

# Ιστολογική εικόνα νοσημάτων σχετιζομένων με λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

*Καλλιόπη Πετράκη*

Είναι πλέον γνωστό ότι η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*) συσχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την οξεία και χρόνια γαστρίτιδα, το γαστρικό έλκος, την πεπτική δωδεκαδακτυλίτιδα, το δωδεκαδακτυλικό έλκος, το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και το γαστρικό MALT λέμφωμα. Η υπερτροφική γαστροπάθεια, οι υπερπλαστικοί πολύποδες του στομάχου και σπανιότερα η λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα έχουν επίσης συσχετιστεί με τη λοίμωξη από *Επ*.

Η ανακάλυψη του *Επ* συνέβαλε στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της γαστρίτιδας και τη σωστή κλινικοεργαστηριακή συσχέτιση.

## **ΟΞΕΙΑ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ ΑΠΟ *Επ***

Στην αρχική φάση της λοίμωξης μπορεί να προκληθεί οξεία γαστρίτιδα, η οποία γρήγορα μεταπίπτει σε χρόνια. Η φάση αυτή διαδράμει συνήθως ήπια και ασυμπτωματικά και βιοψίες λαμβάνονται σπάνια. Έχει προσδιοριστεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ οξείας γαστρίτιδας, υποχλωρυδρίας και λοίμωξης από *Επ*.<sup>1,2</sup> Η φάση της οξείας υποχλωρυδρίας διευκολύνει τον αποικισμό του βλεννογόνου από *Επ* και την εγκατάσταση εν συνεχεία χρόνιας διάχυτης

γαστρίτιδας. Η αποκατάσταση της έκκρισης του οξέος καθιστά το βλεννογόνο του σώματος εχθρικό στη λοίμωξη με αποτέλεσμα την εγκατάσταση της χρόνιας γαστρίτιδας του άντρου. Σε μειοψηφία ασθενών επιμένει η υποκλωρυδρία με αποτέλεσμα την πανγαστρίτιδα ή την επικρατούσα στο σώμα γαστρίτιδα.

Ο μηχανισμός της προκαλούμενης υποκλωρυδρίας από την οξεία λοίμωξη από *Επ* δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Διάφορες ουσίες ενοχοποιούνται για την αναστολή της λειτουργίας των τοιχωματικών κυττάρων, οι οποίες είτε παράγονται από τα ίδια τα *Επ* είτε αφορούν σε τοπικώς παραγόμενες κυτταροτοξίνες, όπως είναι ο TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) και η IL-1 (Interleukin-1).<sup>3</sup>

Η απάντηση του γαστρικού βλεννογόνου στη λοίμωξη χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονώδη διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, που εισχωρούν στον αυχένα των αδενίων και των βοθρίων και σπάνια στο επιθήλιο της επιφανείας. Η διήθηση αυτή συνοδεύεται από οίδημα του χορίου, εκφυλιστικές επιθηλιακές αλλοιώσεις, διαβρώσεις, βλεννοπενία, μικροθηλωμάτωση, αποφολίδωση, υπερπλασία των βοθρίων και αναγεννητικές επιθηλιακές αλλοιώσεις. Η βλάβη του επιθηλίου της επιφανείας μπορεί να οφείλεται στην έκκριση της VacA (Vacuolating Cytotoxin A), στην παραγωγή αμμωνίας και των παραγώγων της, στην ελευθέρωση ενδοτοξινών και στην καταστροφή της προστατευτικής στιβάδας της βλέννης.<sup>4</sup>

Προϊόντα των *Επ* μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση της οξείας φλεγμονής. Επίσης η άμεση επαφή των επιθηλίων με τα *Επ* διεγείρει τη σύνθεση διαφόρων χυμοκινών, περιλαμβανομένων των IL-8 και GRO- $\alpha$  (Growth Related Oncogenes- $\alpha$ ), που έχουν χημειοτακτικές και ενεργοποιητικές επιδράσεις στα ουδετερόφιλα, κυρίως σε περιπτώσεις λοίμωξης από στελέχη με CagA γονίδιο.<sup>5</sup>

Η οξεία φάση της γαστρίτιδας είναι βραχεία και στις περισσότερες περιπτώσεις η αρχική φυσική ανοσολογική απάντηση αποτυγχάνει να απομονώσει τη λοίμωξη, η οποία τις επόμενες 3 ή 4 εβδομάδες μεταπίπτει σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα.

Σπειροειδή βακτηρίδια διαφορετικά από τα ελικοβακτηρίδια του πυλωρού έχουν βρεθεί σε στομάχους ζώων και πρόσφατα τους δόθηκε η ονομασία *Helicobacter heilmannii*. Μεταδίδονται στους ανθρώπους από τα κατοικίδια ζώα, η συχνότητά τους στις Δυτικές Χώρες κυμαίνεται από 0,25-0,7%, ενώ η λοίμωξη είναι συνήθως ελαφρύτερη από αυτή που προκαλείται από τα *Επ*.<sup>6</sup>

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ SYDNEY SYSTEM ΣΤΟ HOUSTON<sup>7</sup>

Η λοίμωξη από *Επ* θεωρείται πλέον η κύρια αιτία της μη αυτοάνοσης χρόνιας γαστρίτιδας. Το 1990 στο Sydney της Αυστραλίας, στα πλαίσια του Παγκόσμιου Γαστρεντερολογικού Συνεδρίου, ομάδα εξειδικευμένων παθολογοανατόμων λαμβάνοντας υπόψη ενδοσκοπικά και ιστολογικά στοιχεία εκπόνησε καινούργιο σύστημα ταξινόμησης και διαβάθμισης της χρόνιας γαστρίτιδας.<sup>8,9</sup> Στο ιστολογικό σκέλος του Sydney System ο συνδυασμός των πληροφοριών ως προς την τοπογραφία, τη μορφολογία και την αιτιολογία στοχεύει στην εκπόνηση αναπαρακτέων και χρήσιμων κλινικά διαγνώσεων. Τέσσερα χρόνια αργότερα, στο Houston του Texas το 1994, επαναπροσδιορίστηκε η ορολογία της χρόνιας γαστρίτιδας και διευκρινίστηκαν ορισμένα προβλήματα του Sydney System.<sup>7</sup>

