

Presencia de *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas y heces de pacientes pediátricos con enfermedad celíaca

Medina MG,¹ Medina ML,¹ Martín GT,² Dikstein BC,² Picón SO,² Gorodner JO,¹ Merino LA.¹

1 Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional del Nordeste. Avenida Las Heras 727. 3500 Resistencia. Argentina.

2 Hospital Pediátrico "Avelino Castelán". Avenida 9 de julio 1100. 3500 Resistencia. Argentina.

Correspondencia: Luis A. Merino. Lavalle 2842. 3400 Corrientes. Argentina. Teléfono: + 54 03783 437990. Correo electrónico: lamerino@gigared.com

Fecha de recibido: 01 septiembre 2008 • Fecha aprobado: 26 febrero 2009

Resumen

Antecedentes: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal agente etiológico de gastritis crónica y una importante causa de daño gástrico. La enfermedad celíaca puede afectar la morfología y la función del tracto gastrointestinal desde el estómago al colon y es frecuentemente asociada con la gastritis crónica.

Objetivo: Estudiar la presencia de *H. pylori* en biopsias gástricas y en heces de pacientes pediátricos con enfermedad celíaca y relacionarla con los síntomas.

Pacientes y métodos: Se estudiaron pacientes pediátricos con enfermedad celíaca que realizaron consultas al Servicio de Gastroenterología del Hospital "Avelino Castelán" de Resistencia (Argentina). A todos se les realizó biopsia endoscópica gástrica para estudio histológico, se registraron los síntomas y las características socioepidemiológicas y se aplicó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en heces para detectar la presencia de *H. pylori*.

Resultados: Se estudiaron 31 pacientes con enfermedad celíaca (16 mujeres y 15 varones) con edad promedio de 6.7 años (rango 1-14 años). Mediante biopsia endoscópica gástrica, 14 (45.2%) fueron positivos para *H. pylori*, y de éstos, sólo 2 (14.2%) lo fueron en heces mediante PCR. No hubo diferencias significativas entre los síntomas de pacientes positivos o negativos para *H. pylori*.

Conclusiones: El 45.2% de los pacientes estudiados con enfermedad celíaca tuvieron infección

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main etiologic agent of chronic gastritis and it is an important cause of gastric damage. The celiac disease can affect the morphology and the function of the gastrointestinal tract from the stomach to the colon and it is frequently associated with chronic gastritis.

Aim: to assess the presence of *H. pylori* in gastric biopsies and in feces of pediatric patients with celiac disease and to relate it with the symptoms.

Patients and methods: Pediatric patients with celiac disease attending the Gastroenterology Service at the "Avelino Castelán" Hospital in Resistencia (Argentina) were included in the study. Gastric biopsies samples were obtained by endoscopy for histological studies, the symptoms and socio-epidemiological characteristics were recorded and the polymerase chain reaction (PCR) was applied in feces in order to detect the presence of *H. pylori*.

Results: Thirty one patients with celiac disease were studied (16 female and 15 male; age range: 1-14 years; median 6.7 years); 14 (45.2%) were positive for *H. pylori* in gastric biopsy and among them, only 2 (14.2%) were positive for *H. pylori* in stool samples. There were not significant differences between symptoms between *H. pylori* positive and negative patients.

Conclusion: 45.2% of the patients with celiac disease were infected by *H. pylori*. There was no correlation between the frequencies of bacterial

por *H. pylori*. No existió correlación entre las frecuencias de detección de la bacteria en heces y en biopsias gástricas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca no se incrementaron en los niños con infección por *H. pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca, PCR, biopsia gástrica, heces.

detection in feces and in gastric biopsies. The clinical manifestations of celiac disease did not increase in children infected with H. pylori.

Key words: *Helicobacter pylori*, celiac disease, PCR, gastric biopsy, feces.

Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo gram-negativo, curvado, microaerófilo que tiene al hombre como reservorio natural, siendo su mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados.¹ Este organismo está asociado con úlcera duodenal, y en menor proporción con úlcera gástrica en niños;² existen datos epidemiológicos que relacionan la infección crónica por esta bacteria iniciada en la infancia con el desarrollo de adenocarcinoma o linfoma gástricos en adultos.³

Según estudios previos, la prevalencia de infección por *H. pylori* en niños del noreste argentino varía entre 27 y 59%,⁴ a la vez que la prevalencia de enfermedad celíaca en algunos sitios de Argentina, es de alrededor de 1 caso cada 200-800 personas, según estudios realizados en adultos⁵ y en pacientes pediátricos,⁶ respectivamente.

