

CERCETĂRI ALE IMPLICAȚIEI INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI ÎN PATOLOGIA TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR

- PERSPECTIVA MEDICULUI DE FAMILIE -

- REZUMAT -

Helicobacter pylori este o bacterie Gram negativ implicată în numeroase afecțiuni atât benigne, cât și maligne ale tractului digestiv superior. Detectarea prezenței infecției cu Hp se poate realiza utilizând metode invazive (testul ureazei, culturi, examinare histologică etc), cât și non - invazive (teste serologice, test respirator cu C¹³ etc).

În cadrul cercetării de față au fost urmărite aspecte multiple privind infecția cu Hp. Astfel, atâta timp cât unele studii urmăresc precizarea valorii diagnostice a metodelor utilizate, altele au avut ca și obiectiv principal precizarea implicării infecției cu Hp în producerea leziunilor de tract digestiv superior atât benigne, cât și maligne.

STUDIUL COMPARATIV AL METODELOR DIAGNOSTICE ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI - TESTELE SEROLOGICE VERSUS TESTUL UREAZEI - a urmărit așa cum indică și titlul, stabilirea valorii diagnostice a testelor serologice versus testul ureazei, metodă considerată “gold standard”.

În acest scop au fost selectate 240 cazuri. 120 dintre acestea constituie lotul “simptomaticilor”, cuprinzând acele cazuri în care pacienții s-au prezentat la medic pentru acuze de tip dispeptic sau/și reflux, la aceștia regăsind cel puțin unul dintre simptomele reprezentate de durere epigastrică, disconfort postprandial, senzație de greutate, vărsături sau pirozis.

Lotul martor, constituit din alte 120 cazuri cuprinde pacienți ce s-au prezentat în aceeași unitate medicală și în același interval de timp cu cei simptomatici, dar pentru alte acuze decât cele enumerate anterior.

Între cele două loturi a fost îndeplinită condiția de matching, prin care înțelegem că fiecărui pacient simptomatic îi corespunde din punctul de vedere al sexului, mediului de proveniență și vârstei un pacient din cadrul lotului martor.

Nici unul dintre acești pacienți nu aveau examinare EDS anterioară sau tratament cu inhibitori de pompă de protoni. În studiul de față toți pacienții au fost investigați prin testare serologică, endoscopie digestivă superioară și test al ureazei, astfel încât în diagnosticul final al tuturor pacienților vom regăsi cel puțin o afecțiune privind tractul digestiv superior.

Îndeplinind condiția de matching vom regăsi un număr identic de cazuri per sex, mediu de proveniență și grupe de vârstă în cadrul celor două loturi.

Pentru testul serologic a fost utilizat un "One step test" al firmei ACON Laboratoires, Inc. USA. Aceasta este o metodă cromatografică rapidă utilizată pentru identificarea calitativă în serul sau plasma pacienților de investigat a prezenței anticorpilor anti - *Helicobacter pylori*.

În urma aplicării acestui test majoritatea pacienților atât din lotul „simptomaticilor” (111 - 92,5% cazuri), cât și din lotul martor (101 - 84,17%) au fost decelați cu anticorpi anti - Hp.

Stabilind în acest moment al studiului ca și „end point” rezultatul testului serologic aplicat și utilizând în cadrul analizei statistice a datelor informațiile privind sexul, mediul de proveniență, vârsta, antecedentele heredo - colaterale, statusul de fumător, consumul de alcool și AINS, cât și cele privind numărul cazurilor ce prezentau acuze specifice, au fost stabiliți ca și factori de predicție pentru testul aplicat vârsta pacienților și senzația de greutate.

Utilizând acești parametri a fost posibilă stabilirea scorului prognostic și a grupelor de risc privind afecțiunile tractului digestiv superior, raportat la testul serologic aplicat. În aceste condiții grupa de risc maxim este cea a pacienților cu vârste peste 35 ani, ce acuzau senzație de greutate și aveau serologie pozitivă.

În toate cele 240 cazuri a fost efectuată EDS cu prelevare de material biptic utilizat ulterior în cadrul testului ureazei. Acesta a indicat în cadrul lotului „simptomaticilor” 83 (69,17%) cazuri ca având infecție activă cu Hp în momentul examinării, iar în lotul martor 65 (54,17%) cazuri.

Reluând analiza statistică a datelor, de această dată având ca și „end point” rezultatul testului ureazei vom regăsi ca și factori de predicție pentru acesta fumatul și durerea epigastrică. Conform modelului anterior acești parametri vor fi utilizați în vederea

stabilirii scorului prognostic și a grupelor de risc din perspectiva testul ureazei. În acest context grupa situată la nivelul maxim de risc corespunde celei a pacienților fumători, ce aveau durere epigastrică și test al ureazei pozitiv.

Diagnosticile finale au fost stabilite prin coroborarea datelor furnizate de EDS, testul serologic și cel al ureazei. Acestea au fost precizate în ambele loturi studiate, atât la cazuri Hp pozitiv, cât și la cazuri Hp negativ.

Luând în calcul toți parametrii enumerați anterior, dar și rezultatele testelor diagnostice aplicate, vor fi precizați ca și factorii de risc pentru afecțiunile tractului digestiv superior durerea epigastrică și senzația de greață. Astfel, vom regăsi în grupa de risc major de a dezvolta leziuni de tract digestiv superior, în condițiile unui test serologic pozitiv, acei pacienți ce acuzau ambele simptome.

În urma studierii comparative a celor două metode diagnostice, dintre care testul ureazei a fost stabilit „gold - standard”, se consideră optimă corelația între rezultatul testării serologice și testul ureazei.