Σε έναν ασθενή μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός τύπου γαστρίτιδας, όταν ο γαστρικός βλεννογόνος εκτίθεται σε περισσότερους του

### Ταξινόμηση χρόνιας γαστρίτιδας

ΤΥΠΟΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΣΥΝΩΝΥΜΑ
<b>μη ατροφική</b>	<i>Helicobacter pylori</i> άλλοι παράγοντες;	επιφανειακή διάχυτη γαστρίτιδα άντρου χρόνια γαστρίτιδα άντρου υπερεκκριτική, τύπου Β
<b>ατροφική</b>		
• αυτοάνοσος	αυτοανοσία	τύπου Α διάχυτη γαστρίτιδα σώματος συσχ. με μεγαλοβλ. αναιμία
• πολυεστιακή ατροφική	<i>Helicobacter pylori</i> δαιτητικοί παράγοντες περιβ. παράγοντες;	τύπου Β, τύπου ΑΒ περιβαλλοντιακή
<b>ειδικές μορφές:</b>	χημική, μετακτινική, λεμφοκυτταρική, μη λοιμώδης κοκκιωματώδης, ηωσινοφιλική, διάφορες λοιμώδεις	

ενός αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. *Επ* και παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου).

Η λήψη βιοπτικών τεμαχιδίων από το βλεννογόνο του άντρου (2 και 3 εκ. από τον πυλωρό, το ένα από το περιφερικό ΕΤ και το άλλο από το κεντρικό ΜΤ) και δύο από το σώμα (8 εκ. από την καρδιακή μούρα, το ένα από το πρόσθιο και το άλλο από το οπίσθιο τοίχωμα) εξασφαλίζει τον προσδιορισμό της λοίμωξης από *Επ*. Επιπρόσθετες βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από τη γωνία, όπου παρατηρείται ο μεγαλύτερος βαθμός ατροφίας και εντερικής μετάπλασης και από οποιαδήποτε μακροσκοπική βλάβη.

Ειδικές χρώσεις για την ανίχνευση του *Επ* είναι ιδιαίτερα απαραίτητες σε περιπτώσεις που υπάρχει φλεγμονή στο γαστρικό βλεννογόνο και δεν αναγνωρίζονται τα *Επ* με την ιστοχημική χρώση ρουτίνας Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη.

### **Διαβαθμιζόμενες μορφολογικές παράμετροι**

Διαβαθμίζονται η πυκνότητα του φορτίου του *Επ*, η ενεργός δραστηριότητα, η χρόνια φλεγμονή, η ατροφία των αδενίων, η εντερική μετάπλαση και η επιθηλιακή δυσπλασία ως ήπιου, μέτριου και έντονου βαθμού. Ο προσδιορισμός της βαρύτητας των παραμέτρων αυτών γίνεται σε σχέση και με την τοπογραφική τους κατανομή στο στόμαχο και χρησιμεύει στη σύγκριση με επόμενες βιοψίες.

#### *Πυκνότητα φορτίου Επ*

Για θεραπευτικούς λόγους ενδιαφέρει μόνο η παρουσία ή όχι του *Επ*. Η διαβάθμιση της παρουσίας του αξιολογείται μόνο στις περιοχές που αυτό αποικίζει και δεν λαμβάνονται υπόψη περιοχές με εντερική μετάπλαση. Σε ήπιου βαθμού παρουσία τα *Επ* είναι διάσπαρτα και καταλαμβάνουν λιγότερο από το 1/3 της βλεννογονικής επιφάνειας. Σε έντονου βαθμού παρουσία παρατηρούνται μεγάλες αθροίσεις ή συνεχής στιβάδα *Επ* σε περισσότερη έκταση των 2/3 της επιφάνειας, ενώ ενδιάμεσες καταστάσεις βαθμολογούνται ως μέτριου βαθμού. Πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της κάθαρσης των *Επ* και της εκρίζωσής τους. Η τελευταία μπορεί να πιστοποιηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας εκρίζωσης κατά την επανάληψη της βιοψίας.

#### *Ενεργός δραστηριότητα*

Ορίζεται ως η παρουσία ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο, στο έδαφος χρόνιας φλεγμονής. Ανευρί-

σκονται στο χόριο ή ενδοεπιθηλιακά στην περιοχή του ισθμού των βοθρίων και σε βαρύτερες περιπτώσεις εντός του αυλού με σχηματισμό αποστημάτων. Η ήπια βαθμού ενεργός δραστηριότητα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ουδετεροφίλων στα βοθρία ή στο επιθήλιο της επιφανείας σε ποσοστό μικρότερο του 1/3, η μέτρια βαθμού σε ποσοστό 1/3-2/3 και η έντονου βαθμού σε ποσοστό μεγαλύτερο του 2/3. Η ουδετεροφιλική διήθηση θεωρείται χαρακτηριστική για τη λοίμωξη από *Επ* και ευαίσθητος δείκτης παρουσίας ή απουσίας των *Επ*, υποστρέφει τις πρώτες ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας και συσχετίζεται με την έκταση της βλεννογονικής βλάβης και τη βαρύτητα της λοίμωξης.

