

HELICOBACTER PYLORI

L'H pylori é un batterio Gram-negativo (cioé perde il colore nella metodica di colorazione di Gram), appartenente insieme ad oltre venti altre specie al Genere Helicobacter.

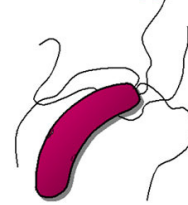
L'ambiente in cui il batterio trova le condizioni favorevoli per la crescita richiede un'atmosfera poco ossigenata, e perciò è definito microaerofilo. In condizioni ambientali sfavorevoli, come per esempio in corso di incremento della pressione parziale di ossigeno, della temperatura o in caso di trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica o antibiotici, il microorganismo trasforma il proprio aspetto da bacillare (tipo bastoncino) a coccoide (tipo globoso, simile ad una bacca), evento di significato controverso.

La nicchia dell'*H. pylori* é rappresentata dallo stomaco dei primati, dove vive tra lo strato di muco e l'epitelio gastrico.

La capacità del batterio di resistere all'acido é legata prevalentemente alla sua attività ureasica, mediante la quale si scinde l'urea in ossido di carbonio e ammoniaca e quest'ultima neutralizza l'acido prodotto nella cavità gastrica. Al tempo stesso l'attività ureasica é implicata nella colonizzazione (cioé l'innidamento) e nella patogenicità (cioé la capacità di indurre eventi patologici) del batterio, in

quanto sembrerebbe determinare un'azione lesiva, diretta, sui tessuti da parte dell'ammoniaca.

Helicobacter pylori

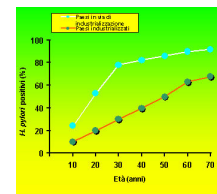


L'adesività del microorganismo é un processo necessario per la colonizzazione gastrica e ad essa concorrono delle proteine della parete chiamate adesine. Un importante fattore che permette la colonizzazione é la motilità dell'*H. pylori*, possibile sia grazie alla presenza di flagelli polari che alla sua forma a spirale.

Alla sopravvivenza delle colonie infettanti concorrono inoltre enzimi (cioé molecole che accelerano reazioni chimiche) come la catalasi e la superossido dismutasi che le proteggono dall'effetto battericida (in grado cioé di uccidere i batteri) delle cellule dell'infiammazione.

L'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ha una diffusione ubiquitaria.

La **prevalenza** (cioé il numero di casi nella popolazione) del batterio, nei Paesi Industrializzati, é caratterizzata da un incremento proporzionato alla fascia d'età: ciò rispecchierebbe il fatto che i soggetti di età avanzata hanno una maggior probabilità di aver vissuto nell'infanzia in condizioni igienico-sanitarie più sfavorevoli rispetto alle generazioni successive ("effetto coorte").



In generale, si può considerare che il

valore della prevalenza coincide approssimativamente con la decade di età (per esempio 40% nella fascia compresa tra 40 e 50 anni), oltre i 60-65 anni tuttavia, si osserva una riduzione dei tassi di infezione, verosimilmente in relazione alla comparsa della gastrite atrofica che genera un ambiente sfavorevole al microrganismo.

Studi condotti nell'Europa occidentale hanno dimostrato una prevalenza media di sieropositività, per anticorpi anti-*H. pylori*, compresa tra il 5 e il 15% nei bambini e tra il 30 e il 65% negli adulti. Il dato è differente se si stratificano i soggetti in relazione all'origine etnica, in quanto gli immigrati e i loro discendenti di prima generazione presentano dei valori più elevati rispetto agli autoctoni, numericamente simili se non identici rispetto a quelli del paese d'origine.

La prevalenza dell'infezione da *H. pylori*, nella popolazione di razza bianca degli USA e del Sud-Africa, è spesso sovrapponibile a quella Europea; differenti sono i dati inerenti gli altri gruppi etnici, che presentano valori di prevalenza doppi.

Per quanto riguarda la prevalenza dei ceppi (cioè dei gruppi) batterici dotati di maggior aggressività (anti-CagA positivi), studi condotti nel Regno Unito sulla popolazione generale di sesso maschile hanno riscontrato valori elevati, che giungono fino al 44% del campione esaminato. Un'indagine epidemiologica italiana, su una popolazione di allievi militari, ha rilevato un valore ancor più elevato, vicino alla totalità dei soggetti infettati.

Gli studi provenienti dai Paesi in Via di Industrializzazione indicano tassi di prevalenza dell'infezione nettamente superiori rispetto a quelli dei Paesi Industrializzati, con valori di positività di circa 80-90% nelle fasce di età adulta e

del 45-55% nei soggetti di età compresa tra 0 e 9 anni.