Prezența anticorpilor anti - Hp nu este condiționată de existența unor acuze specifice leziunilor tractului digestiv superior, aceștia fiind decelați și în cazurile „asimptomatice”.

Senzația de greață prezentă la un pacient cu vârstă de peste 35 ani, în condițiile unui test serologic pozitiv indică cu cea mai mare certitudine existența unor leziuni digestive superioare.

În fața unui pacient „simptomatic” cu serologie pozitivă probabilitatea obținerii unui test al ureazei pozitiv, certificând infecția cu Hp ca fiind activă în momentul examinării, este crescută, ca și posibilitatea evidențierii în urma EDS a leziunilor de tract digestiv superior.

Deși testele serologice sunt rapide ele nu diferențiază infecțiile active de cele anterioare momentului examinării, din acest punct de vedere testul ureazei fiindu-le superior.

Cel de-al doilea studiu, în care s-a urmărit precizarea valorii diagnostice a două metode de investigare a infecției cu Hp este intitulat *STUDIU COMPARATIV AL METODELOR DIAGNOSTICE ÎN INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI - TESTUL UREAZEI VERSUS EXAMINAREA HISTOPATOLOGICĂ.*

Acest studiu a inclus 338 cazuri ce au fost investigate prin EDS și au necesitat în funcție de leziunile vizualizate, prelevarea de material biptic atât pentru testul ureazei, cât și pentru examinarea histopatologică.

Majoritatea pacienților incluși în studiu erau de sex feminin, provenind din mediul urban și având vârste în cea mai mare parte a cazurilor de peste 40 ani. Toți acești pacienți aveau efectuată EDS, test al ureazei și examinare histopatologică, cazurile fiind grupate în cele ce aveau ambele teste pozitive, ambele teste negative sau situațiile în care doar un test indica prezența infecției cu Hp, celălalt fiind negativ.

Descrierea histopatologică, conform criteriilor Sydney precizează aspecte legate de prezența inflamației, a activității celulare, atrofiei gastrice, metaplaziei intestinale, cât și a *Helicobacter pylori*. Aceste modificări au fost analizate în parte în contextul infecției cu Hp, în vederea stabilirii cât mai precise a impactului acestei infecții în producerea lor.

Analiza curbelor ROC în cazul inflamației indică trasee similare pentru testul ureazei, examinarea histopatologică, respectiv situația în care ambele teste au fost aplicate, iar valoarea lui p pentru oricare dintre testele utilizate a fost $<0,001$. În aceste condiții putem spune că oricare dintre testele aplicate are valoare diagnostică similară, dar în situația în care utilizăm ambele teste precizia determinării crește.

Urmărind gradul modificării histologice în condițiile în care testul ureazei este pozitiv vom nota creșterea numărului de cazuri Hp pozitiv în paralel cu creșterea gradului procesului inflamator. Acest trend ascendent indică impactul infecției cu Hp în producerea procesului inflamator.

Un aspect similar este notat raportându-ne la activitatea celulară. Astfel, curbele ROC deși, au arii mai variabile sub curbă față de cele descrise la procesul inflamator, au trasee relativ similare, iar valoarea lui p pentru testele aplicate se menține la $<0,001$. Ca și în cazul inflamației, putem spune că teste au valoare diagnostică similară privind activitatea celulară.

Deasemenea, putem spune că infecția cu Hp influențează modificarea histologică studiată, numărul cazurilor Hp pozitiv fiind în creștere odată cu gradul activității celulare.

Atrofiei gastrice și metaplaziei intestinale, modificări preneoplazice le-a fost acordată o atenție deosebită.

Utilitatea ambelor metode privitor la diagnosticarea infecției cu Hp, este dovedită și în cazul atrofiei gastrice prin curbele ROC ce descriu arii similare, respectiv prin valoarea lui $p < 0,001$, însă spre deosebire de situațiile descrise anterior, în contextul acestei modificări vom nota un raport invers între numărul cazurilor Hp pozitiv și gradul atrofiei gastrice. Astfel, odată cu creșterea gradului atrofiei gastrice vom nota o reducere semnificativă a numărului de cazuri Hp pozitiv, chiar până aproape de 0 în condițiile unei modificări severe.

În cadrul studiului de față nu s-a făcut remarcată o stratificare a riscului privind atrofia gastrică odată cu înaintarea în vârstă a pacienților. Acest fapt nu exclude însă, în condițiile vârstelor medii cuprinse între 48 și 60 ani/ grad de modificare histologică, ca odată cu înaintarea în vârstă să crească și riscul de apariției al atrofiei gastrice.

Curbele ROC obținute în cazul metaplaziei intestinale diferă în mod semnificativ față de cele prezentate anterior. În cazul acestei modificări histologice observăm că, indiferent de testarea utilizată curbele aproape că se suprapun peste diagonală, iar valoarea lui p depășește cu mult 0,001. Aceste date indică faptul că oricare metodă diagnostică ar fi utilizată rezultatele obținute nu diferă în mod semnificativ în contextul infecției cu Hp.

Și în cazul metaplaziei intestinale numărul cazurilor Hp pozitiv este în scădere odată cu creșterea gradului modificării histologice. Scăderea numărului de cazuri Hp pozitiv odată cu accentuarea gradului modificării histologice (atât în cazul atrofiei gastrice, cât și în cel al metaplaziei intestinale) nu exclude implicarea infecției în producerea leziunilor, fiind cunoscut faptul că bacteria favorizează producerea acestor modificări, dar pe suprafață lezată și lipsită de receptori specifici ea nu se mai poate fixa, ducând la negativarea testelor aplicate.

