

Ιστοπαθολογία *H. pylori* γαστρίτιδας

Καλυψή Μπαρμπάτη MD, FRCPath

Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Τμήματος
ΝΕΕΣ «Κοργιαλένειον-Μπενάκειον»

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) είναι σπειροειδές, Gram(-) μικροαερόφιλο μικρόβιο μεταδιδόμενο από άνθρωπο σε άνθρωπο και εποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο προκαλώντας τη συχνότερη μικροβιακή λοίμωξη, παγκόσμια. Προκαλεί μετά την **οξεία φάση**, χρόνια γαστρίτιδα που μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική επειδή διατηρείται ισορροπία μεταξύ του βακτηριδίου και της αντίδρασης του ανθρώπινου οργανισμού ή μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρότερα νοσήματα όπως σε ατροφική γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, λέμφωμα του βλεννογόνου λεμφικού ιστού ή γαστρικό αδενοκαρκίνωμα.¹⁻³

Η γαστρίτιδα αρχίζει ως **οξεία πολυμορφοπυρηνική**, εξελίσσεται σε **χρόνια ενεργό (ΧΕΓ)** και στις 35-50% των περιπτώσεων μεταπίπτει σε ανενεργό χρόνια γαστρίτιδα που μπορεί να εξελιχθεί σε ατροφική γαστρίτιδα σώματος/άντρου με επακόλουθο την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. 10-15% των περιπτώσεων ΧΕΓ αφορούν κυρίως το άντρο, σχετίζονται με υπερχλωρυδρία και ανάπτυξη έλκους 12δακτύλου. Η προσβολή κυρίως του σώματος ή πανγαστρίτις μπορεί να προκαλέσει γαστρικό έλκος και 1-2% των ασθενών MALT λέμφωμα.

Το μικρόβιο προκαλεί αλλοίωση στη σύνθεση της βλέννης με βλεννοπενία, μειωμένη προστασία του βλεννογόνου στο HCl και ενδοαυλικές τοξίνες και η βαρύτητα της βλάβης εξαρτάται από τη λοιμογόνο δράση του *H.pylori* (τα CagA(+)) στελέχη είναι τα πιο τοξικά) Τα άτομα με ομάδα αίματος O και μη εκκριτικά σε αντιγόνα Lewis είναι τα πλέον ευάλωτα. Τα μικρόβια καθορίζουν την είσοδο των φλεγμονωδών κυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο και επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο με επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης.⁴⁻⁷

Η ποσότητα του μικροβίου κατά τον εποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου με *H.pylori* εκφράζεται ιστολογικά ανάλογα με το μικροβιακό στέλεχος, την ανοσολογική απάντηση του ατόμου και την επίδραση του γαστρικού μικροπεριβάλλοντος. Προηγείται η φάση έναρξης με οξεία γαστρίτιδα, ακολουθεί η ανάπτυξη χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας με υπεροχή του άντρου ή υπεροχή του σώματος ή πανγαστρίτιδα ή με ατροφική γαστρίτιδα μεταπλαστικού ή μη τύπου.^{8,9}

Η **βαθμοποίηση** της *H. pylori* γαστρίτιδας γίνεται συνήθως με το αναβαθμισμένο Sydney system¹⁰ εφόσον έχει ληφθεί επαρκής αριθμός γαστρικών βιοψιών (τουλάχιστον 5): 2 από το σώμα (ελάσσον και μείζον τόξο), 2 παρόμοιες από το άντρο και μια από τη γωνία του στομάχου. Δεν ενδείκνυται η εφαρμογή του συστήματος όταν δεν έχουν ληφθεί οι κατάλληλες βιοψίες και τίθεται μόνο διάγνωση ενώ για την αξιολόγηση του βαθμού ατροφίας είναι αναγκαία η χρήση πρωτοκόλλου λήψης βιοπτικού υλικού αφενός και η ένδειξη της θέσης για κάθε βιοψία, αφετέρου.¹¹⁻¹⁴