Aunque no se ha podido demostrar que exista una asociación entre gastritis y enfermedad celíaca, se ha encontrado que pacientes con gastritis por *H. pylori* tienen más probabilidades de aumentar la cantidad de linfocitos intraepiteliales en la mucosa duodenal,⁷ situación que agrava la condición celíaca y que puede ser revertida mediante la erradicación de la bacteria.⁸ Se ha postulado que la infección por *H. pylori* podría exacerbar la sintomatología de la enfermedad celíaca en niños, pero esta afirmación presenta resultados conflictivos debido a las diferentes prevalencias de la enfermedad celíaca y de la infección por *H. pylori* en las poblaciones estudiadas.^{9,10}

Por lo anterior y debido a que no se encontraron estudios realizados en poblaciones pediátricas en nuestro país, con una elevada prevalencia de infección por *H. pylori*, como nuestra región, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia

de *H. pylori* en biopsias gástricas y en heces de pacientes pediátricos con enfermedad celíaca y relacionarla con los síntomas.

Pacientes y métodos

Entre marzo del 2005 y abril del 2007 se estudiaron en forma prospectiva y consecutiva 31 pacientes pediátricos que realizaron consultas al Servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico "Avelino Castelán" de Resistencia, Argentina, y que poseían diagnóstico de enfermedad celíaca previamente efectuado, según criterios revisados de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) de 1990. Se incluyeron aquellos pacientes que presentaron criterios para la realización de biopsia gástrica endoscópica (dolor abdominal recurrente, vómitos inexplicables, pérdida de peso y síntomas de patología orgánica gastroduodenal). Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad celíaca que habían recibido tratamiento antibiótico o antiparasitario en los últimos 30 días. Se eliminaron los pacientes que fueron trasladados a otras instituciones sanitarias. Previo consentimiento informado de los tutores, se registraron signos, síntomas y datos socioepidemiológicos, a través de la exploración directa y del registro de los datos suministrados por los tutores al momento de la consulta.

De cada paciente se recolectaron muestras de heces, las cuales se conservaron a -20° C hasta su procesamiento y se tomaron 6 muestras de tejido gástrico (4 de antro y 2 de cuerpo). Los estudios anatomopatológicos fueron realizados por el mismo profesional mediante tinción con hematoxilina-eosina de los cortes del material obtenido por biopsia endoscópica.⁷

Tabla 1.

Aspectos socioepidemiológicos de los pacientes con enfermedad celíaca, estudiados en función del resultado de la biopsia gástrica.

Aspectos socioepidemiológicos	Biopsia gástrica		Valor de p
	<i>H. pylori</i> positiva n = 14	<i>H. pylori</i> negativa n = 17	
Antecedentes familiares de gastritis entre padres y/o hermanos	4 (29%)	0 (0%)	0.031
Área de la vivienda			
Rural	1 (7%)	1 (6%)	0.70
Suburbana	3 (21%)	0 (0%)	0.08
Urbana	10 (71%)	16 (94%)	0.11
Habitantes por vivienda			
2 a 5	12 (85.7 %)	16 (94.1%)	0.42
Más de 5	2 (14.3%)	1 (5.9%)	
Provisión de agua			
Potable domiciliaria	13 (93%)	15 (88%)	0.66
Potable pública	1 (7%)	1 (6%)	0.70
Perforación	0 (0%)	1 (6%)	0.54
Disposición de excretas			
Baño instalado	10 (71%)	12 (71%)	0.63
Letrina sanitaria	1 (7%)	4 (24%)	0.23
Letrina no sanitaria	3 (21%)	1 (6%)	0.22
Presencia de animales en la vivienda			
Ninguno	6 (43%)	10 (59%)	0.37
Perros	5 (36%)	7 (41%)	0.75
Gatos	1 (7%)	0 (0%)	0.45
Perros y gatos	2 (14%)	0 (0%)	0.19

Para detectar la presencia de *H. pylori* en heces se aplicó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), según técnica previamente descrita, tendiente a detectar un fragmento de 411 pb correspondiente al gen que codifica de la subunidad A de la ureasa (*ureA*) de *H. pylori*.^{11,12} Como control positivo se utilizó ácido desoxirribonucleico (ADN) extraído de una cepa de *H. pylori* cedida por el Servicio de Bacteriología Especial del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Los fragmentos de ADN amplificados se separaron en gel de agarosa al 1.5%, aplicando una corriente de 75 V durante 30 minutos, utilizándose un marcador de pesos moleculares de 100 pb. El gel se coloreó con bromuro de etidio 0.5%, se observó con transiluminador y las imágenes se capturaron en ordenador mediante el programa UVIPRO.

El tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta una población menor de 15 años de aproximadamente 330 mil niños en la provincia del Chaco, una detección de la enfermedad celíaca

aproximada en esta población de 1/800 personas (412 niños), con una prevalencia esperada de infección por *H. pylori* del 45% (peor valor esperado del 10%), lo que arroja una muestra de 28 pacientes para un nivel de confianza del 99.99%. Los datos fueron procesados mediante el programa EPI Info (CDC, Atlanta) utilizándose la prueba de X^2 y la prueba exacta de Fisher, fijándose la significación estadística en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 43 pacientes con enfermedad celíaca asistieron a la consulta, de los cuales 10 fueron eliminados y 2 excluidos. Se incluyeron en el análisis final 31 pacientes (72.1%), 16 mujeres y 15 hombres, con edad promedio de 6.7 años (rango 1-14 años). En total, 14 (45.2%) fueron positivos para *H. pylori* mediante biopsia endoscópica gástrica y de éstos sólo 2 (14.3%) lo fueron en heces mediante PCR. Todos los pacientes llevaban más de 6 meses de dieta libre de gluten (DLG) con aparente adherencia a la misma.

Tabla 2.

Aspectos clínicos de los pacientes con enfermedad celíaca en relación con los resultados encontrados para *H. pylori* en biopsia gástrica.

Aspectos clínicos	Biopsia gástrica		Valor de p
	<i>H. pylori</i> positiva n = 14	<i>H. pylori</i> negativa n = 17	
Vómitos	8 (57%)	7 (41%)	0.37
Diarrea	4 (29%)	4 (23%)	0.53
Pérdida de peso	10 (71%)	9 (53%)	0.29
Dolor abdominal	10 (71%)	12 (70%)	0.63
Desnutrición	3 (21%)	5 (29%)	0.46

De los niños estudiados, 26 (84%) habitaban en zonas urbanas, 28 (90%) poseía provisión de agua potable domiciliar y convivía con 4 familias o menos, 22 (71%) habitaban en viviendas con baño instalado dentro del domicilio y 15 (48%) de los niños poseía perros y/o gatos como mascotas. No se encontraron diferencias significativas en relación con los diferentes aspectos socioepidemiológicos entre los pacientes con y sin *H. pylori* en biopsias gástricas, excepto en que los pacientes con biopsia positiva tuvieron una mayor frecuencia de antecedentes familiares de gastritis en padres y/o hermanos (**Tabla 1**).

La frecuencia global de manifestaciones clínicas entre los pacientes estudiados fue la siguiente: 15 pacientes (48%) manifestaron vómitos, 8 (26%) diarrea, 19 (61%) pérdida de peso, 22 (71%) tuvieron dolor abdominal y 8 (26%) desnutrición. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de niños con biopsias positivas para *H. pylori* y aquellos con biopsias negativas (**Tabla 2**).

Discusión

El *H. pylori* se relaciona etiológicamente a úlcera gástrica, a linfoma asociado a tejido linfoide gástrico (MALT) y cáncer gástrico en adultos, mientras que en niños se le asocia con gastritis antral.¹ La evolución de dicha gastritis y otras condiciones relacionadas resulta de una interacción entre factores bacterianos y ambientales en huéspedes genéticamente susceptibles.¹³ Este paradigma también puede ser aplicado a patologías como la enfermedad celíaca, en la cual factores lumbales pueden activar clínicamente la enfermedad en sujetos con la correcta combinación de factores ambientales y

del huésped.⁷ De igual manera, según otros autores, la infección por *H. pylori* en niños también se ve influenciada por el ambiente en el cual éstos se desarrollan.^{4,14} No obstante, en aquellos grupos en los cuales no existen diferencias entre las condiciones socioepidemiológicas de los pacientes con enfermedad celíaca infectados o no por esta bacteria, a la hora de evaluar la presentación clínica es importante considerar el antecedente familiar de gastritis. En este trabajo no se evidenció diferencia en cuanto a los aspectos epidemiológicos y socioeconómicos entre aquellos niños infectados con *H. pylori* y los que no lo estaban, lo cual hace pensar que en ambos grupos el impacto del ambiente en el que se desarrollan es similar; sin embargo, se registraron antecedentes familiares de gastritis entre padres y/o hermanos en los niños infectados por *H. pylori*.