Fiind cunoscut faptul că această modificare preneoplazică este favorizată de înaintarea în vârstă s-a urmărit distribuția cazurilor în funcție de vârsta medie/ grad de modificare. Spre deosebire de atrofia gastrică analizată în același context, în cazul metaplaziei intestinale vom nota existența unor diferențe între grupele realizate, în sensul că odată cu înaintarea în vârstă gradul modificării histologice este mai mare.

Analizând aceste date putem spune pe de o parte că gradul procesului inflamator și cel al activității celulare crește în cazurile Hp pozitiv, iar de altă parte că în urma infecției

cu Hp gradul atrofiei gastrice, respectiv cel al metaplaziei intestinale scade odată cu accentuarea procesului infecțios.

Diagnosticile celor 338 cazuri au fost stabilite pe baza informațiilor furnizate de examinarea EDS, testul ureazei și examinarea histologică. Cazurile de gastrită au fost prezentate în funcție de localizarea leziunilor (antral, respectiv corporeal), fiind precizată și repartitia cazurilor fiecărei forme în parte în funcție de rezultatul testului ureazei. În mod similar au fost studiate și cazurile de ulcer, duodenită, pangastrită etc.

Indicațiile de eradicare au fost corelate cu vârsta cazurilor, diagnosticul stabilit și modalitatea de determinare a infecției cu Hp. De notat este faptul că indiferent de metoda diagnostică utilizată majoritatea cazurilor Hp pozitiv au avut indicație de eradicare, cele Hp negativ având recomandată terapiei simptomatice.

Deși indicațiile terapeutice în cadrul studiului prezentat respectă recomandările Maastricht II și III, vom nota unele cazuri Hp pozitiv ca neavând indicație de eradicare, ca și unele cazuri în care deși testele infirmău prezența bacteriei terapia includea una dintre schemele de eradicare. Studiul de față precizează tratamentele recomandate atât în cazurile Hp pozitiv (scheme de eradicare), cât și în cele Hp negativ (inhibitorii de pompă de protoni), fără a insista însă asupra acestui aspect sau a eficienței eradicării.

Cel de-al treilea studiu al cercetării de față a urmărit - *IMPLICAȚIILE INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI ÎN NEOPLAZIILE TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR.*

Pentru acest studiu a fost realizată o culegere de date retrospectivă, pe durata a 5 ani (2000 - 2005), fiind selectate acele cazuri ce aveau diagnostic de neoplazie gastrică sau esofagiană. În realizarea lotului martor, datorită volumului imens de informații care ar fi rezultat prin consemnarea tuturor cazurilor examinate endoscopic pe durata celor 5 ani incluși în studiu, a fost preferată selectarea cazurilor pe parcursul a 3 luni, datele rezultate putând fi extrapolate asupra unui lot semnificativ de pacienți.

Nu au fost incluse în studiu cazurile fără rezultat al testului ureazei, nici acele cazuri în care examinarea histologică indica prezența modificărilor specifice leziunilor premaligne (displazie gastrică, metaplazie intestinală).

Majoritatea cazurilor de neoplasm au fost diagnosticate la pacienți de sex masculin, provenind în cea mai mare parte din mediul urban. Vârsta medie pentru cazurile de neoplazie a fost de 60,49 ani.

Analiza univariată a datelor a indicat ca și factori de risc pentru procesele neoplazice studiate, vârsta pacienților și sexul ($p < 0,001$). Deși în calcule au fost incluși și factorii de risc exogeni (fumat, alcool) și antecedentele heredo - colaterale, acești nu au fost indicați ca modificând riscul pacienților de a dezvolta neoplazii de tract digestiv superior.

EDS a furnizat date privind localizarea și extensia proceselor neoplazice, cazurile fiind grupate în funcție de localizare (eso - cardiale, eso - cardio - tuberozitate, eso - gastrice, cardio - tuberozitate, corporeale, antrale, extinse, pilorice etc).

Tipul histologic a fost precizat în urma examinării microscopice a lamelor. Au fost precizate cazuri de adenocarcinom (anaplazic, enteroid, cu celule în “inel cu pecete”) și limfom gastric. Cazurile în care proba cuprindea doar celule tumorale, fapt ce nu permite precizarea țesutului de proveniență (antral, piloric etc) au fost notate “adenocarcinom”.

Testul ureazei a fost negativ în majoritatea cazurilor de neoplazie, raportul în favoarea cazurilor Hp negativ menținându-se și pentru fiecare tip histologic în parte.

Luând în calcul sexul și vârsta pacienților, dar și statusul Hp al acestora, în studiul de față a fost posibilă stabilirea grupelor de risc pentru procesele cariokinetice studiate.

Studiul de față a inclus și cazuri de gastrectomie (subtotală și totală) ce s-au prezentat în perioada menționată pentru reevaluare. Majoritatea acestor cazuri au fost diagnosticate cu recidivă pe zona de anastomoză, recidivă ce corespunde în cea mai mare parte a cazurilor unei forme de adenocarcinom, mai rar limfomului gastric.

Grupând aceste cazuri în funcție de tipul histologic și rezultatul testului ureazei vom nota predominanța cazurilor Hp negativ în fiecare dintre grupele realizate.

Cazurile de adenocarcinom au fost grupate în funcție de localizarea și aspectul macroscopic al procesului tumoral (adenocarcinom gastric ulcero - vegetant etc), dar și în funcție de tipul histologic (adenocarcinom anaplazic, enteroid etc).

Atâta timp cât majoritatea cazurilor de adenocarcinom gastric aveau aspect ulcerat, vegetant sau infiltrativ - ulcerat, procesele neoplazice esofagiene sau eso - gastrice îmbracă forme variate (ulcerat, infiltrativ, vegetant, ulcero - vegetant etc).

