

Infezioni e Apparato Gastrointestinale

Otranto – giugno 2006

Il punto su:

- **Gastroenterite:**
 - Rotavirus e Nuovi virus
 - Vaccinazione anti-rotavirus
 - Indicazioni agli esami sulle feci
 - Ruolo dei Probiotici
 - Terapia antibiotica
- **Infezione da Hp**
 - Hp e DAR
 - Hp e dolore addominale acuto
 - Hp e sideropenia
 - Hp e cancro
 - Hp eradicazione

Gastroenterite: prevalenza microrganismi nei Paesi industrializzati

Area Pediatrica 2-2006

	Frequenti	Poco frequenti	Rari
Virus	Rotavirus		Astrovirus Calicivirus Parvovirus Picornavirus
Batteri	Salmonella E.Coli enterotossigeni E.Coli enteropatogeni	Yersinia	B. Cereus Clostridium difficile E.Coli Stafilococco aureo
Parassiti	Giardia lamblia Cryptosporidium	Entamoeba histolitica	

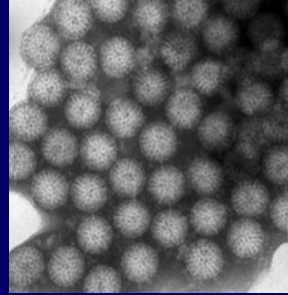
Principali enteropatogeni isolati in bambini Italiani

- Ricoverati:
 - Rotavirus 27%
 - Salmonella 15%
 - Nessun patogeno 8%
 - Campylobacter 1%
 - Patogeni multipli 49%
- Ambulatorio:
 - Salmonella 18%
 - Campylobacter 15%
 - Rotavirus 10%
 - Nessun patogeno 4%
 - Patogeni multipli 53%

Diarrea : eziologia

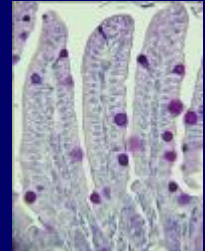
- Il ruolo delle infezioni batteriche come causa di diarrea acuta non è irrilevante
- In questo studio, di 123 bambini studiati ambulatorialmente il 5,3% aveva nelle feci batteri patogeni (*Campylobacter j.*, *Yersinia E.*, *Shigella f.*, *Salmonella sp.*) e altrettanti la tossina del *Clostridium d.*
- Tra i virus Rotavirus, adenovirus, astrovirus, al secondo posto sarebbe (Calicinet) il calicivirus di Norwalk

Rotavirus



- I rotavirus sono da sempre considerati gli agenti virali maggiormente responsabili di epidemie di gastroenterite, seguiti da Astrovirus e Adenovirus E, resistente all'acidità dello stomaco.
- Il R infetta le cellule epiteliali del piccolo intestino e induce lisi
- Le cellule infette rilasciano NSP4 (proteina non strutturale) che funziona come enterotossina provocando secrezione di Cl e altera l'espressione di disaccaridasi
- Il rilascio di citochine produce flogosi e aumento della permeabilità intestinale
- I meccanismi della diarrea sono in prevalenza osmotici e in piccola parte secretivi

Rotavirus (RV)



- Il RV colonizza enterociti maturi
- Il riscontro di antigenemia è la regola sia negli animali da esperimento che nei bambini malati
- In 3/6 pazienti è stato identificato in circolo RNA-specifico
- Sono state riferite localizzazioni neurologiche del virus
- È possibile che le manifestazioni sistemiche e respiratorie siano legate a diffusione viremica
- Il vaccino RRV-TV fu ritirato a causa di incremento a breve termine di invaginazione intestinale
- Un nuovo vaccino tetravalente è stato messo a punto ed è commercializzato

