www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio Italiano

R. Suriani, D. Mazzucco, I. Venturini
M. G. Mazzarello, D. Zanella, G. Orso Giacone

Helicobacter Pylori: stato dell'arte

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

159

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Sped. in abb. p. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 159 - Ottobre 2002 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Caleidoscopio
Italiano

R. Suriani, D. Mazzucco, I. Venturini
M. G. Mazzarello, D. Zanella*, G. Orso Giacone***
Unità Operativa Autonoma di Gastroenterologia P.O. Rivoli e
**Laboratorio Analisi Clinichedegli Ospedali di Rivoli e Giaveno*
***Laboratorio Analisi Cliniche Ospedale di Ovada*

Helicobacter Pylori: stato dell'arte

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

159

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte (circa 130.000 caratteri). Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Sebbene l'*Helicobacter Pylori* sia stato riconosciuto quale agente infettivo patogeno per l'uomo solo nel 1985, venne descritto per la prima volta alla fine dell'800 dal Prof. Bizzozero, giovane talento della Medicina Italiana che a vent'anni aveva conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia ed a ventuno aveva ottenuto l'incarico di Patologia Generale e la direzione del laboratorio a Pavia.

Il recente riconoscimento del ruolo patogeno dell'*H. Pylori* ha rivoluzionato il capitolo della patologia gastrica e duodenale portando a riscrive non solo la eziopatogenesi di diverse malattie di questo tratto dell'apparato digerente ma anche, e soprattutto, la terapia.

Questa monografia realizza una splendida ed aggiornatissima sintesi tale da poter rappresentare quanto di più semplice, chiaro e autorevole si possa trovare per tutti coloro che hanno bisogno di definire in maniera chiara nella propria mente molte e contradditorie informazioni.

I nostri autori, che in breve presenterò, sono una garanzia dell'autorevolezza dei contenuti, confermata anche dalla bibliografia di riferimento. Il dottor Renzo Suriani ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e la Specialità in Malattie dell'Apparato Digerente presso l'Università di Torino frequentando il Reparto di Gastroenterologia del prof. G. Verme, collaborando con il Prof. Mario Rizzetto prima e frequentando successivamente i laboratori del Prof. G. Pagano con brevi soggiorni presso il dipartimento d'Immunologia della Prof.ssa Doniach al Middlesex Hospital di Londra. Assunto presso l'Ospedale di Rivoli, attualmente dirige, nello stesso presidio, l'Unità Operativa Autonoma di Gastroenterologia. La frequenza a congressi nazionali ed internazionali di Gastroenterologia ed a corsi di Endoscopia Digestiva ha permesso l'introduzione delle più recenti tecniche endoscopiche nella pratica clinica dell'Ospedale di Rivoli. Autore di 133 lavori, è socio fondatore dell'"Associazione Gastroenterologica Subalpina".

Il dottor Dario Mazzucco ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia ed il Diploma di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente presso l'Università di Torino. Dopo aver lavorato in qualità di assistente medico a Ceva, Mondovì e Rivoli, attualmente ricopre il ruolo di Dirigente Medico di Gastroenterologia presso l'U.O.A. di Gastroenterologia del P.O. di Rivoli.

Il dottor Ivo Venturini ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e il diploma di specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva presso l'Università di Modena. Ha lavorato presso il Laboratory of Neurobiology, Medical School, University of Tampere, in Finlandia, diretto dal Prof. Hannu Alho. Autore di 25 pubblicazioni, alcune su riviste di prestigio internazionale, attualmente ricopre il ruolo di Dirigente Medico di I Livello di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva presso U.O.A. di Gastroenterologia del presidio ospedaliero di Rivoli.

La dott.ssa Maria Gabriella Mazzarello ha conseguito il diploma di laurea in Scienze Biologiche e quello di specializzazione in Igiene con orientamento di Laboratorio presso l'Università di Genova. Attualmente è Dirigente biologo presso il laboratorio analisi dell'Ospedale di Ovada come Responsabile area Microbiologia-Parassitologia e settore Allergologia. Autrice di 30 pubblicazioni del settore, socio di diverse società scientifiche è docente in numerosi Corsi Integrati per tecnici di Laboratorio, Scienze Infermieristiche e Igienisti dentali dell'Università di Novara e Torino.

La dott.ssa Daniela Zanella ha conseguito il diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino e, successivamente, la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Sanità Pubblica e quindi in Patologia Clinica con orientamento Direttivo. Attualmente presso il Laboratorio dell'Ospedale Civile di Giaveno svolge attività di Dirigente Medico ad alta Specializzazione. La dott.ssa Zanella è autrice di oltre 60 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste nazionali del settore.

Il dottor Giovanni Orso Giacone, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino, ha conseguito la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Laboratorio ed in Patologia Generale presso la stessa Università. Ha prestato servizio in Laboratorio Analisi dal 1975 al 1983 presso l'Ospedale M. Vittoria di Torino, dal 1983 presso l'Ospedale di Giaveno come Primario. Dal 1995 è responsabile dei Laboratori degli Ospedali di Rivoli e Giaveno e del Poliambulatorio di Collegno. Incarichi di insegnamento dal 1989 presso la Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica dell'Università degli Studi di Torino. Autore di 73 pubblicazioni, ha organizzato numerosi convegni. Membro, infine, delle principali Società scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Presidente regionale della SIMEL (Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

Un particolare ringraziamento va fatto, infine, al dottor Mauro Ferrari che dopo aver conseguito il diploma di Laurea in Scienze Biologiche e la specializzazione in Microbiologia e Virologia presso l'Università degli studi di Genova ha collaborato attivamente al lavoro del gruppo.

Sergio Rassu

Introduzione

Gli studi epidemiologici condotti in questi anni hanno rivelato che l'infezione gastrica da *Helicobacter Pylori* rappresenta una malattia endemica presente in tutto il mondo, che per dimensioni probabilmente occupa il primo posto fra le malattie causate da batteri. Rimangono ancora numerosi punti oscuri sui fattori che influenzano la diffusione dell'infezione, dall'identificazione delle sorgenti e dei veicoli di trasmissione alla relazione con fattori individuali ed ambientali. Inoltre sono appena all'inizio gli studi epidemiologici mirati all'individuazione di possibili relazioni fra particolari caratteristiche del ceppo infettante (antigeniche, citotossiche, genomiche, biochimiche) ed un determinato quadro anatomo-clinico (dispepsia non ulcerosa, ulcera peptica, gastrite atrofica, carcinoma gastrico) (1).

E' ormai consolidato il fatto che l'infezione da *H. pylori* sia acquisita, nella maggioranza dei casi, durante l'infanzia. Inoltre uno studio sui bambini offre particolari vantaggi per comprendere i meccanismi che inducono le lesioni patologiche ed i sintomi clinici: in questa popolazione infatti la malattia è insorta di solito d poco tempo, le iniziali alterazioni della mucosa sono più facilmente identificabili e sono assenti i fattori di confondimento che si ritrovano nell'adulto (tabacco, alcool etc). Anche se le informazioni sulle modalità di contagio sono a tutt'oggi molto scarse, si sono notati batteri con caratteristiche molto simili nello stomaco di altri animali come il gatto, la scimmia ed il furetto. Proprio nel furetto si è vista una elevata incidenza di ulcera gastrica. L'ulcera è provocata in questi animali per la combinazione di diversi fattori quali uno squilibrio tra le normali secrezioni gastriche dello stomaco e il meccanismo con cui lo stomaco si protegge contro l'acido caustico, ma il meccanismo non è ancora chiaro. Si è ipotizzato che le cause che possono avere un ruolo in tale malanno siano:

- diminuzione di ossigeno nello stomaco che provoca un cambio di priorità durante la risposta del "fight or flight" nel flusso sanguigno;
- aumento della secrezione acida.

Un'altra possibile causa è il batterio *Helicobattere mustelae* che è un comune abitatore nello stomaco dei furetti, che causa la progressiva infiammazione nello stomaco del furetto durante la sua vita, e lo predispone al male.

L'attuale livello della ricerca in campo microbiologico è rivolto alla determinazione dei meccanismi della secrezione della citossina Cag A dal batterio alla cellula parietale gastrica.

Questo sistema di secrezione di tipo IV è necessario per l'attivazione tran-

scrizionale di diversi meccanismi (NF-KB) e produce un rimaneggiamento del citoscheletro cellulare (Fig. A).

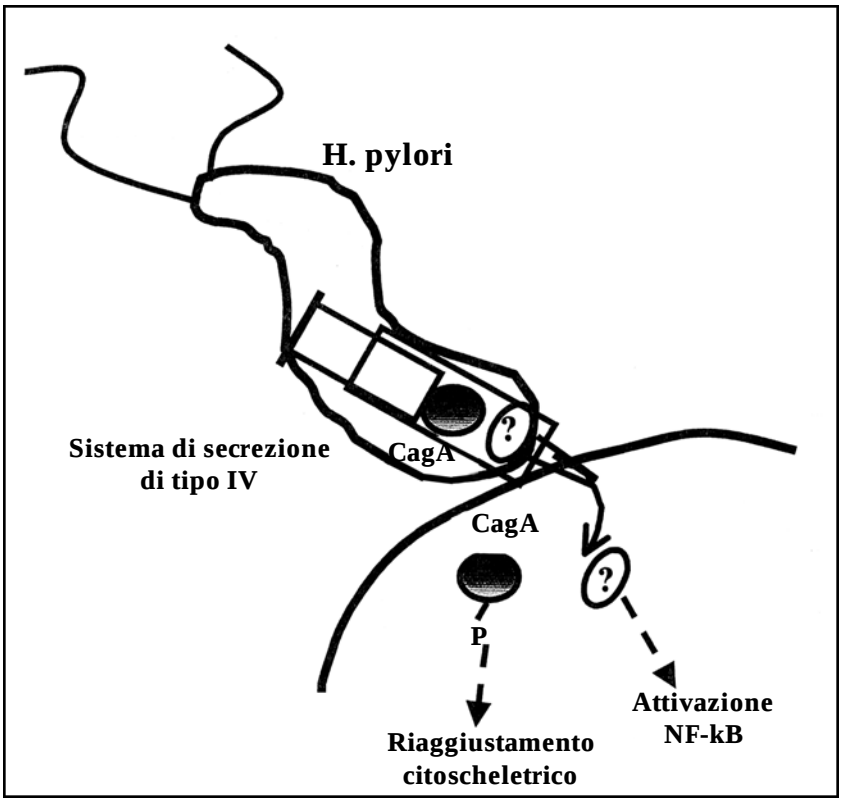

Figura A. La proteina Cag-Adell'*Helicobacter pylori *attiva la risposta sie - rologica attraverso la via del signale MAPK senza richiedere la fosforila - zione della Tirosina (come proposto da Yoshihiro Hirata).

Storia dell'*Helicobacter Pylori*

Giulio Bizzozero (1846-1901, (fig. 1) Professore associato nell'Università di Pavia e poi Ordinario di Patologia Generale nell'Università di Torino, ebbe uno spiccato interesse per l'anatomia ed i rapporti morfofunzionali tra epiteli ed apparati ghiandolari. Nonostante le sue ricerche fossero state inizialmente orientate al tessuto connettivo ed al midollo osseo, egli si dedicò con eccellenti risultati anche agli studi dell'apparato digerente, come documentato dalla caratterizzazione delle varie cellule principali, parietali e mucoidi delle ghiandole gastriche. La passione per gli studi anatomici lo portò a collaborare con lo svizzero Albert Koelliker, uno dei massimi istologi del tempo, e consentì al suo allievo Camillo Golgi (premio Nobel nel 1906), di perfezionare i metodi istologici per il sistema nervoso. Nel disegno originale (fig. 1) di Bizzozero sono descritte le cellule principali (6b, 8a) con nucleo periferico e granuli di pepsinogeno. Le immagini coincidono con quanto visibile con la microscopia " atomic force".

Figura 1. Giulio Bizzozero.

Al termine del 1892, Giulio Bizzozero descriveva per primo microrganismi spiraliformi nella mucosa gastrica di cani e gatti (fig. 3). È di notevole interesse il fatto che il lavoro di Bizzozero, già assai conosciuto per aver scoperto e dato il suo nome alle piastrine, non era puramente morfologico, ma aveva anche un risvolto di fisiopatologia poiché proponeva in maniera brillante la differenziazione tra le cellule principali e le cellule parietali delle ghiandole gastriche, ipotizzando la secrezione di tipo esocitosi apicale dei granuli di pepsinogeno.

Figura 2. Immagini viste al microscopio "atomic force".

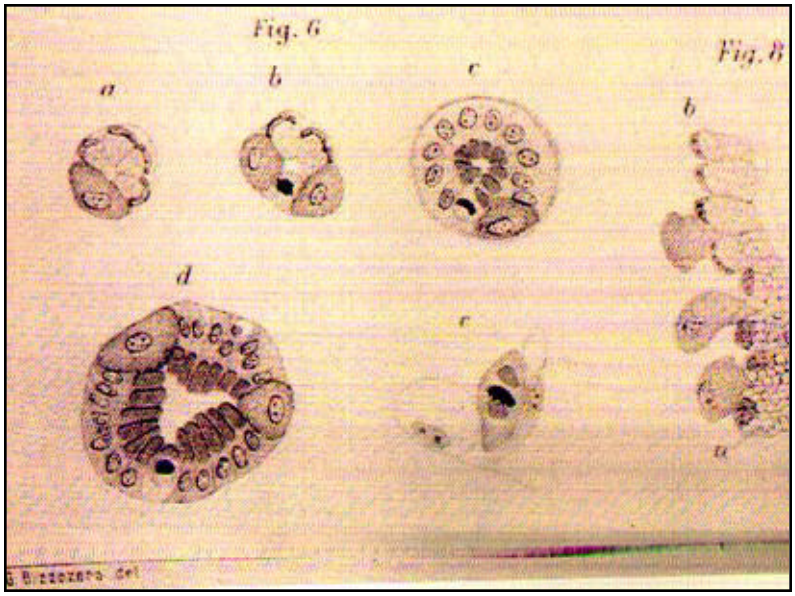

Figura 3. Mucosa gastrica e differenziazione fra cellule principali (6b, 8a) con nucleo periferico e granuli di pepsinogeno.

Alcuni anni più tardi, nel 1896, Salomon dimostrava che batteri spiraliformi, simili a quelli descritti da Bizzozero che infettavano i cani ed i gatti, potevano essere sperimentalmente trasmessi al ratto. Nel 1899 Jaworski fu il primo ad osservare in dettaglio i batteri spiraliformi nel sedimento di lavaggi gastrici ottenuti nell'uomo ed infine Krienitz riportò la presenza di microrganismi spirali nei reperti bioptici di un paziente con cancro gastrico. Tutti questi autori avevano dimostrato che i batteri spiraliformi colonizzavano le cellule parietali delle ghiandole produttrici dell'acido nell'antro e nel fondo dello stomaco, e dovevano pertanto essere acido-tolleranti.

Germi spirali alla superficie ed anche all'interno di ghiandole gastriche del cane (Bizzozero 1893, a sinistra) e del ratto (Salomon 1896, a destra). In ambedue i lavori è evidente la precisione della localizzazione dei batteri, i loro rapporti con l'epitelio di rivestimento, ed infine i segni delle anomalie cellulari ed istologiche indotte dall'infezione.

Sebbene nel 1924 Luck e Seth (fig. 4) avessero descritto la presenza di un'attività ureasica nello stomaco e, più tardi, altri autori la scomparsa di questa attività dopo trattamento antibiotico e la sua assenza in animali germ-free, fu necessario attendere fino al 1984 perché Langenberg ipotizzasse un nesso tra ureasi dello stomaco ed i germi spiraliformi.

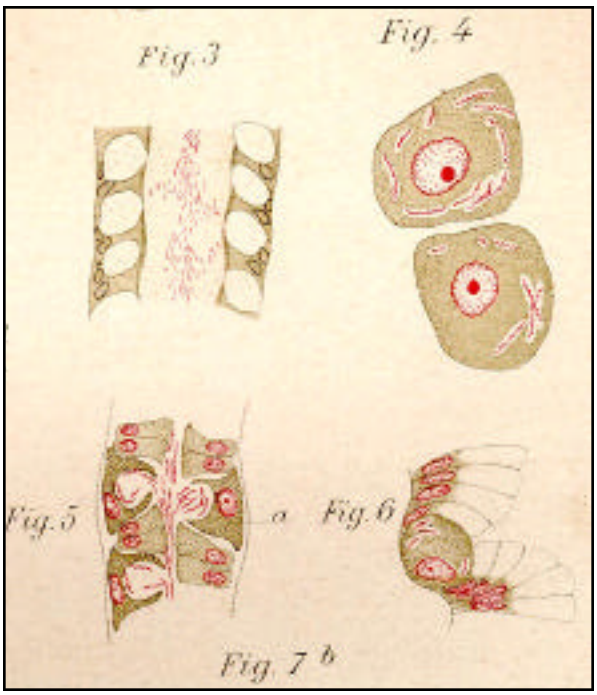

Figura 4. Presenza di attività ureasico nello stomaco.