Examinarea histopatologică împarte aceste cazuri în cele de „adenocarcinom” (doar țesut tumoral fără detalii - majoritare), cazuri de adenocarcinom cu celule în „inel cu pecete”, respectiv cazuri de adenocarcinom enteroid și anaplazic.

Gruparea acestor cazuri a fost realizată în funcție de localizarea, aspectul macroscopic și tipul histologic al neoplaziei, dar și în funcție de testul ureazei. Privitor la repartitia în funcție de Hp vom nota majoritatea cazurilor de adenocarcinom ca fiind Hp negativ, indiferent de tipul histologic sau localizare.

Cazurile de limfom gastric incluse în studiu sunt încadrate în cele „de novo” (diagnostic inițial), respectiv cazurile de recidivă pe bontul gastric (prezentate la secțiunea gastrectomii). Și în cazul limfomului gastric raportul Hp negativ / Hp pozitiv înclină în favoarea rezultatelor negative.

Privind per ansamblu datele referitoare la procesele cariokinetice de tract digestiv superior dezvoltate în contextul infecției cu Hp, putem spune că în majoritatea cazurilor testul a fost negativ, indiferent de localizare, aspect macroscopic sau tipul histologic al tumorii. Însă, ținând cont de faptul că în contextul infecției cu Hp se produc inițial leziuni preneoplazice, în cadrul cărora receptorii pentru Hp suferă modificări profunde până la dispariție, nu putem exclude implicare bacteriei în generarea neoplaziilor, chiar dacă testele finale au fost negative.

Infecția cu Hp este relaționată și cu un număr impresionant de afecțiuni benigne ale tractului digestiv superior. *IMPLICAREA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI ÎN AFECȚIUNILE BENIGNE ALE TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR*, urmărește precizarea factorilor de risc semnificativi pentru aceste stări morbide, în special în contextul infecției cu *Helicobacter pylori*. Pentru aceasta s-a preferat prezentarea fiecărei afecțiuni în parte.

În cazul bolii de reflux gastro - esofagian non - erozivă, lotul realizat a fost cel al „simptomaticilor”, în cadrul căruia predomină pacienții de sex feminin, provenind din mediul urban și având vârste de peste 40 ani.

Testul ureazei a indicat majoritatea cazurilor de BRGE non - erozivă ca fiind Hp negativ, în acest context analiza datelor precizând sexul feminin ca fiind la risc de a dezvolta această stare morbidă.

Sindromul durerii epigastrice (SDE), respectiv cel de distress postprandial (SDP) au fost analizate în mod similar în cadrul unui lot „simptomatic”. Majoritatea acestor cazuri au fost precizate la pacienți de sex feminin, provenind din mediul urban și având peste 40 ani.

Ca și în situația anterioară majoritatea cazurilor de SDE și SDP au fost Hp negativ, iar sexul feminin a fost indicat ca fiind grupă la risc de a dezvolta una dintre aceste afecțiuni.

Studierea factorilor de risc pentru esofagitele de reflux, în contextul infecției cu Hp a fost realizată atât prin compararea a două loturi simptomatici - asimptomatici, cât și în funcție de rezultatul testului ureazei. Dacă în context simptomatic mediul de proveniență este factor de risc semnificativ pentru această patologie, în contextul infecției cu Hp sexul feminin este notat din nou ca grupă la risc.

Gastritele au fost studiate în mod similar prin analizarea datelor atât în context simptomatic, cât și în cel al infecției cu Hp. Majoritatea cazurilor acestui lot reunesc diverse forme de gastrită antrală, cea corporeală, respectiv pangastrita fiind mai reduse numeric.

Analiza datelor în context simptomatic a indicat sexul ($p < 0,01$) și mediul de proveniență ($p < 0,01$) al pacienților cu gastrită ca fiind factori de risc semnificativi, pe când în context infecțios vom regăsi doar sexul în această categorie de factori. Cum majoritatea acestor cazuri au fost precizate la pacienți de sex feminin vom considera această grupă ca fiind la risc de a dezvolta diverse forme de gastrită în contextul infecției cu Hp.

Majoritatea cazurilor de duodenită incluse în studiu aveau formă erozivă acută. Ca și în cazul gastritelor, dacă în context simptomatic mediul de proveniență al pacienților a fost notat ca factor de risc semnificativ ($p < 0,01$), în urma realizării testului ureazei sexul feminin va fi desemnat ca grupă la risc de a dezvolta diverse forme de duodenită.

Din perspectiva medicului de familie concluziile acestor studii se referă la modalitățile de diagnosticare a infecției cu Hp - testul ureazei are valoare diagnostică superioară testelor serologice; examinarea histologică aduce detalii în plus privitor la modificările celulare survenite în contextul infecției cu Hp; deși în majoritatea cazurilor diagnosticate cu neoplazii de tract digestiv superior testele pentru Hp sunt negative nu putem exclude rolul acestei bacterii în generarea lor; afecțiunile benigne de tract digestiv superior au expresie clinică semnificativă, iar sexul feminin poate fi considerat ca fiind la risc de a dezvolta oricare dintre aceste stări morbide.

