

ETIOPATOGENIA INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*¹

Etiopathogeny of Helicobacter pylori infection

Șef Lucr. Dr. Victoria Hurduc

Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

S-ar putea spune că această lucrare este o apariție „neasteptată”, în realitate de multă vreme așteptată.

Această afirmație exprimă gândurile celor ce cunosc mai de aproape evoluția pediatriei românești, în ultimele două decenii, cu dezvoltarea unor „ramuri” din pediatria generală, „ramuri” care s-au impus cu autoritate prin cei ce au dobândit o competență crescută, adâncind cunoașterea în respectivele domenii.

Astfel, ca și în medicina adultului, în pediatrie au apărut preocupări pentru gastroenterologie, pneumologie, cardiologie, nefrologie, hematologie, neurologie etc.

Sunt preocupări atestate și de apariția societăților medicale cu diverse profiluri, în cadrul mare al Societății Române de Pediatrie.

Autoarea acestei lucrări excepționale a beneficiat de inițierea în tainele gastroenterologiei ca asistent universitar, apoi ca șef de lucrări, în cadrul unor clinici cu profilul pediatric de mare prestigiu.

O traiectorie strălucită, încât în prezent, doamna dr. Victoria Hurduc, este recunoscută unanim ca o „autoritate” incontestabilă în domeniu.

Lucrarea abordează o temă care a reținut atenția cercetătorilor în ultimele două decenii.

Elaborarea valoroasei lucrări „Etiopatogenia infecției cu *Helicobacter pylori*” are la bază, în plan secund, alte numeroase lucrări apărute în diverse reviste medicale sub semnătura autoarei, dar și

lucrări ale unor distinși specialiști, pe plan mondial, preocupați de aceeași temă.

Tema abordată de autoare a reținut atenția cercetătorilor, în ultimul deceniu, în special odată cu demonstrarea rolului patogen al *Helicobacter pylori* prin cultivarea sa pe medii speciale de către doi profesori universitari australieni – *Barry J. Marshall și Robin J. Warren* – care au primit premiul Nobel pentru Medicină în 2005.

1. INTRODUCERE

Infirmarya rolului de „martor inocent” al *H. pylori* în etiopatogenia gastritei și descoperirea substratului infecțios bacterian al bolii peptice ulceroase a creat perspective noi pentru înțelegerea conexiunilor dintre infecția cronică, inflamație și cancer, fiind un model pentru studiul interacțiunilor complexe dintre gazdă și bacterie.

În prezent, *H. pylori* pare a fi implicat, de asemenea, în patogeneza unor variate afecțiuni extradigestive; colonizarea gastrică cu tulpinile citotoxice ale acestei bacterii este incriminată astfel în generarea unor boli vasculare idiopatice ca: ateroscleroza cerebrovasculară, migrena idiopatică și sindromul Raynaud; similitudinile antigenice dintre *H. pylori* și gazdă, observate la unii subiecți susceptibili sunt responsabile de declanșarea unor boli autoimune, precum purpura trombocitopenică, tiroidita autoimună, purpura Henoch-Schönlein,

Adresă de corespondență:

Șef Lucru Dr. Victoria Hurduc, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, sector 2, București

¹ Prezentarea acestei valoroase lucrări depășește spațiul unei recenzii obișnuite care, de obicei, are două obiective: a face o scurtă prezentare a conținutului cărții și a analiza în mod critic valoarea sa (King, 1968).

Pentru a veni în sprijinul celor care doresc să se informeze în acest domeniu foarte interesant al gastroenterologiei pediatrie, am considerat că o prezentare mai largă a recenziei va fi utilă în special medicilor rezidenți, medicilor de familie și în special tuturor medicilor care sunt în stadiul inițial de formare.

sindromul Sjögren, polineuropatia acută și unele cazuri de limfom MALT localizat la nivelul glandelor salivare, a intestinului subțire sau a rectului; în prezent, unele dintre manifestările extradigestive ale infecției cu *H. pylori* sunt amplu controversate.

Fără a fi demonstrat, infecția cu *H. pylori* a fost incriminată și în etiologia *sindromului de moarte subită a sugarului*, precum și a infecțiilor respiratorii înalte, recurente, sau a otitei medii.

Studii epidemiologice recente relevă faptul că promovarea strategiilor de eradicare a infecției cu *H. pylori*, la nivel mondial, a condus la scăderea prevalenței cancerului gastric, dar și la creșterea prevalenței patologiei esofagiene (esofagită de reflux, esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian) din cauza dezvoltării gastritei atrofice multifocale și implicit a hiposecreției acide care amplifică efectele terapiei concomitente cu inhibitori ai pompei de protoni.

