

INFEZIONE DA *Helicobacter pylori* :

FISIOPATOLOGIA E CLINICA

Marco Romano, Federica Micera, Pietro Schettino,

Agnesa Miranda, Antonietta G. Gravina.

Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina Interna e Specialistica CC– Unità

Operativa Complessa di Epato-Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera

Universitaria, Seconda Università di Napoli

Indirizzo per Corrispondenza:

Marco Romano

II Policlinico, Isola 10 Edificio 3, IV piano

Via Pansini 5

80131 Napoli

Tel e Fax: 0815666714

Email: marco.romano@unina2.it

Con il supporto della Regione Campania – Assessorato alla Sanità - Assistenza Sanitaria- Progetto Finalizzato "Influenza di aspetti alimentari e di sindrome metabolica sulle patologie digestive nell'età evolutiva e nell'adulto in Campania" DGR 2309 del 29-01-07

INDICE

Pag 1	Prefazione
Pag 2	Infezione da <i>H. pylori</i>: Fisiopatologia
Pag 3	<i>H. pylori</i> e Secrezione Gastrica
Pag 5	Infezione da <i>H. pylori</i>: Evoluzione Clinica
Pag 12	Diagnosi
Pag 14	Terapia
Pag 16	Conclusioni

Prefazione

La scoperta che un batterio, l' *Helicobacter pylori*, potesse colonizzare la mucosa gastrica ed essere il principale agente etiologico della gastrite cronica, dell'ulcera peptica, del linfoma gastrico e del cancro dello stomaco ha costituito una vera e propria rivoluzione nella storia della gastroenterologia. A distanza di circa 30 anni dalla intuizione di Warren e Marshall, molti aspetti della complessa relazione tra il batterio ed il suo ospite umano restano ancora da chiarire. Questa review rappresenta un tentativo di illustrare in maniera sintetica la fisiopatologia della infezione da *Helicobacter pylori*, la evoluzione clinica della infezione ed i meccanismi responsabili del decorso della malattia nei soggetti infettati, e le più recenti acquisizioni in ambito di terapia.

Vorrei ringraziare i miei collaboratori il cui aiuto nella stesura di questa pubblicazione è stato di fondamentale importanza, il Prof Camillo Del Vecchio Blanco sotto la cui guida ho completato la mia formazione gastroenterologica sia sul piano clinico che sul quello della ricerca e ricordare con affetto il compianto Prof Mario Coltorti che mi ha indirizzato verso lo studio della Gastroenterologia. Voglio infine ringraziare l'Assessorato alla Sanità –Assistenza Sanitaria della Regione Campania per aver reso possibile la realizzazione di questa review.

Infezione da *Helicobacter pylori*: Fisiopatologia

Nel 1982 Warren e Marshall, rispettivamente anatomico patologo e gastroenterologo australiani, dimostrarono che un batterio (allora definito *Campylobacter pylori*) era capace di vivere nell'ambiente acido gastrico e di indurre gastrite. Questa intuizione ed i successivi studi degli stessi Warren e Marshall hanno dimostrato che tale batterio, più tardi denominato *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) è il principale agente eziologico delle più importanti manifestazioni patologiche gastroduodenali e, per tale motivo, nel 2005, i due medici Australiani sono stati insigniti del Premio Nobel per la Medicina.

H. pylori è un batterio gram negativo ubiquitario, che infetta metà circa della popolazione mondiale ed il cui principale serbatoio è lo stomaco umano. La colonizzazione dello stomaco da parte di *H. pylori* avviene generalmente nel corso della prima decade di vita ed in assenza di terapia antibiotica la infezione persiste per tutta la vita. *H. pylori* possiede delle caratteristiche microbiologiche uniche che gli consentono di sopravvivere in condizioni estremamente avverse come l'ambiente acido gastrico.

La trasmissione dell' infezione avviene principalmente per via oro-fecale, in particolare attraverso acque e alimenti contaminati. Infatti, i tassi di prevalenza di infezione sono molto più alti nei paesi in via di sviluppo e con scarse condizioni socio-economiche. E' inoltre possibile la trasmissione oro-orale, come dimostrato dall' isolamento del batterio nella saliva e nella placca dentaria. Una volta penetrato nello stomaco del suo ospite, *H. pylori* trasforma l'urea presente nel succo gastrico in

NH₃ e CO₂ grazie ad una sua attività enzimatica intrinseca (i.e. ureasi). La NH₃ prodotta dalla lisi dell'urea viene pompata attivamente nello spazio periplasmico del corpo batterico contribuendo alla creazione di un pH alcalino che permette la sopravvivenza del batterio in un ambiente altamente ostile quale quello costituito dal succo acido dello stomaco. Grazie ai flagelli polari, l' *H. pylori* si trasferisce nella sua nicchia ecologica rappresentata dallo strato di muco e bicarbonato che ricopre l'epitelio di superficie a livello dell'antro gastrico. In tale sede si realizzano condizioni di microanaerobiosi favorevoli alla sopravvivenza del batterio che, in fasi successive, prende stretto contatto con le cellule ospiti, dalla quali trae le sostanze nutrienti necessarie alla sua sussistenza ed alla definitiva colonizzazione dello stomaco. Una volta colonizzato lo stomaco dell'ospite, *H. pylori* contribuisce, anche attraverso la induzione di una risposta infiammatoria, a profonde modificazioni della omeostasi gastrica sia per quanto riguarda la regolazione della secrezione acida gastrica che per quanto concerne la regolazione del ciclo cellulare e della morte cellulare programmata (apoptosi) delle cellule epiteliali gastriche. Tali modificazioni, saranno poi in parte responsabili della diversa evoluzione anatomico-clinica della infezione stessa.

***H. pylori* e Secrezione Gastrica**

La regolazione della secrezione gastrica si realizza principalmente a livello dell'antro gastrico, dove le celle D che producono somatostatina inibiscono in maniera paracrina attraverso digitazioni citoplasmatiche le cellule G produttrici di gastrina, ormone gastroenterico che stimola la secrezione di acido cloridrico da parte dello stomaco. In caso di infezione da *H. pylori*, la infiammazione dell'antro si accompagna a riduzione e ad inibizione delle cellule D. Per tale motivo, le cellule G,

prive del freno costituito dalla somatostatina prodotta dalle cellule D, producono maggiori quantità di gastrina. Quindi, in generale, tutti i soggetti *H. pylori* positivi sono ipergastrinemici. La gastrina secreta dalle cellule G va in circolo e raggiunge la regione corpo-fundica dello stomaco sede della area oxintica della mucosa gastrica ricca in cellule parietali, sulla cui superficie sono localizzati i principali recettori responsabili della regolazione della secrezione gastrica, tra cui quelli per la gastrina. La interazione tra la gastrina ed il suo recettore determina attraverso la successiva attivazione di una pompa idrogeno-potassio attivata ATP dipendente (cosiddetta pompa protonica) la produzione di acido cloridrico. Nel caso la mucosa della regione corpo-fundica sia integra, la ipergastrinemia indotta dalla infezione causerà, in soggetti predisposti o per un aumento della massa delle cellule parietali o per la presenza di cellule parietali più sensibili allo stimolo gastrinamico, una ipersecrezione acida che potrebbe condurre successivamente allo sviluppo di ulcera duodenale. In soggetti con normale massa di cellule parietali e normale sensibilità delle stesse alla gastrina, la secrezione acida si manterrà nella norma. Infine, in soggetti nei quali la infezione da *H. pylori* abbia causato infiammazione anche della regione corpo-fundica, con atrofia della mucosa acido-secerne, la ipergastrinemia si accompagnerà a ipo-acloridria, condizione questa predisponente allo sviluppo di cancro dello stomaco.