Η **αρχική φάση της λοίμωξης** από *H. pylori* μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή συμπτωματική με μικρής διάρκειας ναυτία και έμετο. Ιστολογικά, η οξεία *H. pylori* γαστρίτις χαρακτηρίζεται ενδοσκοπικά από διαβρώσεις, αιμορραγικές αλλοιώσεις ή και έλκη με συχνότερη εντόπιση στο άντρο στομάχου.¹⁵ Το μικρόβιο βυθίζεται στη βλέννη κατά μήκος του επιφανειακού επιθηλίου και του επιθηλίου των βοθρίων και πολλαπλασιάζεται πλησίον της κυτταρικής επιφάνειας. Το επιθήλιο απαντά με βλεννοπενία, αποφολίδωση, έντονο οίδημα του χορίου, αγγειοβρίθεια, θρόμβωση αγγείων (ισχαιμία). Τα πολυμορφοπύρρηνα διηθούν το επιθήλιο στον αυχένα και τα βοθρία και προσβάλλονται άντρο και σώμα με την ίδια συχνότητα. Ακολουθεί έντονη υποχλωρυδρία και αδυναμία έκκρισης ασκορβικού οξέος στο γαστρικό υγρό.

Η παθογένεια της οξείας φάσης σχετίζεται με την έκλυση μικροβιακού λιποπολυσακχαρίτη και χημειοτοξινών που διεισδύουν τα προσβεβλημένα επιθηλιακά κύτταρα και προκαλούν χημειοταξία των πολυμορφοπύρρηνων στο επιθήλιο και χόριο. Παρατηρείται και αποκοκκίωση μαστοκυττάρων με αποτέλεσμα την έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών, αύξηση της διαβατότητας των αγγείων, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου των αγγείων και επαγωγή της διαπίδυσης των πολυμορφοπύρρηνων στο γαστρικό βλεννογόνο. Ταυτόχρονα το *H. pylori* επάγει τη σύνθεση της IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα TNF-α και μακροφάγα παράγουν IL-1. Τα πολυμορφοπύρρηνα ενεργοποιούνται και παράγουν IL-8. Η οξεία φάση είναι βραχεία (3-4

εβδομάδες) αλλά μόνο μικρό ποσοστό προσβεβλημένων ατόμων μπορεί να θεραπευθεί πλήρως. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ανοσολογικό σύστημα δεν μπορεί να εξουδετερώσει τα μικρόβια και αρχίζει η προσέλευση χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων που εκφράζεται με τον όρο «**χρόνια ενεργός γαστρίτις**» διότι παραμένουν και τα πολυμορφοπύρρηνα.¹⁶

Η είσοδος των λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο σχετίζεται με την παραγωγή κυτταροκινών και αντισωμάτων έναντι του *H. pylori*, παραγωγή IgM ανοσοσφαιρινών με ιδιότητες οψωνίνης και σύνδεση με το συμπλήρωμα ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση. Ακολουθούν μηχανισμοί προσαρμογής του βλεννογόνου στον εγκατεστημένο μικροβιακό πληθυσμό όπως η εγκατάσταση μνημένων Β λεμφοκυττάρων σε λεμφοζίδια και παραγωγή IgA για προστασία αλλά αναποτελεσματική δράση για την εξουδετέρωση των μικροβίων. Η συνεχής αντιγονοδιέγερση προκαλεί και ανάπτυξη λεμφοζιδίων που παραμένουν ακόμη και μετά την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου και η ανάπτυξη οργανωμένου βλεννογόνου λεμφικού ιστού έχει ιδιαίτερη σημασία για τη μελλοντική ανάπτυξη MALT-λεμφώματος. Ο σχηματισμός λεμφοζιδίων είναι ανεξάρτητος του μικροβιακού στελέχους, αλλά η βαρύτητα της νόσου κυρίως με *H. pylori* CagA, vacA(+) στελέχη. Τη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα συντηρούν Th1 ανοσολογική απάντηση με προφλεγμονώδη δράση, κυτταροτοξικότητα και αυτοανοσία ενώ η Th2 αντίδραση διατηρεί τη χυμική ανοσία και τον έλεγχο του μικροβιακού φορτίου.^{15,17,18}