Lucrarea trece în revistă:

2. ISTORIC

Un scurt istoric privind: etapele parcurse în descoperirea și demonstrarea rolului patogen al *H. pylori*, începând cu secolul al XIX-lea, când diverși autori au semnalat prezența intragastrică a unei bacterii spiralate, inițial la mamifere și ulterior la om, fără a reuși cultivarea acesteia. Ulterior, în anul 1983 a fost realizată cultivarea acestor bacterii pe medii speciale de către Barry Marshall și Robin Warren, cu demonstrarea rolului *H. pylori* în patogeneza afecțiunilor gastroduodenale.

Un număr impresionant de studii realizate după 1983 ilustrează rolul cert al *H. pylori* într-un spectru larg de afecțiuni digestive și extradigestive, dominat de gastrita cronică, boala peptică ulceroasă, dispepsia neulceroasă, cancerul gastric și durerile abdominale cronice.

Cercetări ulterioare au evidențiat implicarea sușelor citotoxice de *H. pylori* în etiopatogenia unui spectru larg de afecțiuni extradigestive idiopatice (cardiovasculare, imunologice, dermatologice, hepato-biliare și, în special la copii, anemia sideropenică refractară la terapia marțială și, de asemenea, deficitul creșterii).

Descoperirea substratului infecțios bacterian al bolii peptice ulceroase, asociat cu reacția inflamatorie provocată de răspunsul imun al gazdei, a creat perspective noi în deslușirea mecanismelor patogenice ale bolilor inflamatorii cronice, precum colita ulceroasă, boala Crohn și artrita reumatoidă (Zetteström R., 2006).

Descoperirea *H. pylori* a creat perspective noi pentru înțelegerea conexiunilor dintre infecția

cronică, inflamație și cancer, oferind un model pentru studiul interacțiunilor complexe dintre gazdă și microorganisme (Parsonnet și colab., 2005).

Lucrarea trece în revistă o serie de alte aspecte, ca:

3. H. PYLORI ȘI MICROFLORA INTESTINALĂ

Ecologia gastrică a *H. pylori* – relațiile dintre *H. pylori* și specia umană (parazitism, comensalism, simbioză).

4. DATE TAXONOMICE ȘI MICROBIOLOGICE

Încadrarea taxonomică a H. pylori, bacterie Gram negativă, cu:

- *aspectele microbiologice; condițiile de cultivare* (pe medii îmbogățite cu sânge și agar sau medii selective).
- *profilul enzimatic al H. pylori*.
- *genul Helicobacter* ce cuprinde: 24 de specii oficiale și 35 în curs de încadrare; prezența a 3 tulpini morfologice (tipul Lockard 1, tipul Lockard 2 și tipul Lockard 3).

5. EPIDEMIOLOGIE

În acest cadru sunt prezentate:

Date generale. Se subliniază prezența *H. pylori* în structura microflorei gastrice normale la om, de zeci de mii de ani, cu 7 subdiviziuni geografice, cuprinzând populațiile ancestrale din Africa, Asia Centrală și Asia de Est, situație ce pune în discuție coexistența prelungită a bacteriei *H. pylori* la om, urmată de adaptarea admirabilă a bacteriei, cu menținerea echilibrului dinamic dintre bacterie și gazda sa umană (Blaser și Atherton, 2006); în evoluție se realizează ruperea echilibrului dintre gazdă și bacterie cu transformarea acesteia într-un agent patogen, remarcabil implicat în etiologia unor afecțiuni gastrointestinale semnificative (Blaser M.J., 1998), având rol în patogeneza, în prezent, a 98% dintre ulcerele duodenale, a peste 70% dintre ulcerele gastrice și a peste 50% dintre cazurile de dispepsie funcțională și o incidență a cancerului gastric asociat redusă (aprox. 1% dezvoltă adenocarcinom gastric asociat cu *H. pylori*).

Carcinogeneza gastrică necesită o evoluție îndelungată a infecției cu *H. pylori*, de peste 30-40 de ani, la care se adaugă interacțiunea complexă a cofactorilor de natură variată (bacteriană, de mediu și ai gazdei).

Conform concepției curente, cancerul gastric este rezultatul creșterii ratei mutațiilor, ca urmare a amplificării *stress*-ului oxidativ și a intervenției

factorilor de micro- și macromediu (Hunt R.H. și colab., 2006).

Prevalența și incidența infecției cu *H. pylori*.

Se consideră că gastrita cu *H. pylori* este cea mai frecventă infecție bacteriană cronică din lume, universal răspândită, cu distribuție geografică diferită (Vincent P., 1998).

Prevalența sa variază larg nu numai de la o țară la alta, ci și în cadrul grupelor populaționale din aceeași țară, în funcție de nivelul dezvoltării socio-economice (Malaty H.M., 1999, 2003). Prevalența infecției cu *H. pylori* diferă considerabil în funcție de nivelul de dezvoltare al țărilor.