### *Χρόνια φλεγμονή*

Ο φυσιολογικός μη φλεγμαίνων γαστρικός βλεννογόνος μπορεί να περιέχει στο χόριο 2-5 λεμφοκύτταρα και μακροφάγα/HPF ή 2-3 μεταξύ των βοθρίων. Τα πλασματοκύτταρα ή απουσιάζουν ή είναι πολύ σπάνια. Στη χρόνια γαστρίτιδα από *Επ* ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής απαντήσεως εμφανίζονται CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μικρός αριθμός ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων και μαστοκυττάρων. Η αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων σε >5/100 επιθηλιακούς πυρήνες αποτελεί επίσης στοιχείο χρόνιας φλεγμονής. Η διαβάθμιση της χρόνιας φλεγμονής στο χόριο πρέπει να εκτιμάται σε περιοχές μακριά από λεμφοζίδια. Η βαρύτητά της συσχετίζεται με το βαθμό του αποικισμού από *Επ*, που είναι εντονότερος στο άντρο. Ανεξαρτήτως πυκνότητας *Επ* η χρόνια φλεγμονή είναι εντονότερη στο άντρο και στην καρδιακή μοίρα,<sup>10</sup> απ' ό,τι στον οξυντικό βλεννογόνο του σώματος. Μετά την εκρίζωση τα κύτταρα της χρόνιας φλεγμονής δεν εξαφανίζονται αμέσως και μπορεί να απαιτηθεί και ένα έτος για να επανέλθει ο βλεννογόνος στη φυσιολογική του κατάσταση.

Η είσοδος προϊόντων των βακτηριδίων και αντιγόνων στο χόριο ενεργοποιεί μακροφάγα και μαστοκύτταρα, με αποτέλεσμα την ελευθέρωση αγγειοδραστικών μεσολαβητών, όπως ισταμίνης, PAF, TNF- $\alpha$ , ενδοθηλίνης και λευκοτριενών, και τη μείωση της αιματικής ροής και της βλεννογονικής άμυνας έναντι της βλαπτικής δράσης του πεπτικού οξέος. Διάφορα αντιγόνα που παράγονται από τα *Επ*, όπως η ουρεάση, η 62-Kd heat shock πρωτεΐνη, η 87-Kd κυτταροτοξίνη, και η 128-Kd CagA πρωτεΐνη, προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου, τα οποία παράγουν TNF- $\alpha$ , IL-1 και IL-6. Ο TNF- $\alpha$  προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα στρατολογεί στην περιοχή της λοίμωξης. Επίσης τα διεργασμένα αντιγόνα παρουσιάζονται από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα στα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, τα οποία διεγερόμενα από

τις IL-1 και IL-6 παράγουν διάφορες κυτταροκίνες όπως IL-2,4,5 και Ιντερφερόνη-γ. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν IL-8, η οποία αποτελεί σημαντική χημειοταξίνη των πολυμορφοπυρήνων. Η τελευταία παράγεται και από τα επιθηλιακά κύτταρα, που διεγείρονται από τα CagA-θετικά *Επ* στελέχη και έτσι μπορεί να εξηγηθεί ο τροπισμός των ουδετεροφίλων προς τα επιθήλια.<sup>11</sup>

Άλλες ιντερλευκίνες, ιδίως η IL-6, διεγείρουν τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων προς ειδικά πλασματοκύτταρα που παράγουν αντισώματα. Τα CagA θετικά *Επ* στελέχη προάγουν την παραγωγή υψηλότερων επιπέδων IL-8, IL-1β, IL-6, TNF-α και φλεγμονής στο γαστρικό βλεννογόνο, απ' ό τι τα CagA αρνητικά στελέχη.<sup>12</sup> Επί πλέον η έκκριση της IL-10 στη χρόνια λοίμωξη από *Επ*, αν και θεωρητικώς περιορίζει την ιστική βλάβη που προκαλείται από τη φλεγμονή, έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της λειτουργίας των μακροφάγων και έτσι συμβάλλει στην αδυναμία της ανοσολογικής απάντησης για κάθαρση του *Επ*.<sup>13,14</sup>

Η ιντερφερόνη διεγείρει την έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας κλάσεως II (HLA-DR) από τα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία καθίστανται αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα με ακόλουθη παραγωγή IgM, IgA και IgG αντισωμάτων έναντι του *Επ*.<sup>15</sup>

Ο σχηματισμός λεμφοζιδίων, χαρακτηριστικό εύρημα της λοίμωξης από *Επ*, είναι ενδεικτικός της υπερπλασίας των Β λεμφοκυττάρων και σε συνδυασμό με την ήπια αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και των πολλών πλασματοκυττάρων στο χόριο, ανακεφαλαιώνει τα χαρακτηριστικά του βλεννογονοεξαρτώμενου λεμφοειδούς ιστού (MALT). Ως εκ τούτου η λοίμωξη από *Επ* ενοχοποιείται για την αιτιοπαθογένεση των γαστρικών Β-κυτταρικών λεμφωμάτων. Τα λεμφοζίδια αποτελούνται από CD4+/CD69+ Τ λεμφοκύτταρα που περιβάλλουν κεντρικό πυρήνα Β λεμφοκυττάρων που εκφράζουν CD19 και τον υποδοχέα της τρανσφερίνης CD71, μιας γλυκοπρωτεΐνης που εκφράζεται εκλεκτικά από πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα.<sup>16</sup> Η παρατήρηση αυτή μαζί με το γεγονός ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% στα γαστρικά MALT λεμφώματα είναι παρούσα η λοίμωξη από *Επ*, αποτελούν ισχυρή ένδειξη ότι ο προκαλούμενος σταθερός αντιγονικός ερεθισμός από τη λοίμωξη προκαλεί τη σταθερή παρουσία των λεμφοζιδίων, ενώ γενετικοί, περιβαλλοντικοί ή άλλοι παράγοντες μπορεί να προσδιορίσουν την εξέλιξη προς λέμφωμα.

### *Ατροφία των αδενίων*

Ορίζεται ως η απώλεια των αδενίων με επακόλουθη αντικατάσταση από συνδετικό ιστό. Θεωρείται το αποτέλεσμα παθολογικών διεργασιών που προ-

καλούν βαριά βλεννογονική βλάβη. Η ατροφία των αδενίων ως αποτέλεσμα είτε άμεσης επίδρασης των *Επ* είτε της φλεγμονώδους απάντησης του βλεννογόνου, συσχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη. Επιπλέον, η ανοσολογική αντίδραση έναντι των *Επ* μπορεί να σηματοδοτεί και αυτοάνοσους μηχανισμούς της αδενικής καταστροφής.<sup>17,18,19</sup> Η εξέλιξη της μη ατροφικής προς ατροφική γαστρίτιδα συσχετίζεται με τη διάρκεια της λοίμωξης και με τη βαρύτητα της φλεγμονής. Η συχνότητα των *Επ* που αναγνωρίζονται στο βιοπτικό υλικό μειώνεται με την αύξηση της αδενικής ατροφίας και ως εκ τούτου η απουσία *Επ* στον ατροφικό γαστρικό βλεννογόνο δεν αποκλείει τον ρόλο του *Επ* στην αιτιοπαθογένεια της υποκείμενης γαστρίτιδας. Πιθανά αίτια του μη αποικισμού από *Επ* του ατροφικού βλεννογόνου μπορεί να είναι η απουσία ειδικών υποδοχέων προσκόλλησης των *Επ* στις θέσεις με εντερική μετάπλαση και το μη φιλικό περιβάλλον για τα *Επ* που δημιουργείται είτε από τις όξινες κυρίως θειούχες γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από το μεταπλασμένο επιθήλιο είτε από την υποκλωρουδρία, την οφειλόμενη στην απώλεια των τοιχωματικών κυττάρων.<sup>20</sup>

#### *Εντερική μετάπλαση (ΕΜ)*

Στη χρόνια γαστρίτιδα από *Επ* η συχνότητα της ΕΜ αυξάνει αναλογικά με τη διάρκεια της λοίμωξης. Ως ήπια, μέτρια ή έντονη χαρακτηρίζεται η ΕΜ όταν αυτή καταλαμβάνει το 1/3, 1/3-2/3 ή >2/3 της έκτασης του βλεννογόνου που καταλαμβάνει αντίστοιχα. Από τους Ευρωπαίους Παθολογοανατόμους η ΕΜ, χωρίστηκε σε ΕΜ τύπου παχέος εντέρου που παρατηρείται συχνά σε παρακείμενες θέσεις αδενοκαρκινωμάτων και σε τύπου λεπτού εντέρου<sup>21</sup>. Με βάση ιστοχημικές μελέτες των εκκρινόμενων πεπτικών ενζύμων Ιάπωνες ερευνητές ταξινόμησαν την εντερική μετάπλαση σε πλήρη, όταν αντιπροσωπεύονταν η πλήρης σειρά των ενζύμων του λεπτού εντέρου και σε ατελή όταν τα ένζυμα απουσίαζαν ή ήταν σπάνια.<sup>22</sup> Τέλος με βάση τη μορφολογία των εκκρινόμενων βλεννών και την ιστοχημεία με τις χρώσεις AB/PAS και HID/AB έγινε η εξής ταξινόμηση:<sup>23</sup>

**ΕΜ τύπου I (πλήρης, τύπου λεπτού εντέρου):** Φυσιολογική αρχιτεκτονική, επένδυση αδενίων από απορροφητικά εντεροκύτταρα με ψηκτροειδή παρυφή και από καλυκοειδή κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν σιαλοβλέννες. Συχνά είναι τα κύτταρα Paneth.

**ΕΜ τύπου II (ατελής):** Ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής, επένδυση αδενίων από καλυκοειδή κύτταρα που εκκρίνουν σιαλοβλέννες και ενίοτε θειοβλέννες και από κυλινδρικά κύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης, που εκκρίνουν ουδέτερες βλέννες ή μικρές ποσότητες σιαλοβλεννών. Σπάνια είναι τα κύτταρα Paneth.

**EM τύπου III (ατελής, κολικού τύπου):** Εντονότερες η διαταραχή της αρχιτεκτονικής, η απώλεια της διαφοροποίησης και η ατυπία σε σύγκριση με τον τύπο II. Τα κυλινδρικά κύτταρα εκκρίνουν κυρίως θειούχες βλέννες, ενώ τα καλυκοειδή περιέχουν σιαλοβλέννες ή θειούχες βλέννες. Τα κύτταρα Paneth συνήθως απουσιάζουν.

Παρατηρούνται επίσης ενδιάμεσοι ή μικτοί τύποι EM.

Στη λοίμωξη από *Ep* η EM είναι συχνότερη στο άντρο απ' ό τι στο σώμα και παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με γαστρικό έλκος απ' ό τι σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή μη ελκωτική δυσπεψία.<sup>24</sup> Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει συνέργεια μεταξύ *Ep* και παλινδρομούστων χολικών οξέων. Αν και επικρατεί η υπόθεση ότι η EM είναι το αποτέλεσμα της έκθεσης του βλεννογόνου σε μεταλλαξιόγόνους παράγοντες σε περιβάλλον υποχλωρυδρίας, είναι δυνατόν αυτή να αναπτύσσεται ως αναγεννητική απάντηση στο έδαφος βλεννογονικής βλάβης. Η εντερική μετάπλαση τύπου I και II φαίνεται ότι αντιπροσωπεύει αναγεννητική-προσαρμοστική απάντηση στη λοίμωξη από *Ep* ή στην έκθεση στη χολή, ενώ η εντερική μετάπλαση τύπου III (που σχετίζεται συχνότερα με ατροφία και υποχλωρυδρία) προσαρμογή σε βακτηριακή υπερανάπτυξη.

Η τύπου III EM συσχετίζεται με την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>25</sup> Ο τύπος αυτός παρουσιάζει συγκεκριμένο τύπο έκφρασης του PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) και μορφομετρικές παραμέτρους όμοιες με τις παρατηρούμενες στη χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία.<sup>26,27</sup>

Σε εκτεταμένη EM στη γαστρίτιδα από *Ep* η μείωση των φλεγμονωδών κυττάρων του χορίου δείχνει ότι η παρουσία τους συνοδεύει περιοχές που αποικίζονται από τα *Ep* και δεν είναι απλώς μια διάχυτη απάντηση σε αυτά.

### *Επιθηλιακή δυσπλασία*

Αποτελεί αναμφίβολη προδιηθητική νεοπλασματική αλλοίωση, που μορφολογικά χαρακτηρίζεται από κυτταρολογικές αλλοιώσεις (απώλεια βλεννοπαραγωγής, στιβάδωση πυρήνων, πυρηνική και κυτταρική πολυμορφία, αύξηση σχέσης μεγέθους πυρήνα προς όγκο κυτταροπλάσματος, πυρηνική υπερχρωμασία, αυξημένο αριθμό μιτώσεων) και από αρχιτεκτονικές διαταραχές. Μπορεί να αναπτυχθεί σε επίπεδο βλεννογόνο ή ως πολυποδοειδής, επηρμένη βλάβη (αδένωμα). Διαβαθμίζεται σε χαμηλόβαθμη (ήπια) και σε υψηλόβαθμη (μέτρια, βαριά).<sup>28</sup>



## Μη διαβαθμιζόμενες μορφολογικές παράμετροι

*Εκφυλιστικές αλλοιώσεις του επιθηλίου της επιφανείας, διαβρώσεις, βλεννοπενία*

Η στενή συσχέτιση μεταξύ των εκφυλιστικών αλλοιώσεων του επιθηλίου της επιφανείας και της άμεσης επαφής των *Επ* με την κυτταροπλασματική μεμβράνη αποτελεί ένδειξη άμεση τοξικής επίδρασης των προϊόντων των βακτηριδίων επί των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>29</sup>

*Υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων*

Συχνή σε όλες τις μορφές γαστρίτιδας, ως αντιρροπιστική απάντηση στην αυξημένη αποφορτίδωση του επιθηλίου της επιφανείας. Συγκριτικά με την αντιδραστική (χημική) γαστρίτιδα η υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων στην γαστρίτιδα από *Επ* είναι ηπιότερη.<sup>30</sup>

*Λεμφοζίδια*

Χαρακτηριστικό διαγνωστικό στοιχείο της λοίμωξης από *Επ*. Η συχνότητά τους, όταν τα βιοπτικά δείγματα είναι επαρκή πλησιάζει το 100%. Συχνότερη είναι η παρουσία τους στην ενεργό απ' ότι στην ανενεργό γαστρίτιδα, στο άντρο (78%) απ' ότι στο σώμα (41%), σε ασθενείς νεότερης ηλικίας, στην πανγαστρίτιδα απ' ότι στη γαστρίτιδα άντρου.<sup>31</sup> Η παρουσία τους συσχετίζεται γραμμικά με το βαθμό και τη δραστηριότητα της γαστρίτιδας. Ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρικό έλκος και μη εκκλωτική δυσπεψία δεν παρουσιάζουν διαφορά ως προς τη συχνότητα των λεμφοζιδίων. Η παρουσία τους σε γαστρικό βλεννογόνο χωρίς *Επ* σημαίνει είτε ότι πρόκειται για περίπτωση στην οποία η λοίμωξη έχει εκριζωθεί είτε ότι πρόκειται για δειγματοληπτικό λάθος, είτε ότι τα *Επ* παραβλέφθηκαν.<sup>32</sup>

*Ψευδοπυλωρική μετάπλαση*

*Παγκρεατική μετάπλαση*

*Υπερπλασία ενδοκρινικών κυττάρων*

## Αιτιολογία της χρόνιας γαστρίτιδας

Το μείζον αίτιο είναι η λοίμωξη από *Επ*. Η έκβασή της μπορεί να προσδιοριστεί και από άλλους συνεργούς παράγοντες του ξενιστού ή του περιβάλλοντος. Εικόνα που μιμείται αυτοάνοση γαστρίτιδα στο βλεννογόνο του σώματος μπορεί να παρατηρηθεί σε προχωρημένα στάδια της λοίμωξης από *Επ* σε βιοψίες από το σώμα με πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα.

## Τοπογραφία της χρόνιας γαστρίτιδας

Η επιδημιολογία της χρόνιας γαστρίτιδας συσχετίζεται με την τοπογραφική κατανομή της φλεγμονής και της ατροφίας.

Οι περισσότεροι ασθενείς με λοίμωξη από *Επ* αναπτύσσουν διάχυτη, σχετικά ήπια, χρόνια γαστρίτιδα που προσβάλλει και τις δύο μοίρες του γαστρικού βλεννογόνου, ελαφρώς (κατά ένα βαθμό) εντονότερη στο άντρο. Στο βαθμό που ατροφία και ΕΜ δεν υπάρχουν ο τύπος αυτός δεν συσχετίζεται με νοσολογική οντότητα ενώ κατά κανόνα απουσιάζουν κλινικά συμπτώματα.

Η έκκριση του οξέος που διαφέρει από άτομο σε άτομο και η τοπική οξύτητα είναι παράγοντες που ρυθμίζουν την οικολογία και την πυκνότητα του *Επ*, ρυθμίζοντας έτσι την εξέλιξη της χρόνιας γαστρίτιδας σε τοπογραφικώς διαφορετικούς υποτύπους.

Μικρό ποσοστό προσβεβλημένων ασθενών παρουσιάζουν έντονη χρόνια φλεγμονή στο άντρο και ήπια στο σώμα (χρόνια γαστρίτιδα από *Επ* με επικράτηση στο άντρο). Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν προδιάθεση ανάπτυξης δωδεκαδακτυλικού ή προπυλωρικού έλκους. Η θεραπεία με ομεπραζόλη μπορεί να προκαλέσει μετανάστευση των *Επ* από το άντρο στο σώμα με αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργού δραστηριότητας της γαστρίτιδας του άντρου.

Ως επί το πλείστον η γαστρίτιδα σώματος χαρακτηρίζει την αυτοάνοση γαστρίτιδα, η οποία συνοδεύεται από διάχυτη αδενική ατροφία. Η χρόνια γαστρίτιδα από *Επ* με επικράτηση στο σώμα, με φαινότυπο μεγαλοβλαστικής αναιμίας ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας λοίμωξης, είναι σπάνια (1-2%).

Η ατροφία με τη συνοδό εντερική μετάπλαση μπορεί να είναι διάχυτη ή πολυεστιακή. Η πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα συσχετίζεται με γαστρικό έλκος και γαστρικό καρκίνωμα και κατά το πλείστον αιτιοπαθογενετικά συσχετίζεται με τη λοίμωξη από *Επ*. Σπάνια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα παλινδρόμησης, λήψης NSAIDS ή ερεθιστικών διαιτητικών ουσιών, που δρουν ανεξάρτητα ή συνεργούν με το *Επ*.

## ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *Επ* ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

### Γαστρικό έλκος

Ανάπτυξη γαστρικού έλκους μπορεί να προκληθεί από μακροχρόνια λοίμωξη από *Επ*, πιθανόν λόγω της αυξημένης κυτταρικής αποφολίδωσης, του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της μείωσης της έκκρισης βλέννης και διττανθρακικών. Συχνότερη ελκογόνος δράση διαπιστώθηκε στους

κυτταροτοξικούς γονότυπους, που χαρακτηρίζονται από την παρουσία των s1 και m1 αλληλίων της VacA και από την CagA.<sup>33</sup> Τα γαστρικά έλκη αναπτύσσονται συχνότερα στο Ε.Τ., στη συμβολή σώματος-άντρου, όπου παρατηρείται και η μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα ατροφίας και ΕΜ. Ο ρόλος κλειδί του *Επ* στην παθογένεση των γαστρικών ελκών, φαίνεται από τις μελέτες των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, όπου φαίνεται ότι η αντι-*Επ* θεραπεία προκαλεί την επούλωση των ελκών και προστατεύει από υποτροπές.<sup>34</sup>

### Γαστρίτιδα άντρου

Ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος παρουσιάζουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερη ικανότητα έκκρισης οξέος απ' ό,τι οι μη ελκοπαθείς και πάσχουν από βαρεία γαστρίτιδα άντρου, ενώ στο σώμα η φλεγμονή είναι ελάχιστη ή ελλείπει.<sup>35</sup>

Με εξαίρεση την αυξημένη μάζα των τοιχωματικών κυττάρων στις περιπτώσεις με δωδεκαδακτυλικό έλκος όλες οι διαταραχές της γαστρικής φυσιολογίας αποδείχθηκε ότι είναι αναστρέψιμα φαινόμενα που σχετίζονται με τη λοίμωξη από *Επ* παρά με την ελκωτική νόσο. Η μεγαλύτερη ικανότητα έκκρισης οξέος στους ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος μπορεί να υπογραμμίζεται από γενετικούς παράγοντες καθώς είναι γνωστό ότι αυτό αναπτύσσεται στον ένα από τους έξι μολυσμένους ασθενείς. Επίσης ο TNF- $\alpha$ , απορρυθμιζόμενος στη γαστρίτιδα από *Επ* διεγείρει την έκκριση γαστρίνης από τα G κύτταρα, γεγονός που συμβάλλει στη δημιουργία του δωδεκαδακτυλικού έλκους.<sup>6</sup>

Ο μείζων παράγων που εμποδίζει την ανάπτυξη γαστρίτιδας στο σώμα, στις περιπτώσεις με δωδεκαδακτυλικό έλκος, είναι η αυξημένη έκκριση του οξέος.<sup>37</sup> Εάν μειωθεί η έκκριση του οξέος (π.χ. με υψηλή γαστρεκτομή ή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίου) τότε η φλεγμονή επεκτείνεται από το άντρο προς το σώμα, ή προκαλείται έξαρση της γαστρίτιδας του σώματος σε *Επ* θετικούς ασθενείς.<sup>38</sup>

Το γεγονός ότι παρά την απουσία βαριάς γαστρίτιδας στο βλεννογόνο του σώματος, αυτός αποικίζεται από *Επ*, δείχνει ότι τα βακτηρίδια επιβιώνουν στο όξινο περιβάλλον των γαστρικών βοθρίων επί της κυτταρικής επιφανείας, καλυπτόμενα από την προστατευτική στιβάδα της βλέννης. Η παρεμπόδιση της έκκρισης του οξέος μεταβάλλει την αλληλεπίδραση των βακτηριδίων με το βλεννογόνο του σώματος του ξενιστή, ενώ η προκαλούμενη φλεγμονώδης αντίδραση μειώνει περισσότερο την έκκριση του οξέος και προάγει τον κύκλο της φλεγμονής.

## Λοίμωξη από *Επ* και δωδεκαδακτυλίτιδα

Στην χρόνια πεπτική δωδεκαδακτυλίτιδα παρατηρείται αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων του χορίου, που ως επί το πλείστον συνοδεύεται από την παρουσία γαστρικού τύπου βλεννοεκκριτικών κυττάρων στο επιθήλιο της επιφανείας του εγγύς δωδεκαδακτύλου (γαστρική μετάπλαση). Ως απάντηση στη βλάβη που προκαλεί η αυξημένη ποσότητα οξέος που εισέρχεται στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου η γαστρική μετάπλαση συνήθως περιορίζεται στο βολβό και σπανιότερα επεκτείνεται στη δεύτερη μοίρα. Σε μελέτη μεγάλης σειράς ενηλίκων που υπέστησαν ενδοσκοπηση για δυσπεψία το 1/3 από αυτούς παρουσίαζαν κάποιο βαθμό γαστρικής μετάπλασης, σε μεγαλύτερη έκταση αυτοί με λοίμωξη από *Επ*.<sup>39</sup> Η χρόνια ενεργός δωδεκαδακτυλίτιδα συσχετίζεται με την έκταση της γαστρικής μετάπλασης και την παρουσία γαστρίτιδας από *Επ* και είναι άκρως σπάνια όταν αυτές απουσιάζουν.<sup>39</sup> Ασθενείς με λοίμωξη από *Επ* παρουσιάζουν βαρύτερη γαστρίτιδα όταν συνυπάρχει φλεγμονή στο δωδεκαδάκτυλο.<sup>40</sup>