Infatti nei 50 anni successivi agli studi di Luck, nonostante Doenges nel 1938 avesse osservato spirochete in oltre il 40% degli stomaci autoptici, e Freedberg e Barron nel 1940 riportassero lo stesso risultato in campioni bioptici a fresco di pazienti con ulcera e cancro gastrico, l'opinione dominante era che tali reperti fossero solo i risultati di una banale contaminazione o di un opportunismo batterico. A ciò diedero sostegno il lavoro di Palmer del 1954, che negava l'esistenza di batteri spirali in oltre 1180 biopsie gastriche, ed anche il fatto che i microbiologi sottostimassero la loro capacità di coltivare batteri microaerofili, concludendo che le colture negative dei campioni di mucosa dello stomaco confermavano la sterilità dell'ambiente gastrico.Nel 1967 con Ito, nel 1975 con Steer, nel 1979 con Fung e nel 1982 con Gregory, la morfologia ultrastrutturale fornì alcune delle ipotesi più importanti per la patogenicità di tali batteri, che furono poi alla base dei lavori di Marshall e Warren, in particolare la presenza dei batteri spirali con flagelli inguainati, l'associazione dei batteri spiraliformi con l'infiltrato polimorfonucleato della gastrite, la mancanza di invasione della sottomucosa ed infine l'effetto eradicante sui batteri indotto dai sali di bismuto nei pazienti con ulcera duodenale.

La definitiva prova che i germi Campylobacter-like erano dei veri patogeni per lo stomaco venne nel 1985 quando, grazie agli studi di infezione sperimentale sull'animale e sul volontario sano, Marshall riuscì a dimostrare i postulati di Koch per le malattie infettive.

Nel 1989 il batterio veniva separato dal genus Campylobacter per le sue diversità genetiche e strutturali ed assumeva il nome attuale di *Helicobacter pylori* per la sua forma spirale *in vivo* e per la sua più frequente sede di isolamento, iniziando un nuovo genus che nel volgere di pochi anni si è già arricchito di oltre 10 specie.

Le tappe storiche più recenti sull'*H. pylori* sono state nel 1987 la fondazione dell'*European Helicobacter pylori Study Group*, associazione oggi giunta a raggruppare 15 rappresentanti di varie nazioni europee, appartenenti a di diverse specialità della medicina ma tutti interessati a questo argomento; tra il 1990 ed il 1993, la conferma con numerosi studi epidemiologici su popolazione generale, che la malattia è diffusa ubiquitariamente in tutto il mondo; nel 1994 la Consensus Conference del National institute of Health degli Stati Uniti che ha stabilito la necessità di eradicazione dell'*H. pylori* per il trattamento dei soggetti con ulcera peptica; nel 1994 la Consensus Conference dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che classificò il germe tra i fattori cancerogeni di prima classe; nel 1996 la Maastricht Consensus Conference che ha affermato l'importanza della triplice terapia per l'eradicazione dell'infezione e sottolineato il rilievo dei risultati terapeutici di regressione ottenuti con l'eradicazione di *H. pylori* nei linfomi gastrici; nel 1997 a Lisbona la dimostrazione che l'infezione è una malattia pediatrica e che i primi esperimenti sui volontari di un vaccino sono stati soddisfacenti per quanto riguarda la tollerabilità.

Gli anni a venire forniranno le risposte agli affascinanti quesiti clinici che riguardano la possibilità che questa infezione del tratto gastrointestinale, mediante meccanismi immunologici sistemici ed in relazione alla costituzione genetica individuale, possa influire sullo sviluppo di malattie diverse da quelle gastrointestinali, quali la cardiopatia ischemica, alcune vasculopatie ed endocrinopatie autoimmuni e malattie dermatologiche come la rosacea e l'orticaria.

Epidemiologia

Nei numerosi studi su gruppi di pazienti sottoposti a gastroscopia per sintomatologia dispeptica la prevalenza di infezione gastrica da *H. Pylori* è risultata essere di solito compresa fra il 60 ed il 90%. L'infezione è associata ad una gastrite antrale ed interessante il piloro (gastrite di tipo B).

L'infezione nella popolazione normale è decisamente elevata. Mediamente nelle regioni a maggiore sviluppo è presente nel 50% circa dei casi.

Altra caratteristica dell'infezione è l'aumento della prevalenza con l'aumento dell'età. In linea di massima, nelle regioni più sviluppate essa è inferiore al 10% entro il primo decennio di vita e aumenta progressivamente fino a superare il 50% dopo il cinquantesimo anno.

Da numerosi studi è emerso che l'infezione una volta contratta, tende a mantenersi indefinitamente. Nelle regioni meno sviluppate da un punto di vista igienico ed economico, la prevalenza è più elevata; ad esempio, in India oltre l'80% delle persone sono già infette al ventesimo anno d'età. In Gambia interessa il 15% dei bambini entro i 20 mesi e il 46% fra i 40 ed i 60 mesi; in Nigeria addirittura il 58% entro i dodici mesi. Sono state inoltre osservate variazioni della prevalenza in relazione a diverse aree geografiche della stessa regione. In Perù, dove la prevalenza dell'infezione in generale è superiore all'80%, la popolazione della Sierra o della giungla ha un tasso di infezione significativamente più alta rispetto alla popolazione costiera. Uno studio su 1727 abitanti della Cina meridionale ha dimostrato una prevalenza generale del 44,2% significativamente più alta nella città che in aree rurali. La differenza emergeva nel gruppo fra 0 e 5 anni di età, mentre il tasso di incremento annuale oltre i 5 anni era lo stesso nei due gruppi (1%).

In Giappone uno studio su 418 persone asintomatiche ha dimostrato che fra le persone nate dal 1950 la frequenza dell'infezione aumenta dell'1%/anno. Gli autori ipotizzano che l'apparente diminuzione della prevalenza dell'infezione da *H. pylori* sia dovuta al miglioramento delle condizioni igieniche a partire dagli anni '50.

Accanto a fattori ambientali, è possibile che anche fattori legati all'ospite, di tipo costituzionale o legati alle abitudini di vita, possano giocare un ruolo nella probabilità di contrarre l'infezione da *H. pylori* e di mantenerla nel tempo.

Nella popolazione di Houston, a parità di livello socioeconomico, la prevalenza rimane sensibilmente maggiore nella persone di colore che nei bianchi. È quindi ipotizzabile l'influenza di fattori genetici razziali.

L'appartenenza ad un determinato gruppo sanguigno del sistema ABO e

la condizione di secretore non hanno mostrato di avere un rapporto con l'infezione.

L'infezione da *H. pylori* non ha rapporti significativi con l'assunzione di bevande alcoliche, farmaci antiinfiammatori non steroidei e fumo.

Le informazioni riguardanti le modalità di contagio sono ancora molto scarse. L'*H. pylori* è stato riscontrato finora solo nello stomaco umano. Non si sa se possa vivere abitualmente anche nell'ambiente esterno. Batteri con caratteristiche molto simili sono stati osservati nello stomaco di altri animali, come il gatto (*Helicobacter felis*), la scimmia (*Helicobacter nemestrinae*), ed il furetto.

Attualmente si ritiene che la maggiore modalità di trasmissione dell'infezione sia quella interumana, di tipo oro-orale e oro-fecale. L'infezione presenta una spiccata tendenza alla diffusione famigliare. Non è tuttora chiarita fino a che punto la famigliarità sia dovuta a trasmissione interpersonale, a fattori ambientali comuni o a una comune predisposizione genetica.

Esiste la possibilità di una trasmissione oro-orale ed oro fecale. L'*H. pylori* può essere evidenziato nella placca dentaria e dalle feci di adulti infetti sia con metodo colturale che attraverso tecniche di biologia molecolare, in particolare con PCR. La trasmissione interpersonale viene dimostrata anche da studi documentanti la maggiore prevalenza a tutte le età nelle comunità di istituzionalizzati ed in altre condizioni nelle quali la densità di popolazione è elevata ed il livello igienico è critico come nel personale dell'esercito che ha prestato servizio nei sottomarini.

Un veicolo di trasmissione dell'infezione può essere l'acqua, come avviene per l'epatite epidemica, le salmonellosi ed altre malattie infettive. Nella sua forma spiraliforme può sopravvivere per almeno una settimana nell'acqua di fiume e nella forma coccoide probabilmente per periodo molto più lunghi. Una ricerca condotta nella popolazione di Lima ha dimostrato che esiste una diversa prevalenza di infezione in rapporto alla fonte di approvvigionamento idrico. Un'indagine sierologia condotta in Cile su una popolazione sotto i 35 anni di età ha dimostrato che l'infezione correla non solo con il livello socio economico ma anche con il consumo di verdura cruda.

Eziopatogenesi del danno istologico

Introduzione

Mentre come già prima ricordato, il 18 Marzo di circa 110 anni fa a Torino in via Pò presso l'Accademia delle Scienze, G. Bizzozero presentava per la prima volta il ritrovamento di un batterio spiraliforme nello stomaco di un cane, la storia dell'infezione umana da *Helicobacter pylori* inizia sicuramente secoli fa, visto il ritrovamento dell'infezione batterica anche nelle mummie egiziane. È proprio questa "coabitazione" che data da secoli, tra uomo e batterio e la presenza di soggetti con infezione batterica asintomatica a porre il principale problema della quantificazione del danno clinico da infezione batterica. Se infatti il batterio è presente in una larga fetta di popolazione asintomatica, perché sola una piccola parte di soggetti sviluppa l'ulcera e il cancro gastrico? Proprio la difficoltà alla risposta a questa domanda ha fatto si che il mondo scientifico avesse difficoltà ad ammettere l'importanza clinica dell'infezione da *Helicobacter* tanto da costringere lo stesso Marshall a sottoporsi alla ingestione del batterio e alla successiva biopsia in endoscopia per la pubblicazione scritta della propria scoperta. Per gli stessi motivi si sono dovuti attendere oltre 100 anni perché Bizzozero vedesse riconosciuto il proprio ruolo di ricercatore con la ridenominazione dell'*Helicobacter heilmannii* come *H bizzozeronii* come inizialmente proposto da parte di un gruppo di medici finlandesi. Vista la più recente ipotesi che batteri del genere *Helicobacter* siano agenti causali del tumore epatico in pazienti con cirrosi quanti tempo sarà ancora necessario perché ne vengano definiti tutti quadri clinici? Mentre infatti è chiaro la responsabilità dell'*H. pylori* come agente eziologico di oltre il 90% delle ulcere duodenali, rimane ancora indeterminato quali siano e come siano da trattare i soggetti con infezione asintomatica o con dispepsia (fig. 5). Mentre viene riconosciuta l'infezione da *Helicobacter* come malattia sociale legata ad una alimentazione carente in frutta e verdura fresca (fig. 6), rimane incerta la via di trasmissione della malattia. Sono stati sin'ora chiariti i meccanismi della persistenza dell'infezione cronica, ma rimane da verificare se l'alterazione genetica dell'IL-1B con la diminuzione della secrezione dell'acido cloridrico sia la causa scatenante la cascata dei meccanismi dell'infiammazione che portano al cancro gastrico.

Figura 5.

BANANA HYPOTHESIS

- **Gastric cancer is uncommon in region where fruits and vegetables are available**
- **CHILDHODD infectious disease and poor NUTRION, would tend to accelerate the development of atrophy**

D.Y.GRAHAM GASTROENTEROLOGY1997; 113: 1983-91

Figura 6.

La gastrite antrale e l'ulcera duodenale

L'ingestione del batterio o comunque la prima colonizzazione dello stomaco è in grado di provocare una gastrite istologicamente acuta (fig. 7) con nausea e vomito, ma in genere i sintomi sono così aspecifici che l'infezione decorre in modo del tutto asintomatico e il fenomeno è quindi poco studiato.

Sono invece molto meglio studiati i meccanismi del danno cronico che fanno ritenere l'infezione da *Helicobacter* come uno degli agenti fondamentali del meccanismo a cascata proposto originariamente da Correa che prevede il passaggio dalla gastrite cronica attiva all'atrofia, alla metaplasia intestinale e quindi al cancro gastrico di fenotipo intestinale (fig. 8).

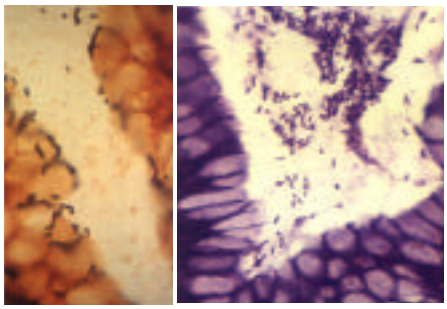

Figura 7. Il primo evento comune a tutte le successive manifestazioni clini - che dell'Infezione da* H. pylori *è la gastrite acuta.

La prima sede di colonizzazione batterica è quella antrale dove il batterio riesce a meglio adattarsi perché è la sede gastrica che presenta la minore acidità rispetto a quella del corpo e del fondo.

A livello antrale infatti sono assenti le cellule parietali che sono la fonte della secrezione cloridrica. Sono invece presenti solo a livello antrale le cellule a gastrina, denominate "cellule G" che promuovono la stimolazione della secrezione acida da parte delle cellule parietali del corpo-fondo e le cellule D a somatostatina che controbilanciano la secrezione acida secondo un meccanismo di feed back. Maggiore è il pH (e quindi minore è l'acidità) a livello dell'antro, tanto più risulta elevata la secrezione di gastrina e minore quella di somatostatina. L'infezione da *H. pylori* con una gastrite cronica prevalentemente antrale promuove l'attivazione della secrezione acida attraverso vari meccanismi. Probabilmente l'infiltrato infiammatorio correlato all'infezione da *H. pylori* diminuisce la densità cellulare delle cellule D a somatostatina e quindi fa venire meno l'ansa negativa del feed back che inibisce la secrezione idrogenionica. La produzione di urea e di ammonio che l'*Helico - bacter* è in grado di secernere potrebbero ugualmente essere causa di sovrastimolazione acida attraverso un meccanismo di relativa ipoacidità antrale. Qualunque sia il meccanismo principale in causa, è confermato che l'infezione da *H. pylori*, almeno nella fase florida dell'infezione in un soggetto con un patrimonio normale o aumento di cellule parietali e una mucosa del corpo sana, provochi una stato di iperacidità gastrica.

I soggetti con presenza di una condizione basale di alta secrezione acida, probabilmente geneticamente determinata, sviluppano quindi un'ulcera duodenale quando infettati dal batterio. La condizione di cronica iperacidità è in grado di infiammare la mucosa del duodeno provocando una duodenite istologica. L'infiltrato infiammatorio duodenale comporta la distruzione delle cellule duodenali originarie con la colonizzazione della mucosa da parte di tessuto gastrico.

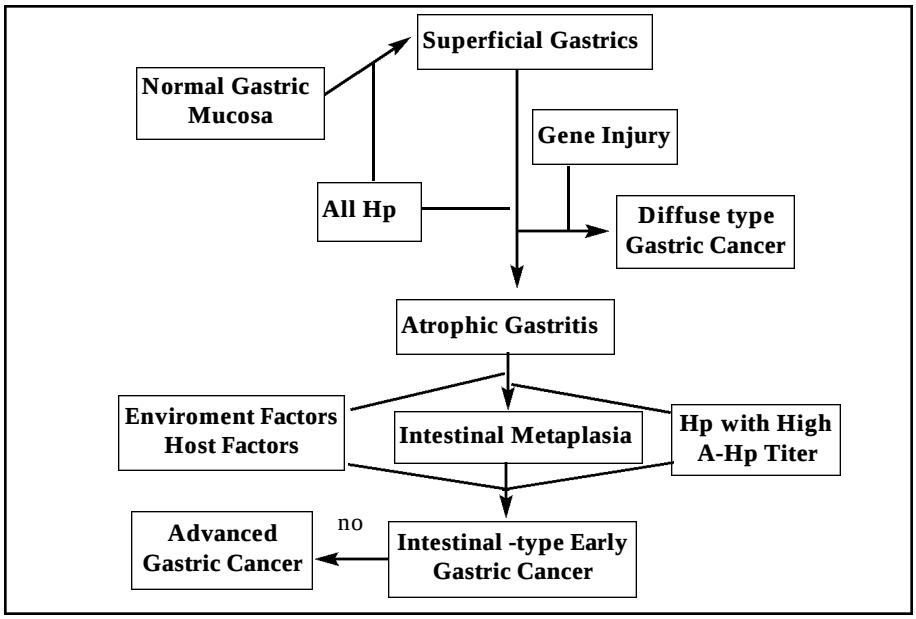

Figura 8. Hp e Cancro Gastrico. (Asaka et all. Gastroenterology 1997; 113:s56-s60).

Si forma così la metaplasia gastrica del duodeno (fig. 9) che diventa la nicchia privilegiata per una estensione della colonizzazione dell'*H. pylori* anche al duodeno e la successiva formazione di ulcere duodenali (fig. 10).

La terapia antibiotica con l'eradicazione del batterio è quindi in grado di guarire in modo pressoché definitivo il paziente affetto dalla malattia ulcerosa duodenale (fig. 11) anche dopo osservazione endoscopica prolungate ad oltre 10 anni. È ritenuta possibile la riduzione della metaplasia gastrica nel duodeno dopo l'eradicazione batterica, ma i nostri dati ottenuti con uno studio condotto dopo 6 anni dall'eliminazione del batterio non hanno permesso di confermare questa ipotesi (fig. 12).

Figura 9. Paziente con malattia ulcerosa del duodeno. E. Cardesi.