L'**incidenza** (cioè il numero di nuovi casi in un determinato periodo di tempo) dell'infezione da *H.pylori*, tra gli adulti precedentemente negativi o tra persone che sono state curate con successo (reinfezione), è valutata generalmente in valori compresi tra 0.5 e 1% annuo, a dimostrazione del fatto che in tale periodo della vita è possibile ma non frequente l'acquisizione batterica.

I metodi di indagine diagnostica dell'infezione da *H.pylori*, maggiormente diffusi nella pratica clinica, si distinguono in invasivi e non invasivi (Tabella I), in base alla necessità o meno, per effettuarli, di ricorrere all'esofago-gastro-duodenoscopia (indagine che consiste nell'introduzione per via orale di un endoscopio

Tabella I: Tecniche diagnostiche per l'infezione da *Helicobacter pylori*

Tests invasivi Endoscopici

- Istologia
- Test rapido all'ureasi
- Esame colturale
- Biologia molecolare

Tests non invasivi non endoscopici

- Urea breath test
- Anticorpi specifici su siero
- Anticorpi specifici su sangue capillare
- Anticorpi specifici su urine
- Anticorpi specifici su saliva
- Ricerca dell'antigene fecale

BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro

DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino

Metodiche invasive

L'esame endoscopico dello stomaco e del duodeno è il metodo per ottenere i prelievi biotici sui quali si ricerca il batterio.

Tutti i test basati su questo tipo di diagnostica sono soggetti ad errori di campionamento, legati alla distribuzione irregolare del batterio o alla presenza di aree di gastrite atrofica severa o metaplasia intestinale (cioè la trasformazione di cellule dello stomaco in altre simili a quelle dell'intestino), nelle quali la sopravvivenza microbica è compromessa: ciò può determinare il possibile riscontro di una "falsa" negatività. Proprio al fine di evitare tale inconveniente dovrebbero essere effettuate biopsie multiple così distribuite:

- 2 sull'antro gastrico, ad 1-2 cm dal piloro
- 2 sul corpo-fondo, a maggior ragione necessarie dopo l'assunzione di farmaci inibitori della pompa protonica che favoriscono la migrazione in tale sede dell'*H. pylori*.
-

Test all'ureasi

Tali metodiche sono basate sul principio della spiccata attività ureasica dell'*H. pylori*.

Depositando una biopsia in un mezzo liquido, semisolido o su una membrana contenente urea, se nella prima è presente il batterio, la grande quantità di ureasi presente provoca l'idrolisi dell'urea in ammoniaca e anidride carbonica, con un incremento del pH del terreno e successiva variazione di colore. Il tempo di attesa

necessario per la lettura dipende dal tipo di materiale utilizzato per il test: alcuni permettono già una lettura a 15 minuti mentre in altri (di produzione meno recente) si deve attendere sino ad 1 ora. Tale metodica è indicata per l'identificazione rapida dell'infezione in corso di esame endoscopico.

Esame istologico

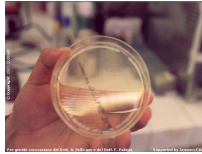
Tale indagine (basata sullo studio microscopico dei tessuti del corpo umano) permette, oltre alla ricerca dell'*H. pylori*, la valutazione morfologica della mucosa gastrica, consentendo di porre una diagnosi di presenza e tipo di malattia (gastrite attiva, atrofia, metaplasia intestinale, displasia o neoplasia).

Per aumentare l'accuratezza (cioè la vicinanza del risultato rispetto al valore reale) diagnostica, numerose colorazioni possono essere allestite sul campione prelevato (per esempio ematossilina-eosina, quella di Warthin-Starry, Giemsa, Genta, Gimenez, Brown-Hopps).

L'esame istologico, inoltre, consente la diagnosi differenziale tra *H. pylori* e *Helicobacter heilmanni* (*Gastrospirillum hominis*), un microorganismo a forma di cavatappi, di lunghezza tre volte superiore a quella del primo, associato negli ultimi anni con patologia gastrica.

Coltura

Il test colturale è considerato, in microbiologia, il "gold standard" (cioè la tecnica di riferimento) diagnostico dell'infezione, ed è il solo metodo che permette lo studio della sensibilità batterica agli antibiotici e l'applicazione delle indagini di tipizzazione molecolare. Gli inconvenienti di questa metodica sono legati ai lunghi tempi necessari (3-12 giorni) e alle difficoltà di crescita del batterio, per cui il suo utilizzo è limitato nella pratica clinica a specifiche condizioni di seguito descritte.