H. pylori colonizează mucoasa gastrică a peste 50% din populația globului, cu variații mari ale prevalenței, de la 6-16% în țările dezvoltate, până la 80-90% în țările în curs de dezvoltare (Goodwin C.S. și colab., 1997; Bures Ian, 2006).

Factorii de risc și modul de transmitere a infecției, precum și rata reinfecției, variază în raport cu gradul dezvoltării socio-economice (Wizla-Derambure și colab., 2001). Infecția cu *H. pylori* este dobândită predominant în copilărie, cu un nivel maxim al incidenței la sugarii și copiii cu vârstă mai mică de 3-5 ani (Rowland M. și colab., 2006). În absența terapiei specifice, infecția dobândită cu *H. pylori* persistă în majoritatea cazurilor pe toată durata vieții gazdei (Ganga-Zandzou P.S. și colab., 1999).

Se subliniază creșterea riscului de adenocarcinom gastric în cazul achiziției precoce a infecției cu *H. pylori*. Tratatamentul copiilor infectați cu *H. pylori* reduce transmiterea infecției și previne sau scade incidența cancerului gastric la adulți, deși se pot produce reinfecții (Muhsen K.H. și colab., 2005).

De asemenea, dobândirea precoce a infecției cu *H. pylori* este incriminată și în patogeniza multifactorială a aterosclerozei, din cauza procesului inflamator autoimun declanșat de infecția endoteliului vascular (Liuba P., 2005).

Se remarcă, de asemenea, că în cursul ultimelor decade ale secolului XX, incidența și prevalența colonizării gastrice cu *H. pylori* a scăzut paralel cu evoluția industrializării. **Cu o prevalență globală de peste 50%, infecția cu *H. pylori* reprezintă o problemă de sănătate publică mondială** (Hunt R.H. și colab., 2006). Studiile epidemiologice recente evidențiază declinul prevalenței afecțiunii în țările dezvoltate, cu menținerea unei prevalențe crescute în țările în curs de dezvoltare; astfel, în unele regiuni din Africa, America de Sud, India, China, prevalența este de peste 70%, în timp ce în țările dezvoltate se remarcă un declin evident (până la 8,9% - Weyerman M., 2006; Tindberg Y. și colab., 2005).

Se subliniază că principalii factori de risc ai infecției cu *H. pylori* la copii sunt reprezentați de:

- condițiile igienico-sanitare nesatisfăcătoare;
- familiile numeroase;
- nivelul scăzut al educației materne;
- domiciliul în localități urbane sau rurale de dimensiuni reduse;
- lipsa accesului la apă potabilă;
- instituționalizarea copiilor;
- condițiile socio-economice deficitare;
- umectarea biberonului și premasticarea alimentelor (Santos I.S. și colab., 2005; Rowland și colab., 2006).

În țările dezvoltate, seroprevalența infecției cu *H. pylori* variază considerabil în raport cu originea etnică a populației, fiind mai mare la emigranți decât la persoanele din țara de rezidență (Porsch-Ozcurumez și colab., 2003).

Studiile epidemiologice confirmă faptul că pentru toate categoriile de vârstă din aceeași zonă geografică, condițiile de viață intrafamilială sunt surse de infecție mai importante decât factorii de mediu (Opekun A.R. și colab., 1997).

De asemenea, un rol de risc crescut au și o serie de factori independenți, cu semnificație statistică, respectiv:

- infecția maternă cu *H. pylori*;
- prezența în frătrie a unui frate mai mare infectat;
- utilizarea biberonului după vârsta de 2 ani.

Rolul protector al alimentației naturale față de colonizarea copiilor cu *H. pylori* este controversat.

Sursele și modul de transmitere ale *H. pylori*.

Infecția cu *H. pylori* constituie o problemă actuală de sănătate publică care necesită ample studii epidemiologice pentru dezvoltarea măsurilor preventive eficiente și diminuarea frecvenței patologiei gastroduodenale asociate.

Prevalența infecției cu *H. pylori* se menține diferită în țările dezvoltate față de cele în curs de dezvoltare, iar în cadrul aceleiași țări variază în funcție de vârstă, origine etnică, locul nașterii și factorii socio-economici (Hunt R.H. și colab., 2006).

Absența identificării unui alt rezervor natural al infecției cu *H. pylori* a condus la acceptarea unanimă a ipotezei că omul este singura gazdă naturală a *H. pylori*, cunoscută până în prezent. Studii vechi de peste un secol au evidențiat prezența intragastrică a bacteriilor spiralate la diverse animale, predominant la câini și pisici, dar și la maimuțe, șoareci, șobolani, păsări, porci și oi etc. (Salomon H., 1898). Ulterior s-a demonstrat că aceste bacterii, cu toate că sunt înrudite taxonomic cu *H. pylori*, prezintă numeroase trăsături morfologice și biochimice distincte. În prezent, genul

Helicobacter din familia *Spirillaceae* include cel puțin 24 de specii identificate oficial, dintre care 19 colonizează tractul gastrointestinal al animalelor, 8 fiind evidențiate și la om, și 2 la păsări.