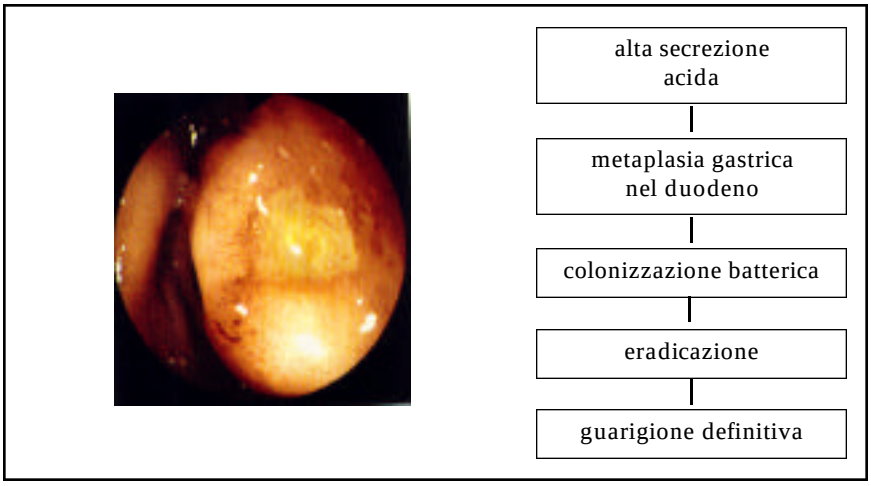

Figura 10.* Helicobacter pylori *e ulcera duodenale

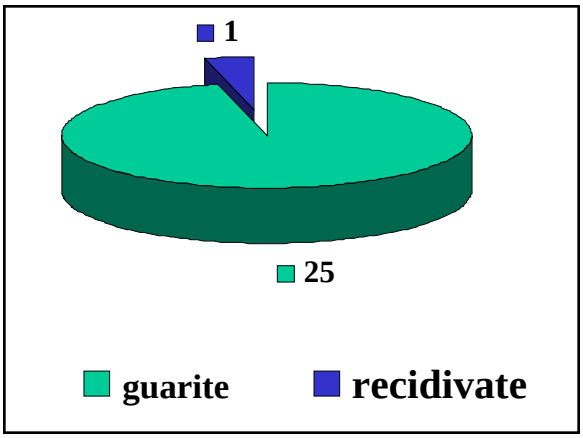

Figura 11. Guarigione delle ulcere duodenali a 10 anni di osservazione dopo l'eradicazione batterica. R. Suriani Gut 1996; suppl 2 A85.

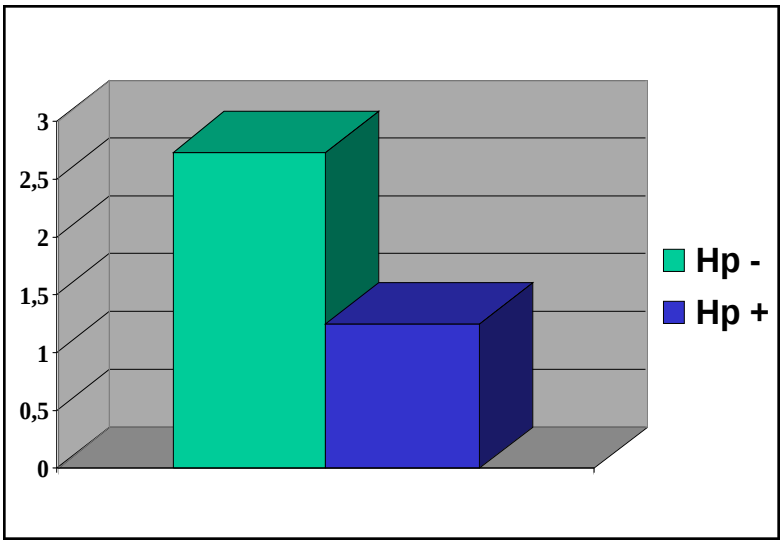

Figura 12. Effetto dell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori *sulla bulbite e la metaplasia duodenale gastrica in pazienti con ulcera duodenale. La bulbite e la metaplasia gastrica del duodeno può dipendere da differenti fattori causali non legati all'infezione da* Helicobacter pylori. *L'estensione della metaplasia gastrica del duodeno dopo la guarigione dell'ulcera peptica potrebbe costituire un fattore di protezione della mucosa dall'acido. Metaplasia nel bulbo duodenale a 5 anni dall'eradicazione. R. Suriani et al. Gut 1998; 43 (suppl 2) A101

La gastrite del corpo e il reflusso gastroesofageo nell'infezione da *H. Pylori*

Rimane ancora controversa la possibilità che l'eradicazione del batterio possa causare un aumento dell'esofagite da reflusso. Alcuni Autori (fig. 13) hanno dimostrato che è possibile la comparsa di una esofagite da reflusso a distanza di 3 anni dall'eradicazione batterica in un modo statisticamente significativo rispetto ad un gruppo di controllo non trattato. In altre parole veniva formulata l'ipotesi che la presenza dell'*Helicobacter* fosse protettiva rispetto all'esofagite da reflusso e in ultima istanza che diminuisse il rischio della comparsa del cancro del cardias. La premessa di fisiopatologia di questi risultati clinici era la presenza di una gastrite estesa al corpo secondaria alla colonizzazione batterica del corpo oltre che dell'antro. La presenza di *Helicobacter* a livello del corpo e ancor di più la presenza di ceppi *Helicobacter* CagA positivi, più gastrolesivi, porterebbe secondo questi Autori alla gastrite cronica con una diminuzione funzionale dell'attività delle ghiandole che producono acido cloridrico. La gastrite cronica regredisce e l'infiltrato infiammatorio infiammatorio cronico scompare al momento dell'eradicazione dell'*H. Pylori* con la possibile ripresa dell'attività funzionale gastrica originaria.

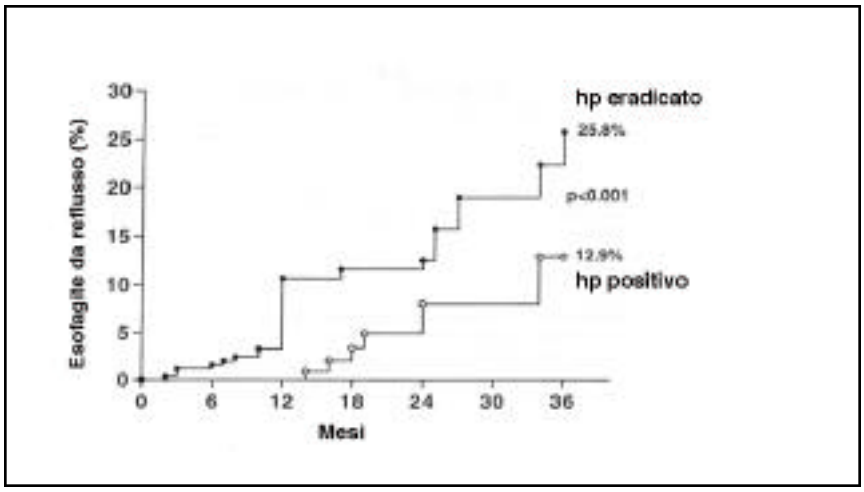

Figura 13. Il trattamento dell'infezione da* H. pylori *in pazienti con ulcera duodenale può determinare l'insorgenza di una esofagite da reflusso (Labenz et al.).

Da qui la possibilità teorica che in soggetti infetti, la guarigione dall'infezione scateni una sintomatologia, il reflusso, precedentemente tenuto sotto controllo dalla presenza batterica. Queste considerazioni portavano a ritenere falso il concetto che soltanto un *Helicobacter* morto fosse un buon *Helicobacter*. In realtà studi successivi hanno permesso di ridimensionare il fenomeno almeno sul piano clinico poichè la comparsa di un reflusso è nei pazienti un evento raro e clinicamente non rilevante (fig. 14 e 15).

	Inizio studio		**Fine studio**	
	Presente	Assente	Presente	Assente
Pirosi	**8**	**45**	**13**	**40**
Esofagite	**4**	**49**	**10**	**43**
Fumo	**25**	**28**	**21**	**32**
Alcool	**33**	**20**	**35**	**18**
Aumento ponderale			**8**	**45**
Atrofia corpo gastrico			**3**	**29**

•La pirosi prima e dopo eradicazione aumenta dal 17% al 32% (p=0.286).
•L'esofagite endoscopica prima e dopo eradicazione aumenta dal 8% al 23% (p=0.286).

(Suriani Gut 2000 47 Supp .1 A 85)

***Figura 14. Pirosi ed esofagite a 7 anni dall'eradicazione dell'*H. pylori.**

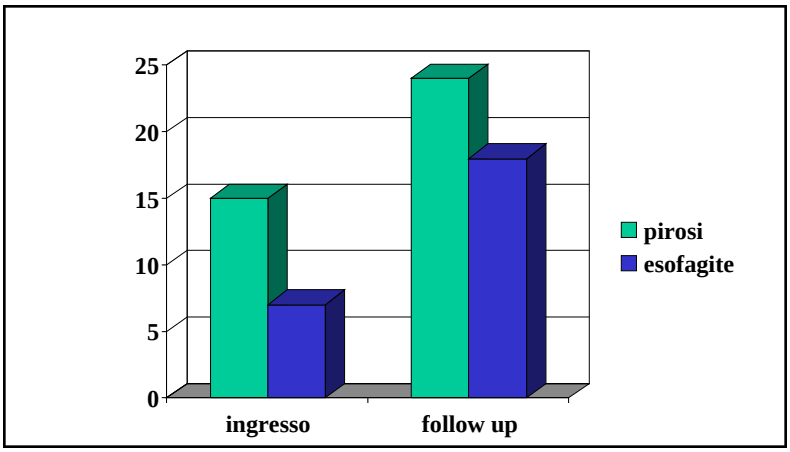

Figura 15. Incremento della pirosi e dell'esofagite a 7 anni di distanza dal - l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori. *R. Suriani , M. Ravizza et all. Gut 2000 supp 1; 47 A 85.

La regressione della gastrite dopo l'eradicazione dell'*H. pylori*

L'infezione da *H. pylori* provoca invariabilmente un danno focale epiteliale ed un infiltrato infiammatorio a livello della lamina propria ben valutabile istologicamente con le comuni colorazioni (fig. 7). Vi è invece una scarsa correlazione tra presenza di *Helicobacter* e diagnosi endoscopica di gastrite che sovente si presenta con quadri endoscopici molto più evidente in pazienti con uso abituale di fans o forti fumatori (fig. 16). L'aspetto endoscopico più tipico della gastrite associata ad infezione da *H. pylori* è la gastrite nodulare (fig. 17) L'infiltrato infiammatorio usualmente associato all'infezione cronica da *H. pylori* consiste di leucociti polimorfonucleati neutrofili ed eosinofili (*gastrite superficiale cronica attiva*) e / o monociti. Quando è presente solo l'infiltrato infiammatorio monocitario costituito da linfociti B e T *(gastrite superficiale cronica inattiva o più semplicemente gastrite superficiale cronica*) è frequente l'aggregazione in follicoli linfoidi (fig. 18). la componete linfocitaria della risposta infiammatoria è definita MALT: mucosa associated lymphoid tissue.

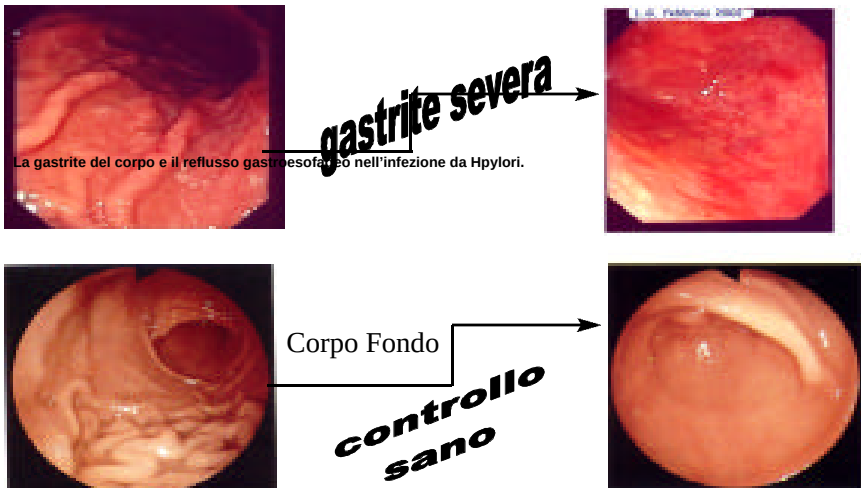

***Figura 16 L.G. maschio 46 aa; U. Duodenale eradicata da* H. pylori *il 04/05/89; fumo: 20 die; Fans: uso abituale. Da 10 aa assenza di recidiva di UD e di reinfezione da* H. pylori.**

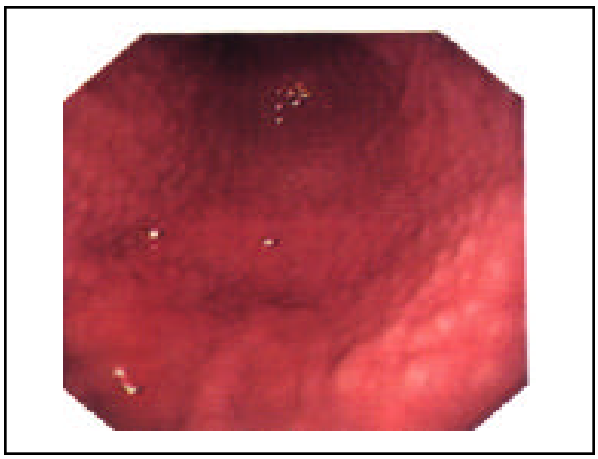

***Figura 17. Gastrite nodulare associata ad infezione da* H. pylori.**

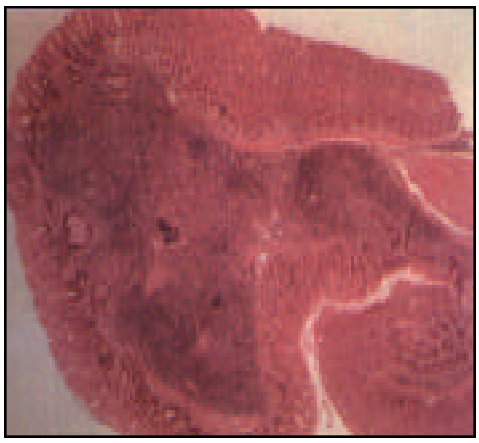

***Figura 18. Infiltrato linfoide secondario ad infezione da* H. pylori.**

Tutte le ricerche sin'ora eseguite sono concordi nel sostenere la reversibilità della gastrite cronica superficiale attiva e inattiva dopo un breve periodo di tempo, in genere 6 mesi un anno, dall'eradicazione del batterio (fig. 19 e fig. 20). Appare invece molto più controverso il problema della regressione della gastrite atrofica e della metaplasia intestinale. Il problema suscita vivo interesse perché ammettere la possibilità della regressione dell'atrofia e della metaplasia equivale ad ammettere la possibilità che il trattamento dell'infezione renda fattibile la prevenzione della progressione dell'infiammazione a cancro gastrico. La progressione da gastrite superficiale ad atrofia viene generalmente pensato come secondario ad una sregolazione dei meccanismi dell'apoptosi. L'infezione da *Helicobacter* provoca un aumento di proliferazione cellulare a livello delle cripte ghiandolari volto a compensare l'aumento dei meccanismi dell'aptosi mediato dall'azione dell'interferon γ (fig. 21 e fig. 22). La presenza di atrofia viene intesa come mucosa gastrica con diradazione o scomparsa di ghiandole (fig. 23). Il corrispettivo endoscopico dell'atrofia è il riscontro di una mucosa sottile e con la visibilità del reticolo vascolare (fig. 24). La metaplasia intestinale è invece una reazione epiteliale all'infiammazione con la sostituzione dell'epitelio gastrico con quello di tipo intestinale. L'epitelio intestinale può essere rappresentato a vari stadi di maturazione con cellule che presentano delle caratteristiche di assorbimento tipiche dell'epitelio assorbente i nutrienti (metaplasia completa) oppure con caratteri meno differenziati (metaplasia incompleta) o con la possibilità di secrezione di solfomucine (metaplasia di tipo III°).

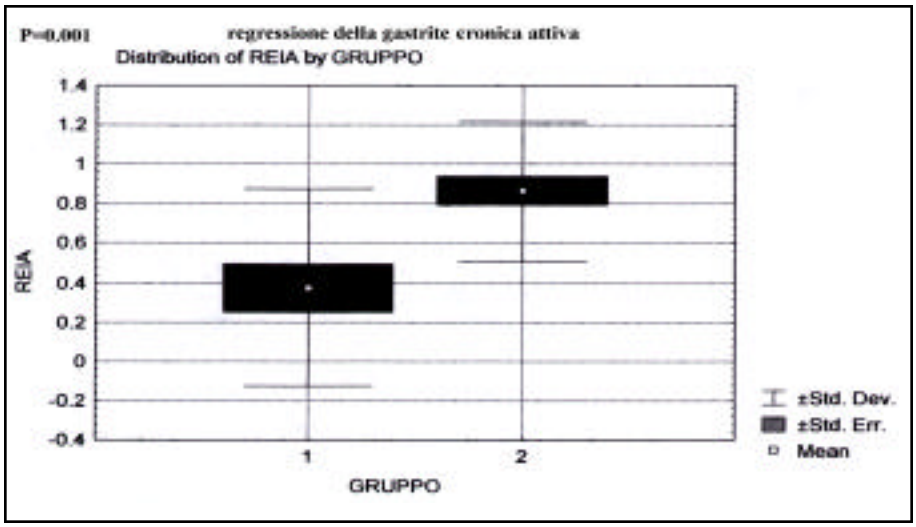

Figura 19. Variazioni durante il follow up sulla regressione della gastrite attiva cronica tra il Gruppo Placebo e quello Eradicato. Suriani Gastroente - rology 2000 118, 4; A752.