Biologia molecolare

Si tratta di metodiche confinate alla ricerca, mediante i quali è possibile amplificare selettivamente un frammento di DNA presente in un campione fino ad un milione di volte. E' così possibile ottenere il clonaggio (cioè la moltiplicazione da una singola fonte) di geni responsabili della patogenicità dell'*H.pylori*, nonché della resistenza agli antibiotici.

Con tali procedure, il genoma del microrganismo è stato individuato a livello di mucosa e di liquido gastrico, ma anche di saliva, placca dentaria e feci

Gastrite

L'*H. pylori* è l'agente eziologico (cioè causale) più importante della gastrite cronica "aspecifica". La relazione patogenetica, tra quest'ultima e l'infezione, è confermata da studi che hanno dimostrato come l'eradicazione del batterio possa inizialmente ridurre e successivamente far scomparire i segni dell'infiammazione.

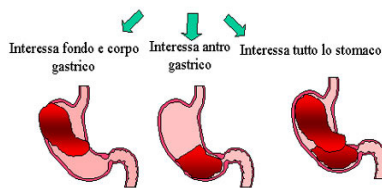
L'endoscopia permette di valutare e descrivere la presenza e la localizzazione delle lesioni macroscopiche e l'esame istologico fornisce informazioni sullo status dell'infezione nell'area esaminata, sulla presenza e sulla profondità dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie, sul tipo di queste e su altri aspetti come la condizione dell'epitelio di superficie e delle foveole gastriche, l'evidenza di metaplasia intestinale o l'ipertrofia delle cellule endocrine .

La distribuzione della gastrite nelle differenti aree dello stomaco, riflette sovente la complessa interazione tra l'infiammazione indotta dal batterio stesso e la secrezione acida. La localizzazione antrale favorisce una condizione di ipersecrezione acida, che aumenterà il rischio di sviluppo di ulcera duodenale, mentre quella del corpo o del fondo gastrico, provocherà una distruzione ghiandolare, con uno stato di iposecrezione acida, atrofia e metaplasia intestinale gastrica e, in uno stadio intermedio, potrà svilupparsi l'ulcera gastrica.

Una condizione di pangastrite (cioè l'interessamento di tutte le aree dello stomaco) è correlata a maggior possibilità di evoluzione verso il cancro gastrico.

Localizzazione della gastrite cronica

Ulcera peptica (duodenale e gastrica)



Epidemiologia

I tassi di incidenza e di prevalenza della malattia ulcerosa mostrano negli ultimi anni una costante tendenza al decremento, pur con livelli differenti se si suddividono le forme non-complicate da quelle complicate: per queste ultime, infatti, il calo è meno accentuato, e ciò può essere attribuito all'aumentato consumo di farmaci gastrolesivi (FANS), soprattutto in soggetti appartenenti alle fasce d'età avanzata.

Una letteratura scientifica ormai consolidata, ha dimostrato l'importante ruolo dell'*H. pylori* nella malattia ulcerosa peptica. L'associazione è più evidente con l'ulcera duodenale (UD), nella quale l'infezione si rileva in percentuali variabili tra 85 e 100%. Inoltre, la cura del microrganismo modifica la storia naturale della malattia definita in passato cronica e recidivante, con un drastico decremento delle recidive ulcerose. La ricorrenza dopo eliminazione del batterio è generalmente dovuta all'assunzione di FANS (Laine et al. 1998).

La percentuale di ulcere gastriche (UG), associate all'infezione da *H. pylori*, è globalmente inferiore rispetto a quella delle UD, variando tra il 50 e il 90% dei

casi. Tuttavia, se si eliminano dal calcolo le forme conseguenti all'assunzione di FANS, la percentuale è simile a quella osservata nel caso delle UD. Anche la storia naturale dell'UG è modificata dopo l'eradicazione del microrganismo, con percentuali di ricorrenza del 4% contro il 59% in coloro nei quali questo persiste.

Per ciò che concerne il rischio, per gli individui infettati da *H. pylori*, di sviluppare malattia ulcerosa, è stimato che in un lungo periodo di osservazione, una percentuale compresa tra il 10 e il 20% sarà soggetto alla comparsa di una lesione ulcerosa, con un aumento di 4-10 volte rispetto ai non infettati.

Patogenesi

La sequenza di eventi che conducono allo sviluppo della lesione ulcerosa, prevede l'iniziale colonizzazione gastrica da parte dell'*H. pylori* che oltre ad indurre un danno mucoso diretto, mediante i meccanismi di virulenza descritti in precedenza, ne perturba la fisiologia con alterazioni della secrezione acida. È possibile, inoltre, che l'azione del microrganismo si estrinsechi contemporaneamente sulla riduzione della secrezione dei bicarbonati, protettivi a livello duodenale.