Infezione da *H. pylori*: Evoluzione Clinica

L'infezione da *H. pylori* determina in tutti i soggetti colonizzati una gastrite cronica che si può o meno associare a sintomatologia dispeptica di tipo simil-ulceroso o anche di tipo dismotilità. Tuttavia la **dispepsia** associata ad infezione da *H. pylori* non sempre regredisce con la eradicazione della infezione. Il miglioramento della sintomatologia dispeptica in soggetti infettati da *H. pylori* e sottoposti con successo a terapia eradicante si realizza infatti soltanto in un terzo dei casi. Diverso è il discorso che riguarda pazienti con **ulcera duodenale**, nei quali la eradicazione della infezione conduce a guarigione completa della malattia. Infatti, in pazienti con ulcera duodenale *H. pylori* positivi, la cicatrizzazione dell'ulcera duodenale mediante inibitori della secrezione gastrica associata ad eradicazione della infezione porta ad un tasso di recidiva della patologia ulcerosa ad un anno di follow-up notevolmente ridotta (circa il 2%) rispetto al tasso di recidiva (circa il 70%) che si riscontra nei soggetti in cui la cicatrizzazione dell'ulcera non sia stata associata ad eradicazione della infezione. Uguale discorso vale per l' **ulcera gastrica** che si associa ad infezione da *H. pylori* in circa l'80-90% dei casi a differenza dell'ulcera duodenale che è associata ad infezione da *H. pylori* nel 95-100% dei casi. L'ulcera gastrica infatti è più spesso correlata da un punto di vista patogenetico alla assunzione di anti-infiammatori non steroidei (FANS) laddove il principale fattore di rischio di sviluppo di ulcera duodenale è costituito dall' *H. pylori*. Nell'ultimo decennio, evidenze epidemiologiche e sperimentali, nonché studi di tipo interventistico, hanno dimostrato che *H. pylori* ha un ruolo patogenetico determinante nello sviluppo dell' **adenocarcinoma distale dello stomaco** e del **linfoma MALT** (i.e. Mucosa Associated Lymphoid Tissue) gastrico. I meccanismi

attraverso i quali l' *H. pylori* può contribuire alla carcinogenesi gastrica sono ancora ipotetici ma è verosimile che una stimolazione della proliferazione cellulare non controbilanciata da una adeguata apoptosi giochi un ruolo predominante.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche associate ad infezione da *H. pylori* sono illustrate nella Figura 1.

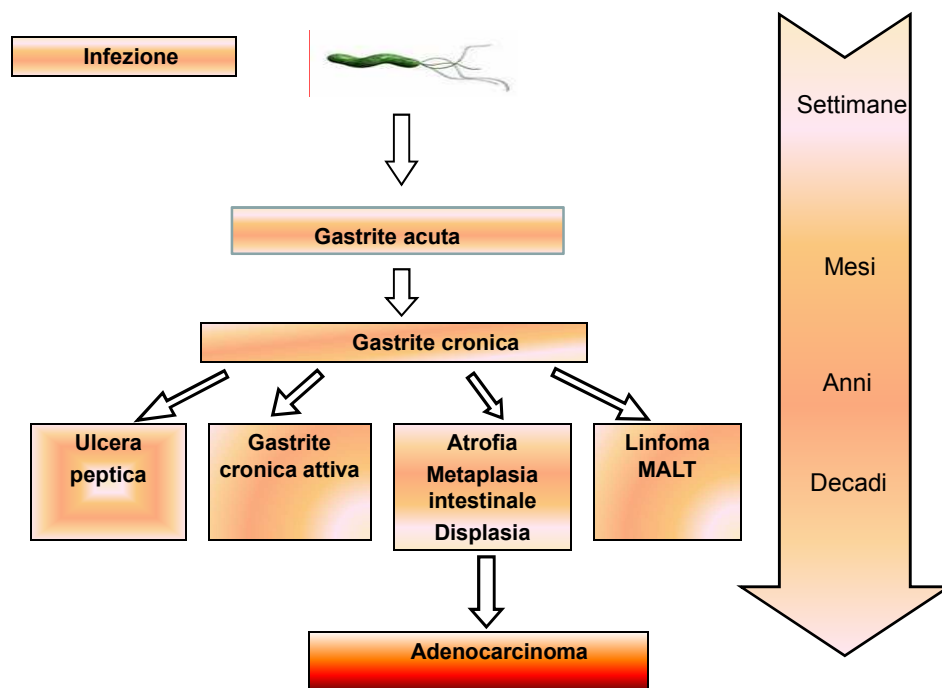


Figura 1: Spettro delle manifestazioni cliniche associate all'infezione da *H. pylori*

In generale, la grande maggioranza di soggetti infetti (approssimativamente l'80-85%) sviluppa una gastrite lieve mista dell'antro e del corpo associata ad una alterazione della omeostasi gastrica caratterizzata da ipergastrinemia con normali livelli di secrezione acida gastrica. Circa il 10-15% dei soggetti infettati sviluppa una gastrite prevalente dell'antro, in cui alla ipergastrinemia si associa una aumentata

secrezione gastrica con possibile sviluppo di ulcera duodenale. Una percentuale ancora inferiore (intorno all'1-2%) sviluppa in risposta alla infezione una gastrite prevalente del corpo associata a gastrite atrofica multifocale, aumento della gastrinemia, ipo-acloridria, riduzione del rapporto pepsinogeno I/pepsinogeno II e possibile sviluppo di ulcera gastrica o adenocarcinoma gastrico. Quindi, tre sono i principali fenotipi associati alla infezione da *H. pylori* (Figura 2).