La prevalencia de enfermedad celíaca es variable según el país del que se trate, ubicándose entre 0.7 al 2.0%, mientras que la incidencia global varía de 2-13/100,000 habitantes por año¹⁵ y entre las manifestaciones clínicas típicas esta enfermedad se encuentran: la diarrea crónica, el retraso en el crecimiento y la distensión abdominal, situación que se puede revertir administrando a los pacientes una dieta libre de gluten.¹⁶

Sin embargo, la gastritis que se asocia con la infección por *H. pylori* no forma parte de la plétora sintomática de la enfermedad celíaca.⁷ Tal es así que estudios previos han encontrado que la gastritis en pacientes celíacos es debida en gran parte a la infección por *H. pylori* a un nivel que no difiere del de la población general,¹⁷ lo que coincide con el presente estudio en el cual esa manifestación clínica no aparece como sintomatología ni siquiera en los pacientes con biopsia positiva para *H. pylori*. De igual manera, el dolor abdominal recurrente y otros síntomas han sido relacionados tanto con enfermedad celíaca como con la infección por *H. pylori*, por lo que debe realizarse un diagnóstico de ambas condiciones patológicas para llegar a la verdadera etiología de la entidad clínica.¹⁶

Por otra parte, ha sido informado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en niños con enfermedad celíaca no difiere de la hallada en la población infantil general. En el presente trabajo 45.1% de los niños estudiados presentaba infección por *H. pylori*, lo que coincide con resultados obtenidos mediante serología en una población general de niños de la región noreste de Argentina.⁴

Adicionalmente, en países con menor prevalencia de *H. pylori* como Italia, Luzzza y cols., encontraron que 18.5% de niños celíacos y que 17% de los niños de un grupo control estaban infectados con *H. pylori*.¹⁸

Estudios recientes han reafirmado el hecho de que la asociación entre enfermedad celíaca y gastritis por *H. pylori*, no afecta la presentación clínica de la enfermedad, excepto por la distensión abdominal y que una dieta libre de gluten mejora la sintomatología de todos los pacientes independientemente de la presencia de gastritis por *H. pylori*.¹⁹ En el presente trabajo no se observó esa diferencia, quizás porque la distensión abdominal es una característica presente, además de otras situaciones nosológicas concomitantes de elevada prevalencia en nuestra zona como lo son las parasitosis intestinales y la desnutrición.

De la observación de los síntomas presentados por los pacientes incluidos en el presente estudio, no se pudo establecer la existencia de una relación entre los síntomas que motivaron el estudio endoscópico y una eventual gastropatía y/o enfermedad celíaca.

Por otra parte, debido al carácter invasivo de la biopsia gástrica, en oportunidades previas se aplicó la PCR para detectar la presencia de *H. pylori* en muestras de fácil obtención como las heces,¹² sin embargo, aunque en el presente trabajo no se obtuvieron resultados positivos en heces en los pacientes con biopsias negativas para la bacteria, fue muy bajo el número de muestras positivas para *H. pylori* en materia fecal con relación a aquellas muestras de biopsia gástrica positivas.

Con base en los hallazgos del presente trabajo, puede afirmarse que las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca no se incrementaron con la infección por *H. pylori* en la población estudiada.

Además, los resultados obtenidos mediante PCR en heces deben ser analizados con cautela debido a que son necesarios estudios más exhaustivos para utilizarla como método de escrutinio en la detección de *H. pylori* en niños celíacos.

Bibliografía

1. López-Brea Calvo M, Alarcón-Cavero T, Boixeda de Miguel D. Infecciones por *Campylobacter* y *Helicobacter*. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, eds. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2006:393-398.
2. Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:378-394.
3. Huang JQ, Sridhars CY, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179.
4. Merino D, Galván M, Fabre AR et al. *Helicobacter pylori* infection in children from Northeast Argentina: seroprevalence and its relation with nutritional status and socio-sanitary conditions. *Enf Emerg* 2002;4:24-29.
5. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-2704.
6. Cilleruelo ML, Jiménez J, Román E, y cols. Estudio costo-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celíaca. *Mapfre Medicina* 2006;17:266-272.
7. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Lanzini A, Lanzaroto F, Genta RM. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1880-1885.
8. Corti RE, Doweck J, Schenone L, y cols. Terapéutica de la infección por *Helicobacter pylori* en el 2008. *Rev Gastroenterol Méx* 2008;73:93-105.
9. Ciacci C, Squillante A, Rendina et al. *Helicobacter pylori* infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1283-1287.
10. Diamanti A, Maino C, Niveloni S et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1313-1319.
11. Alarcón T, Domingo D, Sanz JC, Martínez MJ, López Brea M. Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:395-399.
12. Makristathis A, Pasching E, Scültze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998;36:2772-2774.
13. Ernst PB, Takaishi H, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection as a model for gastrointestinal immunity and chronic inflammatory disease. *Dig Dis* 2001;19:104-111.
14. Calva-Rodríguez, R, Luna-Alcántara JJ, Lagunes-Yannelli B, y cols. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en tres poblaciones de niños de la ciudad de Puebla, México, y sus factores de riesgo. *Rev Gastroenterol Méx* 2006;71:441-445.
15. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128:S47-S51.
16. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
17. Crabtree JE, O'Mahony S, Wyatt JI et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol* 1992;45:597-600.
18. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:143-146.
19. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1088-1093.