Il risultato di questa complessa interazione tra *H. pylori* ed ospite determina, in una fase successiva, il trasformarsi delle cellule duodenali in gastriche (cosiddetta metaplasia gastrica) e la loro colonizzazione ad opera del batterio di provenienza dallo stomaco. A questo punto, si realizza un danno epiteliale che conduce alla formazione dell'ulcera

duodenale.

Anche per l'ulcera gastrica, ciò che induce la formazione della lesione è una condizione di squilibrio tra i fattori aggressivi, tra i quali spicca l'infezione da *H. pylori*, e quelli protettivi, che sono ridotti. Le lesioni a carico dello strato protettivo di muco, lo rendono inadeguato a rallentare e neutralizzare la retrodiffusione di una serie di agenti (come gli ioni idrogeno), che raggiungono le cellule superficiali dello stomaco e le danneggiano. All'aggressione batterica, si associa la liberazione di mediatori dell'infiammazione, che contribuiscono ad amplificare in via indiretta il danno.

La dispepsia funzionale

La definizione attualmente più accettata di dispepsia (un tempo definita "cattiva digestione") funzionale è quella di "dolore o fastidio addominale persistente o ricorrente, riferito ai quadranti addominali superiori che dura da almeno tre mesi e non si associa a diagnosi di malattia organica". La prevalenza della dispepsia è

stimata tra il 30% ed il 50% della popolazione generale. Si sostiene inoltre che tale condizione rappresenti tra il 3 e il 5% delle cause di visita al medico di Medicina Generale.

La relazione tra infezione da *H.pylori* e dispepsia funzionale è tuttora oggetto di controversia. Sono stati condotti numerosi studi, al fine di valutare se l'eradicazione del batterio possa condurre ad un

beneficio sui sintomi. I risultati ottenuti sono variabili, spesso opposti a causa soprattutto delle modalità con cui sono stati selezionati i pazienti e delle diversità con cui sono stati valutati i risultati

Nella pratica clinica può risultare utile identificare in maniera schematica soggetti con:

- dispepsia simil-ulcerosa, che presentano una sintomatologia tipo quella dell'ulcera peptica pur in assenza di corrispondenti lesioni
- dispepsia tipo-dismotilità, con sintomi riferibili ad alterazioni della motilità gastrica
- dispepsia aspecifica, per le forme che non sono inquadrabili nei precedenti quadri.

In generale, sembra che solo il sottogruppo di pazienti con dispepsia simil-ulcerosa, ma non gli altri, possa trarre giovamento dal trattamento eradicante l'infezione da *H. pylori*.

Cancro gastrico

Il ruolo dell'infezione da *H.pylori* nella catena di eventi che porta all'evoluzione verso il cancro (detto anche neoplasia maligna o tumore maligno) gastrico, è sottolineato dall'importanza assegnatagli dall'International Agency for Research on Cancer che lo ha classificato come "carcinogeno di gruppo I". L'associazione del microrganismo con lesioni cancerose e precancerose (cioè che tendono ad una trasformazione verso il cancro) è elevata, raggiungendo in alcuni studi fino al 100% dei casi.

La patogenesi di questa neoplasia è multifattoriale, ed è legata ad una serie di

agenti iniziatori e ad altri continuatori, l'infezione da *H.pylori* avrebbe un ruolo fino ad un certo "step" del processo di trasformazione cellulare, oltre il quale la malattia progredirebbe indipendentemente dalla presenza del microrganismo.

Il coinvolgimento dell'*H.pylori* nell'induzione del tumore allo stomaco, è sostenuto da dati secondo i quali, la concentrazione di acido ascorbico (o vitamina C, ad azione antiossidante e presente in parecchi frutti e vegetali) nel succo gastrico, è significativamente inferiore nei pazienti infettati rispetto ai non infettati e ciò è ancor più evidente se si suddividono i pazienti in base alla presenza della proteina CagA (quindi il marcatore dei ceppi più virulenti) (Zhang et al. 1998). L'ipotesi che ne scaturisce è che la riduzione dell'acido ascorbico, insieme con lo stato di ipoacidità dipendente dall'atrofia gastrica, sarebbe associata all'aumentata produzione di nitrosamine, composti ad azione carcinogena (in grado cioè di produrre il cancro).