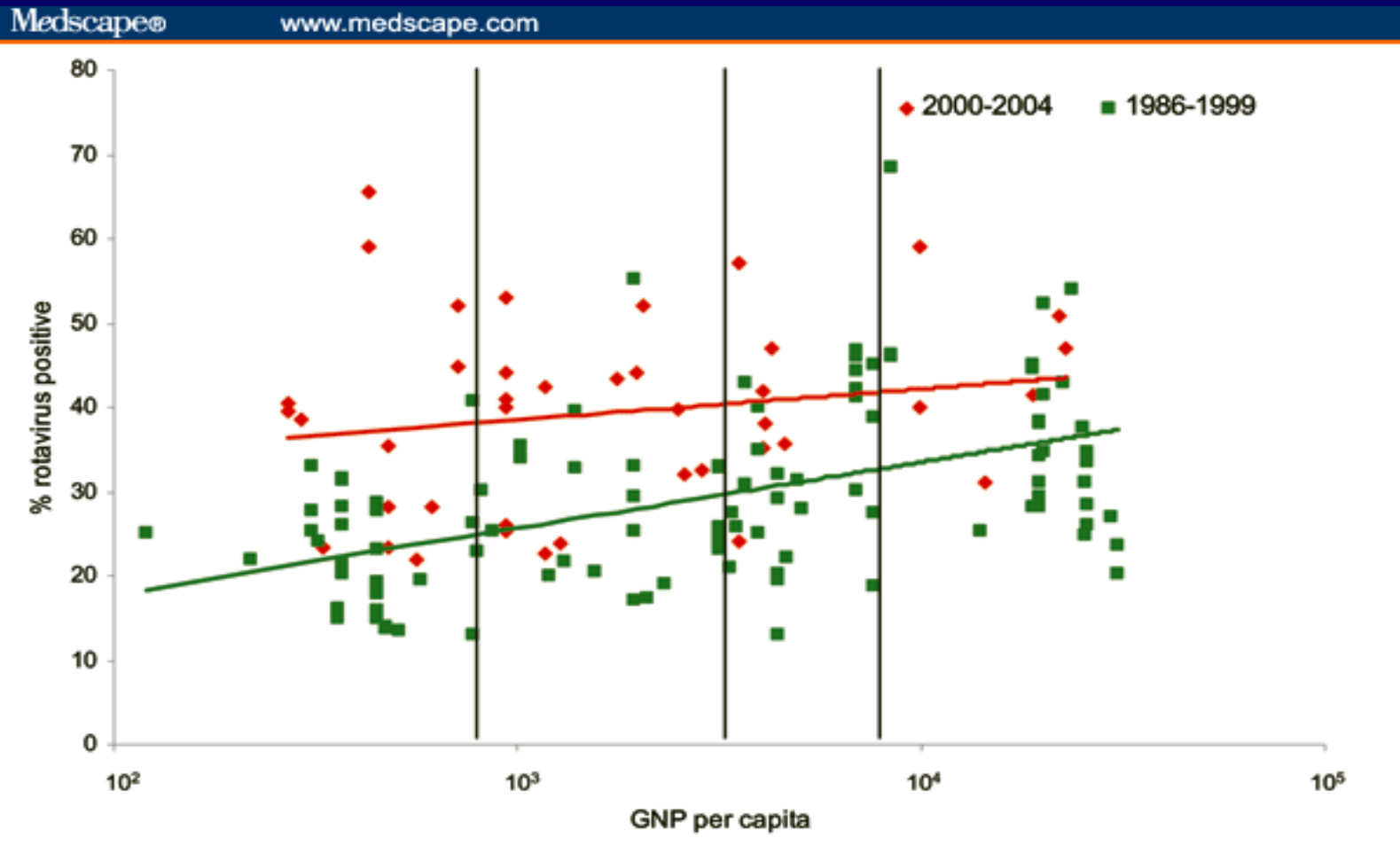
Batteriemia in corso di Gadteoenterite da Rotavirus