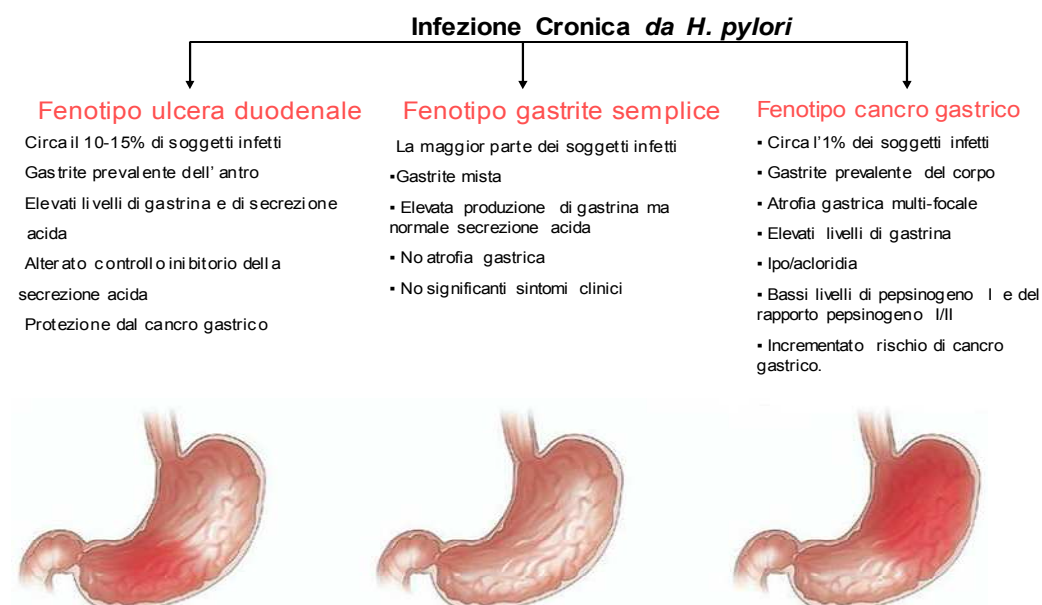


Figura 2: Principali fenotipi associati all' infezione da *H. pylori*

Il motivo della diversa evoluzione clinica in risposta alla infezione da *H. pylori* non è del tutto noto, ma è verosimile che, nel determinismo degli specifici quadri clinici secondari alla infezione, giochi un ruolo cruciale la interazione tra **fattori di virulenza batterici**, **fattori ambientali** e **substrato genetico** dell'ospite, inteso come tipo di risposta infiammatoria cronica alla infezione e come produzione di

agenti capaci di interferire con i meccanismi di proliferazione e/o sopravvivenza cellulare che regolano la omeostasi delle cellule epiteliali gastriche.

Tra i **fattori di virulenza batterici** giocano un ruolo determinante i prodotti della isola di patogenicità *cag* (***cag PAI***), un inserto di 40 kbp costituito da 31 geni i quali codificano per una serie di proteine che in varia maniera influiscono sulla omeostasi gastrica regolando la produzione di citochine pro-infiammatorie ed i meccanismi deputati al controllo della proliferazione cellulare e della apoptosi. *cag PAI* è presente in circa il 60% dei ceppi di *H. pylori* occidentali e nel 95-100% dei ceppi asiatici. Nell'ambito dei geni di *cag PAI*, quello maggiormente associato allo sviluppo di cancro gastrico è ***cagA***, il cui prodotto, **CagA**, viene inoculato all'interno della cellula ospite grazie ad un sistema di secrezione, anch'esso codificato da *cag PAI*, i.e. sistema di secrezione di tipo IV (TFSS). All'interno della cellula, CagA viene fosforilato a livello di residui tirosinici definiti tyrosine phosphorylation motifs (TPM). Tale fosforilazione attiva la tirosin fosfatasi SHP-2 che a sua volta porta all'attivazione della via di trasduzione del segnale legata a RAS-MAPK la quale invia stimoli per la crescita cellulare. Indipendentemente dalla sua fosforilazione, CagA interagisce con i componenti dei complessi giunzionali apicali delle cellule epiteliali gastriche causando rottura della funzione di barriera epiteliale ed alterazioni displastiche a carico degli elementi cellulari epiteliali. Inoltre, CagA altera la differenziazione delle cellule epiteliali che perdono la polarità e la adesione cellulare e diventano capaci di invadere la matrice extracellulare. Sulla base della variabilità del sito di legame TPM-SHP-2 si riconoscono due categorie fondamentali di CagA, quello occidentale e quello orientale, quest'ultimo caratterizzato dalla capacità di

legare più fortemente SHP-2 e di esercitare maggiori effetti biologici, innescando quindi quella cascata di eventi intracellulari che porta ad un mancato controllo della proliferazione delle cellule epiteliali gastriche.

Un altro fattore di virulenza batterico significativamente associato a sviluppo di patologia gastroduodenale incluso il cancro gastrico è il gene *vacA* che codifica per la proteina **VacA**, dotata della capacità di indurre la formazione di vacuoli citoplasmatici nelle cellule gastriche dell'ospite colonizzato. A differenza di *cag* PAI, *vacA* è presente in tutti i ceppi di *H. pylori* e differenze nella espressione e nella attività di VacA tra diversi ceppi batterici dipendono da variazioni di sequenza genica. Le regioni geniche nelle quali si evidenzia la maggiore variabilità sono la regione di secretion signal sequence con alleli di tipo s1 o s2 e la mid-region con alleli m1 o m2. VacA s1m1 correla fortemente con la presenza di *cag* PAI ed è associato ad un aumentato rischio di sviluppo di cancro gastrico rispetto ai ceppi che esprimono VacA s2m2. In aree geografiche con elevata prevalenza di cancro gastrico distale, come i paesi orientali ed il Sud America, la maggior parte dei ceppi di *H. pylori* isolati esprimono VacA s1m1 mentre i ceppi esprimenti VacA s2m2 sono maggiormente prevalenti nelle aree dove è più elevata la incidenza di cancro gastrico prossimale. Si pensa che VacA agisca come una tossina multifunzionale capace cioè di comportarsi sia da modulatore delle funzioni cellulari (alterando processi di endocitosi, causando apoptosi, attivando specifiche vie di trasduzione del segnale rilevanti ai fini della regolazione del ciclo cellulare, alterando la permeabilità intercellulare mediante una azione a livello delle tight junctions) che da regolatore delle risposta immunitaria cellulare (alterando fagocitosi e presentazione dell'antigene ed esercitando un'azione immunosoppressiva attraverso l'inibizione

della attivazione e della proliferazione dei linfociti T). Esiste evidenza sperimentale che VacA è anche capace di indurre la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei mastociti e di stimolare la degranolazione e la chemiotassi dei mastociti. Un ulteriore fattore di virulenza batterico è **BabA**, una proteina di membrana codificata dal gene *babA2* che può essere presente, a seconda della regione geografica, nel 40-95% dei ceppi di *H. pylori* ed è in genere maggiormente rappresentato nei ceppi asiatici. BabA media il legame del batterio agli antigeni ABO del gruppo sanguigno Lewis b espressi sulle cellule gastriche. I ceppi batterici che esprimono *babA2* sono maggiormente associati a sviluppo di cancro gastrico e la presenza di *babA2* correla con la presenza di *cag* PAI e con l'allele *s1* di *vacA*. Inoltre la mucosa gastrica di pazienti infettati da ceppi BabA positivi ha una più elevata densità di colonizzazione batterica e più elevati livelli di citochine pro-infiammatorie.