CURRICULUM VITAE

Popescu V. T. Manuela Virginia

Născută: Cluj - Napoca, 04.01.1974

Studii

Liceul de Științe ale Naturii, actualmente „O. Ghibu”, Cluj - Napoca, absolvit 1993

Facultatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj - Napoca, absolvită 2000

Pregătire profesională

2001 - stagiatură - specialitate - medicină internă - Clinica Medicală III, Cluj - Napoca,
- chirurgie - Clinica Chirurgie III, Cluj - Napoca

2001 - 2004 - rezidențiat - medicină de familie, confirmare în specialitate sesiunea oct.
2004

2004 - 2008 - doctorat cu frecvență sub îndrumarea științifică a Prof. Dr. Oliviu Pascu,
Spitalul Clinic de Urgență „O. Fodor” Cluj - Napoca

- 01 - 31.03.2006 - stagiul de pregătire profesională în cadrul programului
CEEPUS, Universitate din Szeged, Facultate de Medicină,
Ungaria, sub îndrumarea Prof. Dr. Janos Lonovics

2008 - 03.2009 - activitate de perfecționare profesională în cadrul SCM Medfam Grup
Cluj - Napoca, sub îndrumarea Dr. Cornel Pop

03 - 05.2009 - medic de familie asociat în cadrul SCM Medfam Grup Cluj - Napoca

Pregătire postuniversitară

Participări la numeroase simpozioane și congrese naționale și internaționale cu susținere
de lucrări proprii orale și postere

Lucrări științifice

◆ „Screening for Colorectal Cancer: The attitude of Romanian Postgraduate Medical
Trainees”, Manuela Popescu, D. L. Dumitrașcu, Dana Marcu, RJGH 2001, 290 - 293

◆ „The Attitude of Romanian Medical Trainees Towards the Eradication of H. Pylori” ,
D. L. Dumitrașcu, Manuela Popescu, RJGE 2002, 291 - 296

◆ „Ulcer rectal solitar. Aspecte manometrice și o nouă abordare terapeutică” , Dana
Marcu, D.L. Dumitrașcu, Andrada Seicean, Dana Dumitra, Manuela Popescu, Oliviu
Pascu, Clujul Medical Nr. 1/2002, 80 -83

◆ „Utilizarea terapiilor alternative în intestinul iritabil” , D. L. Dumitrașcu, Iulia Bădilă,
Liliana David, Angela Trocan, Manuela Popescu, Cristina Reit - Revista pentru Educație
Medicală Continuă, Nr 4/2005, 69 -72

◆ „Al XXVIII - lea Simpozion Național cu participare Internațională de
Gastroenterologie, Endoscopie Digestivă și Hepatologie” - Sibiu, 14 -16.06.2007 -

◆ „Corelația între infecția cu Hp și bolile benigne gastroduodenale” - prezentare orală

◆ „Testarea serologică versus testul ureazei – studiu comparativ” - poster

◆ „Neoplasmul gastric și infecția cu Helicobacter pylori” - poster

◆ „Helicobacter pylori - aspecte microbiologice” - Mara Medica 2007, Baia Mare,
10.02.2007, prezentare orală

- ◆ „Helicobacter pylori infection and the upper digestiv tract pathology” - European Bridging Meeting - Magdeburg , Germania, 22 - 24.11.2007 - poster
- ◆ „Helicobacter pylori - caracteristici microbiologice” , Manuela Popescu, Monica Junie, Oliviu Pascu, Clujul Medical, Nr.4/2007, 800 - 806
- ◆ „Low prevalence of hp infection in patients with gatric cancer” - Manuela Popescu, D.L. Dumitrașcu, O. Pascu - Rom Journal of Internal Medicine, Vol 45, Nr. 3, 2007, 259 - 262
- ◆ „Complicații într-un caz de ciroză hepatică” - Manuela Popescu, Dan L Dumitrașcu, C. Puia, Medicina Internă, Nr. 6/2007, 73 - 74
- ◆ „Leziunile premaligne - neoplasmul gastric și infecția cu Helicobacter pylori” - MaraMedica 2008, Baia Mare, 24.02.2008, prezentare orală
- ◆ „Screening for Colorectal Cancer: The attitude of Romanian Postgraduate Medial Trainees” - Falk Symposium - Intestinal Disorders, Budapesta, Ungaria, 02 - 03.05.2008 - poster
- ◆ „Serological test versus urease test in Helicobacter pylori infection” - European Bridging Meeting - Tg. Mureș, Romania, 2008 - poster

Limbi străine

Engleză – nivel avansat

Franceză – nivel mediu

Italiană – nivel mediu

INVESTIGATIONS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IMPLICATION IN THE PATHOLOGY OF UPPER DIGESTIVE TRACT

- THE FAMILY DOCTOR PERSPECTIVE -

- ABSTRACT -

Helicobacter pylori is a Gram negative bacterium implicated in many diseases both benign and malignant of upper digestive tract. Detecting the presence of Hp infection may be achieved using invasive methods (urease test, culture, histological examination, etc.) and non - invasive methods (serological tests, urea breath test with C¹³ etc).

In the present investigations have been pursued many aspects of infection with Hp. Thus, while some studies aiming to specify the value of diagnostic methods used, others had as main objective indication of the involvement of Hp infection in the production of lesions of upper digestive tract both benign and malignant.

COMPARATIVE STUDY OF DIAGNOSTIC METHODS IN HELICOBACTER PYLORI INFECTION - SEROLOGICAL TESTS VERSUS UREASE TEST - followed as the title indicates, the establishment of the diagnostic value of serological tests versus urease method, considered as "gold standard".

For this purpose were selected 240 cases. 120 of these cases represent the "symptomatic" batch. These patients were admitted for dyspeptic or reflux symptoms, each of them accusing at list one of the following symptoms - epigastric pain, abdominal discomfort, nausea, vomiting or chest burn.

The other batch consisting in 120 cases included patients who were admitted in the same medical unit, at the same time interval with the symptomatic batch, but for accuse other than those listed above.

Between the two batches was performed a matching condition, which means that each symptomatic patient it corresponds in terms of gender, environment of origin and age a asymptomatic patient.