- La lisi cellulare dell'epitelio dei villi porta alla loro parziale denudazione
- Gli AA hanno dimostrato la possibilità di batteriemia in corso di infezione da Rotavirus (4 casi di emoculture positive)
- $\frac{3}{4}$ erano *Enterobacter cloacae*, $\frac{1}{4}$ *Klebsiella Penumoniae*
- Entrambi commensali intestinali

Rotavirus e Diarrea severa

- 13% di tutti i ricoveri pediatrici nel periodo studiato(1997-2000) furono per diarrea
- Il 62% dei casi non ha trovato una spiegazione eziologica
- Il 34% aveva eziologia virale, il 18% da rotavirus
- Il 5% da batteri (E.coli e S.)
- Gli AA concludono ***“An effective rotavirus vaccine will likely reduce substantially the burden of severe rotavirus disease, estimated to account for 4% to 5% of all hospitalizations and 30% of hospitalizations for watery diarrhea among children < 5 years of age.”***

Rotavirus e Diarrea severa



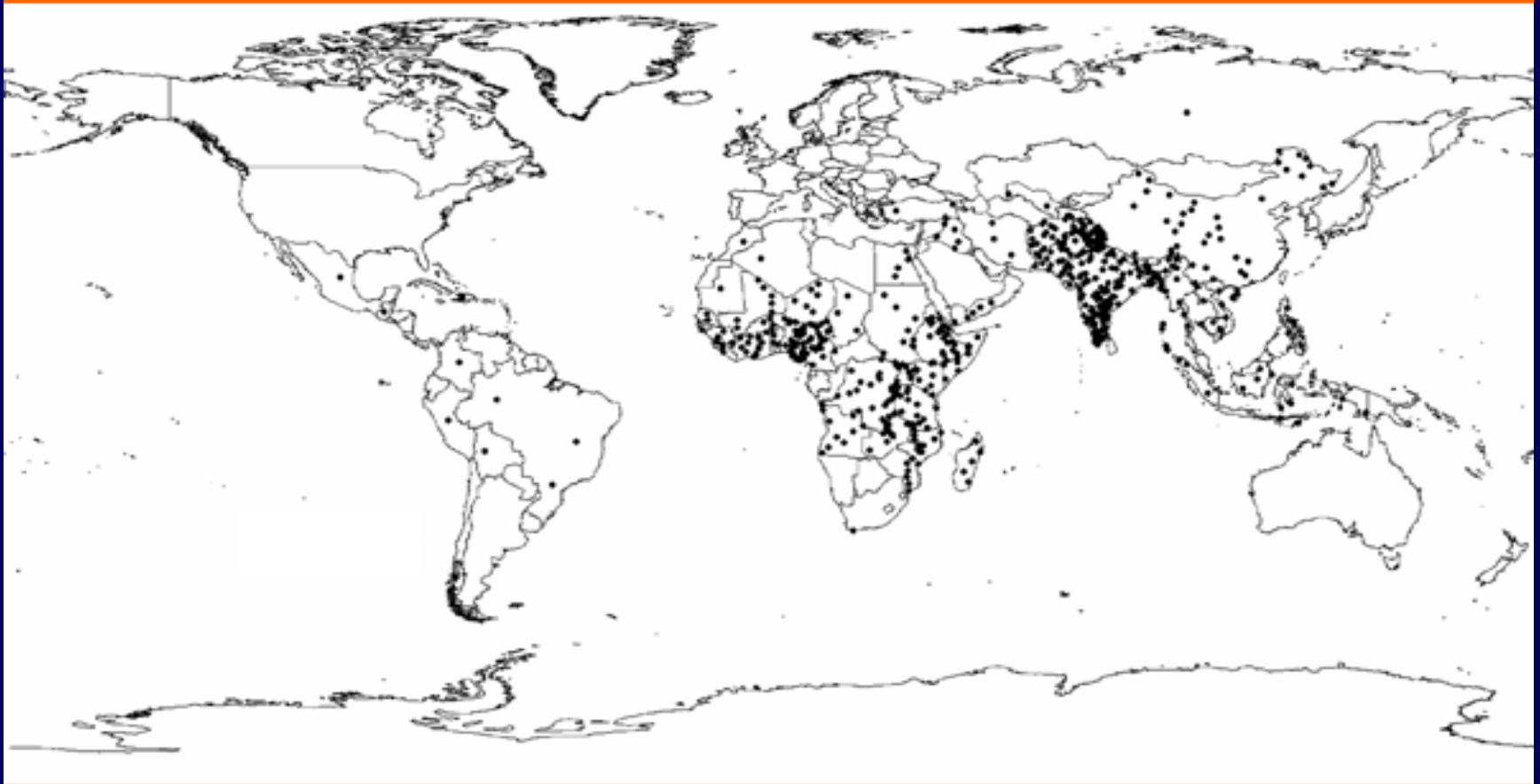
Source: Emerg Infect Dis © 2006 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Emerg Infect Dis. 2006;12(3) ©2006 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Stima delle morti rotavirus-correlate