I **fattori ambientali** che maggiormente possono influenzare la evoluzione clinica della infezione sono costituiti da 1) basso livello di condizioni socio-economiche, affollamento, scarse condizioni igieniche che favoriscono la acquisizione della infezione in età pediatrica; 2) dieta ad elevato contenuto in sale, che potrebbe inibire i processi di apoptosi; 3) dieta povera in frutta e verdura e ricca in composti nitrosilati, che potrebbe favorire il danno ossidativo del DNA ed indurre mutagenesi e carcinogenesi. Al contrario, una dieta ricca in frutta e vegetali sembra essere protettiva nei riguardi dello sviluppo di tumori del canale alimentare in generale e dello stomaco in particolare. L'effetto benefico del consumo di frutta e vegetali nella dieta è strettamente legato all'introito di componenti antiossidanti quali l'acido ascorbico e il beta-carotene. La quantità di anti-ossidanti introdotti mediante

consumo di frutta e vegetali nella dieta è associata in maniera statisticamente significativa ad un minor rischio relativo di sviluppo di cancro gastrico. Inoltre, è stato di recente dimostrato che una dieta supplementata con micronutrienti ad azione anti-ossidante riduce la progressione e favorisce la regressione di lesioni precancerose gastriche quali la metaplasia intestinale e l'atrofia gastrica. Infine, il consumo di tè verde, ricco in epicatechina gallato, un potente anti-ossidante, è associato ad una minore rischio di sviluppo di cancro gastrico specie nel sesso femminile.

I **fattori legati all'ospite** probabilmente giocano un ruolo fondamentale nel determinare l'esito dell'infezione che dipende a sua volta dalla gravità e dalla distribuzione anatomica della gastrite indotta dal batterio. Individui con gastrite che interessa prevalentemente il corpo sono più propensi a sviluppare ipocloridia, atrofia gastrica, ulcera gastrica ed eventualmente cancro gastrico. Soggetti con gastrite prevalentemente localizzata a livello dell'antro presentano un'eccessiva secrezione di acido e sono più propensi allo sviluppo di ulcera duodenale. Infine, individui che presentano una lieve gastrite sia del corpo che dell'antro hanno una secrezione acida normale e in genere non sviluppano gravi malattie. Questi quadri anatomo-clinici sembrano essere mutuamente esclusivi e sono in gran parte influenzati dalla risposta infiammatoria della mucosa gastrica dell'ospite alla infezione. I fattori legati all'ospite sono principalmente costituiti da geni che regolano la produzione di citochine pro-infiammatorie (come ad esempio l' *IL1B gene cluster* il cui polimorfismo associato ad iperproduzione di IL1B determina una marcata risposta infiammatoria alla infezione e profonda inibizione della secrezione gastrica o il *TNFA*, il cui polimorfismo, associato ad aumentata produzione di TNFA, causa

inibizione della secrezione acida gastrica ed attivazione di vie di trasduzione del segnale intracellulari favorevoli la proliferazione cellulare). Inoltre, il substrato genetico dell'ospite potrebbe condizionare la aumentata risposta secretoria acida alla ipergastrinemia associata ad infezione da *H. pylori*, attraverso la determinazione di una aumentata massa di cellule parietali gastriche o per la presenza di cellule parietali gastriche maggiormente sensibili allo stimolo gastrinemico.

La figura 3 rappresenta un tentativo di schematizzare i meccanismi attraverso cui la infezione da *H. pylori* segue la via dell'ulcera duodenale o del cancro gastrico in relazione al substrato genetico dell'ospite.