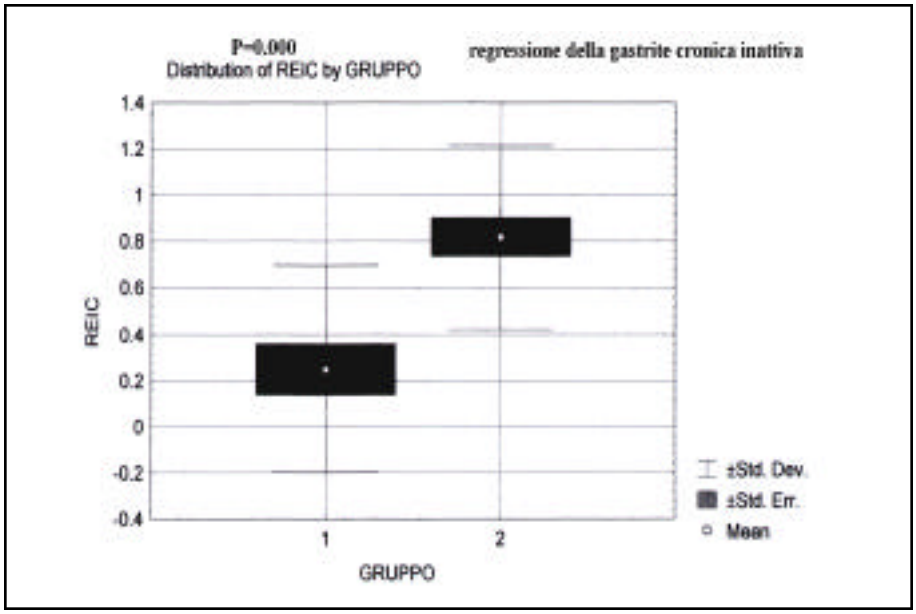

Figura 20. Variazioni durante il follow up sulla Gastrite Inattiva Cronica tra il Gruppo Placebo e quello Eradicato.

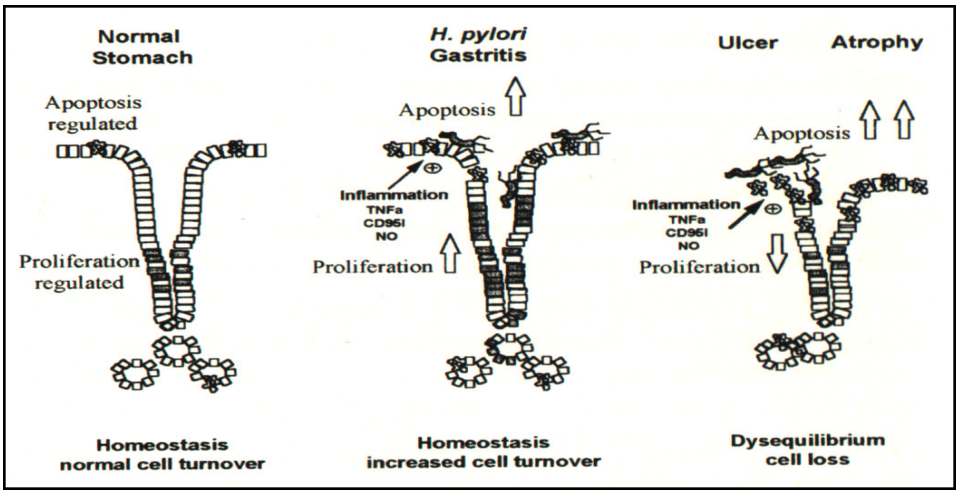

Figura 21. Le Alterazioni dell'Apoptosi. S. Wagner Gastroenterology 1997; 113: 1836.

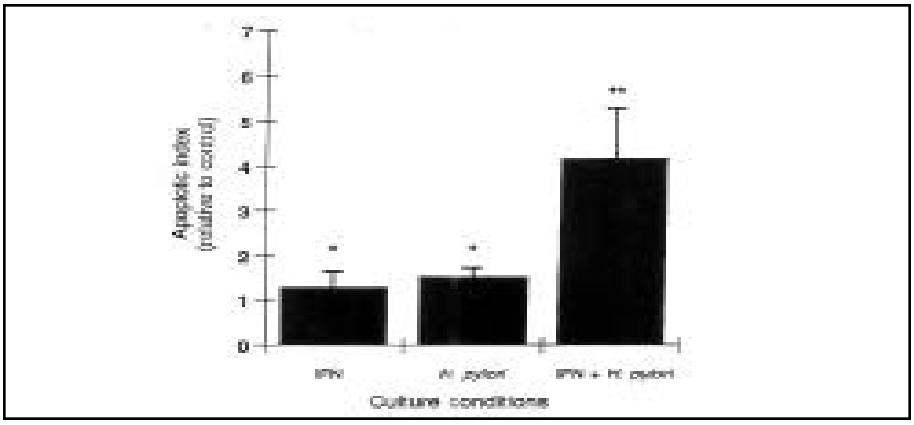

Figura 22. L'apoptosi indotta dall'*H. pylori. *Wagner S Gastroenterology 1997 113: 1836.

La metaplasia incompleta e quella di tipo III° sarebbero più a rischio di sviluppo del cancro gastrico. La metaplasia intestinale a livello gastrico è a volte riconoscibile endoscopicamente per la presenza di una colorazione grigio giallastra della mucosa (fig. 25). I dati della letteratura e anche i nostri a volte sono discordanti circa la possibilità della regressione della metaplasia e della atrofia in ragione del tempo di osservazione, del tipo di soggetti esaminati, dal tipo di campionamento bioptico eseguito e dal tipo di test statistico impiegato.

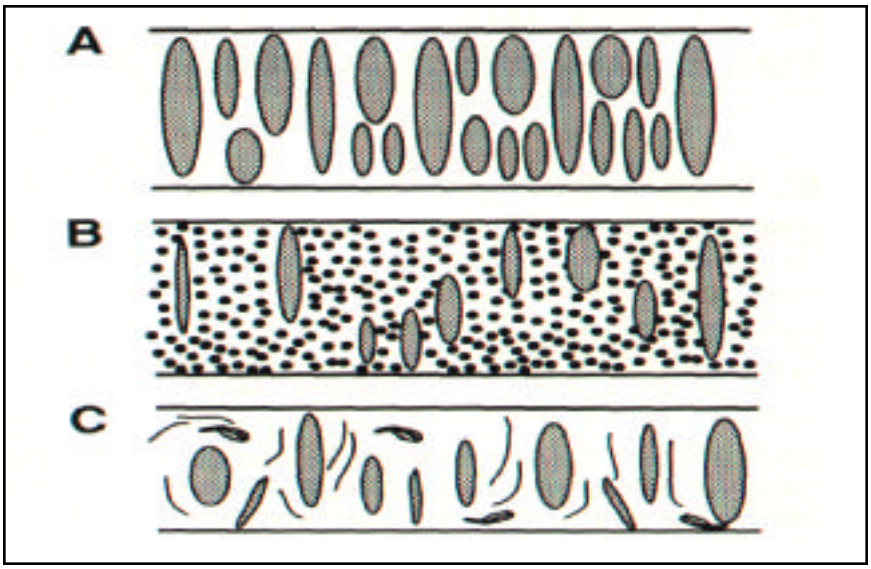

Figura 23. Da mucosa normale (A) ad atrofia (C). R.M. Genta Gastroen - terology 1997; 113.S51-S55.

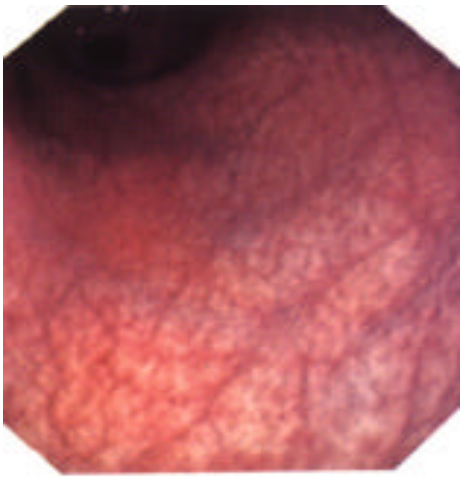

Figura 24. Atrofia gastrica.

In alcune esperienze sarebbe riportata la regressione della metaplasia intestinale di tipo 1 ed in modo minore di quella di tipo II mentre rimarrebbe invariata la metaplasia intestinale di tipo III (fig. 26).

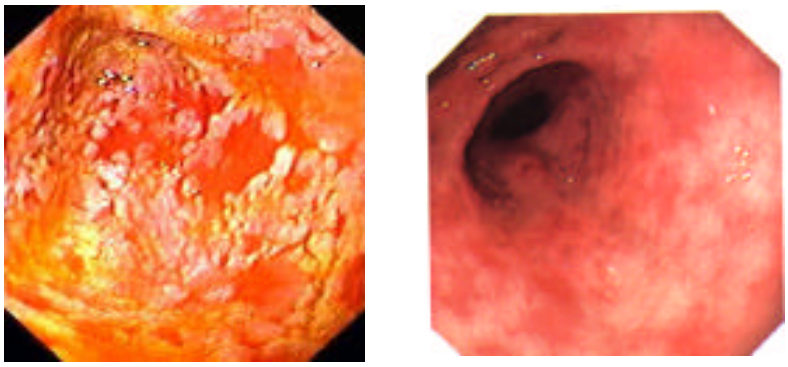

Figura 25. Metaplasia gastrica antrale.

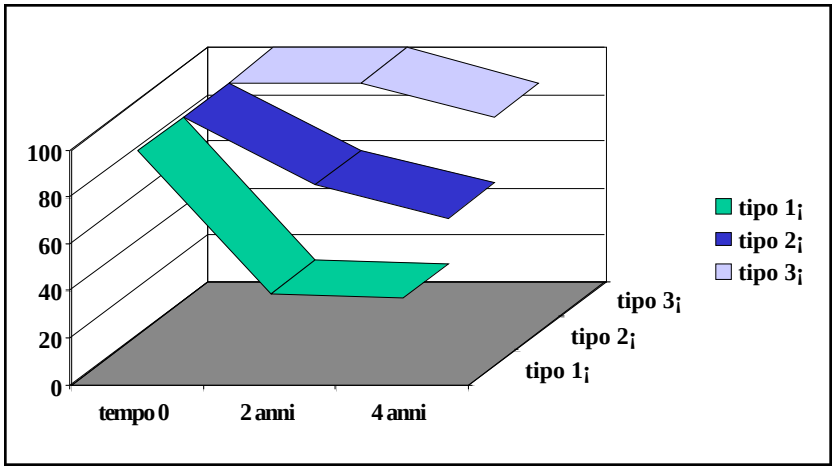

Figura 26. Andamento della Metaplasia Intestinale Antrale dopo Eradica - zione dell'HPin 69 Pazienti. M. Ravizza Gastroenterology 2000,118;4 A4053.

In un nostro studio utilizzando il Wilcoxon matched pairs test per valutare le differenze tra un gruppo di soggetti affetti da ulcera duodenale rispetto a controlli non trattati avremmo trovato un aumento di metaplasia intestinale nei soggetti non trattati dopo 8 anni di sorveglianza endoscopica (fig. 27). Tuttavia negli stessi soggetti utilizzando un test statistico non parametrico, (Survival analysis SAS System-Long Rank), anche se ad un periodo di confronto tra i 2 gruppi inferiore nel tempo, le differenze per la metaplasia gastrica risultano assai più sfumate (fig. 28).

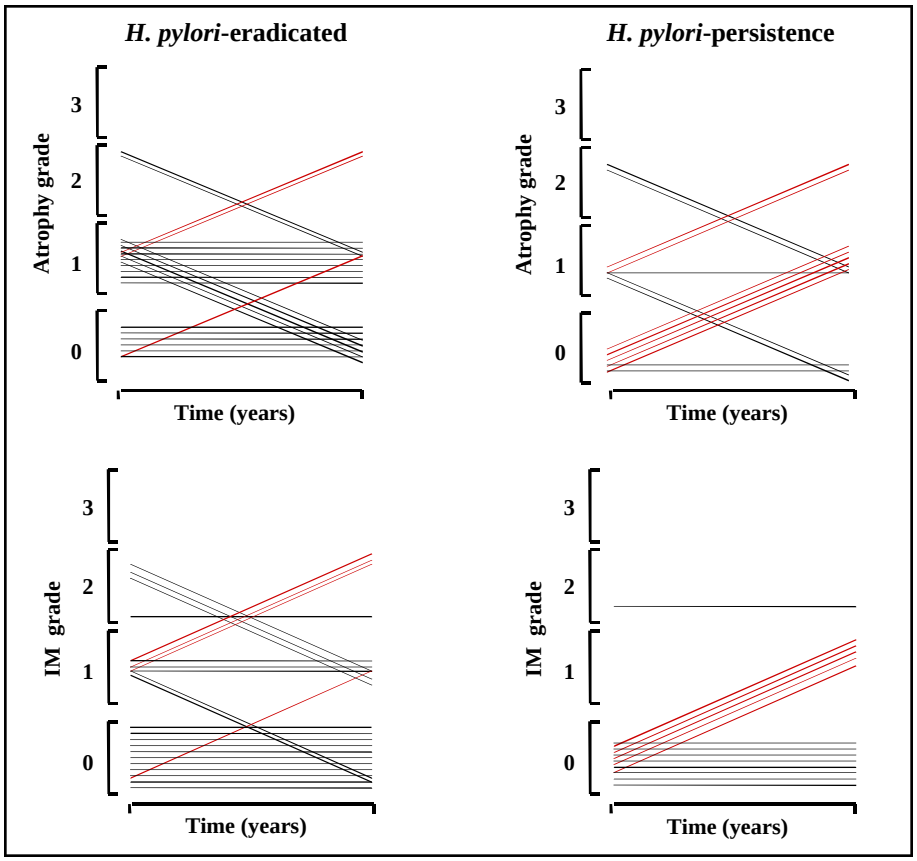

Figura 27. Atrofia gastrica e metaplasia intestinale 8 anni dopo l'eradica - zione dell'*Helicobacter pylori*: uno studio randomizzato in cieco. A. Rocco, R. Suriani, E. Cardesi,I. Venturini, D. Mazzucco, G. Nardone. Minerva Gastroenterol. 2002; 48: 175-8.

L'*H. Pylori* e il cancro gastrico

Sembra definitivamente chiarito che il fenotipo di secrezione acida sia la chiave che determina le successive fasi di sviluppo della gastrite, della sua progressione e della sede della colonizzazione dell'*H. Pylori* (fig. 29 e fig. 30).

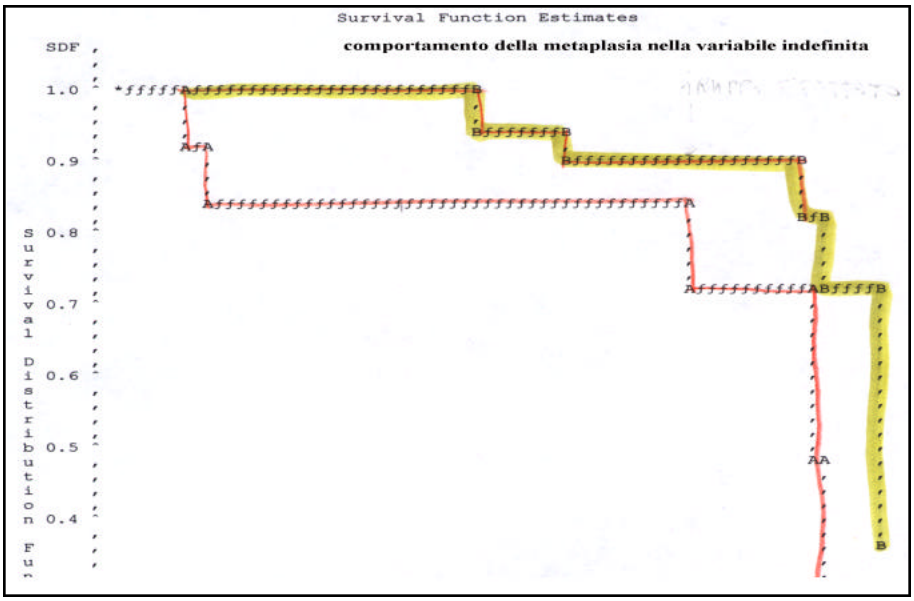

Figura 28. Variazioni durante il follow up sulla Fluttuazione della Meta - plasia tra il Gruppo Placebo ed il Gruppo Eradicato. Survival Analylis SAS System Log Rank. R. Suriani et al. DDW 2000 In San Diego CA May 21-24A:100214.

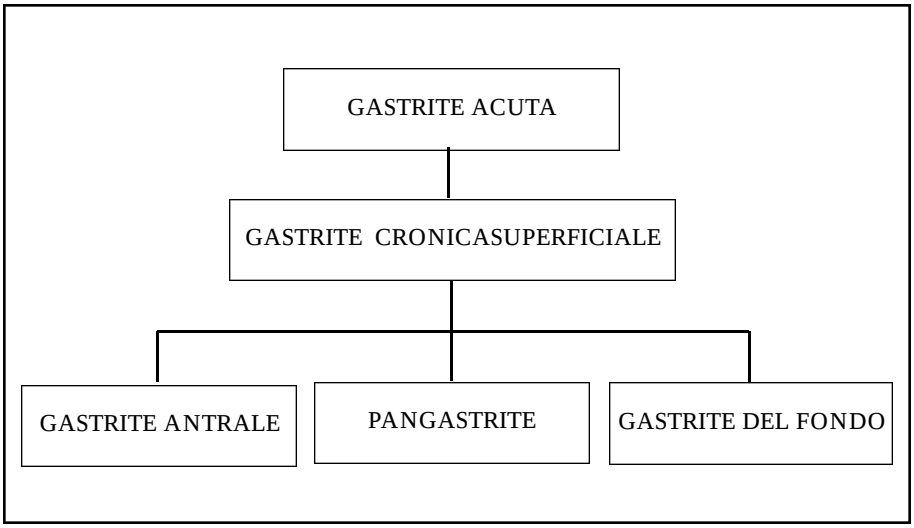

***Figura 29. Colonizzazione Gastrica da* Helicobacter pylori.**

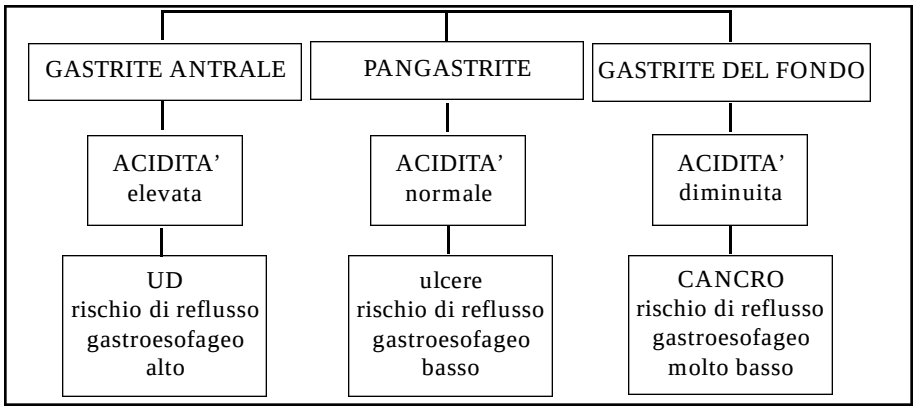

Figura 30.* Helicobacter *e la Gastrite.