Medscape®

www.medscape.com



Source: Emerg Infect Dis © 2006 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

> 80% delle morti nel sud-Asia e Africa sud-Sahariana

Breve storia dei Vaccini anti-rotavirus

- Negli anni '90 realizzazione di vaccino riassortito tetravalente, efficace in 2 dosi di prevenire la malattia e in particolar modo le forme gravi
- Costo elevato, commercializzazione in USA
- Ritirato nel 1999 perché sembrò aumentare il rischio di invaginazione, ipotesi successivamente smentita
- Successivamente sono stati sperimentati 2 vaccini:
 - Il primo da ceppo umano attenuato (G1 P8)
 - Il secondo ceppo bovino riassortito in modo da esprimere in superficie le proteine dei 5 sierotipi più frequenti
- L'editoriale è molto ottimista, perché i vaccini risultano sicuri ed efficaci allo stesso modo
- Hanno effetto protettivo importante ,85% e 93% rispettivamente e inoltre viene documentata riduzione dei ricoveri per GE da qualsiasi causa del 63% nel primo anno di vita
- Commento :
 - E i paesi poveri?
 - Non sarebbe prioritario supplementare di Zn e Vit A, già da soli capaci di ridurre del 50% la mortalità per diarrea acuta?

Norovirus

- Il genere Norovirus, famiglia Calicivirus, di cui fa parte il virus di Norwalk è considerato la causa maggiore di diarrea non batterica nel mondo occidentale
- Detto anche “winter vomit” per la componente emetico-dolorosa più spiccata che nel Rota
- Anche l’epidemiologia non è la stessa, più precoce(lattante) il R, più tardivo il N
- È stato possibile studiare questo virus grazie al test PCR-trascriptasi inversa(RT-PCR) e di un sistema (CaliciNet) di sorveglianza
- Virus altamente infettivo, viene escreto per lungo periodo dopo la scomparsa dei sintomi,sopravvive a lungo al di fuori dell’ organismo
- Segnalato negli USA, Germania, Inghilterra e nei Paesi Bassi

Indicazioni agli esami sulle feci

- Scopo degli esami:
 - Infezione virale o batterica?
 - Leucociti e sangue
 - Identificazione microrganismo:
 - Culture
 - Identificazione Virus
 - Meccanismi della diarrea:
 - Osservazione diretta
 - pH
 - Sostanze ossido-riducenti
 - Elettroliti

Indicazioni agli esami sulle feci

Meccanismo	Na fecale	pH	Sotanze riducenti
<i>Osmotico</i>	<i>< 70 mEq/l</i>	<i>< 5</i>	<i>> 5 g</i>
<i>Secretivo</i>	<i>> 70 mEq/l</i>	<i>> 6</i>	<i>assenti</i>