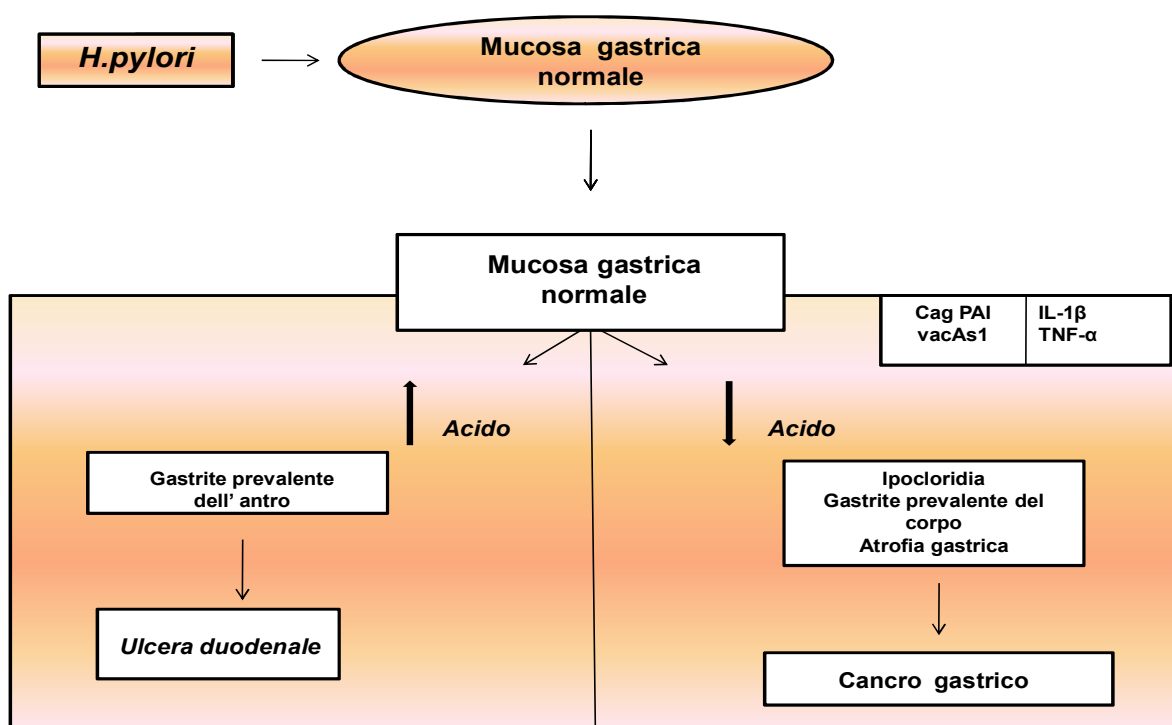


Figura 3: Evoluzione clinica in relazione al genotipo dell'ospite

Nel caso l' infezione da *H. pylori* interessi un soggetto con polimorfismo genetico di *IL-1 β* o *TNFA*, specie se il ceppo infettante abbia integra la sua *cag* PAI ed esprima una tossina vacuolizzante di tipo s1m1, avremo in risposta all' infezione una profonda soppressione della acidità gastrica con sviluppo di gastrite prevalente del corpo che, attraverso gli stadi successivi di atrofia e metaplasia intestinale, potrà in futuro evolvere verso lo sviluppo di una cancro dello stomaco. Nel caso di infezione in soggetto privo di particolari polimorfismi genetici, la gastrite sarà localizzata prevalentemente all'antro e, in presenza di soggetti geneticamente predisposti, si svilupperà ipersecrezione acida, aumentata presenza di acido a livello duodenale con sviluppo di aree di metaplasia gastrica a livello del bulbo nelle quali si andrà a localizzare *H. pylori* causando successivamente sviluppo di ulcera duodenale.

Infezione da *H. pylori*: Diagnosi

La diagnosi di infezione da *H. pylori* si basa su **test invasivi** (che presuppongono cioè la esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia, EGDS, con biopsia) e **non invasivi** . I test invasivi sono:

- 1) Test rapido all'ureasi, che consiste nel posizionare un campione di biopsia gastrica in terreno di coltura contenente urea ed un indicatore di pH che vira di colore dal giallo al rosso in caso di alcalinizzazione del mezzo secondaria alla scissione dell'urea da parte della ureasi batterica con formazione di CO₂ ed NH₃. Tale test ha una sensibilità e specificità prossima al 90%;
- 2) Esame istologico di biopsia gastrica dopo colorazione con ematossilina-eosina o Giemsa modificato. L'esame istologico rappresenta il gold standard

nella diagnosi di infezione da *H. pylori* con una sensibilità e specificità di circa il 99%;

- 3) Esame colturale che permette, quando positivo, di testare la suscettibilità dell'isolato batterico a specifici antimicrobici adoperati comunemente per la sua eradicazione. La specificità di tale test è elevata (i.e. 100%), ma la sensibilità varia dal 77% al 92%.

I test non invasivi, che non richiedono cioè la esecuzione della EGDS, sono:

1. Sierologia, mediante la ricerca di anticorpi di tipo IgG anti *H. pylori*. Tale test, pur presentando una sensibilità e specificità abbastanza elevate, non discrimina coloro che hanno una infezione in atto da coloro che hanno eradicato, spontaneamente o in seguito a terapia, la infezione;
2. ¹³C Urea Breath Test (¹³C UBT). Questo test, che sfrutta la attività ureasica del batterio, si basa sulla somministrazione per os di urea marcata con ¹³C e sulla successiva valutazione mediante spettrometria della quantità di ¹³C presente nell'espriato. La sensibilità e la specificità di tale test sono molto elevate e prossime al 98% ;
3. HpSA (*H. pylori* Stool Antigen). Il test consiste nella identificazione mediante ELISA di un antigene di *H. pylori* nelle feci. Sensibilità e specificità sono simili a quelle del ¹³C UBT.

Terapia

Principi generali

La localizzazione dell' *H. pylori* nello strato di muco e bicarbonato che riveste l'epitelio di superficie dello stomaco a livello dell'antro rende particolarmente difficile l'accesso agli antimicrobici necessari per eradicare la infezione. La terapia quindi richiede una combinazione di farmaci capaci di raggiungere in concentrazioni efficaci il batterio nella sua nicchia ecologica e deve inoltre assicurare la scomparsa dell'intera popolazione batterica. Per eradicazione della infezione si intende la negatività ai test diagnostici di infezione da *H. pylori* eseguiti almeno quattro settimane dopo il termine della terapia. I test che risultassero negativi prima di tale termine potrebbero rappresentare un falso negativo legato ad una marcata riduzione (clearance), ma non completa eradicazione, del batterio a livello della mucosa gastrica. Il trattamento della infezione da *H. pylori* si basa sull'uso combinato di inibitori della secrezione gastrica (in genere inibitori della pompa protonica o PPI) che aumentano la biodisponibilità degli agenti anti-microbici a livello gastrico, e di due o più antimicrobici. Gli antimicrobici più comunemente adoperati sono la amoxicillina (AMO), i nitroimidazolici (metronidazolo (MET) o tinidazolo (TIN)), la tetraciclina (TET), la claritromicina (CLA), la levofloxacina (LEV), e composti a base di sub citrato di bismuto.

I diversi approcci terapeutici

Come nella grande maggioranza delle infezioni batteriche, anche nel caso della infezione da *H. pylori*, sarebbe auspicabile la conoscenza del profilo di sensibilità agli antimicrobici da parte del ceppo batterico isolato. Tuttavia, tale approccio presuppone la esecuzione di una EGDS e la disponibilità di un laboratorio di microbiologia dedicato e pertanto tale procedura non è sempre praticabile. In genere quindi, specie in soggetti dispeptici di età inferiore a 45 anni e senza segni o

sintomi di “allarme”, il trattamento è empirico (i.e. non basato cioè su esecuzione di EGDS con test di sensibilità agli antimicrobici *in vitro*) e consiste, in genere, in una terapia cosiddetta triplice caratterizzata dalla somministrazione di un PPI a dose standard due volte al giorno prima di colazione e cena più AMO alla dose di 1 g due volte al giorno (bid) associata a CLA 500 mg bid o TIN 500 mg bid per un totale di 10 giorni. Tale regime terapeutico è associato a tassi di eradicazione di circa il 75-80% ed è ancora indicato come terapia di prima linea nella terza e più recente Consensus Conference di Maastricht 2005. La terapia da adottare come seconda linea in caso di fallimento della terapia triplice, è la cosiddetta terapia quadruplice caratterizzata dall’uso di PPI a dose standard bid, MET 500 mg ogni 8 ore (tid), TET 500 mg ogni 6 ore (qid), e bismuto sub citrato 120 mg bid. Gli schemi della terapia triplice e della terapia quadruplice sono sintetizzati nelle Figure 4 e 5.