Unele specii de *Helicobacter non-Helicobacter pylori* izolate la om prezintă potențial zoonotic, respectiv *H. heilmannii*, *H. felis*, *H. rappini*, *H. canis* și *H. pullorum* (Fox J.G., 2002). Dintre acestea, *H. heilmannii* și *H. felis* sunt cele mai frecvente specii incriminate în etiologia gastritelor umane, după *H. pylori* (Lee A. și colab., 1988).

H. heilmannii cunoscut și sub denumirea de *Gastrospirillum hominis* sau *H. bizzozeronii* prezintă cel mai mare număr cunoscut de gazde naturale, reprezentate de mamifere, iar din anul 1987 a fost izolat și la om (Andersen L.P. și colab., 1996). În comparație cu *H. pylori*, *H. heilmannii* determină forme mai ușoare de gastrită, dar în mod asemănător *H. pylori*, poate persista timp îndelungat la om sau la alte animale, fiind asociat și cu limfom gastric uman (Stolte M., 1997; Regimbeau C., 1998; Morgner A., 2000).

Contaminarea omului cu *H. pylori* se realizează prin contact interpersonal, pe cale oral-orală, fecal-orală și gastro-orală (Queiroz și Luzzo, 2006).

Principala cale de transmitere a infecției cu *H. pylori* variază în raport cu dezvoltarea socio-economică, fiind reprezentată de:

- calea fecal-orală în țările în curs de dezvoltare;
- calea gastro-orală în țările dezvoltate.

Transmiterea fecal-orală a infecției cu *H. pylori* este susținută de cultivarea bacteriei din materiile fecale, precum și de asocierea cu alte infecții enterice (*Shigella*, *Salmonella typhi*, *Giardia lamblia*). Riscul transmiterii infecției cu *H. pylori* prin apă rămâne o problemă de interes major pentru sănătatea publică (Vincent P., 1998).

Rolul apei drept posibil rezervor al *H. pylori* este amplu controversat în literatura de specialitate, din cauza absenței formelor cultivabile ale bacteriei (Steinberg E.B. și colab., 2004).

Cu toate acestea, studii recente susțin rolul apei în transmiterea fecal-orală a infecției, în special în țările în curs de dezvoltare. Prezența ADN-ului bacterian într-o proporție mai mare în apele contaminate cu fecale pledează în favoarea rolului apei ca vector al *H. pylori*, în cazul transmiterii fecal-orale (Queralt și colab., 2005). Cercetarea prin imunoflorescență cu anticorpi monoclonali a permis detectarea formelor cocoide necultivabile în apă, unde pot persista perioade mari de timp, de până la 1 an (Cao J. și colab., 1997). Formele cocoide de *H. pylori* sunt forme de rezistență bacteriană în mediul extern, care suferă o degenerare

progresivă și implicit o atenuare a capacității infecțioase. Unele studii subliniază rolul formelor cocoide de rezervor infecțios al mediului, determinat de capacitatea de conservare a puterii infecțioase a *H. pylori* în anumite circumstanțe (Jones D., Curry A., 1990; Bode G. și colab., 1993). Un experiment realizat de Grübel și colab. (1997, 1998) incriminează rolul muștelor drept agent vector al infecției cu *H. pylori*.

Cercetarea extensivă recentă a modului de transmitere a infecției cu *H. pylori* confirmă transmiterea interumană prin contact interpersonal (Berkowicz J. și Lee A., 1987, Gold B.D., 2001). Transmiterea interpersonală presupune agregarea intrafamilială a cazurilor, situație similară și copiilor instituționalizați.

În prezent, este unanim recunoscut faptul că infecția cu *H. pylori* este dobândită predominant în copilărie, la vârstă mică, din primii ani de viață, astfel încât după vârsta de 5 ani se înregistrează un declin semnificativ al incidenței, a cărei valoare se apropie de cea a adulților (Rowland M. și colab., 2006).

Riscul infecției cu *H. pylori* este semnificativ crescut în condițiile prezenței contaminării fecale, atestată prin titrul de Ac anti-VHA. Deși cele două infecții (*H. Pylori* și infecția cu VHA) sunt clar asociate la anumite categorii de vârstă, distribuția lor nu este superpozabilă la toate vârstele. Disocierea celor două infecții este evidentă sub vârsta de 20 de ani, perioadă în care survine cel mai frecvent infecția cu *H. pylori*, în absența infecției cu VHA. Cu toate aceste similitudini, modul de transmitere al celor două infecții nu este strict superpozabil, *H. pylori* și VHA putând avea căi de transmitere diferite (Chen L.K. și colab., 2003).