Infatti in presenza di una secrezione acida diminuita si sviluppa prevalentemente una gastrite del corpo e del fondo gastrico che comporta un rischio aumentato di cancro. E' tuttavia meno chiaro quale sia l'evento che conduca alcune persone a sviluppare la gastrite antrale che prelude all'ulcera del duodeno invece che la pangastrite che può significare la progressione al cancro gastrico. Un'ipotesi interessante è fornita dalla possibilità che ad età diverse di acquisizione dell'infezione batterica corrispondano eventi patologici distinti. Se il soggetto acquisisce l'infezione in età pediatrica si avranno delle sequele infiammatorie più severe e diffuse che conducono ad una perdita maggiore di ghiandole, all'atrofia e poi in sequenza al cancro. Se invece l'età di acquisizione della malattia è più avanzata come nell'età adulta è possibile che i danni siano più limitati e la prevalenza della colonizzazione batterica dell'*H. pylori* limitata all'antro conduca "solo" all'ulcera del duodeno (fig. 31). Tuttavia dati più recenti hanno parzialmente cambiato o integrato questa prima ipotesi. E' stato recentemente avvalorata la possibilità di una modificazione della secrezione gastrica in relazione all'alterazione dell'interleuchina 1 B che è il maggiore stimolatore della secrezione acida attualmente conosciuto. Studi su animali hanno dimostrato che una secrezione acida bassa, geneticamente sostenuta, possa causare in coincidenza con l'infezione da parte di batteri del genere *Helicobacter* cancro gastrico anziché ulcera duodenale (fig. 32). Anche nell'uomo vi sono evidenze per un polimorfismo genetico dell'interleuchina 1B (fig. 33) che potrebbero essere alla base della progressione della malattia o al cancro gastrico oppure all'ulcera duodenale. Questa possibilità è stata ripresa ed accettata come la più verosimile anche a recenti incontri internazionali da medici esperti del settore (fig. 34). Questa più recente scoperta ha importanti conseguenze sul piano clinico.

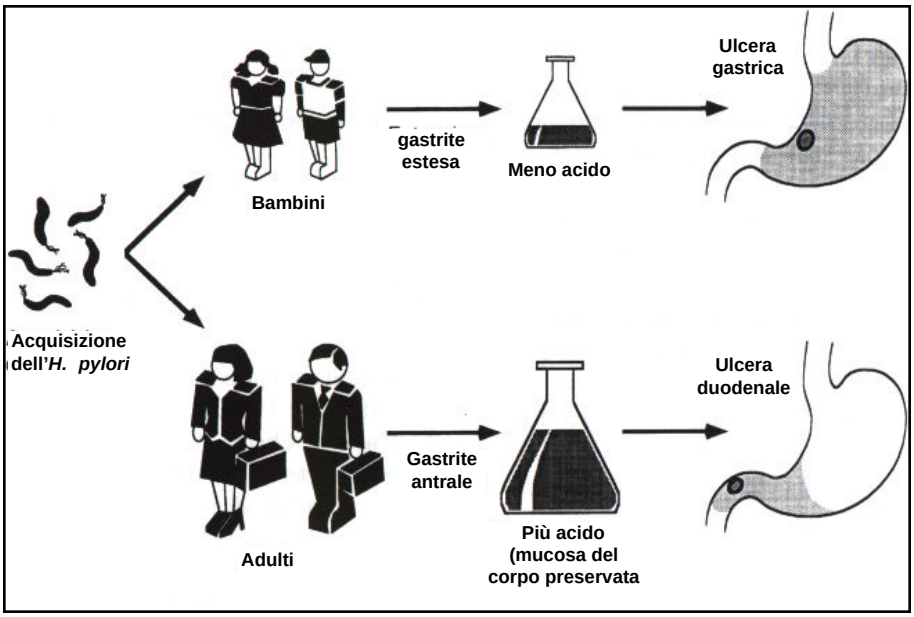

Figura 31. A. Sonnenberg Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (suppl 2): 3-12.

Il gerbillo della Mongolia quando inoculato con Hp non sviluppa ulcera duodenale, ma atrofia , metaplasia e cancro.
Il gerbillo ha un output acido basso che è 1/15 di quello del ratto e questa caratteristica è mediata geneticamente.

Figura 32. Ruolo dell'interleukina 1B nel modello animale.

Infatti sin'ora si è cercato di sorvegliare con endoscopia e biopsie i pazienti affetti da gastrite. Per le biopsie si sono utilizzate anche tecniche che permettono prelievi di ampie zone di materiale come la mucosectomia (fig. 35) e si sono formulati degli score come il gastric risk index (fig. 36). L'utilizzo di queste tecniche per cercare di individuare i pazienti con rischio più elevato di sviluppare il cancro gastrico, tuttavia è costoso e non è privo di rischi. L'utilizzo di questo nuova possibilità potrebbe invece portare alla eradicarzione pazienti con una alterazione fenotipica dell'interleuchina 1b in un momento precoce dell'infezione senza attendere le sequele della malattia (fig. 37).

El Omar EM et all. Proinflammatory genotypes of IL-1β, TNF-βa, and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or esophageal carcinoma: Gastroenterology 2001;120: 5 suppl.1 A459
Machado JC et all. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with uncreased risk of gastric carcinoma. Gastroenterology 2001; 121: 823-829

Figura 33. Evidenze per la presenza di un polimorfismo genetico dell'(IL)-1β.

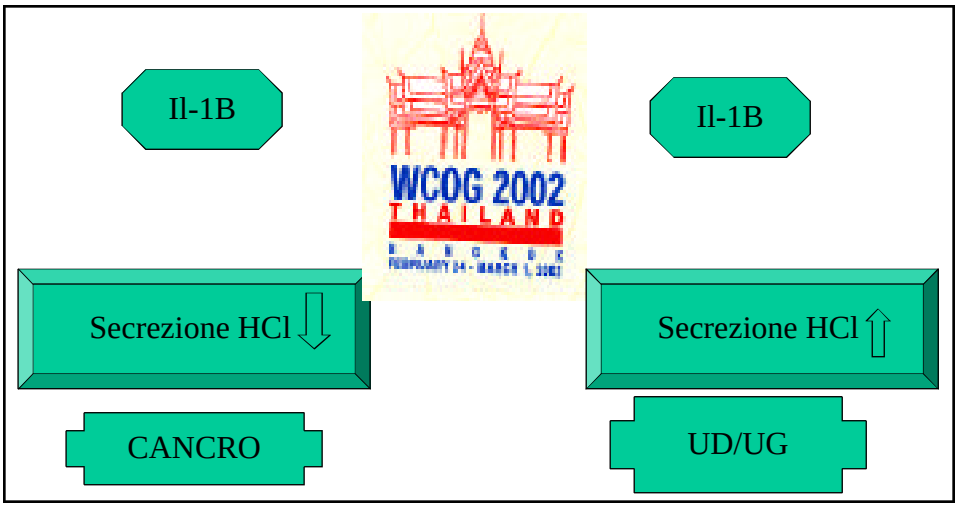

Figura 34. Alterazione della secrezione di HCl da alterazione del genotipo dell'Il-1B. K. E. McColl WCOG Bangkok 24 febbraio 2002 S.070.01 The bio - logy of the gastric cancer.

Le ragioni di un intervento precoce sarebbero giustificate dal riconoscimento dell'atrofia non solo come una alterazione morfologica, ma anche come alterazione funzionale in grado di permettere l'assorbimento di carcinogeni. Questo aspetto negativo sarebbe potenziato dalla l'infezione di altri batteri che andrebbero a coprire la nicchia ecologica lasciata libera nel microambiente gastrico dall'*Helicobacter* quando eradicato sia spontaneamente che dopo terapia antibiotica. Con questa nuova concezione la diagnosi istologica sarebbe sostituita dalla diagnosi molecolare con immunoistochimica e dalla diagnosi genetica con estrazione del DNA(fig. 38).

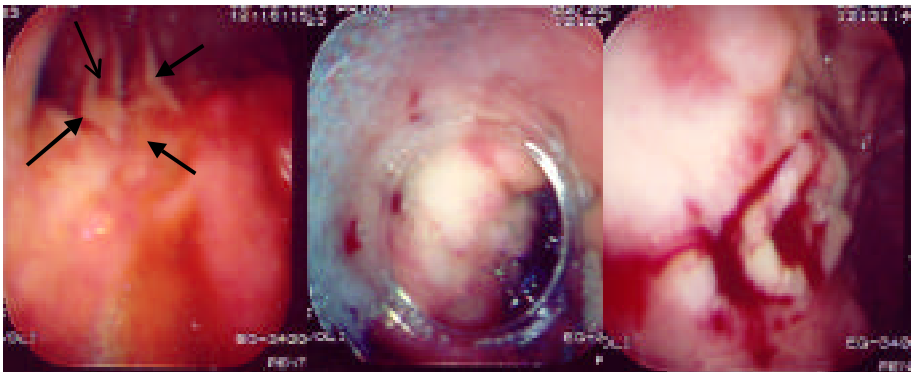

Figura 35. Mucosectomia in prossimità del margine della parete anteriore di gastrodigiunoanastomosi. D. Mazzucco, I. Venturini, E. Bollito, G. Gubetta, R. Suriani: Minerva Gastroenterol. 2002; 48: 203-6.

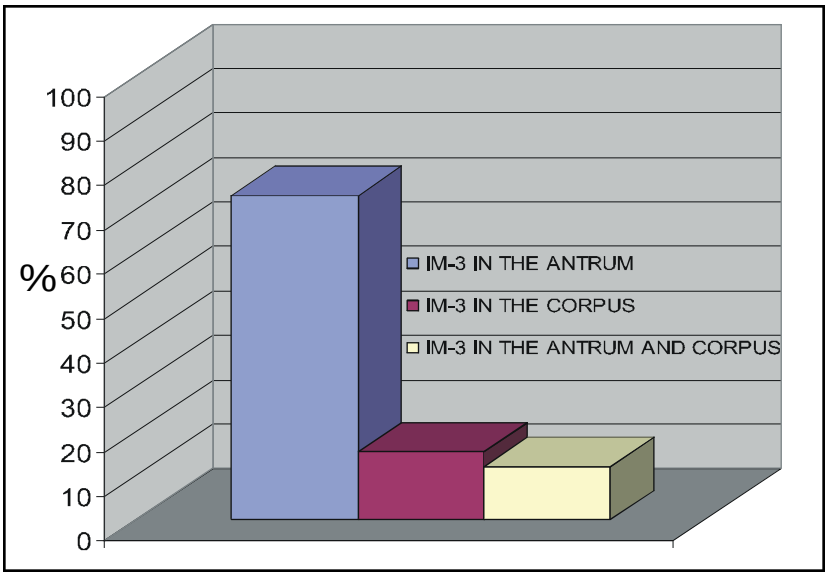

Figura 36. Indice di rischio di carcinoma gastrico, metaplasia intestinale tipo III e status dell'*Helicobacter pylori *sulle biopsie dell'antro e del corpo in uno studio prospettico della popolazione generale. I. Venturini, S. Taraglio, D. Mazzucco, R. Suriani: Minerva Gastroenterol. 2002; 48: 169-73.

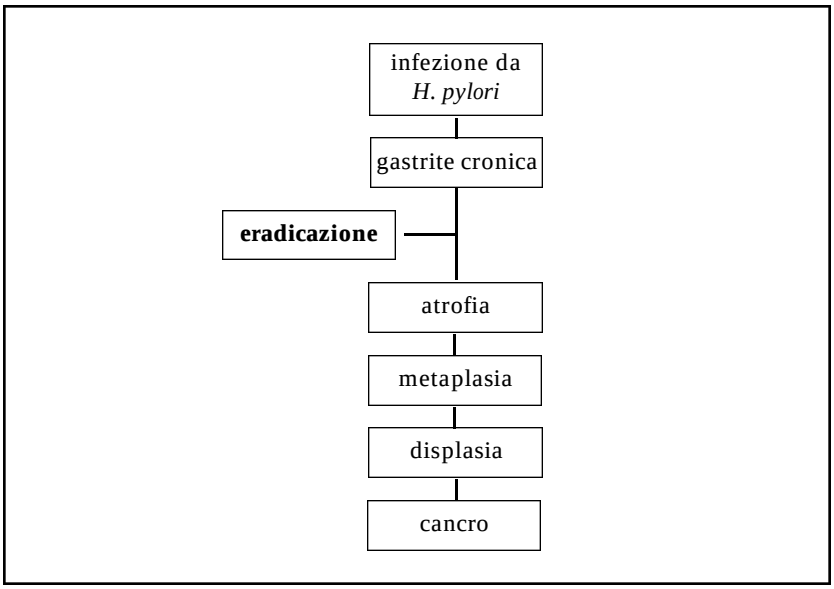

Figura 37. Progressione della gastrite e momento dell'intervento terapeutico con l'eradicazione. K. E. McColl WCOG Bangkok 24 febbraio 2002 S.070.01 The biology of the gastric cancer.

Diagnosi istologica
Diagnosi molecolare con immunoistochimica
Diagnosi genetica con estrazione del DNA

Figura 38. Studio del paziente con rischio per neoplasia gastrica.

La conferma della correlazione tra tumore gastrico nella varietà intestinale e l'infezione da *H. pylori* deriva da studi di follow up longitudinale durati per circa 8 anni in cui si sono osservati pazienti affetti da *Helicobacter* rispetto a pazienti *Helicobacter* negativi e pazienti con malattia ulcerosa duodenale rispetto a pazienti con gastrite e ulcere gastriche (fig. 39 e fig. 40). Da questi studi è emerso in accordo con le precedenti osservazioni che l'ulcera del duodeno è un fattore di protezione rispetto al carcinoma gastrico e che nessun paziente non infetto sviluppava cancro. Non tutti i pazienti con cancro gastrico sono però *H. pylori* positivi. Si ritiene che dopo un lungo periodo di infezione che provoca atrofia e metaplasia l'*Helicobacter* produca un ambiente ostile al suo habitat naturale con conseguente "guarigione" spontanea dell'infezione.

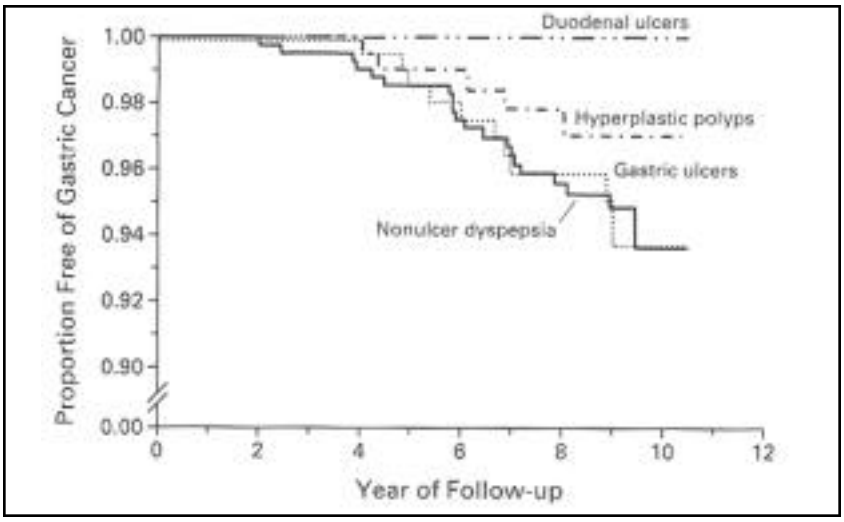

Figura 39. I pazienti con ulcera del duodeno non sviluppano cancro gastrico.

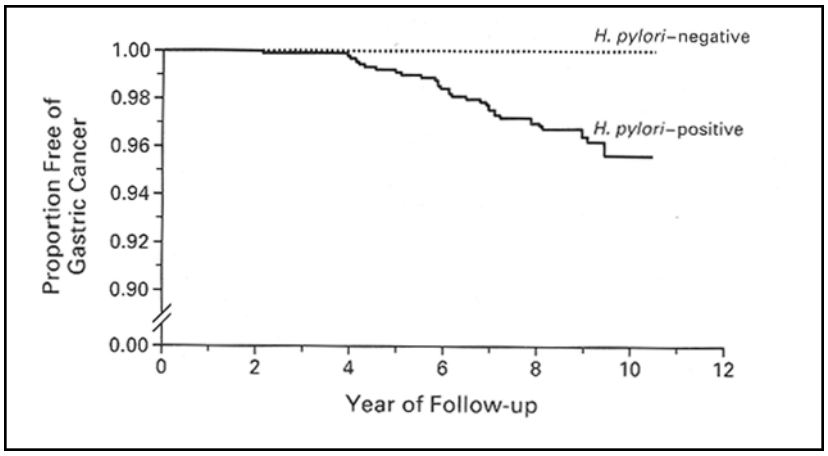

Figura 40. Ad un follow up di 7.8 anni nessun paziente* H. pylori *negativo sviluppa cancro.