Η εμμένουσα χρόνια ενεργός γαστρίτις μπορεί να εξελιχθεί σε ατροφική, αποτέλεσμα της απώλειας σημαντικής ποσότητας γαστρικών αδένων και ορίζεται ως η «απώλεια αδενικού ιστού από επαναλαμβανόμενες συνεχείς βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου αλλά και ως απώλεια ειδικευμένων/λειτουργικών κυττάρων π.χ. αντικατάσταση τοιχωματικών κυττάρων από βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Όσο εξελίσσεται και επεκτείνεται η ατροφική γαστρίτιδα τόσο ελαττώνεται και ο βαθμός εποικισμού του γαστρικού βλεννογόνου διότι είτε αναπτύσσεται **εντερική μεταπλασία** με αδυναμία ανάπτυξης του ελικοβακτηριδίου ή διαμορφώνεται γαστρικό περιβάλλον αυξημένου pH που δεν επιτρέπει την εγκατάσταση και ανάπτυξη του μικροβίου.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της ατροφικής γαστρίτιδας δεν είναι γνωστός. Η προσβολή της αναγεννητικής μοίρας του βλεννογόνου από πολυμορφοπύρρηνα πιθανολογείται ότι καταστρέφει και αρχέγονα κύτταρα του αυχένα, ενώ λοιμογόνα στελέχη π.χ. CagA(+) προκαλούν έντονη φλεγμονώδη αντίδραση και καταστροφή περισσότερων επιθηλιακών κυττάρων. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων στα κύτταρα των βοθρίων και των εκκριτικών σωληνίσκων των τοιχωματικών κυττάρων ή και με το μηχανισμό της απόπτωσης οδηγούν σε ατροφία του γαστρικού επιθηλίου και η ανάπτυξη μηχανισμών αυτοανοσίας είναι ανεξέλεγκτη.¹⁸

Μια σοβαρή συνέπεια της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας είναι η ανάπτυξη «εντερικής μετάπλασης» τέλεια ή ατελής που θεωρείται αναστρέψιμη και γαστρικό επιθήλιο αντικαθίσταται από εντερικό επιθήλιο τύπου λεπτού εντέρου (τέλεια) ή παχέος εντέρου (ατελής).¹⁹

Η εντερική μετάπλαση (EM) μπορεί να οφείλεται σε μεταβολή της λειτουργίας των αρχέγονων κυττάρων του αυχένα αλλά και από συγχώνευση παρακείμενων σε ατροφικό επιθήλιο γαστρικών βοθρίων. Η εντερική μετάπλαση είναι συχνό εύρημα στις γαστρικές βιοψίες ασθενών με *H. pylori* γαστρίτιδα, σχετίζεται με την ηλικία, το γαστρικό έλκος και είναι συχνότερη στο άντρο. Δεν είναι γνωστό εάν η EM είναι προστατευτική στο γαστρικό βλεννογόνο, αλλά το *H. pylori* δεν μπορεί να εγκατασταθεί και να πολλαπλασιαστεί σε θέσεις εντερικής μετάπλασης.²⁰

Η συνηθέστερη θέση εγκατάστασης του *H. pylori* είναι ο βλεννογόνος του άντρου διότι έχει καταλληλότερο pH για τις ενεργειακές ανάγκες και την ανάπτυξη του. Η δημιουργία υπερόξινου περιβάλλοντος δυσκολεύει τον εποικισμό, ενώ η υποχλωρυδρία με pH>8.0 δεν επιτρέπει την ανάπτυξη του μικροβίου.^{17,21,22} Το *H. pylori* αναπτύσσεται ευκολότερα στη μεταβατική ζώνη του στομάχου διότι το pH είναι καταλληλότερο και τα μικρόβια επάγουν εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση με παραγωγή πρωτεϊνών θερμικού shock που διευκολύνουν την επιβίωσή τους. Η χρονιότητα και η βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να προκαλέσουν επιθηλιακή ατροφία, εντερική μετάπλαση και κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού έλκους, όταν το αίτιο είναι CagA στελέχη.^{8,15}

Συμπερασματικά περιγράφονται **5 κατηγορίες *H. pylori* γαστρίτιδας**¹⁷

Η **μη ατροφική γαστρίτις άντρου (υπεροχή)** χαρακτηρίζεται από χρόνια ενεργό γαστρίτιδα άντρου, μέτρια προς βαρεία, φυσιολογικό σώμα ή με ελάχιστη φλεγμονώδη αντίδραση και απουσία ατροφίας. Συνοδεύεται από φυσιολογικό pH ή υπερχλωρυδρία και έλκος 12δακτύλου (20% κίνδυνος ανάπτυξης κατά τη διάρκεια ζωής)

Η μη ατροφική γαστρίτιδα σώματος (υπεροχή): Η ένταση της ΧΕΓ υπερέχει στο βλεννογόνο σώματος σε σχέση με το άντρο και σχετίζεται με λήψη αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Δεν μπορεί να γίνει πρόβλεψη ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας.