Transmiterea fecal-orală a infecției cu *H. pylori* este susținută și de asocierea semnificativă cu gastroenterita cu *Shigella*, infecția cu *Salmonella typhi* sau cu *Giardia lamblia* (Shmueli H. și colab., 2004; Moreira E.D. și colab., 2005; Vollaard A.M. și colab., 2006).

Ipotezele transmiterii infecției cu *H. pylori* sunt ilustrate de figura 1.

Rata reinfecției cu *H. pylori* la 54 de copii și adolescenți, evaluați la un interval de 1-9 ani de la eradicarea inițială a fost de 24% la copiii în vârstă de peste 10 ani în momentul diagnosticului. Rata reinfecției cu *H. pylori* este mai mare la copiii mici, în special frații mai mici de 5 ani, constituie un factor de risc mai important decât vârsta pacienților în momentul terapiei de eradicare. Gradul mai mare al reinfecției cu *H. pylori* în țările în curs dezvoltare poate fi justificat prin expunerea mai intensă la multiple surse de infecție cu *H. pylori*.

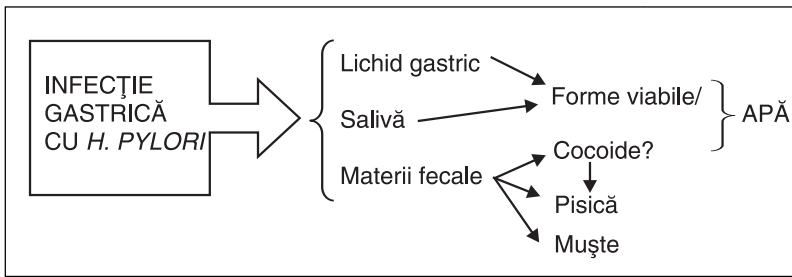


Figura 1. (după Vincent P, 1996)

6. FACTORII PATOGENI AI *HELICOBACTER PYLORI*

- **factorii de colonizare ai *H. pylori*** (mobilitatea și microaerofilia *H. pylori*; ureaza și amoniacul; capacitatea de aderare a *H. pylori*)
- **factori de persistență ai *H. pylori*** (echipamentul enzimatic al *H. pylori*; evaziunea și manipularea imună realizate de *H. pylori*; diversitatea *H. pylori*; lipozaharidul *H. pylori*)
- **factorii *H. pylori* implicați în alterarea mucoasei gastrice:** citotoxina vacuolizantă (*Vac A*); proteina asociată citotoxinei (*Cag A*); insula de patogenitate *cag*-PAI și sistemul secretor tip IV (TFSS); proteina activatoare a neutrofilelor a *H. pylori* (HP-NAP).

7. RĂSPUNSUL GAZDEI FAȚĂ DE INFECȚIA CU *H. PYLORI* (RĂSPUNSUL INFLAMATOR ȘI RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI)

În acest cadru sunt prezentate mecanismele prin care prezența intragastrică a *H. pylori* determină în mod virtual inflamația mucoasei gastrice la toți subiecții infectați, chiar dacă majoritatea (80-90%) rămân asimptomatici, precum și un răspuns imun local și sistemic semnificativ. Răspunsul imun al gazdei nu asigură clearance-ul bacterian ci, dimpotrivă, contribuie la generarea leziunilor mucosale gastroduodenale și, implicit, la modularea evoluției naturale a gastritei asociate acestei infecții.

Cu toate că *H. pylori* este un germene extracelular, care ar trebui să inducă un răspuns imun de tip Th-2, acesta induce un răspuns imun cu fenotip mixt, predominant de tip Th-1 (T-CD4+), definit printr-un profil citokinic proinflamator (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-8, IL-6), care influențează evoluția infecției către protecție, evaziune imună sau boală (D'Elios M. și Andersen L., 2007).

Tendința de a dezvolta un anumit tip de leziune variază în funcție de tipul sușelor infectante, de factorii particulari gazdei și ai celor de mediu, precum și de pattern-ul distribuției leziunilor de gastrită și de atrofie.

Cu toate că infecția gastrică cu *H. pylori* induce o reacție inflamatorie locală și un răspuns imun local și sistemic semnificativ, această bacterie se poate sustrage mecanismelor imune, persistând nelimitat la suprafața epitelului gastric, din cauza echilibrului complex și fascinant dintre *H. pylori* și gazdă.