Un nostro studio recente ha confermato questa ipotesi con la dimostrazione che un elevato numero di pazienti con carcinoma gastrico *Helicobacter* negativi alle biopsie della mucosa non affetta da tumore si presentava positiva per la ricerca degli anticorpi anti CagA. Questa risposta interpretata come ricordo immunologico della pregressa infezione era sovrapponibile a quella

di un gruppo di pazienti con ulcera duodenale con eradicazione negli 8 anni precedenti che risultavano positivi per CagA pur essendo negativi consecutivamente per 8 anni alla ricerca dell'*H. pylori* sulle biopsie dell'antro e del corpo (fig. 41). L'importanza dell'*H. pylori* è sicura nei tumori gastrici tipo Malt in cui il trattamento eradicante è in grado di fare regredire completamente la neoplasia almeno di basso grado.

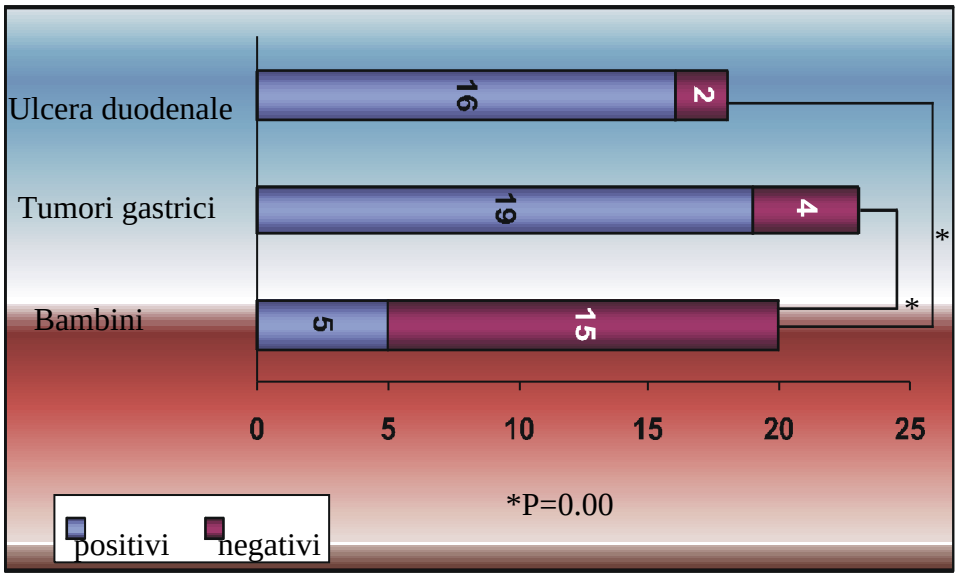

Figura 41. Confronto per anti CagA in soggetti* H. pylori *negativi. R. Suriani et al. Gastroenterology 2002; 122 (4) S1165.

Caratteristiche biochimiche e morfologiche

Helicobacter Pilori è un bacillo Gram negativo non fermentante di incerta classificazione non appartenente ad alcuna famiglia.

E' un batterio lungo circa 3 micromillimetri e largo 0.5 micromillimetri, si presenta incurvato (a forma di C) o spiraliforme (a forma di S), è tipica anche la morfologia ad "ali di gabbiano" ; è un bacillo mobile per mezzo di 2 o più flagelli bipolari (fig. 42 e fig 43).

L'*H. Pilori* è dotato di 6-7 flagelli e di pedicelli per l'adesione alle pareti dell'epitelio gastrico. Tale batterio sopravvive discretamente nell'intestino dei bambini tanto da poter essere ritrovato vivo nelle feci.

***Figura 42. Morfologia di* H. Pylori.**

Si replica assai lentamente. Infatti lo Stafilococco si replica in un tempo di 1 o 2 ore, l'Escherichia Coli in 20-30 minuti e l'H.P in 12-24 ore. Tra questi batteri, soltanto quelli di tipo I sono patogeni, mentre il tipo II è scarsamente patogeno. L'identikit della capacità patogena è dato da una "isola di patogenicità" costituita da 5 geni, di cui solo 3 identificati, uno dei quali codifica per la cosiddetta proteina associata alla citotossina (CAG-A).

Per quanto concerne le caratteristiche metaboliche sono non fermentanti (non metabolizzano i carboidrati in vitro), crescono in atmosfera umida e con bassa tensione di ossigeno (microaerofilia 5% O_2; 15% CO_2; 80% N_2); sono ossidasi e catalasi positivi, producono ureasi, proteasi acida, emolisina, lipasi e fosfolipasi.

Helicobacter Pilori produce proteine associate all'attività citotossica e

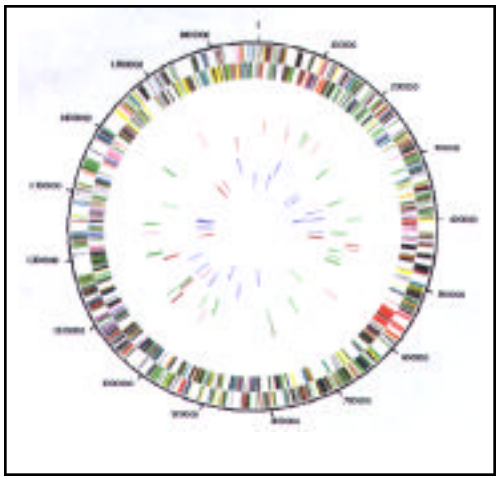

Figura 43. L'*Helicobacter pylori *genoma Database (HPDB). Tomb et al. Nature 388: 539-547 1997:

vacuolizzante, le più studiate sono quelle di peso molecolare di 120Kd (Cag-A) e di 87 Kd (Vag-A).

In particolare sembrano essere responsabili del danno della mucosa soprattutto a livello duodenale. I vacuoli originano nella regione perinucleare, aumentano di numero e dimensioni e portano a degenerazione la cellula dopo 24-48 ore.

La proteina vacuolizzante produce pori nella membrana plasmatica delle cellule con formazioni di essudati.

- Gli essudati rappresentano un materiale nutrizionale per il batterio.
- Sono la causa dei caratteristici vacuoli cellulari.

L'Hp sopravvive nell'ambiente acido grazie alle seguenti proprietà:

- Attività ureasica con produzione di NH_3
- Produzione di mucinasi con capacità proteolitiche del muco
- In contatto con l'epitelio, ma non a livello intracellulare
- Capacità di risiedere nelle zone (antro) a minore acidità

L'Hp si ancora all'epitelio nel modo seguente:

- I liposaccaridi dell'Hp(LPS) hanno una struttura antigenica simile a quella degli antigeni del gruppo sanguigno Lewis.
- Le proprietà di adesione di questi antigeni li hanno fatti denominare BabA (Blood group Antigen Binding Adhesin).
- L'adesione del batterio attraverso gli Antigeni BabA permette la secrezione intracellulare delle proteine CagA che sono citotossiche.
- La somiglianza degli antigeni batterici a quelli self permettono un fenomeno simile al "Cavallo di Troia."

H. Pilori produce inoltre il fattore chemiotattico per neutrofili e monociti, fattori attivatori del complemento e stimolanti la produzione di PAF, leucotrieni ed IL-6.

*L'*H. Pylori *e la risposta immunologica*

In esperimenti eseguiti su monociti di pazienti infetti o non infetti con Hp e usando un pannello di anticorpi conosciuti per i marker's di superficie cellulare sono state identificate le linee cellulari che si sviluppavano in conseguenza dell'infezione. Le cellule erano permeabilizzate e le citochine intracellulari erano marcate con diversi coloranti fluorescenti. Con la citometria di flusso si riusciva ad identificare le linee cellulari e ad associare a ciascuna linea il pannello di citochine prodotto. In questo modo si riusciva ad evidenziare che il modello fenotipico T era nell'infiammazione da Hp di tipo Th1 a predominante secrezione di γ interferon (fig. 44). L'attivazione dei Th1 presuppone la presentazione degli antigeni di classe II: In effetti è stato dimostrato che le cellule epiteliali gastriche possono trasformarsi come **APC** "antigen presenting cell" durante l'infezione da Hp (fig. 45). Ad una maggiore espressione degli antigeni di classe II corrisponde un legame maggiore dell'Hp all'epitelio gastrico (fig. 46).

La difesa dell'Hp dall'immunità adattativa avviene attraverso la secrezione della citotossina vacuolizzante VacA che inibisce in modo specifia l'espressione dagli antigeni di classe II (MCH II°).

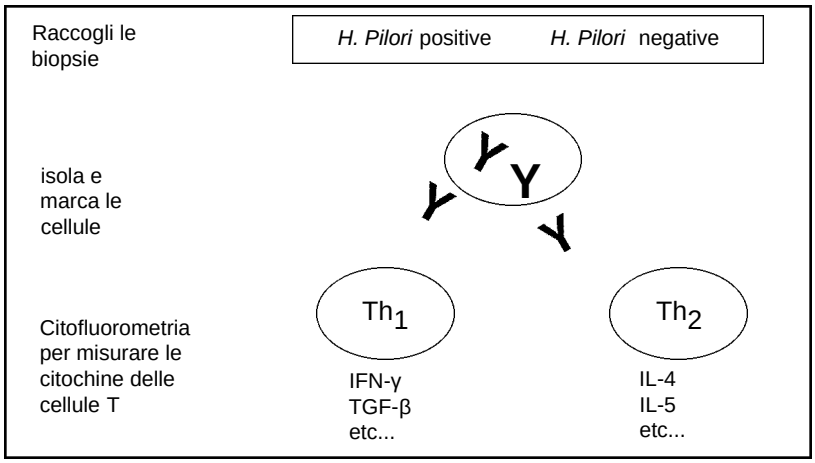

Figura 44. La risposta all'infezione da* H. pylori *è del tipo Th1 mediata.

Diagnosi di laboratorio di *H. Pylori*

Le metodiche a disposizione per la diagnostica dell'*Helicobater pylori* possono essere suddivise in due gruppi:

A. Metodiche invasive
B. Metodiche non invasive

A. Le metodiche invasive prevedono:

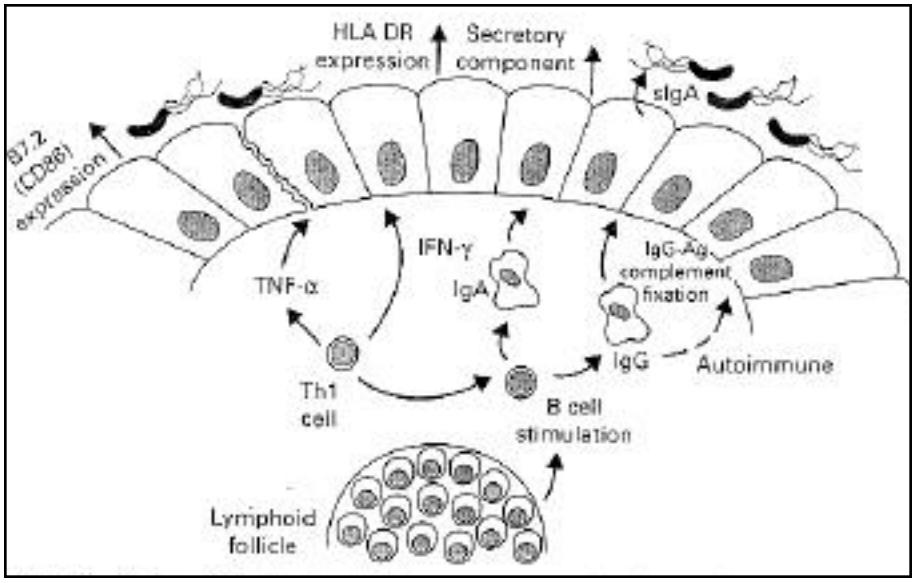

Figura 45. Le cellule epiteliali gastriche possono trasformarsi come APC "antigen presenting cell" G. Ye 1997.

· **Endoscopia digestiva superiore con prelievo** di più frammenti bioptici della mucosa dello stomaco, per minimizzare il rischio di false negatività poiché il batterio non è distribuito uniformemente sull'epitelio gastico. Quindi i prelievi vengono sottoposti a:

· **Esame istologico** con colorazione Giemsa e /o Warthin – Starry.

· **Test rapido dell'ureasi**, una soluzione contenente urea vira dal giallo al rosso per effetto del cambiamento di colore dell'indicatore a seguito dell'idrolisi dell'urea da parte di *H. Pylori*, in genere il viraggio avviene entro 20 minuti.

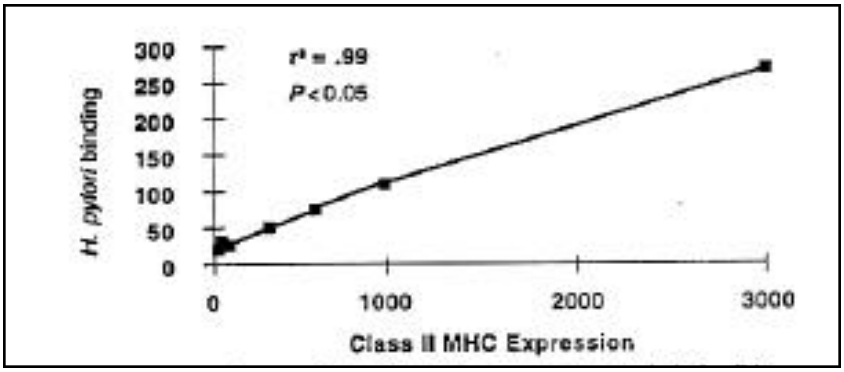

***Figura 46. Espressione degli antigeni di classe II e legame cellulare all'*H. pylori.**

- **Clo test (campylobacter-like organism test)**: consiste nel porre un frustolo di tessuto bioptico su un terreno contenente urea, con un indicatore di pH e un agente batteriostatico. L'ureasi prodotta dall'*H. Pylori* trasforma l'urea (neutra) in ammoniaca (alcalina), facendo virare l'indicatore di pH verso valori colorimetrici indicanti basicità. Il test è sensibile ma non specifico per i ceppi di tipo I maggiormente patogeni; inoltre la positività è indice di presenza del batterio, ma la negatività non dice nulla circa le aree limitrofe al prelievo bioptico.

- **Esame batterioscopico** diretto con colorazione di Gram che permette di osservare le caratteristiche morfologiche e tintoriali di *H. Pylori*.

- **Esame colturale del materiale bioptico**: la coltura di *H. Pylori* dal materiale bioptico è difficoltosa e richiede da 3 a 7 giorni, si utilizza un agar selettivo al sangue, i migliori risultati si sono ottenuti utilizzando agar brucella reso selettivo mediante l'aggiunta di antibiotici quali vancomicina e acido nalidixico che limitano lo sviluppo di flora orale contaminante e di un antimicotico, amfotericina b, che contrasta lo sviluppo di muffe. Le colonie sono lisce, convesse e trasparenti, e tendono a subire cambiamenti morfologici con l'invecchiamento se si osservano al microscopio hanno l'aspetto coccoide. Dopo la crescita si allestisce un antibiogramma utilizzando beta lattamici (amoxacillina) macrolidi (claritromicina, azitromicina), e metronidazolo. Gli svantaggi della coltura sono tempi lunghi e la possibilità di non trovare nel materiale bioptico *H. Pylori* in quanto si distribuisce a macchia nella mucosa gastrica. Questo metodo ha il 100% di specificità, ma ha una sensibilità molto bassa con costi molto elevati. Secondo alcuni Endoscopisti (Dr. A. Ponzetto et al.) è

necessario eseguire quattro biopsie a prescindere dal quadro endoscopico e precisamente due sull'antro pilorico e due sulla piccola curvatura: secondo tali autori tale procedura è da ricercare in due motivazioni essenziali:

- **Ricercare più *H. Pylori*** per riuscire ad identificare quelli di tipo I coinvolti nella genesi dell'ulcera gastrica e programmare una eventuale terapia eradicante.
- **Identificare una possibile metaplasia** della mucosa gastrica e valutare il rischio di adenocarcinoma.

B. I metodi non invasivi più comunemente utilizzati sono:

Urea breath test

Il test sfrutta una caratteristica specifica del batterio: l'elevata produzione di ureasi: in presenza di *Helicobacter* nello stomaco, l'ingestione di un substrato di urea marcata con carbonio 13 o 14 porta a idrolisi dell'urea e alla formazione di ammonio e anidride carbonica solubile. La CO_2 marcata, giunta con sangue ai polmoni, viene escreta nell'aria espirata e la sua misurazione nel campione d'aria indica la presenza o meno dell'infezione. Gli isotopi utilizzabili sono due: il carbonio 13 e il carbonio 14. Il secondo è meno costoso, può essere facilmente dosato e la quantità da assumere è molto bassa. Unica nota dolente è la sua radioattività con lunga emivita e pertanto questi motivi ne hanno fortemente limitato l'uso. Quasi tutti gli studi pubblicati si riferiscono al breath test con carbonio 13 in quanto sicuro con possibilità di usarlo anche su donne fertili.

	Urea Breath test	Istologia	Test all'ureasi
Sensibilità	**98**	**98**	**95**
Specificità	**97**	**94**	**100**
VPP	**98**	**97**	**100**
VPN	**97**	**97**	**97**

Tabella 1. Sensibilità specificità e valore predittivo dei metodi d'indagine per l'elicobatterio.

Attualmente è uno degli esami più accurati, basti confrontarlo con gli altri metodi d'indagine (tab. 1). Possiede infatti sensibilità e specificità superiori al 96%.

