhinitis í börnum 3-13 ára

HP sýking og asthmi

- HP sýkt börn hafa minni magabólgur en HP sýktir fullorðnir
- gastric T-reg frumur downregulera bólgu í HP sýktum börnum
- interferon gamma í magaslímhúð er lægri í börnum með HP en í fullorðnum
- T-reg polarisation, immune tolerance og stöðug sýking til staðar – minnkar tilhneigingu á astma/ofnæmi

Hvernig eru öfug tengsl astma og HP kolonioseringar vísindalega útskýrð ?

- líkaminn bælir svörun við bakteríu koloniseringu í tractus GI því sýking er ekki invasíf og myndar ekki sterkt bólgusvar
- ef þetta gerðist ekki væru allir með með HP með IBD
- HP ólíkt Salmonella og Shigella er ekki invasíf sýking – er ekta slímhúðar kolonísering
- HP sýking veldur mikilli T frumu svörun – og er erfitt að yfirvinna þetta svar

HP og asthmi – bein áhrif

- experimental asthma (gefið methacoline) minnkar við HP sýkingu
- obstruktíf öndunarfæra einkenni tengd hæsta methacoline skammti eru minni í HP sýktum einstaklingum en öðrum
- minnkandi HP prevalence og minni T- reg svörun útskýrir e.t.v. að hluta til aukningu á asthma / allergíu á vesturlöndum

Hvenær á að prófa fyrir HP ?

- peptískur sjd. sést við endoskopíu - já
- ættarsaga um cancer ventriculi - já
- staðfest MALT lymfoma - já
- járnskortur án annarra orsaka - já
- RAP og NUD - nei
- nýgreindur reflux sjd. - nei
- áður en langvinn PPI meðferð hafin - ?
- einkennalaus börn - nei

Meðhöndlun á HP hjá börnum er umhugsunarverð

- hafa í huga að tengsl bakteríunnar við ýmis GI einkenni hjá börnum –t.d. verki – geta verið mjög óljós
- hafa í huga hugsanlegar afleiðingar meðferðar hjá börnum
- Takk fyrir og gleðilegt ár