Impactul infecției cu *H. pylori* asupra secreției acide gastrice (hipersecreția acidă gastrică și hiposecreția acidă gastrică). Colonizarea gastrică cu *H. pylori* exercită efecte divergente asupra secreției acide gastrice, de reducere și respectiv de stimulare, determinate de interacțiunea complexă a factorilor bacterieni cu factorii genetici și dietetici ai gazdei. Modificările funcției secretorii gastrice induse de *H. pylori* dețin un rol incontestabil în patogeneza afecțiunilor gastroduodenale asociate acestei infecții bacteriene cronice. Pacienții cu gastrită predominant antrală dezvoltă hipersecreție acidă gastrică ce predispune la ulcer duodenal, iar cei cu gastrită predominant corporeală dezvoltă hiposecreție acidă gastrică care predispune la ulcer gastric și poate iniția evenimente care uneori pot evolua multisevențial spre carcinom gastric (1-3%). În majoritatea cazurilor (80-90%), infecția cronică cu *H. pylori* determină pangastrită nonatrofică, care evoluează cu secreție acidă normală sau ușor scăzută și este frecvent asimptomatică.

Impactul infecției cu *H. pylori* asupra sistemului endocrin gastric (interacțiunea *H. pylori* cu leptina; interacțiunea *H. pylori* cu grelina; interacțiunea *H. pylori* cu alte adipokine). În acest capitol sunt prezentate date recente privind impactul colonizării gastrice cu *H. pylori* asupra grelinei și leptinei, cele două polipeptide cu rol pivotal în menținerea homeostaziei greutății corporale și a echilibrului energetic al organismului, care au fost identificate la nivelul mucoasei gastrice (Peeters T.L., 2005). Leptina este un „polipeptid anorexigen“, care deține funcții complexe în reglarea imunității și a inflamației, cu structură similară citokinelor și efecte biochimice multiple, sintetizat predominant la nivelul adipocitelor,

dar și a: hepatocitelor și celulelor stelate hepatice, mușchilor scheletici și a epitelului gastric. Sinteza gastrică a leptinei are loc la nivelul glandelor fundice, în celulele principale și a celor parietale, ca răspuns față de ingestia alimentelor și stimularea hormonală adiacentă. Infecția gastrică cu *H. pylori* amplifică expresia gastrică a leptinei, în timp ce eradicarea acesteia, induce un spor ponderal semnificativ, mediat de efectele locale paracrine și/sau autocrine ale leptinei gastrice. Astfel, la pacienții infectați cu *H. pylori*, nivelul gastric al leptinei reflectă gradul inflamației gastrice care stimulează sinteza locală a leptinei și conduce atât la anorexie cu scădere ponderală, cât și la perpetuarea inflamației locale.

Grelina este un „*polipeptid orexigen*“ sintetizat predominant la nivelul celulelor endocrine ale mucoasei gastrice oxintice, denumite celule X/A. Grelina este primul *semnal orexigen periferic*, a cărui secreție gastrică este stimulată de post, probabil ca reacție față de scăderea nivelului insulinei și ale glucozei.

Infecția gastrică cu *H. pylori* scade numărul celulelor care produc grelina și implicit nivelurile plasmatică ale acesteia. Nivelul crescut al leptinei gastrice și concentrația plasmatică scăzută a grelinei, observate la subiecții infectați cu *H. pylori*, sugerează că cele două tipuri de hormoni pot contribui la apariția unor simptome observate la aceștia, precum greața și anorexia. De asemenea, aceste modificări sunt incriminate în inhibiția creșterii copiilor infectați cu *H. pylori*, precum și în persistența răspunsului inflamator local particular gastritei cronice cu *H. pylori* (Hatakeyama, 2007).

În final este discutată o temă de mare importanță teoretică și practică.

8. H. PYLORI ȘI CARCINOGENEZA GASTRICĂ

Date recente privind implicarea infecției cu *H. pylori* în „povara globală“ a cancerului gastric și a limfomului non-Hodgkin, reevaluate pe baza datelor procurate de analiza cazurilor noi de cancer înregistrate în anul 2002 care sunt atribuite etiologiei infecțioase; analiza structurii acesteia relevă că infecția cu *H. pylori* **deține rolul principal** (5,5% dintre toate cazurile de cancer), fiind urmată de: *papiloma virusurile umane*, *virusurile hepatitice B și C*, *virusul Epstein-Barr*, *virusul HIV*, *herpesvirusul uman 8*.

H. pylori este considerat ca fiind responsabil de aproximativ 75% dintre cazurile de cancer gastric non-cardiale și limfoame gastrice non-Hodgkin, reprezentând 65% dintre toate cazurile de cancer gastric înregistrate la nivel mondial.

Studii prospective de referință efectuate de Uemura în Japonia certifică implicarea *H. pylori* în carcinogeneza gastrică la aproximativ 300.000 de cazuri anual, raportarea acestei incidențe la 60.000.000 de persoane infectate cu *H. pylori* din Japonia determină o incidență anuală de 0,5%, și respectiv o frecvență de 5% pe parcursul a 10 ani (Uemura N. și colab., 2001).

Aproximativ 3% dintre cei 1.526 de pacienți diagnosticați cu ulcer gastric sau duodenal, polip hiperplastic și dispepsie neulceroasă au dezvoltat cancer gastric, toți fiind infectați cu *H. pylori* (Uemura, 2001).