Esame diretto delle feci

- Grosso volume di feci, acquose, senza muco, sangue e leucociti:
 - Salmonella
 - Coli enterotossigeni
 - Cryptosporidium
 - Giardia
 - Virus
- Feci con sangue, muco e leucociti:
 - Campylobacter
 - Coli enteroinvasivi
 - Salmonella
 - Shigella
 - Cl.difficile
 - Entamoeba

Indicazioni agli esami sulle feci

- L'esame microbiologico iniziale deve essere riservato a casi selezionati
 - Quando le condizioni impongono un trattamento antibiotico
 - DD con altre condizioni
 - Diarrea che dura <7-10 gg
- Cosa ricercare:
 - Virus: esami immunoenzimatici
 - SS
 - Giardia es. diretto o ricerca degli antigeni con sistema immunocromatografico
 - Campylobacter

Antibiotici: quando sono utili

- Paziente compromesso, in particolare se presenta segni di sepsi
- Diarrea importante per n° di scariche con presenza abbondante di sangue
- Compromissione neurologica
- Diarrea da molto tempo con perdita di peso progressiva
- 0-30 gg di vita
- Malnutrizione
- Deficit immunologici primitivi o secondari
- Quando elevato il rischio di trasmissione

Antibiotici: quando sono utili

Campylobacter	Macrolide	Diarrea grave o ematica
Cl. Difficile	Metronidazolo Vancomicina	Sempre
Cryptosporidium	Spiramicina Paromomicina	Immunodeficit
Coli EPEC,ETEC,EIEC,EHEC	Cotrimossazolo	Neonato Diarrea protratta
S. Non tifoidea	Amoxicillina, CAF Cotrimossazolo	< 3 mesi, malattie associate, quadro clinico preoccupante

Antibiotici: quando sono utili

Shigella	Ampicillina Cotrimossazolo	Sempre
Y enterocolotica	CAF Cotrimossazolo	Diarrea grave, protratta
Giardia	Metronidazolo	Sempre
S tphi	Ampicillina, CAF	Sempre

Probiotici in gastroenterologia: evidenze cliniche

- Probiotici sono microrganismi vivi che sono in grado di influenzare positivamente l'equilibrio microbico
- Effetti vantati:
 - Sintesi di sostanze antimicrobiche
 - Competizione per nutrienti necessari alla crescita di patogeni
 - Interferenza con meccanismi di adesione dei patogeni
 - Modificazione di tossine o recettori per tossine
 - Stimolazione di risposte immunitarie

Probiotici in gastroenterologia: evidenze cliniche

- Dall'esame della letteratura si evidenzia che in Pediatria, su questo argomento , prevalgono gli articoli di commento sui RCT(trial randomizzato e controllato)
- Solo pochissimi ceppi possono vantare la sperimentazione
- Dall'esame dei pochi RCT, i vantaggi clinici connessi all'utilizzo dei probiotici, sono deboli
- La terapia della diarrea acuta sembra l'indicazione in cui i probiotici sembrano destare più interesse, insieme alla prevenzione della diarrea da antibiotici e nelle MICI

Conclusioni

1. Le infezioni virali prevalgono su quelle batteriche
2. Le infezioni virali danno diarrea prevalentemente osmotica
3. Le infezioni batteriche danno diarrea secretiva e infiammatoria
4. L'osservazione diretta delle feci è un buon esame
5. Gli esami biochimici , batteriologici e virologici vanno riservati a casi scelti
6. Anche la terapia antibiotica va riservata a casi selezionati in base ad età, feci, quadro clinico, contesto familiare
7. I probiotici sono probabilmente utili

HP, Dispepsia e difetto di crescita

- Viene proposto come possibile causa di difetto di crescita
- Di 257 bambini con “dispepsia” il 30% risultò portatore di Hp (il doppio di quanto considerato normale)
- Il gruppo Hp positivo risultava di peso e statura significativamente inferiore al resto del campione
- Non si esclude che Hp e difetto di crescita siano secondari a condizioni socio-economiche svantaggiate