None of these patients had previous upper digestive endoscopy (UDE) examination or treatment with proton pump inhibitors (PPI). In this study all patients were investigated

by serological testing, upper digestive endoscopy and urease test, so the final diagnosis of all patients will find at least one condition on the upper digestive tract.

Satisfying the matching condition we find an identical number of cases per gender, origin and average age groups in the two batches.

For the serological test we used a "One step test" made by ACON Laboratoires, Inc. USA. This is a rapid chromatography method used for qualitative identification of the presence of *Helicobacter pylori* antibodies, in serum or plasma of patients investigated.

After applying this test the majority of symptomatic patients (111 - 92.5% cases) and most of asymptomatic patients (101 - 84.17%) were detected with Hp - antibodies.

Setting at this time of the study as "end point" serological test applied using the statistical analysis of data information on gender, environment of origin, age, family history, smoking, alcohol drinking and NSAIDs use, as and the number of cases that had presenting specific symptoms, have been established as predictive factors for applied test to patient age and nausea.

Using these parameters it was possible to determine prognostic score and risk group on superior digestive tract diseases in relation to the serological test applied. The maximum level of risk corresponds to the patients over 35 years, which charged nausea and had positive serology.

In all 240 cases upper digestive endoscopy was performed with bioptic sampling material used later in the urease test. This test indicated 83 (69.17%) symptomatic cases as having active infection with Hp at the time of examination. The same result was obtain in 65 (54.17%) cases from the asymptomatic group.

Incorporating the statistical analysis of data, this time as having "end point" urease test we found that predictive factors for this test are smoking and epigastric pain. Under the previous model these parameters will be used to establish score and prognostic risk groups for the urease test. The maximum level of risk corresponds to the smokers patient, who had epigastric pain and urease test positive.

Final diagnoses were established by corroborating data from UDE, serological test and urease test. These were specified in both groups studied, both Hp-positive cases, and in Hp negative cases.

Taking into account all the parameters listed above, and applied diagnostic test results will be listed as risk factors for upper digestive tract diseases epigastric pain and nausea. Thus, we find the group of major risk to develop lesions of upper digestive tract those patients with a positive serological test who had both symptoms.

Following the comparative study of two diagnostic methods, including urease test was set as "gold - standard" is considered the best correlation between the result of serological testing and urease test.

The presence of Hp - antibodies is not conditional on the existence of specific lesions of upper digestive tract, these being detected also in asymptomatic patients.

A patient having more than 35 years, positive serological test and nausea has almost certainly upper digestive lesions.

For symptomatic patients with positive serology probability of obtaining a positive urease test, certifying that Hp infection is active at the time of examination is increased. In these cases UDE highlights more frequently upper digestive tract lesions.

Although serological tests are fast, they do not distinguish active infection from the previous timing examination in this regard urease test being superior.

The second study sought to specify the value of two diagnostic methods for investigation of infection with Hp is entitled - COMPARATIVE STUDY OF DIAGNOSTIC METHODS IN HELICOBACTER PYLORI INFECTION - UREASE TEST VERSUS HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION.

This study included 338 cases investigated by UDE and requiring according to the lesions seen, sampling of bioptic material for urease test and histopathological examination.

Most patients included in the study were women from urban area and having age in most cases over 40 years. All these patients were investigated by UDE, urease test and histopathological examination. These cases were grouped into those that had both positive tests, both tests negative or situations in which only a test indicates the presence of Hp infection, the other being negative.

Histopathological description, according to Sydney classification specified aspects related to inflammation, cellular activity, gastric atrophy, intestinal metaplasia and

Helicobacter pylori. These changes were analyzed in the context of Hp infection in order to establish a more precise impact of this infection.

ROC curves analysis for inflammation indicates similar routes for urease test, histopathological examination and the situation in which both tests were applied. p value for any of the tests was <0.001 . In these circumstances we can say that any of the applied tests had similar diagnostic value, but using both tests we can increase the accuracy of determination.

Following histological grade change as the urease test is positive, we note the increase of Hp - positive cases in the same time with the increasing inflammatory process. This upward trend indicates the impact of Hp infection by producing inflammatory process.

A similar aspect is noted in regard of cell activity. Thus, although the ROC curves were various areas under the curve to those described in inflammatory processes, have relatively similar paths, and p value for tests applied is maintained at <0.001 .

As in inflammatory process, we can say that the tests have similar diagnostic value on cellular activity.

Also, we can say that Hp infection affects modification studied histologically, the number of Hp positive cases increasing in the same time with cellular activity.

Special attention was given to gastric atrophy and intestinal metaplasia.

The usefulness of both methods on the diagnosis of Hp infection is proven in gastric atrophy by the ROC curves that describe similar areas, respectively by the value of $p < 0.001$. But unlike the situations described above, in this context we note the decrease number of Hp - positive cases with increasing degree of gastric atrophy.

The present study did not mention a risk stratification of gastric atrophy with aging patients. This does not exclude, however, as the average age between 48 and 60 years / degree of histological changes, as with aging increase the risk of occurrence of gastric atrophy.

ROC curves obtained for intestinal metaplasia differ significantly from those presented previously. In these histological changes we see that regardless of test used, ROC curves almost overlap, and p value far exceeds 0.001. These data indicate that

either methods would be used the results are not significantly different in the context of Hp infection.

For intestinal metaplasia we note that the Hp - positive cases are decreasing with increasing histological changes. Decrease in the number of Hp - positive cases increased with histological grade change, does not exclude the involvement of infection in the production of lesions, knowing that bacteria favors the production of these changes, but on the affected and devoid of specific receptors area, the bacteria can not be fixed, leading to negativ results in tests.