În consecință, studiul lui Uemura (2001), precum și alte studii, indică faptul că eradicarea infecției cu *H. pylori* previne sau întârzie dezvoltarea cancerului gastric și crește rata regresiei leziunilor precursore (Ohkusa T. și colab., 2001; Sung J.J. și colab., 2000). Alte studii (You W.C. și colab. 2006) subliniază *importanța terapiei de eradicare a infecției cu H. pylori, ca o metodă posibilă de profilaxie a cancerului gastric*.

Cel de-al III-lea *Raport de Consens de la Maastricht* precizează că „momentul optim al eradicării *H. pylori* este înaintea apariției leziunilor preneoplazice de atrofie și metaplazie intestinală“ (Malfertheiner P. și colab., 2007). O altă concluzie importantă a *Consensului Maastricht III* relevă că „*potențialul de prevenire a cancerului gastric la scară globală este limitat de terapiile disponibile în prezent*“. Majoritatea studiilor publicate oferă *argumente solide în favoarea relației dintre H. pylori și cancerul gastric, confirmând evoluția cronică multisevențială a carcinogenezei gastrice, conform cascadei histopatologice propusă în anul 1991, de Correa P*. Infecția persistentă cu *H. pylori* induce inflamația cronică a mucoasei gastrice, care poate progresa de-a lungul a câteva decenii, către ambele tipuri de carcinom gastric, forma intestinală – cea mai frecvent întâlnită, urmată de forma difuză (Fox J.G., 2001). În cancerul gastric de tip intestinal, bine diferențiat, gastrita cronică cu *H. pylori* evoluează multi-sevențial, de la stadiul de gastrită atrofică spre metaplazie intestinală, displazie și, în final, cancer.

În continuare, se prezintă pe larg, rolul incontestabil al infecției cu *H. pylori* în *pattern-ul turnover-ului celulelor epiteliale gastrice*. În condiții fiziologice, homeostazia celulelor epiteliale gastrice este consecința echilibrului subtil dintre *proliferarea celulară și moartea celulară programată prin apoptoză* (Ciccocioppo R. și colab., 1999).

Moartea celulară îmbracă două forme distincte: *necroza* (proces pasiv provocat de lezarea celulară

acută indusă de factori exogeni) și *apoptoza* (fenomen codificat genetic, cu trăsături morfologice și biochimice distincte, prin care celula își întrerupe funcțiile vitale, în absența intervenției factorilor externi). Moartea celulară programată prin apoptoză este consecința declanșării unor procese biochimice fiziologice de autodistrugere celulară, prin fenomene morfologice intracelulare particulare (condensarea cromatinei nucleare și a organitelor citoplasmice, fragmentarea ADN-ului, formarea corpiilor apoptotici), cu păstrarea intactă a membranei plasmice.

Apoptoza este un proces fiziologic intracelular înscris în programul său genetic, opus procesului de mitoză care încheie evoluția celulară, împreună realizând homeostazia tisulară. Se apreciază că timpul de *clearance* al apoptozei este de aproximativ 1-3 ore.

Dezechilibrul acestei balanțe fiziologice poate declanșa două tipuri de modificări patologice:

- *atrofia*, indusă de intensificarea apoptozei, fără amplificarea simultană a proliferării celulare, și, prin contrast,
- *malignizarea*, determinată de reducerea apoptozei, fără stimularea concomitentă a proliferării celulare.

Apoptoza poate fi indusă de o gamă largă de factori fizici sau biologici (ca: infecțiile virale și bacteriene; etanolul; hipertermia și radiațiile; agenții chimioterapici; dieta restrictivă; alterarea matricei extracelulare; unele citokine proinflamatoare precum TNF- α sau IL-8, și alți factori).

***H. pylori* și carcinoamele gastrice.** Carcinogeneza gastrică este un proces complex, multistadial și multifactorial, implică interacțiunea *anomaliilor funcționale* – *hipoclorhidria* (care favorizează poluarea bacteriană și formarea excesivă intra-gastrică de nitrosamine) cu cele *histologice* (*metaplazia intestinală de tip III* și displazia).

Cancerul gastric de tip intestinal se asociază cu gastrita antrală de tip B, sau de „mediu“, precum și cu gastrita atrofică multifocală cu frecvență crescută în Japonia și America de Sud.

În finalul lucrării se prezintă relația *H. pylori* – *limfoamele gastrice*. Studii epidemiologice, experimentale și terapeutice, publicate în anii '90, certifică relația dintre infecția cu *H. pylori* și *limfoamele gastrice non-Hodgkiniene primitiv digestive*, cu originea la nivelul țesutului limfoid asociat mucoasei-MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*). Aceste limfoame prezintă trăsături distinctive față de limfoamele non-Hodgkin ganglionare.