SCHEMA	PPI + CLA + AMO*
DOSE	standard b.i.d. + 500 mg b.i.d.+ 1 g b.i.d.
DURATA	10 giorni

Figura 4: Terapia Triplice Standard. * in alternativa MET o TIN 500 mg bid

SCHEMA	PPI + MET + TET + Bismuto subcitrato
DOSE	standard b.i.d. + 500 mg t.i.d.+ 500 mg q.i.d. + 240 mg b.i.d
DURATA	10 giorni

Figura 5: Terapia Quadruplica

Il limite maggiore al raggiungimento di tassi di eradicazione prossimi al 100% è costituito sia dalla scarsa compliance alla terapia a causa del numero di compresse da assumere giornalmente ed alla possibile comparsa di effetti collaterali, ma soprattutto dalla emergenza di un sempre più elevato numero di ceppi di *H. pylori* resistenti ai comuni antimicrobici adoperati nella sua eradicazione. In particolare, è in continuo aumento la prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti alla CLA e/o al MET. In uno studio condotto nella nostra area geografica, abbiamo dimostrato che in pazienti con infezione da *H. pylori* alla prima diagnosi, la percentuale di ceppi con resistenza alla CLA è di circa il 20% e quella di ceppi con resistenza al MET di circa il 27%. Più bassa invece la prevalenza di

resistenza alla LEV che è circa del 3%. Nessuna resistenza primaria è stata riscontrata nei confronti della AMO e della TET. In pazienti *H. pylori* positivi sottoposti ad uno o più cicli di trattamento eradicante risultati inefficaci i tassi di resistenza agli antimicrobici aumentano in misura considerevole raggiungendo circa il 44% per il MET, 40% per la CLA, 14% per la LEV, 3% per la AMO e 2% per la TET. La tabella 1 sintetizza i dati di resistenza primaria e secondaria degli isolati di *H. pylori* in pazienti dispeptici che hanno eseguito una EGDS diagnostica presso la nostra Unità Operativa di Epato-Gastroenterologia della A.O.U. della Seconda Università di Napoli.

Tabella 1: Prevalenza di resistenza antimicrobica nel gruppo 1 (i.e. pazienti *H. pylori* positivi naïve al trattamento) e nel gruppo 2 (i.e. pazienti *H. pylori* positivi con precedenti trattamenti inefficaci).

Antimicrobici	Gruppo 1 (n =100)	Gruppo 2 (n = 96)	P
	Resistenza	Resistenza	
	N (%)	N (%)	
Amoxicillina	0 (0%)	3 (3.1%)	ns
Tetraciclina	0 (0%)	2 (2.1%)	ns
Metronidazolo	27 (27%)	40 (41.3%)	0.03
Claritromicina	18 (18%)	44 (45.8%)	<0.0001
Levofloxacin	3 (3%)	14 (14.6%)	0.04

La resistenza alla CLA gioca probabilmente un ruolo determinante nell'approccio alla terapia della infezione da *H. pylori* in quanto, mentre la resistenza ai nitroimidazolici può essere parzialmente

superata incrementando la dose del farmaco, la resistenza alla CLA non può essere superata con l'uso di dosaggi più generosi. Pertanto, la Consensus Conference di Maastricht 2005 ha indicato nelle sue linee guida che in aree in cui la resistenza alla CLA sia compresa tra il 15 ed il 20%, tale antibiotico non dovrebbe essere adoperato.

Nel corso degli ultimi anni è emerso un nuovo concetto nell'approccio terapeutico alla infezione da *H. pylori*, costituito dalla cosiddetta terapia sequenziale. Con questa nuova forma di terapia, gli antibiotici sono somministrati in sequenza piuttosto che in associazione. La terapia sequenziale è un trattamento di 10 giorni consistente nell'uso di PPI dose standard b.i.d + AMO 1g b.i.d. per i primi 5 giorni seguito da una triplice terapia con PPI dose standard b.i.d., CLA 500 mg b.i.d. e TIN 500 mg b.i.d. per ulteriori 5 giorni (Figura 6).

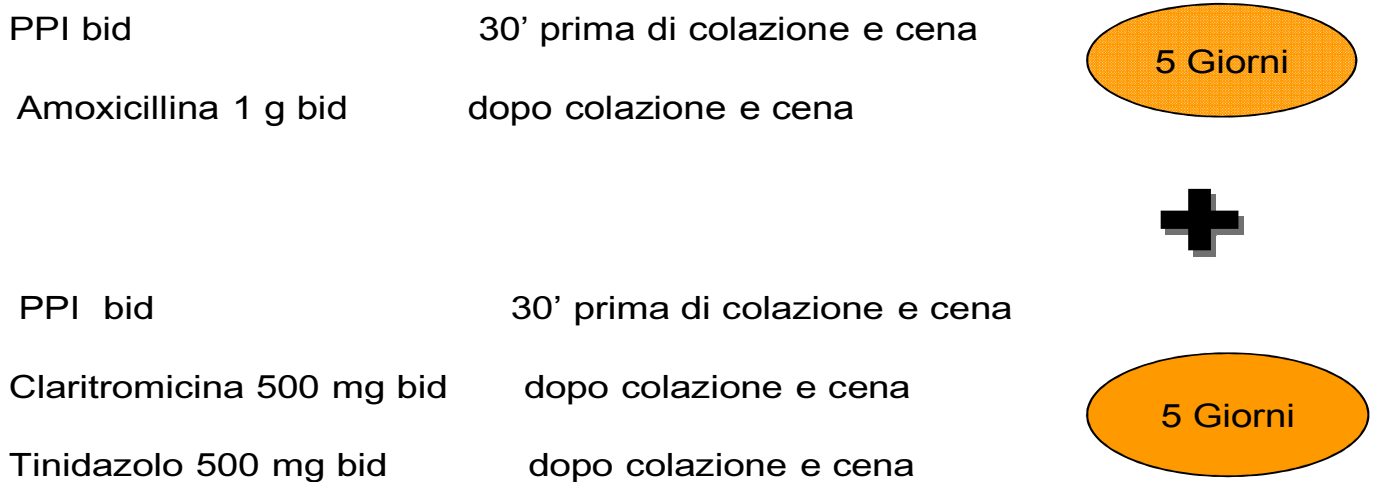


Figura 6: Terapia Sequenziale

Una recente metanalisi di 10 trials ha dimostrato tassi di eradicazione del 77% con terapia triplice standard vs il 90% con terapia sequenziale. Il dato è parzialmente confermato da uno studio spagnolo ed uno di Taiwan in cui i tassi di eradicazione ottenuti con terapia sequenziale sono stati rispettivamente del 84.2% e dell'89%. In particolare, il trattamento sequenziale sarebbe capace di mantenere un'elevata efficacia anche in caso di ceppi CLA resistenti con tassi di eradicazione di circa l'80% vs il 30% ottenuto con terapia triplice standard in pazienti infettati da *H. pylori* CLA resistente. Il meccanismo attraverso cui tale approccio terapeutico raggiunge una maggiore efficacia non è completamente chiaro. È stato ipotizzato che la terapia duplice iniziale con PPI + AMO riduca la carica batterica nello stomaco il che potrebbe migliorare la efficacia della successiva terapia triplice somministrata per i rimanenti 5 giorni. Inoltre, la iniziale somministrazione di AMO potrebbe prevenire la selezione di batteri con resistenza alla CLA il che aumenterebbe la efficacia di questo antibiotico nella seconda fase del trattamento. Un'altra ipotesi circa la maggiore efficacia della terapia sequenziale è che, con questo schema terapeutico, vengono somministrati in sequenza tre diversi anti-microbici contro i due che vengono invece somministrati con la terapia triplice standard.