Being known that this premalignant change is favored by aging, distribution of cases was followed according to the average age / grade change. Unlike gastric atrophy analyzed in the same context, in intestinal metaplasia we note the existence of differences between groups achieved in the sense that, with aging histological grade changes is greater.

Analyzing these data we can say first that the degree of inflammatory process and cellular activity is increasing in Hp positive cases. At the same time we can say that the degree of gastric atrophy and intestinal metaplasia decreases with increasing infectious process.

In all 338 cases diagnoses were established based on information provided by UDE, urease test and histological examination. Cases of gastritis were presented depending on the location of lesions (antrum, corporeal). Distribution of each type of gastritis was made in part based on the urease test result. Cases of ulcer, duodenitis, extensive gastritis were presented similarly.

Indications for the eradication were correlated with patient age, diagnosis and the method used for determining Hp infection. To note is that regardless of the diagnostic method used most of the Hp positive cases had indication of eradication. Hp negative cases had recommended symptomatic therapy.

Although the therapeutic indications in this study comply with Maastricht II and III recommendations, we note some Hp positive cases without indication of eradication and some cases that although the tests rule out the presence of bacteria, therapy included one of the schemes of the eradication.

The treatment recommended to specify both Hp - positive cases (eradication schemes), and Hp negative ones (proton pump inhibitors), but not dwell on this issue or the effectiveness of eradication.

The third study's research followed - IMPLICATIONS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN UPPER DIGESTIVE MALIGNANCIES.

This retrospective study conducted over 5 years (2000 - 2005) included those cases which were diagnosed with gastric cancer or esophageal cancer. In carrying out batch witness, because of the huge volume of information that would be derived from the record all the cases examined endoscopically during the 5 years included in the study, was selected as preferred over 3 months, the results can be extrapolated to a lot significant patients.

Were not included in the study cases without urease test result, or those cases in which histological examination indicated the presence of specific lesions premalignant changes (gastric dysplasia, intestinal metaplasia).

Most cases of cancer were diagnosed in male patients, coming mostly from urban areas. The median age for cases of cancer was 60.49 years.

Data analysis showed that risk factors for cancer processes studied are patient age and gender ($p < 0.001$). Although calculations have been included exogenous risk factors (smoking, alcohol) and family history, these have not been indicated as modifying risk patients to develop malignancies of the upper digestive tract.

UDE provided data on the location and extension of cancer processes. Cases were grouped according to location (esophageal, gastric, eso - gastric etc).

Histological types have been specified after microscopic examination of bioptic samples. Were specified cases of adenocarcinoma (anaplastic, with cells in the "ring seal" etc) and gastric lymphoma. Where the sample contained only tumor cells, which does not allow specified the tissue of origin (ex. anthrum) were marked as "adenocarcinoma".

Urease test was negative in most cases of cancer regardless of histological type.

Taking into account gender and age of patients and their Hp status in the study was not possible to establish groups of risk for malignancies studied.

This study also included cases of gastrectomy (subtotal and total) that were submitted for reevaluation during the 5 years.

Most of these cases were diagnosed with recurrence of cancer on the anastomoses. Most recurrence corresponds to a type of adenocarcinoma, less gastric lymphoma.

Grouping these cases according to histological type and urease test we note that most cases are Hp negative.

Cases of adenocarcinoma were grouped according to location and macroscopic appearance of the tumoral process (ulcerate gastric adenocarcinoma etc.) and according to histological type (intestinal adenocarcinoma etc.).

While most cases of gastric adenocarcinoma were ulcer - like, polyp - like or infiltrative, esophagian cancer or esophageal - gastric cancer take various forms (ulcer - like, infiltrative, polyp - like etc.).

Histopathological examination of these cases divided into the "adenocarcinoma" (only the tumoral tissue without details - the majority), cases of adenocarcinoma cells with the "ring seal" and cases of intestinal adenocarcinoma and anaplastic adenocarcinoma.

These cases were grouped according to location, macroscopic appearance and histological type of neoplasia, but also in terms of urease test results. Regarding the allocation according to Hp we note most cases of adenocarcinoma as Hp negative, regardless of histological type or location.

Cases of gastric lymphoma included in the study are divided into the "new" (initial diagnosis), and cases of recurrence on the gastric blunt (presented in section gastrectomy). The majority of gastric lymphoma cases were also Hp negative at urease test.

On overall data on cancer processes of upper digestive tract developed in the context of infection with Hp, we can say that in most cases the test was negative, regardless of location, macroscopic appearance and histological type of tumor. However, given that in the context of Hp infection initial lesions are pre - cancer, in which receptors for Hp undergoes profound changes to extinction, we can not exclude involvement in producing bacteria neoplasia, even if the final tests were negative.

Hp infection is linked with an impressive number of benign diseases of the upper digestive tract. INVOLVEMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN BENIGN ILLNESSES OF SUPERIOR DIGESTIVE TRACT, seeks to specify

significant risk factors for these morbid conditions, particularly in the context of infection with *Helicobacter pylori*. For this preferred presentation of each disease separately.

In the case of gastro - esophageal reflux disease (GERD) without erosion we studied only "symptomatic" patients. Most of these patients were female, from urban areas and having aged over 40 years.

Urease test indicated the majority of GERD cases as Hp negative, this analysis of data indicating that female sex is at risk of developing this morbid condition.

Epigastric pain syndrome and the postprandial distress syndrome were similarly analyzed only on "symptomatic" patients. Most of these cases were diagnosed on female patients from urban areas and having over 40 years.

As in the previous, most cases of these patients were Hp negative, and female sex was shown as being at risk group to develop one of these diseases.