Tubul digestiv este ținta preferată a limfoamelor digestive extraganglionare, iar localizarea lor

gastrică este frecvent întâlnită. Limfoamele gastrice nu reprezintă decât 5-8% dintre tumorile maligne gastrice (Blazques M. și colab., 1996).

Limfoamele primitive digestive își au originea la nivelul limfocitelor B și T ale țesutului limfoid asociat mucoasei (MALT), cu predominanța netă a limfoamelor de tip B (90%), care sintetizează îndeosebi IgM. În mod normal, se știe că stomacul uman nu conține decât câteva limfocite, fără foliculi limfatici.

Este demonstrat în 1989 de Stolte și Eidt și în 1993 de Genta și colab. că apariția foliculilor limfoizi în mucoasa gastrică este totdeauna asociată unei infecții vechi sau actuale cu *H. pylori*. Infecția cronică cu *H. pylori* conduce la dezvoltarea specifică la nivelul peretelui gastric, a țesutului limfoid de tip MALT, care poate fi la originea limfomului gastric (Ruskoné-Fourmestreaux A., 1998). Rolul infecției cronice cu *H. pylori* în patogeniza limfomului gastric a fost sugerat inițial de Wotherspoon și colab. (1991), care au demonstrat prezența infecției cu *H. pylori* la 92% dintre pacienții cu limfom gastric cu celule B, cu grad redus de malignitate. Ulterior s-a demonstrat că dezvoltarea limfomului MALT gastric cu celule B este condiționată de stimuli imunologici furnizați de *H. pylori*. Infecția cu *H. pylori* este una dintre cele mai frecvente infecții cronice din lume, cu o prevalență globală de aproximativ 50%, în contrast cu limfomul gastric care este o afecțiune rară.

Limfoamele digestive primitive sunt de două tipuri:

- cu grad redus de malignitate;
- cu grad crescut de malignitate, distinct de polipoza limfomatoasă digestivă.

Dintre cele două tipuri de limfom MALT gastric, numai cel cu grad redus de malignitate este sensibil la citokinele produse de celulele T dirijate față de *H. pylori*, fiind susceptibil de regresie după eradicarea infecției.

Există o asociere strânsă între limfoamele gastrice și infecția cu *H. pylori*, care este evidentă la 72%-98% dintre formele cu grad redus de activitate și în 38-51% dintre cazurile cu grad crescut de malignitate, denumite astăzi *limfoame difuze cu celule mari de tip B* (Alsolaiman M.M. și colab., 2002). Limfomul MALT cu grad redus de malignitate este alcătuit din celule mici.

*

O bibliografie impresionantă (664 de referințe bibliografice) încheie această magistrală lucrare.

Iconografia (40 de figuri – scheme – fotografii și 15 tabele) întregește valoarea acestei lucrări pe plan științific și didactic.

Apariția monografiei „Etiopatogenia infecției cu *Helicobacter pylori*” efectuată de dna dr. Victoria Hurduc, umple un „mare gol” în literatura medicală de specialitate din țara noastră.

Pe parcursul a peste 200 de pagini se prezintă „up-to-date” o problemă deosebit de importantă prin implicațiile sale oncologice în evoluție, situație care impune o depistare precoce și luarea de măsuri preventive și curative adecvate.

Autoarea realizează o prezentare a celor mai recente date din literatură, aducând un volum mare de informații privind tema abordată.

În lucrare sunt trecute în revistă aspectele actuale privitoare la infecția cu *Helicobacter pylori* într-o viziune critică, cu date noi, extrem de utile medicului practician.

Excelentă sursă de informație teoretică și practică în problema abordată, lucrarea se adresează medicilor pediatri, studenților în medicină, medicilor rezidenți și a celor de familie, și nu în ultimul rând, specialiștilor în domeniu.

Lucrarea poate fi considerată ca o apariție de excepție, deoarece:

- este rezultatul unei documentări vaste (664 de referințe bibliografice consultate) asociată cu o experiență practică în problemă a autoarei;
- satisface nevoile de documentare a specialiștilor de vârf din asistența medicală, din învățământul medical superior și din cercetare, fiind însă de mare utilitate și celor ce lucrează în asistența primară;
- aduce un volum impresionant de date științifice, care sunt „filtrate” și „trăite” în practică de către autoare;
- umple un gol existent în literatura medicală românească, prezentând o temă de mare importanță teoretică și practică, care a fost încununată cu premiul Nobel pentru medicină în 2005, acordat prof. univ. australian Barry J. Marshall și Robin J. Warren, care au demonstrat etiologia infecției cu *H. pylori* prin punerea în evidență a bacteriei în cauză, în culturi pe medii speciale.

Se poate concluziona că lucrarea constituie un eveniment publicistic remarcabil și un mare succes al autoarei.

Prof. Dr. Valeriu Popescu