Sulla base della notevole prevalenza di ceppi di *H. pylori* CLA-resistenti presente nella nostra area, di recente il nostro gruppo ha ipotizzato che la sostituzione della CLA con la LEV nell'ambito di uno schema di terapia sequenziale potesse dare risultati migliori del 90%. Abbiamo quindi portato a termine uno studio pilota su 150 pazienti con infezione da *H. pylori*, naive al trattamento, dei quali 75 sono stati trattati con terapia sequenziale con CLA (CLA-ST) e 75 con terapia sequenziale nella quale la CLA è stata sostituita da LEV 500 mg bid (LEV-ST). Entrambe le

terapie sono state ben tollerate con simile prevalenza di effetti collaterali, e solo un paziente nel gruppo LEV-ST e 2 pazienti nel gruppo CLA-ST non hanno terminato la terapia. I dati di questo studio pilota sono stati molto incoraggianti e hanno dimostrato un tasso di eradicazione nella analisi per protocol (PP) del 100% con LEV-ST e dell'84.9% con CLA-ST mentre nella analisi per intention-to-treat (ITT) le percentuali di eradicazione sono state rispettivamente del 98.6% e dell'82.6% con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.01$) (dati in corso di pubblicazione). La Figura 7 mostra in maniera schematica i risultati circa la efficacia dei due schemi terapeutici adottati nel nostro studio.

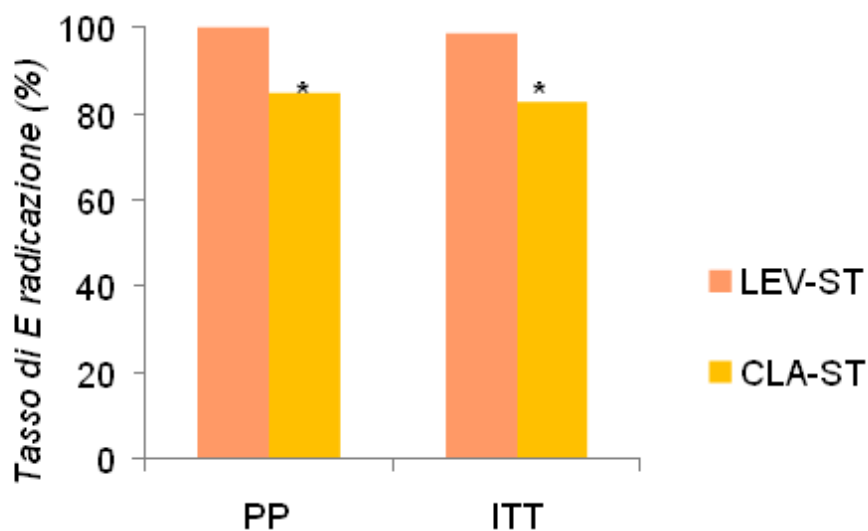


Figura 7: Tassi di eradicazione della infezione da *H. pylori* con CLA-ST e LEV-ST. PP: per protocol; ITT: intention-to-treat

Poiché l'efficacia della terapia sequenziale è stata ipotizzata essere legata all'uso di tre antimicrobici, è logico chiedersi se la somministrazione dei tre antibiotici in sequenza sia realmente necessaria o se un effetto equivalente possa essere ottenuto somministrando contemporaneamente i

quattro costituenti (i.e. PPI, AMO, CLA, TIN) della terapia sequenziale (cosiddetta terapia “concomitante”) per 5 giorni. Tale approccio semplificherebbe considerevolmente e dimezzerebbe dal punto di vista temporale lo schema della terapia sequenziale. In letteratura, la terapia concomitante è già stata adoperata con tassi di eradicazione complessivi pari a circa il 90-93%. Visti i risultati del nostro studio, si potrebbe prevedere in futuro l’uso di una terapia concomitante che adoperi la LEV al posto della CLA.

Conclusioni

A circa 30 anni dalla intuizione di Warren e Marshall, la infezione da *H. pylori* continua a rappresentare un rilevante problema clinico. E’ quindi importante sia diagnosticare la infezione che trattarla in maniera adeguata con una terapia di prima linea che abbia una percentuale di efficacia di almeno il 95%.

Essendo l’ *H. pylori* responsabile di gravi patologie gastroduodenali, è probabilmente importante ricercare tale infezione tra i soggetti esposti a rischio di infezione. Pertanto, il personale sanitario, specie quello impiegato in Servizi di Endoscopia Digestiva, i parenti di I grado di pazienti con cancro dello stomaco e familiari conviventi di soggetti infetti, dovrebbero essere sottoposti a test diagnostico non invasivo (ad esempio ¹³C UBT) e, in caso di positività, trattati.

Per quanto concerne la terapia, occorre purtroppo sottolineare che schemi terapeutici semplici ed altamente efficaci non sono ancora disponibili ed in tale senso deve andare la ricerca farmacologica. Sono anche in studio vaccini che abbiano sia efficacia terapeutica che protettiva nei riguardi della infezione ma il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora lontano. Nell’intraprendere un piano terapeutico è importante considerare le prevalenze in una determinata area geografica di ceppi batterici resistenti ai comuni antimicrobici. In particolare, se, come nella nostra area, la resistenza alla claritromicina è compresa tra il 15 ed il 20%, tale antibiotico non dovrebbe essere adoperato in prima battuta poiché il suo uso potrebbe essere associato ad un fallimento terapeutico.

La mancata efficacia della terapia di prima linea, aumenta considerevolmente i costi legati alla infezione (nuova visita gastroenterologica, secondo ciclo di terapia, nuovo test diagnostico) ed aumenta la emergenza di ceppi batterici con resistenza antimicrobica secondaria.

E' ormai evidente che le infezione da *H. pylori* è associata allo sviluppo di cancro dello stomaco e che la sua eradicazione riduce la incidenza di adenocarcinoma gastrico, ma questo non è vero in soggetti che al primo riscontro endoscopico abbiano lesioni precancerose gastriche. In tali soggetti, può giuocare un ruolo protettivo rilevante una dieta ricca in micronutrienti ad azione anti-ossidante come polifenoli, beta-carotene, acido ascorbico. Pertanto una dieta ricca in frutta fresca e vegetali o supplementata con micronutrienti ad azione anti-ossidante potrebbe ridurre la progressione delle lesioni precancerose e favorirne in alcuni casi la regressione.

Studi sulla diversità genetica dell' *H. pylori* osservata in ceppi isolati da varie regioni del mondo, dimostrano che tale batterio ha avuto una coevoluzione col genere umano attraverso la storia ed è verosimile che *H. pylori* sia stato un normale costituente del microbiota gastrico per almeno 50.000 anni. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che almeno fino a 25 anni fa, quando la esistenza di *H. pylori* nello stomaco non era nemmeno sospettata, tale batterio abbia contribuito al mantenimento della omeostasi gastrica, incluso il controllo dell secrezione acida, in moltissimi soggetti e che la sua eradicazione in questi ultimi decenni possa aver causato una alterazione, almeno in casi isolati, dell'equilibrio morfo-funzionale dello stomaco. Negli ultimi anni, abbiamo assistito ad un declino della incidenza di cancro dello stomaco e di ulcera peptica ma, allo stesso tempo, ad un progressivo incremento sia di esofagite da reflusso associata o meno a metaplasia intestinale del terzo inferiore dell'esofago (i.e. esofago di Barrett) che di adenocarcinoma dell'esofago. Questo evento, fa ritenere che l' *H. pylori* pur essendo dannoso per lo stomaco possa svolgere al contrario un ruolo protettivo nei riguardi dell' esofago. Tale effetto potrebbe essere legato ad una ridotta secrezione acida in soggetti con infezione da *H. pylori* e gastrite del corpo oppure potrebbe essere dovuta ad interferenza di *H. pylori* con altri membri del microbiota gastrico

umano che potrebbero giocare un ruolo importante nel mantenimento della integrità mucosale dell'esofago.

Analogamente, il declino della infezione da *H. pylori* cui stiamo assistendo nel corso degli ultimi anni, si associa ad un aumento della incidenza di manifestazioni allergiche (asma, orticaria, rinite) specie in età infantile. In particolare, la associazione inversa tra infezione da *H. pylori* e rischio di sviluppare allergia è particolarmente vera per i ceppi di *H. pylori cagA* positivi. E' stato quindi ipotizzato che la infezione da *H. pylori* da parte di ceppi *cagA* positivi sia protettiva nei riguardi di manifestazioni allergiche. Il meccanismo sotteso a tale correlazione inversa è ovviamente solo ipotetico. *H. pylori* potrebbe favorire l'arruolamento di linfociti T, incluse cellule T regolatorie, a livello gastrico, e questo potrebbe comportare una modifica della attività di cellule T presenti a livello di altre mucose o della cute.

E' stato anche ipotizzato che la infezione da *H. pylori* possa essere protettiva nei riguardi di altre infezioni. Questo potrebbe essere legato alla produzione da parte di *H. pylori* o dell'ospite di peptidi ad azione anti-batterica che potrebbero attivare il sistema immune agendo da adiuvanti, oppure a competizione tra *H. pylori* ed altri batteri, o infine, ad ipergastrinemia che potrebbe mantenere una secrezione acida elevata rendendo quindi ancora più ostile l'ambiente gastrico alla sopravvivenza di patogeni acquisiti per via orale. A tale riguardo, in Africa Occidentale, area di elevata endemia per tubercolosi, individui con infezione da *H. pylori* sono meno soggetti a riattivazione di infezione tubercolare latente.

La leptina e la grelina sono ormoni multifunzionali che cooperano nel regolare diverse funzioni metaboliche importanti nella determinazione del peso corporeo e dell'altezza. Entrambi agiscono a livello ipotalamico con effetti opposti. In particolare, la grelina aumenta il senso di fame, diminuisce la spesa energetica ed il catabolismo del tessuto adiposo ed aumenta il glucosio plasmatico favorendo quindi l'aumento del peso corporeo, laddove la leptina agisce in senso contrario. La grelina inoltre agisce a livello dell'ipofisi stimolando l'ormone della crescita e

l'ACTH ed esercita quindi un effetto positivo sulla altezza. Lo stomaco dei mammiferi produce circa il 5%-10% della leptina ed il 60%-80% della grelina prodotte dal corpo umano. Molti studi hanno dimostrato che lo stomaco di soggetti *H. pylori* infetti produce quantità di grelina significativamente inferiori rispetto allo stomaco di soggetti non infetti e che la eradicazione conduce ad un incremento nella produzione di grelina. Al contrario, anche se tale dato è controverso, la infezione da *H. pylori* è associata ad una aumentata produzione di leptina. Da tali considerazioni è quindi facilmente intuibile che la presenza di *H. pylori* nello stomaco di soggetti in età infantile, quando cioè è più comunemente contratta la infezione, e la sua eradicazione potrebbero avere effetti importanti su diverse vie metaboliche influenzate da grelina e leptina, rilevanti ai fini della regolazione dell'accrescimento.

Tutte queste osservazioni quindi suggeriscono che la progressiva scomparsa di *H. pylori* nel 20° e 21° secolo potrebbe avere delle conseguenze sia positive (i.e. ridotta incidenza di ulcera peptica, cancro gastrico e linfoma gastrico) ma anche negative (aumentata incidenza di esofagite da reflusso, di cancro dell'esofago, di manifestazioni allergiche, di infezioni, di alterazioni del metabolismo). Se ulteriori studi confermeranno queste prime indicazioni è chiaro che il nostro modo di rapportarci alla infezione da *H. pylori* dovrà mutare. In particolare dovranno essere fatti sforzi cospicui per meglio comprendere i rapporti tra *H. pylori* ed il suo ospite al fine di stabilire il modo in cui dovremo comportarci nel singolo caso.

Bibliografia

1. Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390): 1311-1315.
2. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2(8626-8627): 1437-1442
3. Ricci V, Zarrilli R, Romano M. Voyage of *Helicobacter pylori* in human stomach: Odyssey of a bacterium. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 2-8.
4. Peek RM, Jr and Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37.
5. Amieva MR and El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306-323
6. Romano M, Ricci V, Zarrilli R. *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis - implications for chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 622-632.
7. Romano M and Cuomo A. Pharmacotherapy of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. In: A. Guglietta Ed. *Pharmacotherapy of Gastrointestinal Inflammation*. Birkhauser Verlag AG, Basel 2003, page 1-16.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
9. Romano M, Iovene MR, Russo MI, et al. Failure of first line eradication treatment significantly increases prevalence of anti-microbial resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1112-1115.
10. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug-therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563

11. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer ? Ann Intern Med 2009; 151: 121-128.
12. Cover TL and Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. Gastroenterology 2009; 136: 1863-1873
13. Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori*'s unconventional role in health and disease. PLOS Pathogens 2009; 5: