

Istopatologia

V. Villanacci

Il Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia

“VENIAMO DA MOLTO LONTANO E..... ANDREMO MOLTO LONTANO”

Questa frase presa a prestito, con il dovuto rispetto, dalla nostra storia politica più recente (Palmiro Togliatti, Congresso del partito comunista italiano, Salerno 1946) è estremamente significativa per sintetizzare il passato, il presente e il futuro del ruolo patologico dell'*Helicobacter pylori* (Hp). Già nel 1893, infatti, Bizzozzero aveva identificato nello stomaco di mammiferi organismi spiraliformi e nel 1939 Doenges riportava la presenza di spirochete nello stomaco umano nel 43% di 224 casi autoptici; da allora è stato un susseguirsi di ricerche, fino a giungere ai lavori di Warren e Marshall del 1983, che per primi coltivarono il batterio e ne dimostrarono personalmente la stretta correlazione con la gastrite attiva; da queste esperienze si è giunti ai nostri giorni, in cui l'azione patogena dell'Hp è stata chiaramente dimostrata nella genesi della gastrite, dell'ulcera gastrica e duodenale, ma soprattutto è parso sempre più evidente un coinvolgimento del batterio nell'insorgenza di forme tumorali gastriche, quali il linfoma e il carcinoma.

L'istopatologia ha il compito di fornire un valido mezzo per l'identificazione dell'Hp nelle sezioni tissutali in virtù della sua caratteristica morfologia, posizione, diffusa distribuzione e alta densità di popolazione. Il microrganismo appare curvo o a forma di S, generalmente numeroso, strettamente connesso alla superficie delle cellule epiteliali o nel muco sovrastante. Esso colonizza la superficie e le regioni foveolari della mucosa gastrica antrale, corpale e cardiaca, ma tende ad essere più numeroso nell'antrum. Non colonizza l'epitelio gastrico sede di metaplasia intestinale, ma può colonizzare l'epitelio gastrico presente nell'esofago (Esofago di Barrett) o il duodeno (Metaplasia gastrica). Mucosa gastrica ete-

rotopica nel diverticolo di Meckel e nel retto è stata descritta colonizzata dall'Hp.

L'Hp, nelle sezioni istologiche *routinarie*, è facilmente individuabile, se numeroso, con la normale Ematossilina ed Eosina ma, in genere, se il microrganismo è raro o assente, una ulteriore colorazione dovrebbe essere usata per mantenere un alto grado di accuratezza; tra queste, utilizzabili a discrezione del patologo, giova ricordare la colorazione di Warthin-Starry all'argento, usata originariamente da Warren e Marshall, sebbene sia molto indaginosa e, soprattutto, in mani inesperte capace di causare precipitati che possono mimare il batterio; più facile e rapida è la colorazione di Giemsa e la colorazione di Gram (l'Hp è Gram-negativo).

Recentemente l'*optimum* sembra essere stato raggiunto dalla tripla colorazione proposta dal Prof. Genta che, oltre ad identificare più facilmente l'Hp, consente anche di visualizzare meglio lo stato della mucosa gastrica, soprattutto in rapporto alla presenza di metaplasia intestinale.

Nessuna delle colorazioni istochimiche sopra descritte è specifica per l'Hp, ma tuttavia esse permettono di identificare la peculiare morfologia dell'Hp che, strettamente parlando, dovrebbe essere descritto come "organismi del tipo *Helicobacter*"; tale precisazione è doverosa, in quanto nello stomaco possono localizzarsi altri batteri spiraliformi, di cui il più importante è quello descritto nel 1987 da Dent, noto come *Gastrospirillum hominis*, successivamente riclassificato come *Helicobacter heilmannii*, in onore del patologo tedesco Konrad Heilmann.

Colorazioni immunoistochimiche basate sull'impiego di anticorpi policlonali e monoclonali sono largamente utilizzate, così come metodiche basate sull'ibridizzazione *in situ* e sulla *polymerase chain reaction* (PCR), tese ad identificare il DNA del batterio;

queste tecniche hanno una maggiore sensibilità e specificità, soprattutto quando il numero dei batteri è molto basso o quando la presenza di altri batteri rende l'identificazione dell'Hp molto difficile; tuttavia sono molto costose e non possono essere utilizzate *routinariamente*. A completamento del settore istologico, è da ricordare anche l'identificazione citologica dell'Hp, in genere su materiale ottenuto da spazzolamento della mucosa gastrica. Deve essere tuttavia estremamente chiaro che nessuno di questi metodi permette di avere una visione delle condizioni della mucosa gastrica (tipo ed intensità della gastrite, presenza e tipo di metaplasia intestinale, presenza di displasia o lesioni tumorali), possibile ancora con la vecchia e buona Ematossilina-Eosina e naturalmente sull'esperienza e sulla "pazienza" del patologo.

Tecniche particolari, ancora da ricordare per lo studio dell'Hp, sono rappresentate dalla microscopia elettronica a scansione e dalla microscopia elettronica a trasmissione; queste metodiche, oltre a permettere una migliore comprensione della struttura del batterio (es. presenza di flagelli), sono state particolarmente utili nel permettere di capire la possibile azione patogena dell'Hp, in quanto hanno dimostrato una distruzione dei microvilli delle cellule epiteliali e un tipo di adesione del batterio alle cellule, definita come "pedestre". Questo tipo di aderenza è particolarmente evidente in presenza di alterazioni degenerative dell'epitelio, visibili nelle sezioni istologiche, quali erosioni, diminuzione della produzione di muco, alterazioni attribuibili alla elaborazione di citotossine da parte del batterio, come dimostrato da studi in vitro.

Dopo aver menzionato le metodiche che l'anatomopatologo ha a disposizione, passiamo a considerare rapidamente e brevemente la correlazione tra Hp e le differenti condizioni patologiche dello stomaco, quali Gastrite - Ulcera gastrica e duodenale - Neoplasie (carcinoma - linfoma).

Gastrite

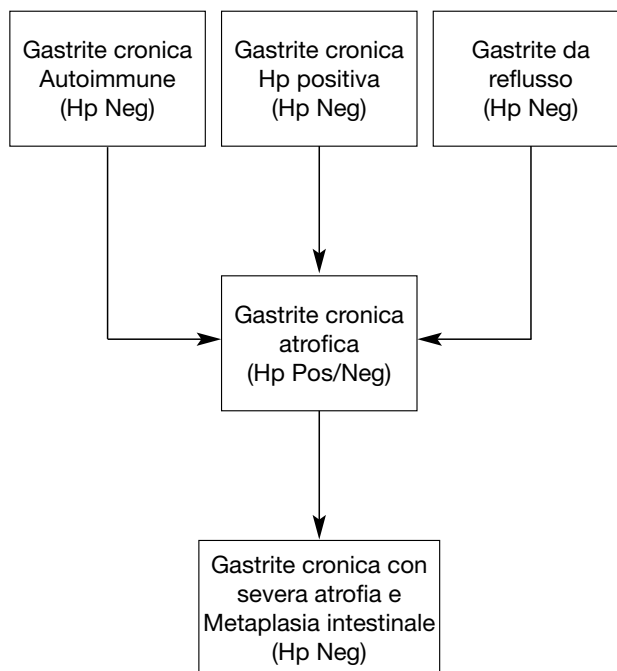
Per quanto riguarda la gastrite, la stretta connessione tra gastrite attiva superficiale o atrofica e Hp è ormai un dato di fatto; basta esaminare anche casistiche di alcuni anni fa per evidenziare l'elevata percentuale di positività del batterio (Tabella 1).

È da sottolineare il fatto che i ceppi che esprimono un antigene associato alla citotossina (CagA) siano ritenuti particolarmente gastrolesivi e maggiormente implicati nei processi di carcinogenesi gastrica; è inoltre da ricordare la comparsa di tessuto linfoide

Tabella 1

Gruppi di studio	n.	Hp+	%
Goodwin (1986)	51	47	92
Morris (1986)	28	23	82
Rawles (1986)	23	13	70
Wyatt (1986)	109	95	87
Andersen (1987)	74	67	91
Fiocca (1987)	239	213	89
Jiang (1987)	49	44	90

sotto forma di follicoli linfoidi o di linfociti intraepiteliali (gastrite follicolare - gastrite linfocitica), elementi importanti nella genesi del linfoma gastrico. Non vi è correlazione tra infezione da Hp-gastrite autoimmune e gastrite da reflusso. In sintesi, un quadro riassuntivo del ruolo dell'Hp nella patologia infiammatoria gastrica può essere così schematizzato (Schema 1):



Ulcera gastrica

Per quanto riguarda l'ulcera gastrica, anche qui la correlazione è molto stretta; i pazienti con ulcera gastrica mostrano atrofia multifocale della mucosa gastrica, sia nell'antro che nel corpo gastrico; tale condizione determina una minore produzione di acido e di pepsina, rendendo la mucosa più suscettibile all'ulcerazione.

Ulcera duodenale

Analoga stretta associazione esiste tra infezione da Hp e ulcera duodenale, sebbene il meccanismo patogenetico possa essere suddiviso in due modalità: la prima è quella di una diretta infezione della mucosa duodenale in pazienti che hanno aree di metaplasia gastrica a livello duodenale; la seconda è la presenza di associata gastrite attiva Hp positiva connessa con alterazioni della fisiologia gastrica, quale una elevazione della gastrina sierica caratteristica della popolazione a rischio di ulcera duodenale e che può predisporre all'ulcerazione. L'associazione quindi tra Hp e ulcera duodenale può avere due componenti: la prima è che l'Hp giochi un ruolo diretto nel causare il danno mucoso tale da provocare l'ulcerazione; la seconda è che la gastrite Hp positiva determini un disturbo patofisiologico presente nei pazienti con ulcera duodenale.