A tutto ciò si deve aggiungere il fatto che sono state riportate alterazioni genetiche legate alla patogenesi delle neoplasie maligne gastriche, con inattivazione dei geni oncosoppressori (che quando funzionano normalmente agiscono contro lo sviluppo della neoplasia) e attivazione dei protooncogeni (che sono alla base dello sviluppo della neoplasia). L'impatto dell'*H.pylori* sulle modificazioni genetiche rimane da chiarire anche se è stata dimostrata un'aumentata proliferazione cellulare ed un'instabilità del genoma (cioè il corredo completo di geni di un individuo) in caso di infezione.

Vie differenti, ma non in contrasto tra di loro, potrebbero condurre quindi alla genesi del cancro gastrico, di cui il tipo istologico più frequente è definito carcinoma.

La maggioranza dei carcinomi sono di tipo "intestinale" e sono preceduti da un lungo stadio di precancerosi che comprende delle fasi di progressione, con un modello che parte dalla gastrite cronica atrofica e attraversa la metaplasia intestinale e la displasia.

La relazione tra infezione da *H.pylori* e lo sviluppo di metaplasia e/o displasia non è chiara, soprattutto per ciò che riguarda la possibilità di regressione della lesione dopo l'eradicazione del microrganismo: mentre alcuni studi sembrano indicare che ciò avvenga (Ohlusa et al. 2001), altri non hanno osservato un beneficio istologico, inoltre non è chiaro quali sono i tempi necessari affinché tale evento possa verificarsi.

Il linfoma gastrico MALT

Il MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), di cui lo stomaco è normalmente privo, è un tessuto linfoide (cioè con linfa, costituita da una componente liquida ed una cellulare con prevalenza di linfociti) organizzato, il cui compito fondamentale è rappresentato dalla protezione delle superfici mucose esposte all'ambiente.

Il linfoma gastrico primitivo, associato al MALT (MALT-oma), è il più frequente tra quelli che insorgono al di fuori dei linfonodi (extranodali), e, da oltre un decennio è stato associato all'infezione da *H. pylori*. Si tratta di un linfoma non-Hodgkin a cellule B, a basso e alto grado di malignità. Caratteristica dei linfomi-MALT extranodali, a basso grado di malignità, è

BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro

DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino

quella di avere un decorso clinico non severo, con scarsa tendenza all'evoluzione in malattia disseminata e una buona risposta alla terapia non-chirurgica .

E' stata documentata, da diversi studi, sia un'elevata associazione tra l'infezione e la patologia, sia la possibilità di regressione delle forme linfomatose, a basso grado di malignità, dopo eradicazione dell'*H.pylori* . Il meccanismo patogenetico, in grado di indurre la lesione linfomatosa, sarebbe rappresentato da un'abnorme risposta immunitaria, mediata dai linfociti T, allo stimolo costituito dall'infezione. L'eliminazione di quest'ultimo, cioè l'eradicazione dell'*H.pylori*, indurrebbe nelle forme a basso grado di malignità una regressione della lesione e perciò il trattamento del batterio è considerato, insieme ad una attenta sorveglianza clinico-ematologica, il primo livello di terapia. Mentre tale strategia é sicuramente vantaggiosa sul breve periodo, non è ancora ben chiaro il destino di questi pazienti a lungo termine, per cui la gestione da intraprendere deve essere improntata su un atteggiamento prudenziale.

Non vi sono attualmente indicazioni all'attuazione dello stesso protocollo nei linfomi gastrici MALT ad alto grado di malignità.

Il farmaco "ideale" per l'eradicazione dell'*H. pylori* non é ancora stato identificato, soprattutto se si richiedono requisiti come efficacia superiore all'80%,

buona tollerabilità, basso costo e capacità di non indurre resistenza agli antibiotici.

Si ricorre pertanto alle combinazioni farmacologiche, che comprendono due o tre antibiotici (generalmente amoxicillina, claritromicina, un nitroimidazolico o tetraciclina) in associazione con un inibitore di pompa protonica (PPI), come rabeprazolo, esomeprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo o con ranitidina bismuto citrato.

Il risultato del trattamento deve essere definito in termini di clearance o di eradicazione.

Si definisce clearance la scomparsa dell'*H.pylori* entro 4 settimane dal termine dell'assunzione dei farmaci; con eradicazione si indica invece l'assenza del batterio oltre 4 settimane dal termine del trattamento.

La differenza sostanziale è rappresentata dal fatto che la clearance non corrisponde all'eliminazione del batterio, ma soltanto alla riduzione quantitativa dello stesso, con il rischio di determinare risultati falsamente negativi nel corso dei test diagnostici.