Study of risk factors for reflux esophagitis in the context of Hp infection was achieved by comparing the two groups symptomatic - asymptomatic, and depending on the urease test. If in symptomatic context environment of origin is significant risk factor for this pathology, in the context of Hp infection, females are again noted as group at risk.

Gastritis were similarly studied by analyzing data in symptomatic context and in Hp infection context. Most cases diagnosed with various forms of antral gastritis. Corporeal gastritis and extensive form were numerically lower.

Data analysis in symptomatic context showed gender ($p < 0.01$) and environment of origin ($p < 0.01$) of patients with gastritis as significant risk factors. In the presence of Hp infection only gender was found as risk factor for gastritis. As most of these cases were diagnosed to female patients we consider this group as being at risk of developing various forms of gastritis in Hp infection.

Acute erosions were found in most cases diagnosed with duodenitis. For this group of diseases in symptomatic context, environment of origin of the patients was noted as significantly risk factor ($p < 0.01$). After performing urease test females were specified as group of risk of developing various forms of duodenitis.

From the perspective of the family doctor the conclusions of these studies relate to ways of diagnosing Hp infection - urease test has high diagnostic value of serological

tests: histological examination in addition to details about the cellular changes occurring in the context of Hp infection: although in most cases diagnosed with malignancies of the upper digestive tract Hp tests are negative we can not exclude the role of bacteria in generating their: upper digestive tract benign disease have significant clinical expression and female sex may be considered at risk of developing any of these morbid states.

CURRICULUM VITAE

Popescu V. T. Manuela Virginia

Born Cluj - Napoca, 04.01.1974

Studies

- ◆ Highschool – Lyceum of Natural Sciences „O. Ghibu”, Cluj - Napoca, graduated 1993
- ◆ Faculty of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj - Napoca, graduated 2000

Professional track

- ◆ 2001 - internship - 3rd Medical Dept, Cluj - Napoca,
- 3rd Surgical Dept, Cluj - Napoca
- ◆ 2001 - 2004 - residentship - including stages of internal medicine, pediatrics, family medicine etc,
confirmation in specialty - Oct. 2004
- ◆ 2004 - 2008 - doctoral frequency under the guidance of Prof. Dr. Oliviu Pascu,
Emergency Hospital „O. Fodor” Cluj - Napoca
 - 01 – 31.03.2006 - internship training in the CEEPUS program, University of Szeged, Faculty of Medicine, Hungary, under the guidance of Prof. Dr. Janos Lonovics
- ◆ 2008 - 03.2009 - activity of professional improvement - SCM Medfam Grup, Cluj - Napoca, under the guidance of Dr. Cornel Pop
- ◆ 03 - 05.2009 - family doctor, associated to SCM Medfam Grup Cluj - Napoca

Postgraduate training

- ◆ participation to many courses and symposia (national and international meeting) with oral presentations and posters

Scientific activity

- ◆ „Screening for Colorectal Cancer: The attitude of Romanian Postgraduate Medical Trainees”, Manuela Popescu, D. L. Dumitrașcu, Dana Marcu, RJGH 2001, 290 - 293
- ◆ „The Attitude of Romanian Medical Trainees Towards the Eradication of H. Pylori” , D. L. Dumitrașcu, Manuela Popescu, RJGE 2002, 291 - 296
- ◆ „Solitary rectal ulcer. Manometrical aspects and a new therapeutic approach” , Dana Marcu, D.L. Dumitrașcu, Andrada Seicean, Dana Dumitra, Manuela Popescu, Oliviu Pascu, Clujul Medical Nr. 1/2002, 80 - 83
- ◆ „Use of alternative therapies in the irritable bowle syndrom” , D. L. Dumitrașcu, Iulia Bădilă, Liliana David, Angela Trocan, Manuela Popescu, Cristina Reit - Review for Continuing Medical Education, Nr 4/2005, 69 -72
- ◆ „The XXVIIIth National Symposia of Gastroenterology, Digestive Endoscopy and Hepatology, with international participation” - Sibiu, 14 - 16.06.2007 -
 - „Correlation between Hp infection and benigne gastro - duodenal diseases” - oral presentation
 - „Serological testing versus urease test - comparative study” - poster
 - „Gastric neoplasia and Hp infection” - poster

- ◆ „Helicobacter pylori - microbiological aspects” - Mara Medica 2007, Baia Mare, 10.02.2007
- ◆ „Helicobacter pylori infection and the upper digestive tract pathology” - European Bridging Meeting - Magdeburg , Germany, 22 - 24.11.2007 - poster
- ◆ „Helicobacter pylori - microbiological characteristics” , Manuela Popescu, Monica Junie, Oliviu Pascu, - Clujul Medical, Nr.4/2007, 800 - 806
- ◆ „Low prevalence of hp infection in patients with gastric cancer” - Manuela Popescu, D.L. Dumitrașcu, O. Pascu - Rom Journal of Internal Medicine, Vol 45, Nr. 3, 2007, 259 - 262
- ◆ „Complications in a case of hepatic cirrhosis” - Manuela Popescu, Dan L Dumitrașcu, C. Puia, Medicina Internă, Nr. 6/2007, 73 - 74
- ◆ „Premaligne lesions - gastric neoplasia and Hp infection” - MaraMedica 2008, Baia - Mare, 24.02.2008, oral presentation
- ◆ „Screening for Colorectal Cancer: The attitude of Romanian Postgraduate Medical Trainees” - Falk Symposium - Intestinal Disorders, Budapesta, Ungaria, 02 - 03.05.2008 - poster
- ◆ „Serological test versus urease test in Helicobacter pylori infection” - European Bridging Meeting - Tg. Mureș, Romania, 2008 - poster

Foreign languages

English – advanced

French – average

Italian – average