L'ultimo anello patologico dell'infezione da Hp è quello che lo correla all'insorgenza di tumori, in particolare di neoplasie epiteliali e del linfoma gastrico.

Cancro gastrico

Per quanto riguarda il primo punto, cioè quello della correlazione con il cancro gastrico, le evidenze sono soprattutto di tipo epidemiologico e dimostrano un'altissima correlazione tra infezione da Hp e cancro gastrico, tali da portare il Prof. Correa a domandarsi "il cancro gastrico è una malattia infettiva?". È evidente, infatti, che l'infezione da Hp della mucosa gastrica porta nel tempo ad una gastrite cronica, dopo di che ci sono evidenti differenze nella severità dell'infiammazione, dovute a differenze nel ceppo di Hp e alla risposta immune da parte dell'ospite. Atrofia gastrica può comparire dopo protratta infiammazione da Hp. È possibile quindi che l'infiammazione Hp associata possa interagire con altri fattori causali ambientali o ereditari correlati alla carcinogenesi gastrica, tali da determinare, attraverso la comparsa di displasia, l'insorgenza di un carcinoma di tipo intestinale. La relazione tra Hp e la variante di tipo diffuso del carcinoma gastrico è meno chiara e non così lineare come nel tipo intestinale. Attraverso l'atrofia, la metaplasia e la displasia è possibile che il danno del DNA sia determinato dalla persistente infiammazione da Hp, tale da ridurre il potere difensivo di alcuni fattori di difesa, come ad esempio il quantitativo di vitamina C. Queste considerazioni hanno portato a stabilire la carcinogenicità dell'infezione da Hp e a considerare l'infezione da Hp un carcinogeno per gli umani (gruppo 1 dei carcinogeni).

Linfoma gastrico

Il discorso affrontato per il cancro gastrico per molti versi è simile anche per il linfoma gastrico. È stato dimostrato, infatti, che l'infezione da Hp determina la comparsa di tessuto linfoide nella mucosa gastrica, ove in condizioni normali è assente; successivamente, per ragioni che non conosciamo, è possibile che si isoli o si selezioni un gruppo di linfociti B monoclonali, tali da aggredire le strutture ghiandolari provocando la comparsa della lesione morfologica tipica del linfoma MALT (mucosa associato) gastrico e cioè il complesso linfo-epiteliale. Hussel et al. nel 1993 hanno dimostrato che la risposta proliferativa degli elementi linfomatosi B alla presenza dell'Hp era mediata da T linfociti infiltranti il tumore. In particolare, un ruolo importante è svolto attraverso il sistema CD40/CD40-ligando. Il CD40 ligando è una molecola di attivazione presente su cellule T *helper* ed interagisce con la molecola CD40 presente sui linfociti B, svolgendo un ruolo indispensabile per la vita (antiapoptosi) e la proliferazione cellulare, sia in condizioni fisiologiche che nelle forme linfomatose a basso grado. Perché questa azione possa esplicarsi è necessario un contatto diretto fra linfociti T e B. Nel linfoma B a basso grado questa azione è supportata anche da altre citochine, prodotte dalle cellule T ed in particolare interleukina 4 (IL-4) e interleukina 10 (IL-10). Al di là di questo aspetto puramente biologico, è importante sottolineare come il trattamento di eradicazione per l'Hp abbia determinato una completa remissione istologica ed endoscopica del linfoma a basso grado, con percentuali variabili nelle differenti casistiche tra il 60 e il 93% dei casi. Il discorso è valido per le forme a basso grado di malignità; solo rarissimi casi di linfoma *malt* gastrici ad alto grado di malignità sono andati in remissione dopo terapia di eradicazione.

In conclusione si può quindi affermare che il ruolo patogenetico dell'Hp è praticamente sicuro nella genesi della gastrite e dell'ulcera gastrica e duodenale, molto probabile nel carcinoma e linfoma gastrico, per cui l'assunto iniziale "veniamo da molto lontano e andremo molto lontano" è perfettamente rispondente alle caratteristiche patogenetiche dell'infezione da Hp.

Bibliografia

1. Proceedings of the American Digestive Health Foundation. International Update Conference on *Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 1997.
2. Correa P. et al. Cancer, 1990.
3. Wotherspoon et al. Lancet, 1991.
4. Wotherspoon et al. Lancet, 1993.