Le false negatività possono derivare dall'uso di alcuni farmaci tra cui gli inibitori della pompa protonica e gli anti-H2. Usando questi farmaci è necessario lasciare intercorrere un periodo di almeno 30 giorni prima di effettuare il test.

Le false positività possono essere dovuti a batteri orofaringei produttori di ureasi. Tuttavia questa ipotesi è abbastanza rara.

Il Breath test è ben indicato nello screening dei soggetti dispeptici prima di eseguire una endoscopia e successivamente serve per valutare la risposta al trattamento eradicante anti *Helicobacter pylori*.

L'indagine sierologica. Permette l'identificazione di anticorpi anti–Hp della classe IgG, viene effettuata mediante metodica immunoenzimatica. Si utilizza il siero che con le metodiche dei nostri laboratori reagisce con l'antigene *H. Pylori* inattivato. Il reagente è composto da una soluzione di fosfatasi alcalina coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti Ig G umane, come substrato si utilizza un substrato chemiluminescente. I risultati vengono espressi come U / ml e non sono comparabili ad altri ottenuti con metodiche diverse. Si considera positivo un risultato superiore o uguale a 1.1 u / ml. Un risultato è indeterminato se uguale o maggiore a 0.9 ed inferiore a 1.1 u / ml. Un risultato è negativo se inferiore a 0.9. I campioni con valori indeterminati vanno seguiti con dosaggi ripetuti nel tempo. Sono stati utilizzati anche i dosaggi di Ig A e Ig M per valutare l'andamento dell'infezione.

La sensibilità dichiarata del metodo è del 97% la specificità del 100%;

Il limite dei test sierologici è che sono adatti a rilevare il pregresso contatto con l'antigene, ma non sono in grado di dire nulla sull'attuale presenza dell'infezione.

CAG A, VAC A. E' noto che pazienti con ulcera duodenale presentano più spesso *H. Pylori* di tipo 1, che esprime gli antigeni Cag A e Vac A. Nel nostro laboratorio viene impiegato un test in immunoblotting, che impiega antigeni isolati da *H. Pylori* positivo per Vac A e Cag A, proteine ottenute utilizzando il lisato di una sospensione batterica, separate mediante elettroforesi su gel di poliacrilamide e poi trasferite elettroforeticamente su una membrana di nitrocellulosa (Western blot).

La membrana è successivamente incubata con una soluzione proteica per bloccare i siti di legame liberi, lavata e sezionata in strip che vengono conservati in una provetta chiusa col tappo. Gli strip sono incubati con campioni di siero o plasma umani da esaminare. Durante questa incubazione, gli anticorpi anti Hp se presenti nel siero in esame si legano con gli antigeni pre-

senti sugli strip. Dopo lavaggio sopra gli strip viene aggiunto un antisiero contenente antimmunoglobuline umane di classe Ig A o Ig G coniugate con perossidasi. Dopo lavaggio si aggiunge un substrato specifico per la perossidasi. Si evidenziano così bande di colore scuro sugli strip in corrispondenza dei complessi antigene – anticorpo. La posizione delle bande colorate corrisponde alla specificità degli anticorpi che hanno reagito (fig. 47).

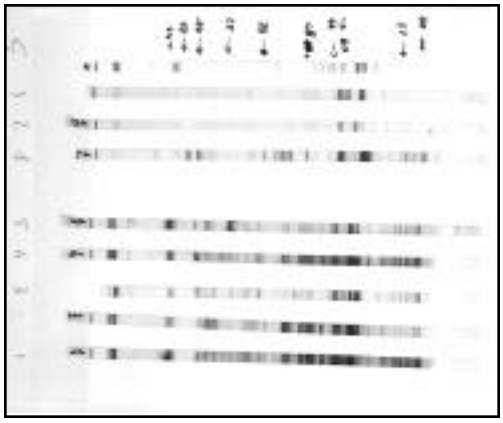

Figura 47. Immunoblotting per Cag Ae Vac A.

Un risultato negativo del test non esclude la presenza di un'infezione da *H. Pylori*.

Un risultato positivo del test può essere indice di colonizzazione non necessariamente di infezione, quindi può non essere presente un processo patologico attivo. È comunque dimostrato che la presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni Vac A e Cag A ha un elevato valore diagnostico e prognostico.

Test immunoenzimatico nelle feci

L'evidenza che *H. pylori* sia presente nelle feci è stata il presupposto per lo sviluppo di tests diagnostici non invasivi di tipo immunoenzimatici che utilizzano anticorpi mono o policlonali, basati sull'identificazione diretta degli antigeni del batterio nelle feci. Il test è basato sull'utilizzo di anticorpi di cattura monoclonali o policlonali adsorbiti su micropozzetti.

Questi tests possono essere utilizzati sia per la diagnosi di infezione che per il monitoraggio dell'efficacia della terapia, già a quattro settimane dalla fine del trattamento.

Il test presenta numerosi aspetti positivi: non invasivo, rapido, buona sensibilità e specificità, affidabile (buona ripetibilità), di facile impiego. Infatti non sono necessarie apparecchiature dedicate, se non quelle già disponibili nella maggior parte dei laboratori come: spettrofotometro, agitatore, materiali di consumo. Ha un minore costo rispetto all'Urea Breath Test ed all'endoscopia, non necessita della presenza del paziente con conseguente risparmio di tempo produttivo, è adatto a pazienti poco collaboranti, è indicato per asmatici, gastroresecati, acloridici, bambini ed anziani. Consente una prima valutazione da parte del Medico di Medicina Generale con l'invio, solo dei soggetti selezionati, allo Specialista.

E' opportuno ricordare comunque che antibiotici, inibitori della pompa protonica e preparazioni a base di bismuto inibiscono la crescita di *Helicobacter pylori*; per cui la raccolta del campione deve essere eseguita non prima di due settimane dal termine dell'assunzione di inibitori e/o preparazioni a base di bismuto e, nel caso di assunzione di antibiotici, dopo quattro settimane dalla fine del trattamento.

E' da sottolineare che la ricerca degli antigeni fecali non consente alcun approfondimento sull'eterogeneità dei ceppi e quindi sulla diversa patogenicità degli stessi in quanto gli antigeni bersaglio dei tests in uso sono comuni a tutti gli *Helicobacter pylori.*

Sono presenti sul mercato alcuni kit, per la ricerca di tale antigene:

Premier Platinum HpSA (Meridian)

Il test è basato sull'utilizzo di anticorpi di cattura policlonali adsorbiti su micropozzetti.

Il campione fecale può essere conservato a 2-8 °C fino a tre giorni o a -20 °C fino al momento dell'esecuzione del test. I campioni possono esser congelati e scongelati due volte. Sono sconsigliate feci acquose o diarroiche. Una piccola quantità di campione fecale viene diluita con un diluente pronto all'uso.

Il campione fecale diluito ed un anticorpo policlonale coniugato con perossidasi vengono quindi aggiunti al micropozzetto e vengono incubati per un'ora a temperatura ambiente, quindi i pozzetti vengono lavati per rimuovere il materiale non legato.

Viene successivamente aggiunto il substrato ed i micropozzetti vengono incubati per 10 minuti a temperatura ambiente. In presenza di antigene di *Helicobacter pylori* legato si ha sviluppo di colore. Dopo aggiunta della soluzione di arresto, i risultati vengono letti allo spettrofotometro (450 nm o 450/630 nm) o visivamente.

Premier Platinum HpSAè in di grado di rilevare, come sensibilità, 184 ng di antigeni di *Helicobacter pylori* / ml di feci.

Per la lettura spettrofotometrica, i valori di cut-off utilizzati sono:
DO 450 nm minore di 0,14: risultato negativo
DO 450 nm compresa tra 0,14 e 0,159: risultato dubbio
DO 450 nm maggiore o uguale a 0,16: risultato positivo
DO 450 / 630 nm minore di 0,1: risultato negativo
DO 450 / 630 nm compresa tra 0,1 e 0,12: risultato dubbio
DO 450 / 630 nm maggiore o uguale a 0,12: risultato positivo
Se il risultato è dubbio, si ripete il test sullo stesso campione.
In caso di riconferma dello stesso, si ritesta su un nuovo campione.

	Sens (%)	Spec (%)	Reference Standard
Nella diagnosi primaria[1]	96,8	89.7	EB
Nel controllo post terapia[2]	93,8	96,9	EB

EB: Endoscopia; [1]Trevisani L. Dig. Dig. Sci. 1999; [2]Vaira D. A.J.G. 2000

Tabella 2. Accuratezza diagnostica di Premier Platinum HpSA in pazienti adulti.

	Sens (%)	Spec (%)	Reference Standard
Nella diagnosi primaria	93,8	96.7	PCR / UBT
Accuratezza diagnostica[1]	93,8	96,9	EB
Accuratezza diagnostica[2]	100	93	E. EB
Nel controllo Post Terapia (4 settimane dalla terapia)			
Accuratezza diagnostica1	100	93,5	PCR / UBT

EB: Endoscopia; UBT: Urea Breath Test; PCR: Polimerase Chain Reaction
[1]Makristathis A. J. Clin. Microbiol. 2000; [2]Oderda G. B.M.J. 2000

Tabella 3. Accuratezza diagnostica di Premier Platinum HpSA in pazienti pediatrici

FemtoLab *H. pylori* Cnx (DAKO)

E' un test qualitativo, immunoenzimatico che utilizza anticorpi monoclonali ed una tecnica di amplificazione del segnale mediante l'impiego di destrano che aumenta i siti di interazione tra i complessi antigene anticorpo eventualmente formatisi nei pozzetti con il substrato enzimatico. Il campione fecale può essere conservato a 2-8 °C fino a due giorni o a – 20 °C fino al momento dell'esecuzione del test. Dovrebbero essere evitati ripetuti congelamenti e scongelamenti. Una piccola quantità di campione fecale viene diluita con un diluente pronto all'uso. Il campione fecale diluito viene centrifugato per 5 minuti a 5000 rpm. Il sovranatante e l'anticorpo monoclonale, coniugato con perossidasi, vengono quindi aggiunti al micropozzetto ed incubati per un'ora a temperatura ambiente su agitatore orizzontale, quindi i pozzetti vengono lavati per rimuovere il materiale non legato. Viene poi aggiunto il substrato ed i micropozzetti rimangono in incubazione, preferibilmente al buio, per 10 minuti a temperatura ambiente. In presenza di antigene di *Helicobacter pylori* legato si ha sviluppo di colore.

Dopo aggiunta della soluzione di arresto, i risultati vengono letti allo spettrofotometro (450 620-650 nm). Per la lettura spettrofotometrica, i valori di cut-off utilizzati sono:

- DO 450 / 620-650 nm minore di 0,15: risultato negativo
- DO 450 / 620-650 nm maggiore o uguale a 0,15: risultato positivo

FemtoLab *H. pylori* Cnx è in di grado di rilevare, come sensibilità, 5 fentomol di antigene di *Helicobacter pylori* / grammo di feci.

Sens (%)	Spec (%)	G.	Reference Standard
Nella diagnosi primaria in pazienti adulti[1]	88,5	96,3	**I/RUT/S**
Nella diagnosi primaria in pazienti pediatrici[2]	98	96,7	PCR / UBT
Nel controllo post terapia in pazienti pediatrici[2]	100	96,9	PCR / UBT

PCR: Polimerase Chain Reaction; UBT: Urea Breath Test; RUT: Test Rapido dell'Ureasi; S: Sierologia; I: Istologia

[1] *Agha-Amiri K. Z.Gastroenterol.2001;* [2] *Makristathis A. J. Clin. Microbiol. 2000*

Tabella 4. Accuratezza diagnostica di FemtoLab* H. Pylori *Cnx..

H.p. Ag (Medic)

E' un test in immunoenzimatica a cattura che utilizza anticorpi monoclonali anti *Helicobacter pylori* adesi sulla superficie interna dei pozzetti della micropiastra. I campioni fecali possono essere conservati a – 20°C se non vengono analizzati nella giornata. Si sconsiglia di scongelare e ricongelare i campioni per più di tre volte. Una piccola quantità di campione fecale viene diluita con un diluente pronto all'uso. Il campione fecale diluito viene centrifugato per 15 minuti a 3500rpm o per 5 minuti a 7000rpm al fine di ottenere una migliore prestazione del test. Il sovranatante e l'anticorpo coniugato con perossidasi vengono quindi aggiunti al micropozzetto ed incubati al buio, per un'ora a temperatura ambiente, quindi i pozzetti vengono lavati per rimuovere il materiale non legato. Viene poi aggiunto il substrato ed i micropozzetti rimangono in incubazione per 10 minuti a temperatura ambiente. In presenza di antigene di *Helicobacter pylori* legato si ha sviluppo di colore.

H.p. Ag è in grado di rilevare concentrazioni maggiori o uguali a 200 ng di antigeni di *Helicobacter pylori* / ml di feci.

Dopo aggiunta della soluzione di arresto, i risultati vengono letti allo spettrofotometro (450 nm o 450 / 630 nm) o visivamente.

Per la lettura spettrofotometrica, i valori di cut-off utilizzati sono:

$DO_{450\ nm}$ minore di 0,25: risultato negativo
$DO_{450\ nm}$ compresa tra 0,25 e 0,35: risultato dubbio
$DO_{450\ nm}$ compresa tra 0,35 e 0,7: risultato positivo debole
$DO_{450\ nm}$ compresa tra 0,7 e 1,6: risultato positivo forte
$DO_{450\ nm}$ maggiore di 1,6: risultato positivo molto forte
$DO_{450/630\ nm}$ minore di 0,15: risultato negativo
$DO_{450/630\ nm}$ compresa tra 0,15 e 0,25: risultato dubbio
$DO_{450/630\ nm}$ compresa tra 0,25 e 0,6: risultato positivo debole
$DO_{450/630\ nm}$ compresa tra 0,6 e 1,5: risultato positivo forte
$DO_{450/630\ nm}$ maggiore di 1,5: risultato positivo molto forte

	MERIDIAN	MEDIC	DAKO
Principio del test	EIAqualitativo	EIAsemiquantitativo	EIAqualitativo
Conservazione campioni a 2-8 °C	Fino a 3 gg	NO	Fino a 2 gg
Possibilità di congelamento e scongelamento	Si, fino a 2 volte	Si, fino a 3 volte	NO
Tempo (minuti)	60+10	60+10	60+10
Centrifugazione	No	Si / No	Si
Agitazione	No	No	Si
Anticorpo di cattura	Policlonale	Monoclonale	Monoclonale
Anticorpo coniugato	Policlonale	Miscela Monoclonale	Monoclonale con struttura di Destrano
Incubazione	T. Ambiente	T. Ambiente al buio	T. Ambiente
Lavaggi	5	6	5
Lettura	Visiva / spettrofotometrica	spettrofotometrica	spettrofotometrica
Sensibilità	184 ng / ml	200 ng / ml	5 fentomol / ml

Tabella 5. Caratteristiche dei test dichiarate dai Produttori / Distributori.

Helicobacter Pylori e la clinica

Storia naturale dell'infezione: lo sviluppo dell'infezione da *H. pylori* che decorre in più decenni è in funzione di più variabili in rapporto alle interazioni complesse e ancora mal conosciute tra il batterio, le sue potenzialità patogene e l'ospite. L'infezione una volta acquisita ha un decorso per lo più cronico con una possibilità di eradicazione spontanea molto infrequente, probabilmente dell'1%. La gastrite cronica indotta dall'*H. pylori* è abitualmente asintomatica e senza conseguenze lesionali importanti, per cui sul piano clinico è difficile attribuire alla eradicazione un miglioramento della dispepsia.

H. pylori *e Ulcera duodenale - Ulcera gastrica*: l'infezione da *H. pylori* è responsabile sino al 90% dei casi delle ulcere gastriche e duodenali. L'eradicazione permette la definitiva guarigione dalle recidive ulcerose, sopprime le recidive emorragiche e quindi permette la sospensione dai trattamenti antiacidi e anti secretivi (Tab. 6). L'eradicazione non provoca l'insorgere del reflusso gastroesofageo e deve essere effettuata in tutti i pazienti con un trattamento prolungato con inibitori di pompa. Più incerti sono i dati del successo del trattamento nei casi di perforazioni duodenali acute. Il trattamento antibiotico di elezione e in caso di insuccesso dopo un primo trattamento è riportato nella Tabella 7. Di rilievo il fatto che nella Maastricht Consensus Report 2 –2000 sia sottolineata la necessità all'esecuzione sempre del controllo del-

Indicazioni	**Livello di appropriatezza scientifica del trattamento§**
Ulcera duodenale / gastrica (attiva / inattiva, anche con complicanze)	1
MALToma	2
Gastrite Atrofica	2
Dopo gastrectomia subtotale per cancro gastrico	3
Pazienti con familiari di 1° grado affetti da cancro gastrico	3
Pazienti che desiderano essere eradicati dopo consulenza del loro medico	4

(§) Gradi da 1 a 4; da grado 1: studi con concreta evidenza scientifica a grado 4: solo esperienza clinica.