Hp, dispepsia, DAR e sideropenia

- La gastrite non ulcerativa da Hp non ha rapporto clinico significativo con DAR
- Bisogna trattare 15 pazienti per guarirne 1, di quest'ultimo sono forse responsabili solo i ceppi di Hp CagA+, produttori di tossina A
- Viene ribadita una patogenicità già nota : la carenza di ferro
- L'assorbimento del Fe è bloccato dalla lattoferrina prodotta in sede di flogosi da Hp
- Dopo la celiachia sarebbe la seconda causa di sideropenia persistente

Hp e sideropenia

- Evidenze accumulate mostrano che infezione di Hp senza ulcera, può essere causa di sideropenia
- La causa non è la perdita di sangue con le feci, in quanto la maggior parte degli studi esclude tale possibilità con la negatività della ricerca del sangue occulto nelle feci
- Un meccanismo può essere lo scarso assorbimento a causa della ipo-acloridria gastrica, secondaria alla gastrite cronica
 - L'ac. Cloridrico riduce il ferro da ferrico a ferroso
- Altro meccanismo può essere il ridotto assorbimento di ac. Ascorbico
 - L'ac. Ascorbico facilita l'assorbimento del Fe
 - L'ac. Ascorbico è secreto nel succo gastrico ed è ridotto in caso di gastrite

Hp e sideropenia

- Vi è aumento della sintesi di Epcidina da parte dell'epatocita sotto lo stimolo della IL6, aumenta nell'infezione cronica da Hp
- Altro meccanismo è la cattura del Fe con proteine leganti il ferro da parte dell'Hp
- Anche il livello della lattoferrina è significativamente aumentato nello stomaco con Hp

What Is New Related to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Teenagers?

Seiichi Kato, MD, PhD; Philip M. Sherman, MD, FRCPC

- Hp è il patogeno che causa gastrite, ulcera, cancro e linfoma MALT associato nell'adulto
- L'eradicazione nei bambini previene l'ulcera
- Non è stata trovata evidenza di rapporto tra DAR e HP
- Patologie ematologiche:
 - Anemia sideropenica
 - Piastrinopenia:
 - » Effetto diretto
 - » Effetto sistemico di risposta infiammatoria
 - » Mimicry tra anticorpi anti-piastrine e proteina prodotta da Hp

What Is New Related to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Teenagers?

Seiichi Kato, MD, PhD; Philip M. Sherman, MD, FRCPC

- Spettro clinico:
 - Gastrite
 - Ulcera
 - Cancro

Gastrite da Hp

- L'infezione prolungata porta ad infiammazione
infiammazione della mucosa gastrica
- Un sottogruppo degli infetti ha atrofia della mucosa
- Lo squilibrio cronico tra proliferazione e morte cellulare
porta alla gastrite atrofica, primo evento di una serie che
culminerà con il cancro
- In alcuni pazienti la flogosi è antrale con iper-acidità e
predisposizione all'ulcera peptica
- In altri vi è gastrite atrofica del corpo con ipo-acidità e
predisposizione all'adenocarcinoma
- Il tempo di latenza è lungo e questo spiega perché i età
evolutiva non vi è frequenza di cancro Hp correlato

Patogenicità da CAG

- La tossina vacuolizzante (VacA) Cag A è sintetizzata dal gene cag A
- La tossina viene iniettata nel citosol delle cellule epiteliali e determina alterazioni della cellula
- L'effetto citopatico è correlato al numero delle ripetizioni dei residui di tirosina fosforilata della tossina

Caratteristiche dell'ospite

- Studi su gemelli ha mostrato un rapporto genetico con l'ulcera non correlato all'Hp
- I parenti di I grado di soggetti con adenocarcinoma hanno rischio più elevato di cancro
- Recenti studi riportano che polimorfismi delle citochine sono associati con cancro

**North American Society for Pediatric
Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Position Statement: Recommended Regimens for Helicobacter
pylori Treatment**

- First-line regimens, each agent administered twice-daily for 10 to 14 days
- Proton pump inhibitor (1-2 mg/kg/day) plus amoxicillin (50 mg/kg/day) plus clarithromycin (15 mg/kg/day)
- Proton pump inhibitor (1-2 mg/kg/day) plus amoxicillin (50 mg/kg/day) plus metronidazole (20 mg/kg/day)
- Proton pump inhibitor (1-2 mg/kg/day) plus metronidazole (20 mg/kg/day) plus clarithromycin (15 mg/kg/day)

Adapted from: Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitwar Y, Hassall E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490-7.

Quando eseguire trattamento eradicante

- Tutte le raccomandazioni correnti indicano che il trattamento è indicato nei bambini con Hp e ulcera
- NASPGAN raccomanda il trattamento in un piccolissimo sottogruppo con Linfoma MALT associato, gastrite atrofica e Hp
- È raccomandata nei bambini con familiarità di I grado per adenocarcinoma
- Viene messa in dubbio la eradicazione della maggior parte di bambini Hp positivi con gastrite senza ulcera
- La eradicazione può essere presa in considerazioni in pazienti sideropenici Hp positivi, che non rispondono alla terapia marziale
- Può essere considerata una opzione nelle Piastrinopenie croniche che non rispondono ai trattamenti convenzionali

Hp e dolore addominale acuto

- L'infezione da Hp non è causa di dolore addominale acuto
- L'infezione acuta è definita da positività dell'Urea Breath test al C13 e da negatività delle IgG anti-Hp

Hp e dolore addominale cronico o ricorrente

- Non vi sono elementi per sostenere una relazione tra DAR e Hp
- I criteri di ROMA II hanno modificato la definizione di Appley
- Tale definizione è scomparsa nella classificazione dei disturbi funzionali digestivi
- Studi mostrano relazione tra Hp e dispepsia di tipo ulceroso, specie con alcuni genotipi di Hp
- Nei bambini con dolore acuto o cronico non vi è indicazione a ricercare Hp in assenza di sintomatologia ulcerosa
- In questo caso la ricerca dovrebbe essere fatta in corso di endoscopia

Test diagnostici

- Il breath test al C13 è più costoso, non facilmente disponibile, influenzato da terapie con inibitori della pompa e antiacidi
- La positività dei test sierologici e antigeni fecali possono riferirsi ad infezione pregressa.
- L'antigene fecale può risultare positivo a lungo dopo l'eradicazione
- La probabilità post-test varia con il variare della prevalenza della infezione nella popolazione in esame
- I test non invasivi hanno accettabile accuratezza, di fatto sono utili solo nei casi, rari, che necessitano di eradicazione, come i pazienti con ulcera peptica e Hp diagnosticati con endoscopia

Trattamento eradicante

- Viene consigliata l'associazione di 2 antibiotici :
 - Amoxicillina e claritromicina
 - Amoxicillina e metronidazolo
 - Claritromicina e metronidazolo
- Associata a inibitore della pompa

Omeprazolo 10.20 mg 2 volte 7 giorni
Amoxicillina 25 mg/kg 2 volte 7
Clarithromicina 7,5 mg/kg 2 volte 7

Hp e cancro dello stomaco

- Mancano studi che dimostrino la utilità della eradicazione al fine di prevenire il cancro dello stomaco nell'adulto
- Vi sono studi che dimostrano:
 - La familiarità aumenta il rischio di cancro
 - La trasmissione di Hp è prevalentemente familiare
 - I familiari di I grado hanno prevalenza aumentata di lesioni precancerose che sono suscettibili di regressione a seguito di eradicazione
- L'eradicazione avviene anche spontaneamente e sono possibili reinfezioni, specie se l'eradicazione è fatta in epoche precoci della vita