Η γαστρική μετάπλαση, ως αποτέλεσμα όπως ήδη αναφέρθηκε της επίδρασης του οξέος, προάγει την επέκταση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης από το στόμαχο προς το δωδεκαδάκτυλο με αποικισμό του γαστρικού τύπου επιθηλίου από τα *Επ* και ανάπτυξη χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Η τελευταία καθιστά το δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο περισσότερο ευπαθή στη βλαπτική δράση του οξέος και σε διαβρώσεις με αποτέλεσμα την επέκταση της γαστρικής μετάπλασης κατά τη φάση της αντικατάστασης του κατεστραμμένου επιθηλίου και ως εκ τούτου την επέκταση της φλεγμονής (μετάπλαση→λοίμωξη→φλεγμονή→μετάπλαση).<sup>41</sup>

## Επίδραση του γαστρικού οξέος και των *Επ* στη γένεση του δωδεκαδακτυλικού έλκους

Τα *Επ* μπορούν να βρεθούν σε περιοχές γαστρικής μετάπλασης στο βολβό του δωδεκαδακτύλου σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος. Το αυξημένο φορτίο του οξέος στο δωδεκαδάκτυλο προάγει την ανάπτυξη της γαστρικής μετάπλασης και κατακρημνίζει τα βλαβερά χολικά οξέα, επιτρέποντας έτσι στα *Επ* να αναπτυχθούν. Κάθε παράγοντας ικανός να αυξήσει το οξικό φορτίο στο δωδεκαδάκτυλο μπορεί να προάγει την ικανότητα των *Επ* να αναπτυχθούν στο δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο. Η παρεμπόδιση της έκκρισης του οξέος (αντιεκκριτική θεραπεία, υψηλή εκλεκτική γαστρεκτομή) τείνει να εμποδίσει την ανάπτυξη των *Επ* και να προάγει την επούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους.

## ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ, ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΓΑΣΤΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ *Επ*

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες του στομάχου έχουν συσχετισθεί αιτιοπαθογενετικά με επιμένουσα λοίμωξη από *Επ* και χρόνια ενεργό γαστρίτιδα.<sup>42</sup>

Η υπερτροφική γαστροπάθεια αναφέρεται σε μερικές μελέτες ως μορφή ελικοβακτηριδιακής γαστρίτιδας, ενώ έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις νόσου Menetrier που υπέστρεψε μετά από τη χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης.<sup>43</sup>

## ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Παρατηρείται περίπου στο 4,1% των γαστρίτιδων από *Επ*. Υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.<sup>44,45</sup>

## ΧΡΟΝΙΑ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Επιδημιολογικές μελέτες συνέδεσαν τη λοίμωξη από *Επ* με το γαστρικό καρκίνωμα και το γαστρικό λέμφωμα.

Η αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με το γαστρικό καρκίνωμα διαφέρει μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών. Ως γνωστό το δωδεκαδακτυλικό έλκος, που αιτιολογικά συσχετίζεται με το *Επ*, συνδυάζεται με μη ατροφική διάχυτη γαστρίτιδα του άντρου, η οποία δεν αποτελεί προκαρκινωματώδη αλλοίωση.<sup>46</sup> Δεν είναι σαφείς οι παράγοντες που συνδέουν τη λοίμωξη *Επ* με τη γένεση πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας σε μερικούς μόνο πληθυσμούς ή άτομα.<sup>47</sup> Η ατροφία σηματοδοτεί την είσοδο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, η οποία περνάει από τα στάδια: ατροφική γαστρίτιδα→εντερική μετάπλαση τύπου λεπτού εντέρου→εντερική μετάπλαση τύπου παχέος εντέρου→επιθηλιακή δυσπλασία→γαστρικό καρκίνωμα. Η τοπογραφική κατανομή της ατροφίας διαφέρει. Στην πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα, η οποία ανευρίσκεται στους περισσότερους ασθενείς με γαστρικό καρκίνωμα, η ατροφία πρωτοεμφανίζεται στην περιοχή της γωνίας και με την πάροδο της ηλικίας επεκτείνεται προς τη συμβολή άντρου-σώματος και προς το ΕΤ.<sup>48</sup>

Η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη φαίνεται ότι ενοχοποιείται για την ανάπτυξη διαφοροποιημένων αλλά και αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων.<sup>49</sup>

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων η λοίμωξη από *Επ* μπορεί να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος. Το *Επ* παράγει πρωτεάσες και λιπάσες, που αποδομούν τον προστατευτικό φραγμό της βλέννης, με αποτέλεσμα την άμεση πρόσβαση των καρκινογόνων ουσιών και των τοξινών με τα επιθηλιακά κύτταρα.<sup>50</sup> Επιπλέον ο σχηματισμός και η έκλυση νιτρικού οξειδίου και άλλων ελευθέρων

ριζών οξυγόνου από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα, που αθροίζονται μέσα στο βλεννογόνο μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα μόρια του DNA.<sup>52,53</sup> Ακόμη είναι γνωστό ότι ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός αφ' ενός μεν μπορεί να αποτελέσει αιτία υψηλού ποσοστού αυτόματων μεταλλάξεων που ενσωματώνονται στον κυτταρικό κύκλο αφ' ετέρου μπορεί να προάγει τη δυνητική καρκινογόνο δράση κάθε παράγοντα του περιβάλλοντος, που μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις. Σε αρκετές ερευνητικές μελέτες φαίνεται ότι η λοίμωξη από *Επ* προκαλεί αυξημένο πολλαπλασιασμό των επιθηλίων του γαστρικού βλεννογόνου, ο οποίος σε συνδυασμό με την ατελή ΕΜ μπορεί να οδηγήσει σε αστάθεια του DNA και σε νεοπλασματική εξέλιξη.<sup>54,55</sup> Επίσης η αυξημένη απόπτωση, που παρατηρείται στη λοίμωξη από *Επ* θα μπορούσε να αποτελέσει ερέθισμα για αντιρροπιστική υπερπλασία και δυνητικώς προνεοπλασματική απάντηση.<sup>56</sup> Σε πρόσφατες ερευνητικές μελέτες βρέθηκε ότι τα CagA(+) και VacA s1 στελέχη του *Επ* προκαλούν αυξημένο πολλαπλασιασμό των επιθηλίων του γαστρικού βλεννογόνου, ο οποίος όμως δεν συνοδεύεται από παράλληλη αντίστοιχη αύξηση της απόπτωσης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος.<sup>57,58</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall B, Armstrong J, McGeachie D, Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
2. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
3. Beales ILP, Calam J. Interleukin 1 and tumour necrosis factor a inhibit aminopyrine accumulation in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gastroenterology* 1996;110:A62.
4. Moran AP. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;215(suppl):22-31.
5. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, et al. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol* 1998;51:55-61.
6. Mazzucchelli L, Wilder-Smith CH, Ruchti C, et al. *Gastrospirillum hominis* in asymptomatic, healthy individuals. *Dig Dis Sci* 1993;38:2087-9.
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al: Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
8. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-22.

9. Wyatt JL. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 1995;26:1-15.
10. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342-5.
11. Van Deuren M, Dofferhoff ASM, Van der Meer JWM. Cytokines and the response to infection. *J Pathol* 1992;168:349-56.
12. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41:442-51.
13. Bodger K, Wyatt JL, Heatley RV. Gastric mucosal secretion of interleukin-10: relations to histopathology *Helicobacter pylori* status and tumour necrosis factor-alpha secretion. *Gut* 1997;40(6):739-44.
14. D'Elis MU, Anderson LP, Del Prete G. The year in *Helicobacter pylori* 1998. Inflammation and host response. *Curr Opin Gastroenterol* 1998;14 (Suppl 1):S15-S19.
15. Wee S, Teh M, Kang JY. Association of *Helicobacter pylori* with HLA-DR antigen expression in gastritis. *J Clin Pathol* 1992;45:30-3.
16. Terres AM, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in *H. pylori*-infected gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1998;93(4):579-83.
17. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, et al. Long term follow up of *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
18. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, et al. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91(5):959-62.
19. Kirchner Th, Falles G, Price A. The year in *Helicobacter pylori* 1998. Pathology and autoimmunity. *Curr Opin Gastroenterol* 1988;14(Suppl 1): S35-S39.
20. Genta RM, Graham DY. Intestinal metaplasia, not atrophy or achlorhydria, creates a hostile environment for *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:924-8.
21. Teglbjaerg SP, Nielsen OH. Small intestinal type and colonic type intestinal metaplasia of the human stomach. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978;86:351-5.
22. Matsukura N, Susuki K, Kawachi T, et al. Distribution of marker enzymes of intestinal metaplasia in human stomachs and relation of complete and incomplete types to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:224-31.
23. Filipe MJ, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In Filipe MJ, Jass JR eds. *Gastric carcinoma*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 97-115.
24. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1994;24:607-10.
25. Filipe MJ, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-9.
26. Filipe MJ, Mendes R, Lane DP, Morris RW. Assessment of proliferating cell nuclear antigen expression in precursor stages of gastric carcinoma using PC10 antibody to PCNA. *Histopathology* 1993;22:349-54.

27. Tosi P, Filipe MI, Baak JPA, et al. Morphometric definition and grading of gastric intestinal metaplasia. *J Pathol* 1990;161:201-8.
28. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. *Hum Pathol* 1997;28:127-33.
29. Hessey SJ, Wyatt JL, Axon ATR, et al. The relationship between adhesion sites and disease activity in *c. pylori* associated gastritis. *Gut* 1990;31:134-8.
30. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT, et al. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36(3):346-50.
31. Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1995;48:325-9.
32. Genta RM, Hamros HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-83.
33. Navaglia F, Basso D, Piva MG, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxic genotype is associated with peptic ulcer and influences serology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):227-30.
34. Van der Hulst RW, Rauws ES, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
35. Dixon MF. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration: histopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:125-30.
36. Beales IL, Post L, Calam J, et al. Tumour necrosis factor-alpha stimulates gastrin release from canine and human antral G cells: possible mechanism of the *Helicobacter pylori*-gastrin link. *Eur J Clin Invest* 1996;26(7):609-11.
37. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342-5.
38. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
39. Wyatt JL, Rathbone BJ, Sobala GM, et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990;43:981-6.
40. Phull PS, Price AB, Stephens J, et al. Histology of chronic gastritis with and without duodenitis in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1996;49(5):377-80.
41. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989;96:615-25.
42. Wauters G, Ferrell L, Ostroff JW, Heyman MB. Hyperplastic gastric polyps associated with persistent *Helicobacter pylori* infection and active gastritis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1395-7.
43. Kaneko T, Akamatsu T, Gotoh A, et al. Remission of Menetrier's disease after a prolonged period with therapeutic eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):272-3.



44. Sirigu F, Dessi A, Usai P, et al. A retrospective study of the incidence of lymphocytic gastritis in patients with *Helicobacter pylori* infection. Riv Eur Sci Med Farmacol 1995;17(2-3):85-9.
45. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. Am J Surg Pathol 1999;23(2):153-8.
46. Hansson LE, Nyren O, Hsing A, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996;335:242-8.
47. Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. Gastroenterology 1997;113(6 Suppl):S51-5.
48. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970;44:297-306.
49. Ono Y, Hirabayashi K, Ishida M, et al. *Helicobacter pylori* infection early gastric adenocarcinoma: relationship between histologic subtypes and ulcer-formation. J Physiol Pharmacol 1997;48(Suppl 4):123-31.
50. Sidebotham RL, Batten JJ, Karin QN, Baron JH. Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1991;44:52-7.
51. Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms. Gastroenterology 1997;113(6 Suppl):S31-4; discussion S50.
52. Oshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. Mutat Res 1994;305:253-64.
53. Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis, and reversibility by rebamipide. Dig Dis Sci 1998;43(9 Suppl):72S-77S.
54. Panella C, Ierardi E, Polimeno L, et al. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 1996;41(6):1132-8.
55. Bechi P, Babzi M, Becciolini A, et al. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. Am J Gastroenterol 1996;91(2):271-6.
56. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. Gut 1996;38(4):498-501.
57. Peek RM, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. J Natl Cancer Inst 1997;89(12):863-8.
58. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. Dig Dis Sci 1999;44(3):487-93.