Tabella 6. Chi trattare con terapia antibiotica

TRATTAMENTO INIZIALE

FARMACO	Dosaggio per compressa	Mattina	Sera
Omeprazolo oppure Lansoprazolo oppure Pantoprazolooppure Rabeprazolo	20 mg 30 mg 40 mg 20 mg	1 compressa	1 compressa
Claritromicina + Amoxicillina	500 mg 1000 mg	1 compressa 1 compressa	1 compressa 1 compressa
PER SETTE GIORNI			

↓

dopo tre mesi dalla terapia controllo eradicazione con:
ricerca *H.Pylori* nelle feci

se positivo

↓

SECONDO TRATTAMENTO

FARMACO	dose per cpr	mattino	pranzo	pomeriggio	sera
Omeprazolo opp. Lansoprazolo opp. Pantoprazolo opp. Rabeprazolo	20 mg 30 mg 40 mg 20 mg	1 cp			1 cp
Bismuto sub. (Denol 1 cp)	120 mg	1 cp	1 cp	1 cp	1 cp
Metronidazolo (Flagyl)	250 mg	2 cp		2 cp	2 cp
Tetraciclina (Aureomicina)	250 mg	2cp	2 cp	2 cp	2 cp

PER SETTE GIORNI

In caso di eradicazione vengono in genere considerati altri schemi terapeutici ad esempio con rifabutina con visita specialistica gastroenterologica.

Tabella 7. Trattamento consigliato per l'eradicazione dell'*H.Pylori. *(da "The Maastricht Consensus Report 2-2000, Malfertheiner et al." modificato).

l'eradicazione con metodi non invasi (test fecale?) dopo ciascun ciclo di terapia antibiotica.

Dispepsia funzionale: rimane come per il passato un punto controverso (Tab. 8). Secondo la Maastricht Consensus Report 2 –2000 la dispepsia nei pazienti con presenza di infezioni da *H. pylori* dovrebbe sempre essere trattata con l'eradicazione. Questa recente indicazione è in accordo con i risultati degli studi Irlandesi e più recentemente con lo studio Elan eseguito in Europa da Malfertheiner che avrebbe riscontrato un risultato migliore del 10% nei pazienti eradicati rispetto ai pazienti trattati con Placebo **(**fig. 48**).** Anche i pazienti dispeptici trattati con PPI possono avere una percentuale di successo del trattamento del 10% superiore al Placebo. E' tuttavia riconosciuto come i pazienti *H. pylori* positivi non eradicati e trattati per anni con PPI rischino l'atrofia gastrica. Il risultato del bilancio costi e benefici quindi,

Indicazioni al trattamento	Gradi di appropriatezza scientifica (§)
Dispepsia Funzionale	
❖ L'eradicazione dell'Hp è una opzione razionale	**2**
❖ Comporta un miglioramento sintomatico a lungo termine in un sottogruppo di pazienti	**2**
Reflusso Gastroesofageo	
L'eradicazione dell'Hp:	
❖ non è associata in molti casi a reflusso gastroesofageo	**3**
❖ non comporta un aggravamento del reflusso	**3**
❖ è raccomandata, tuttavia, nei pazienti che richiedono per lungo tempo un trattamento antiacido con Inibitori di Pompa	**3**
FANS	
L'eradicazione dell'Hp:	
❖ riduce l'incidenza di ulcere, quando queste si verifichino precedentemente all'uso di FANS	**2**
❖ da sola non previene la recidiva emorragica nei pazienti in trattamento con FANS ad alto rischio di complicanze emorragiche	**2**
❖ non aumenta la guarigione delle ulcere gastriche o duodenali nei pazienti che ricevono la terapia antisecretoria e che continuano ad assumere FANS	**1**

(§) Gradi da 1 a 4; grado 1: studi con concreta evidenza scientifica a grado 4: solo esperienza clinica.

Tabella 8. Chi trattare.

- ❖ Nei pazienti adulti di età inferiore ai 45 anni, con dispepsia persistente, devrebbe essere adottato un approccio trategico a tipo " test e tratta" purchè siano esclusi i pazienti con sintomi predominanti da reflusso, i pazienti con sintomi di allarme e i pazienti con una storia famigliare di cancro gastrico.
- ❖ La diagnosi dell'infezione da *Hpylori* dovrebbe essere eseguita con l'UBT oppure con la ricerca degli antigeni dell'Hp sulle feci.
- ❖Deve sempre essere impiegata la verifica del successo dell'eradicazione o con l'UBT o con l'endoscopia. Quando questi due test non siano disponibili si può eseguire il test sulle feci.
- ❖ Nei pazienti con ulcera duodenale non complicata, dopo un ciclo di terapia eradicante, non è necessaria la continuazione con la terapia terapia antiacida.
- ❖ Se il paziente fallisce l'eradicazione dopo un ciclo di quadruplice terapia, deve essere trattato in centri specialistici di riferimento per i problemi dell'Hp.
- ❖ La popolazione asintomatica non dovrebbe essere sottoposta a protocolli di screening per l'infezione da Hp.

Tabella 9. Metodologia del trattamento. The Maastricht Consensus Report 2-2000, Malfertheiner et al."modificato

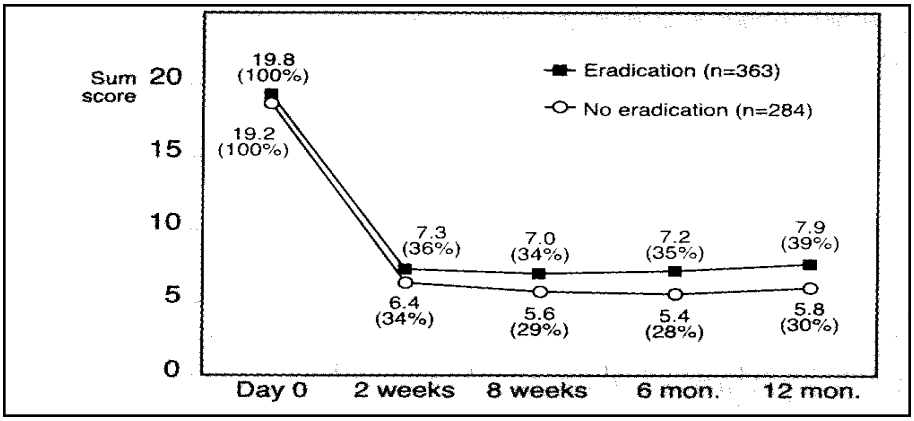

Figura 48. Somma dei punteggi della dispepsia (ITT) secondo lo stato di era - dicazione. Malfertheuner ELAN STUDY AGA 2000.

tenendo conto del rischio d'atrofia, deporrebbe per l'eradicazione dell'*H. pylori* in tutti i pazienti dispeptici **(**Tab. 9). L'insieme di queste raccomandazioni teoriche sono state tuttavia sottoposte ad un attento dibattito tra medici specialisti del settore e il rappresentante dei medici di famiglia inglesi. Durante la discussione su queste proposte avvenuta alla Tavola Rotonda al XIIIth International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori* a Roma, sono emersi i problemi legati alle difficoltà che s'incontrerebbero all'introduzione delle linee guida proposte nella gestione pratica del paziente ambulatoriale.

H. pylori *in pazienti in trattamento con ASA e/o FANS*: l'*H. Pylori* e i FANS sono fattori di rischio indipendenti per la malattia peptica. In altre parole se il paziente è affetto da ulcera duodenale *H. Pylori* positiva e in più assume FANS deve essere eradicato dall'infezione batterica, in caso contrario l'eradicazione non previene dal rischio di sanguinamento da ulcera peptica nei pazienti a rischio elevato (ad esempio nei pazienti anziani).

Linfoma a tipo MALT: l'infezione da *H. Pylori* è la principale causa dello sviluppo dell'infiltrato linfoide acquisito della mucosa gastrica. In effetti, in questi rari casi di proliferazione tumorale il trattamento dell'*H. Pylori* produce una regressione nel 80% dei casi.

Adenocarcinoma gastrico*:* l'*H. pylori* è stato classificato dall'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come carcinogeno di classe 1 dal 1994. Sono in corso dei trattamenti terapeutici sperimentali su larga scala per dimostrare il beneficio del trattamento antibiotico nella prevenzione del cancro gastrico. In alternativa le popolazioni a rischio potrebbero essere sottoposte al trattamento con la vaccinazione contro l'*H. pylori* che probabilmente diventerà effettiva nel 2010- 2015.

Malattia coronarica: alcuni studi epidemiologici avrebbero dimostrato un'associazione tra coronaropatie e infezioni da *H. pylori*. Ancora più affascinante appare l'ipotesi che la malattia aterosclerotica sia in realtà una malattia infettiva. Tuttavia alcuni autori avrebbero espresso dubbi sulla metodologia impiegata in questi studi.

Miscellanea: sono state riscontrate associazioni tra alcune affezioni cutanee, malattie di fegato comprese quelle delle vie biliari e infezioni croniche intestinali con varietà batteriche simili a quella dell'*H. pylori.* Questi studi sono tuttora in corso e attendono conferme cliniche.

Bibliografia

1) Agha-Amiri K., Peitz.D., Kahl S., et al.: A novel immunoassay based on monoclonal antibodies for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in human stool. Z.Gastroenterol.2001; 39: 555-559.

2) Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ 1998; 316:1507-1510.

3) Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal infiammation. J. Infect. Dis.1990; 161: 626-633.

4) Braden B., Caspary W.F.: Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test ?. Ann. Med. 2001 Mar; 33(2):91-7.

5) Braden B., Teuber G., Dietrich C.F. et al.: Comparison of new faecal antigen test with 13C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. BMJ 2000; 320: 148.

6) Braden B., Posselt H.G. et al.: (2000). New Immunoassay in Stool Provides an Accurate Non invasive Diagnostic Method for *Helicobacter pylori* Screening in Children. Pediatrics 2000; 106: 115-117.

7) Coombs G.W., Foster N.M., Pearman J.W. et al.: Detection of *Helicobacter pylori* antigen in faeces by enzyme immunoassay. Pathology 2001 Nov; 33(4):496-7.

8) Covacci et al.: Molecolar characterization of the 128 kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc. Natl Acad. Sci. 1993; 90: 5791-5795.

9) Cover T.L.: The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. Mol. Microbiol. 1996; 20: 241-246.

10) Emura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al.: *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 784-789.

11) European *Helicobacter pylori* Study group: Current concepts in the

management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41:8-13.

12) European *Helicobacter pylori* Study group: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report 21-22 Sept. 2000.

13) Fontana C. et al.: Diagnosi rapida di infezione da *Helicobacter pylori.* Bollettino di microbiologia e indagini di laboratorio news 2001; 7(2): 5-19

14) Graham D.Y.: *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. Gastroenterology 1997 Dec; 113(6):1983-91.

15) Ishihara S., Kaji T., Kawamura A. et al.: Diagnostic accuracy of a new non -invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 611-14.

16) Lehmann F., Drewe J., Terracciano L. et al.: Comparision of stool immunoassay with standard methods for detecting *Helicobacter pylori* infection. BMJ 1999; 319: 1409.

17) Logan R.P.H., Walker M.M.: Epidemiology and diagnosis of *Helico - bacter pylori* infection. BMJ 2001; 323: 920-922.

18) Luzzi I.: Aspetti epidemiologici. Bollettino di microbiologia e indagini di laboratorio news 2000; 2: 7-10.

19) Mainardi E., Montanelli A.: *Helicobacter pylori* e controllo di gestione. Microbiologia medica 2001; 16(3): 340-343.

20) Makristathis A., Pasching E., Schùtze K. et al.: Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and Antigen Enzyme Immunoassay. J Clin Microbiol 1998; 36: 2772-74.

21) Makristathis A., Barousch, Pasching E., et al.: Two enzyme immunoassay and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3710-3714.

22) Masoero G., Lombardo L., Della Monica P., et al.: Discrepancy between *Helicobacter pylori* stool antigen assay and urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. Gut 1999; 45: A131(abstract).

23) Monbelli B., Drago L., Fassina M.C.: Diagnosi endoscopica colturale, istologica e sierologica dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Bollettino di Microbiologia e Indagini di Laboratorio news 1998; 2 (4): 5-10.

24) Oderda G., Rapa A., Ronchi B., et al.: Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen immunoassay in children: multicentre italian study. B.M.J. 2000; 320:347-348.

25) Pakodi F., Omar M.E., Abdel-Salam et al.: *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease. J. Physiol. 2000; 94: 139-152.

26) Plebani M., Basso D.: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by HpSA test. Lancet 1999; ii: 1209.

27) Plebani M.: L'*Helicobacter pylori* ed il laboratorio clinico. Collana Scientifica Radim 1998.

28) Thomas J.E. et al.: Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992; 340: 1194-5.

29) Trevisani L., Sartori S., Galvani F., et al.: Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in faeces; a prospective pilot study. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1831-33.

30) Trevisani L., Sartori S., Ruina M., et al.: *Helicobacter pylori* stool antigen test Clinical evaluation and cost analysis of a new enzyme immunoassay. Dig. Dig. Sci. 1999; 44(11): 2303-2306.

31) Vaira D., Malfertheiner P., Mégraud F. et al.: Non invasive antigen based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication. A European multicentre study. American Journal of Gastroenterology 2000; 95: 925-29.

32) Vaira D., Vakil N.: Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. Gut 48: 287-289.

33) Vaira D.: Testo altlante a colori di diagnostica di laboratorio dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Atlanti Piccin 1997.

34) Xiang et al.: Analysis of expression of CagAand VacAvirulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* revals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. Infect. Immun. 1995; 63: 94-98.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

Introduzione . . . . . .» 5

Storia dell'*Helicobacter Pylori* . . . . . .» 7

Epidemiologia . . . . . .» 12

Eziopatogenesi del danno istologico

Introduzione . . . . . .» 14

La gastrite antrale e l'ulcera duodenale . . . . . .» 15

La gastrite del corpo e il reflusso gastroesofageo nell'infezione

da *H. Pylori* . . . . . .» 20

La regressione della gastrite dopo l'eradicazione dell'*H. Pylori* . . . .» 22

L'*H. Pylori* e il cancro gastrico . . . . . .» 29

Caratteristiche biochimiche e morfologiche . . . . . .» 38

L'*H. Pylori* e la risposta immunologica . . . . . .» 40

Diagnosi di laboratorio di *H. Pylori* . . . . . .» 41

Urea breath test . . . . . .» 43

L'indagine sierologica . . . . . .» 44

CAG A VAC A . . . . . .» 44

Test immunoenzimatico nelle feci . . . . . .» 45

Premier Platinum HpSA(Meridian) . . . . . .» 46

FemtoLab *H. pylori* Cnx (DAKO) . . . . . .» 48

H.p. Ag (Medic) . . . . . .» 49

Helicobacter Pylori e la clinica . . . . . .» 51

Storia naturale dell'infezione: . . . . . .» 51

H. Pylori e Ulcera duodenale - Ulcera gastrica . . . . . .» 51

Dispepsia funzionale: . . . . . .» 53

H. pylori in pazienti in trattamento con ASA e/o FANS .» 55

Adenocarcinoma gastrico . . . . . .» 55

Bibliografia . . . . . .» 56

Indice . . . . . .» 59

Caleidoscopio
Italiano

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio.* Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.* Novembre '86.**
23. **Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.**
25. **Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.**
30. **Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.**

31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. **Piantino P., Pecchio F.:** ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. **Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.:** ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. **Sommariva D., Branchi A.:** ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. **Butturini U., Butturini A.:** ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. **Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.:** ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. **Palleschi G.:** ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. **Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.:** ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. **Fanetti G.:** ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. **Contu L., Arras M..:** ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. **Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.:** ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. **Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.:** ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. **Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. **Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito*****. Marzo '90.**
50. **Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio*****. Aprile '90.**
51. **Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri*****. Maggio '90.**
52. **Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo*****. Giugno '90.**
53. **Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. **Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. **Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. **Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. **Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. **Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. **Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica*****. Giugno '91.**
63. **Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni*****. Luglio '91.**
64. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***Infezione-malattia da HIV in Africa*****. Agosto '91.**
65. **Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. **Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia*****. Ottobre '91.**
67. **Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**

68. **Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.**
69. **Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.**
70. **Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.**
71. **Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.**
72. **Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.**
73. **Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.**
74. **Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.**
75. **Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.**
76. **Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.**
77. **Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.**
78. **Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.**
79. **Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.**
80. **Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.**
81. **Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.**
82. **Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.* Ottobre '93.**
83. **Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.**
84. **Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.**
85. **Hernandez L.R., Osorio A.V.:*Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.**
86. **Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.**
88. **Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.**
89. **Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.**
90. **Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.**
91. **Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.**
92. **Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.**
93. **Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.**
94. **Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.**
95. **Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.**
96. **Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.**
97. **Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.**
98. **La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.**
99. **Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.**
100. **Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.* Marzo '96.**
101. **Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.**
102. **Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.**

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.* Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale.* Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti.* Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina.* Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina.* Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.* Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili.* Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1I)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.* Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche.* Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili.* Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.* Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.* Novembre '99.

138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica.* Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.* Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.
143. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*. Maggio 2000.
144. Croce E., Olmi S.: *Videolaparoscopia.* Giugno 2000.
145. Martelli M., Ferraguti M.: *AllergoGest.* Settembre 2000.
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: *TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.* Gennaio 2001.
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: *L'umanizzazione dei servizi sanitari.* Febbraio 2001.
148. Giovanella L.: *I tumori della tiroide*. Marzo 2001.
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: *L'ipertensione arteriosa*. Aprile 2001.
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: *Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*. Settembre 2001.
151. Dominici R.: *Riflessioni su Scienza ed Etica.* Ottobre 2001.
152. Lenziardi M., Fiorini I.: *Linee guida per le malattie della tiroide*. Novembre 2001.
153. Fazii P.: *Dermatofiti e dermatofitosi*. Gennaio 2002.
154. Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: *Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*. Febbraio 2002.
155. Trombetta C.: *Il Varicocele.* Marzo 2002.
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: *Ambiente e polmone*. Aprile 2002.
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I *Markers tumorali.* Maggio 2002.
158. Loviselli A., Mariotti S.: *La Sindrome da bassa T3*. Giugno 2002.
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I. eta al.: *Helicobacter Pylori*. Ottobre 2002.

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 20, numero 159

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergio.rassu@medicalsystems.it
sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
GI.OTTO S.r.l. - Arti Grafiche
C. Perrone, 25r - Genova
Tel. 010 6018705 - Fax 010 6012798

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Ottobre 2002
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLASTAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano