

L'INFEZIONE GASTRICA DA HELICOBACTER PYLORI

Solo dal 1980 si è scoperta l'esistenza nello stomaco umano di un microrganismo chiamato *Helicobacter pylori* (HP) (1); nel 2005 gli autori della scoperta (Marshall e Warren) ricevettero il premio Nobel per la medicina.

Oggi è considerato una tra le maggiori cause di gastriti, tra le cause favorevoli sia della comparsa che del decorso cronico ricorrente dell'ulcera sia gastrica che duodenale, nonché dello sviluppo del tumore dello stomaco.



1

Che cos' è l' *Helicobacter pylori*

È un batterio che prende il nome dalla sua particolare forma a spirale (dal greco “helix” che significa spirale) e che vive nello stomaco, nel duodeno e nella placca dentaria; al suo esterno presenta da 2 a 7 flagelli, simili a piccole code, che gli conferiscono estrema mobilità.

Al giorno d'oggi conosciamo vari ceppi di HP; nella sua patogenesi sono implicati più di settantadue geni noti. Gli HP che creano più danni gastroenterici ed extradigestivi sono quelli che possiedono i geni *cagA* e *vacA*.

L'unico serbatoio animale sembra essere l'uomo, incerto è per altri animali.

L'HP ha un modo tutto particolare di adattarsi all'ambiente inospitale dello stomaco; giace entro il film mucoso che riveste la superficie interna dello stomaco. Approfittando di questa protezione, riesce a vivere ed a moltiplicarsi. Al riparo del succo gastrico, neutralizza l'acido che riesce a raggiungerlo, mediante un enzima che possiede, l'ureasi. L'ureasi converte l'urea, abbondante nello stomaco, in bicarbonato ed ammonio che sono in grado di neutralizzare l'acido cloridrico

¹ Dott Basilico Mauro Via Val Maira 14 Milano

prodotto dalle cellule gastriche. Si crea così una “nicchia chimica” di protezione e di sopravvivenza. Al tempo stesso l’attività ureasica che produce ammoniaca, è implicata nella patogenicità del batterio, in quanto sembra avere una azione lesiva diretta sui tessuti epiteliali con cui viene a contatto.

L' infezione da *Helicobacter pylori* è molto diffusa ?

I dati oggi in nostro possesso, variano sensibilmente in relazione all' età, condizioni igienico-sanitarie, abitudini alimentari, e condizioni socio-economiche.

Nei paesi del terzo mondo l' infezione è diffusissima, mentre in quelli industrializzati il batterio è raro nei bambini al di sotto dei 10 anni, ma col progredire dell' età, aumenta sino a raggiungere il 40-60 % nel gruppo tra i 50 e 60 anni. La sua prevalenza in Italia ed in Europa si aggira intorno al 30-40% (2).

L'infezione e con essa la diffusione non sembrano legate nè al sesso, nè alla razza, nè tanto meno ai gruppi sanguigni.

2

Come ci si infetta ?

Di sicuro si sa che il batterio entra attraverso la bocca. Mentre il modo con cui si propaga l'infezione da individuo ad individuo non è ancora stato completamente delineato.

Allo stato attuale delle conoscenze, le ipotesi più accreditate di trasmissione sono:

- oro-orale: l’HP è stato isolato nella saliva e nella placca dentale; la trasmissione avviene attraverso la saliva o la premasticazione del cibo tra madre e figlio
- oro-fecale o alimentare: l’HP in ambiente acquoso può rimanere metabolicamente attivo per vari giorni; attraverso l' acqua o tramite cibi contaminati può avvenire la diffusione (tipo di trasmissione prevalente nei paesi in via di sviluppo)
- ambientale: l' infezione è più frequente tra gruppi di popolazioni che vivono a stretto contatto tra loro, quali nosocomi o ambiti familiari predisposti (se un genitore è HP positivo, la sua prole ha il 40 % di probabilità di esserlo; se un genitore è negativo, solo il 3 % dei figli è HP positivo); è alta la prevalenza anche in soggetti a stretto contatto con animali come i veterinari (zoonosi)

Quali sono i sintomi ?

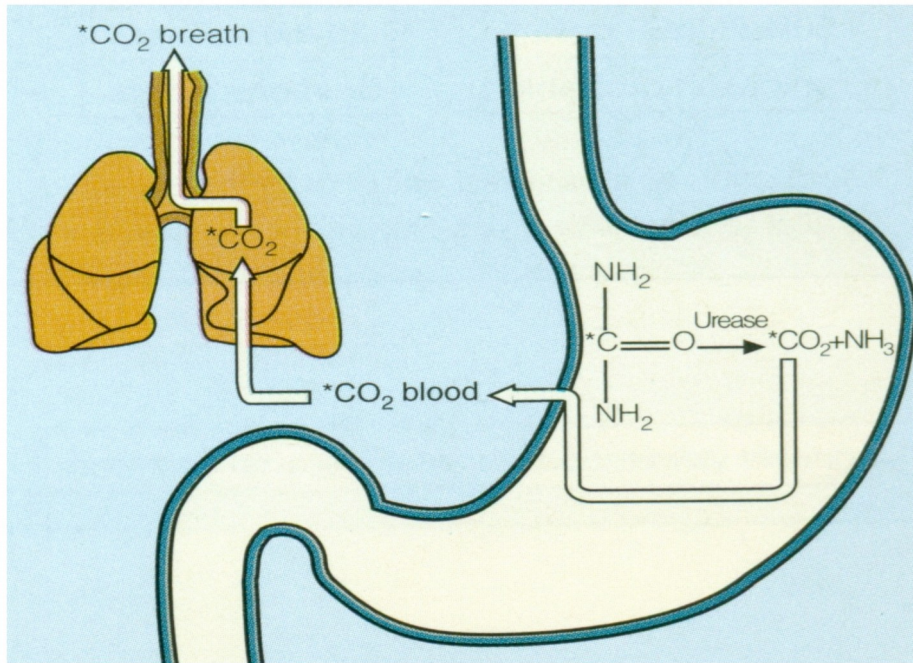
L’infezione da HP rimane generalmente asintomatica per tutta la vita; la comparsa di disturbi si manifesta più frequentemente in età adulta.

Un sintomo suggestivo o patognomonico che ci permetta di identificare l' inizio di una infezione non esiste. Vi sono però elementi che, con l' avanzare dell' infezione, possono insospettire: difficoltà digestive (dispepsia), continua acidità gastrica con dolori prevalenti a digiuno, riscontro di gastrite o di ulcera.

Come si può sapere se si è affetti da *Helicobacter pylori* ?

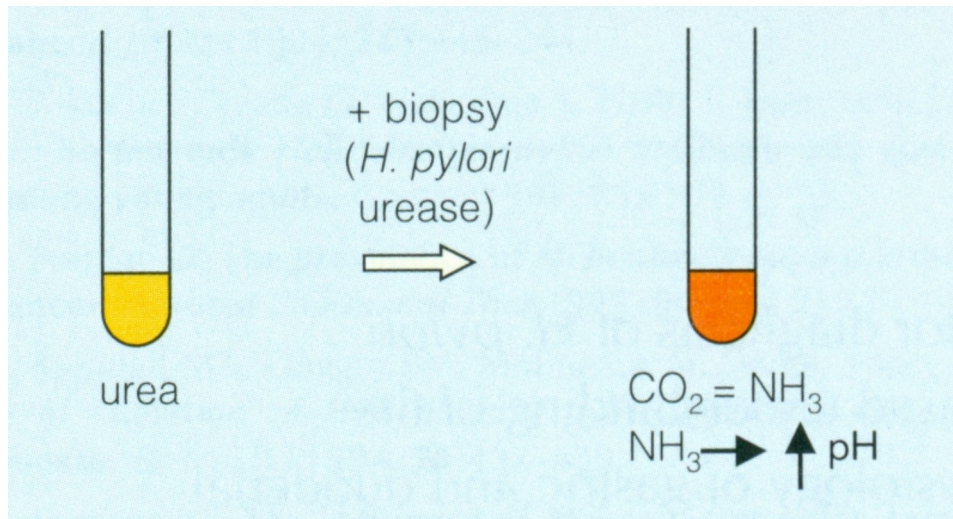
² Dott Basilico Mauro Via Val Maira 14 Milano

- Esame del sangue: dosaggio degli anticorpi anti HP (non dà certezza della presenza del batterio in quel momento, cioè dell'infezione in atto, ma di un avvenuto contatto entro i 3 anni precedenti)
- Esame delle feci (HpSA): dosaggio degli antigeni specifici (indicativo di infezione in atto)
- Test del respiro (Urea Breath test): il batterio produce ureasi che scinde l'urea in ammoniaca (NH₃) e anidride carbonica (CO₂). L'anidride carbonica passa nei polmoni mentre l'ammoniaca reagisce con l'acido cloridrico gastrico. Al soggetto si somministra una bevanda con urea contenente carbonio marcato che viene determinato nel respiro.



- Esofagogastroduodenoscopia: è il metodo di riferimento per la diagnosi dell'HP. Tramite la stessa sonda endoscopica il Gastroenterologo Specialista preleva una piccola quantità di tessuto (biopsia) per sottoporla ad un esame istologico ed identificazione microscopica diretta dell'HP. Nella stessa seduta un altro prelievo di mucosa gastrica può essere destinato al test rapido all'ureasi. Quest'ultimo è un semplice esame di laboratorio che prevede la immersione del pezzo biotico in un liquido; in pochi minuti, il test risulta positivo quando il liquido in cui è immersa la biopsia si colora di rosso-ocra, indicante la presenza di ureasi prodotta dal batterio.

3



Quali danni provoca ?

L' infezione da HP causa diverse modificazioni dell' ambiente gastrico dell' ospite: la perturbazione dei meccanismi fisiologici che regolano la capacità secretiva dello stomaco, comportano una iperacidità conseguente ad una eccessiva produzione di succhi acidi gastrici, ed una riduzione della secrezione di bicarbonato. Ne consegue uno squilibrio tra i fattori protettivi e quelli aggressivi: le lesioni dello strato mucoso protettivo lo rendono inadeguato al suo ruolo sino ad arrivare al danneggiamento dello strato superficiale delle cellule gastriche.

Tutto questo, associato ad altri fattori concomitanti quali scorrette abitudini igienico-dietetiche (fumo, alcool, farmaci, stress ...) e, non meno importante, una predisposizione genetico-familiare, possono portare inizialmente a danno mucoso con **gastriti** acute o croniche, sino ad **ulcere** (3). Oggi si stima che circa il 90 % delle ulcere duodenali e l'80% di quelle gastriche siano di origine infettiva.

La malattia da reflusso gastroesofageo non sembra avere rapporti con l' infezione da HP. Negli ultimi anni sono state numerose le patologie extraintestinali studiate per una possibile associazione con HP e che coinvolgono quasi tutti gli organi ed apparati (4).

Nel 1994 la Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha classificato l'HP come carcinogeno di primo grado nello sviluppo del **cancro gastrico** (5); nei soggetti geneticamente predisposti è riconosciuto capace nell' accelerare la progressione della gastrite atrofica con o senza metaplasia a displasia ed alla fine ad adenocarcinoma (6,7).

E' responsabile anche di un altro tipo tumore dello stomaco: il **MALT-linfoma** (linfoma extranodale a cellule B associato al MALT). Il MALT (acronimo dall'inglese di Mucosa Associated Lymphoid Tissue) è un tessuto linfoide il cui compito principale è quello della protezione delle superfici mucose esposte all'ambiente.

Si tratta di un linfoma non –Hodgkin a cellule B che si sviluppa al di fuori dei linfonodi (extranodale); la principale caratteristica di questi tumori è la scarsa tendenza alla evoluzione, un decorso clinico non severo ed una buona risposta alla terapia. Spesso si ha risoluzione del quadro neoplastico con l'eradicazione dell'infezione.(8)

Negli ultimi anni si è studiato molto sul potenziale ruolo dell'HP nella patogenesi di patologie extraintestinali: malattie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, la sindrome di Raynaud, emicrania con aura), malattie endocrinometaboliche su base autoimmunitaria (sindrome di Sjogren, tireopatie, diabete mellito), malattie dermatologiche (orticaria cronica idiopatica, l'acne rosacea), malattie ematologiche (anemia sideropenia, porpora tromocitopenica idiopatica), malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson), malattie respiratorie (asma allergico). (4)

Qual'è la terapia efficace ?

La terapia per l'eradicazione dell'HP prevede due tipi di farmaci: inibitori di pompa protonica che riducono la secrezione acida gastrica (IPP: omeprazolo, esomeprazolo...) e l'uso di antibiotici. Secondo le recenti linee guida di Maastricht V (9) e del III Working Group Consensus Report (10) la soglia del 20% di resistenza alla claritromicina (uno degli antibiotici usati nelle varie strategie terapeutiche) dovrebbe essere adoperata per separare le Regioni ad alta da quelle a bassa resistenza; la triplice terapia contenente tale farmaco deve essere mantenuta solo nei paesi con resistenza inferiore al 20% (Olanda, Svezia, Irlanda, Germania, Malesia, Taiwan); è invece da abbandonare nelle aree ove la resistenza è uguale o superiore al 20% (Spagna, Turchia, Italia, Cina, Giappone, Camerun).

Tra le varie terapie che i ricercatori hanno elaborato, possiamo elencare quelle che hanno dato i migliori risultati :

- terapia triplice standard: IPP a dose piena bigiornaliera, claritromicina 500 mg , amoxicillina 1g o metronidazolo 500 mg tutti due volte al giorno per 14 giorni (11)
- terapia sequenziale: IPP a dose bigiornaliera, amoxicillina 1g due volte al giorno (terapia di 5-7 giorni), seguita da IPP a dose bigiornaliera, claritromicina 500 mg + metronidazolo o tinidazolo 500 mg tutti due volte al giorno (terapia di altri 5-7 giorni)(12)
- terapia quadruplica: IPP a dose bigiornaliera, bismuto usando la formulazione combinata “3 farmaci in una capsula”, nei casi di fallimento della triplice terapia standard (13)
- terapia ibrida (sequenziale-concomitante): IPP a dose bigiornaliera, amoxicillina 1g due volte al di per 5-7 giorni, seguita da IPP a dose bigiornaliera, metronidazolo 500 mg e claritromicina 500 mg due volte al giorno per 5-7 giorni (14)

Purtroppo, tutte le terapie tuttora in uso, comprese quelle appena descritte, non rappresentano sempre una cura definitiva; la guarigione si ottiene nel migliore dei casi nel 90-95 %.

In casi di resistenza al trattamento o nelle reinfezioni e/o recidive si devono adottare le terapie di “salvataggio” di seconda o terza linea, arrivando anche alla necessità di un test di suscettibilità antibiotica prima del trattamento (esame colturale od anche un test molecolare su biopsia gastrica).(15)

Se, nei pazienti ove è avvenuta l'eradicazione, si continua l'uso terapeutico a lungo termine del farmaco inibitore della secrezione acida gastrica, il rischio di sviluppare il cancro gastrico resta ancora alto (16). Il mio consiglio è di evitare la terapia cronica con questi preparati, ed ove non sia possibile la sospensione, fare periodi di sospensione programmata (17).

⁴ Dott Basilico Mauro Via Val Maira 14 Milano

Bibliografia:

- 1) Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 i, 1311-14
- 2) Eusebi LH, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014;19 suppl 1:1
- 3) Amieva MR, El-Omar EM: Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23
- 4) Tortora a, et al. Infezione da Helicobacter Pylori. Le principali manifestazioni cliniche extraintestinali. *Medico e Paziente*, 2014; 6: 14
- 5) IARC Working Group on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1
- 6) Persson C, Canedo P, Machado JC et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: a HuGE systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173: 259-270
- 7) Loh M, Koh KX, Yeo BH et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer* 2009; 45:2562-68
- 8) Gisbert JP, Calvet X: Review article: common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 1047-62
- 9) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 66(1), 6-30, 2017
- 10) Zagari RM, et al. Guidelines of the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Gig Liver Dis* 2015;47(11):903
- 11) Yuan Y, et al. Optimum duration of regimes for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD008337
- 12) Liou JM, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of Helicobacter pylori in the community and hospital populations: a randomised trial. *GUT* 2016;65:1784
- 13) Liou JM, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14 days triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388(10058):2355
- 14) Molina-Infante J, Romano M et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with H Pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 145,121,2013
- 15) Chen PY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as a first-or second-line treatments of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(5):427
- 16) Cheung KS, et al. Long term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment of Helicobacter Pylori: a population-based study. *Gut* 2018;67:28
- 17) Targownik L, et al. Discontinuing long term PPI therapy: Why, With whose and How? *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):519