Μη ατροφική πανγαστρίτις: Η χρόνια ενεργός γαστρίτις έχει παρόμοια ένταση σε όλο το στόμαχο συνήθως προσβάλλει άτομα με ανθυγιεινές συνθήκες ζωής έχει δυνατότητα εξέλιξης σε ατροφική γαστρίτιδα.

Ατροφική γαστρίτις περιοριζόμενη στο άντρο: Ο όρος χρησιμοποιείται όταν η εντερική μετάπλαση/ατροφία είναι εκτεταμένη και χαρακτηρίζεται από περιοχική εντερική μετάπλαση και επιθηλιακή ατροφία στο άπω άντρο και τη γωνία του στομάχου συνοδευόμενη συνήθως από μέτρια/βαρεία φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ το σώμα εμφανίζει ήπια φλεγμονή χωρίς ατροφία.

Πολυεστιακή ατροφική γαστρίτις: Αναπτύσσεται σε πληθυσμούς με κακές συνθήκες διαβίωσης, αποτελεί το έδαφος ανάπτυξης επιθηλιακής δυσπλασίας και αδενοκαρκινώματος και συνήθως σχετίζεται με έντονη φλεγμονή του σώματος και υποχλωρυδρία.

Το *H. pylori* όταν είναι άφθονο αναγνωρίζεται και με τη χρώση H+E αλλά χρησιμοποιούνται και πιο ευαίσθητες χρώσεις όπως η Giemsa και η Warthin-Starry ενώ η ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανίχνευσης είναι η πλέον αξιόπιστη διότι αναγνωρίζονται και οι κοκκώδεις μορφές και για την ασφαλή διάγνωση της εκρίζωσης του *H. pylori*. Εκτός από το *H. pylori* και το **H. Heilmannii** προκαλεί γαστρίτιδα μεταδίδεται από ζώα και το μικρόβιο είναι ευμέγεθες σπειροειδές και προκαλεί συνήθως ηπιότερη φλεγμονώδη αντίδραση, απαντά στη θεραπεία όπως και το *H. pylori* και σχετίζεται με την ανάπτυξη MALT-λεμφώματος.

Η παθογένεια της *H. pylori* γαστρίτιδας είναι πολύπλοκη και σύνθετη και η μελέτη των στελεχών του *H. pylori* σε συνδυασμό με την ανοσολογική απάντηση κάθε ατόμου συσχετίζεται με σκοπό την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση και πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου.²²⁻²⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:559-578.
2. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:615-640.
3. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis *J Physiol Pharmacol* 2009;60:3-21.
4. Correa P, Miller MJ. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br Med Bull* 1998;54:151-162.
5. Wirth HP, Yang M, Peek RM, Jr, Tham KT, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology* 1997;113:1091-1098.
6. Ricci V, Romano M, and Boquet P Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa *World J Gastroenterol* 2011;17:1383-1399.
7. Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2000;35:265-271.
8. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006;12:5599-55605.
9. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003;119:403-412.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
11. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36:228-233.
12. Rubio CA. My approach to reporting a gastric biopsy. *J Clin Pathol* 2007;60:160-166.
13. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007;56:631-636.
14. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-1158.
15. Dixon MF. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 38.
16. Yamaoka Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4265-4272.

17. Robert D. Odze, John R. Goldblum. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas: Expert Consult pp. 269-320.
18. Kobayashi M, Fukuda M, Nakayama J. Role of sulfated O-glycans expressed by high endothelial venule-like vessels in pathogenesis of chronic inflammatory gastrointestinal diseases. *Biol Pharm Bull* 2009;32:774-779.
19. El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Kim JG, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:666-672.
20. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249-1259.
21. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006;12:5757-5762.
22. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012;18:1279-1285.
23. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011;173:259-270.
24. Raju D, Jones NL. Methods to monitor autophagy in *H. pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA)-treated cells. *Autophagy* 2010;6:138-143.
25. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 2009;282:1-8.
26. Nossa CW, Blanke SR. *Helicobacter pylori* activation of PARP-1: usurping a versatile regulator of host cellular health. *Gut Microbes* 2010;1:373-378.