

ACTUALITĂȚI ÎN ETIOPATOGENIA ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

C. Duda, Ligia Bancu

Clinica Medicală nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Problematika etiopatogeniei ulcerului gastric și duodenal - UGD - a fost una dintre cele mai complexe și controversate și care a suferit de-a lungul timpului numeroase adăugiri de fapte noi și uneori chiar mutații de concepție.

Două aspecte noi și cu valoare practică deosebită au intervenit în cunoașterea etiopatogeniei UGD în ultimii 20 de ani.

1. Fundamentarea teoretică și experimentală și obținerea, pe această bază, a unor mijloace terapeutice de o eficiență incomparabilă cu cele anterioare (și acestea n-au fost puține!), cum ar fi: blocanții receptorilor histaminici H_2 , sau ai pompei protonice, mai puțin blocanții receptorilor gastrinici sau muscarinici, precum și intervenția substanțelor protectoare ale mucoasei gastrice și mai ales a prostaglandinelor.

2. Descoperirea de-a dreptul neașteptată a rolului cert (dar încă incomplet elucidat) al infecției mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori* - Hp - în producerea UGD, dar și a gastritei cronice și chiar a cancerului gastric. Rolul jucat în etiopatogenia UGD este confirmat de eficiența deosebită a terapiei antiinfecțioase specifice. De această din urmă problemă ne ocupăm în ultima vreme în cadrul colectivului de gastroenterologie de la Clinica Medicală nr. 1.

De aceea, am considerat că este util să trecem în revistă, în mod foarte succint, ceea ce se știe astăzi despre diferitele aspecte de etiopatogenie și fiziopatologie a UGD, în vederea înțelegerii modului de acțiune și a limitelor și problemelor puse de mijloacele de tratament preconizate în ultimii ani în UGD.

Mecanismele care contribuie la inițierea ulcerului și apoi la cronicizarea sa pot fi sistematizate în concepția despre dezechilibrul între (3, 4, 6, 14):

- factorii agresivi, în special acțiunea acidului clorhidric și pepsinei și
- factorii defensivi, de apărare față de agresiunea acido-peptică și de reparare a leziunilor mucoasei gastroduodenale.

În continuare, vor fi analizați pe scurt factorii incriminați în etiopatogenia UGD.

Factorul agresiv acido-peptic este cel mai vechi și bine cunoscut. De la *Schwartz* (1910) a apărut aforismul: "no acid, no ulcer" ("fără acid, nu există ulcer"). Ulcerul apare numai acolo unde există mucoasă gastrică acido-secretantă sau zone de metaplazie de mucoasă gastrică (duoden, esofag, diverticul Meckel) (4, 10).

Un argument major pentru rolul secreției acide în etiopatogenia UGD este corolarul terapeutic: ulcerul se vindecă prin acele mijloace terapeutice - medicamentoase sau chirurgicale - care combat sau chiar suprimă secreția acidă din stomac.

Trebuie precizat că:

- Uneori - mai ales în ulcerul duodenal - există o hipersecreție bazală de acid clorhidric și pepsinogen, datorată existenței unei mase secretante crescute condiționată genetic; alteori există o hipersecreție acidă fără masă secretantă crescută (10);

- În ulcerul gastric aproape întotdeauna, ca și într-o parte din cazurile de ulcer duodenal, există o secreție acidă între limite normale (sau uneori chiar subnormale) (8).

Prototipul cvasiexperimental creat de natură al ulcerului produs aproape exclusiv prin excesul de secreție de HCl îl reprezintă sindromul Zollinger-Ellison.

În ultima vreme s-a demonstrat că pentru producerea UGD este necesară și o hipersecreție de pepsinogen (produs de celulele principale din glandele gastrice și care în prezența HCl se transformă în pepsină activă). La cei cu ulcer duodenal se constată adeseori o hiperpepsinogenemie, chiar și atunci când secreția de HCl este normală (14).

De aceea, s-a spus că aforismul lui *Schwartz* trebuie completat: "fără HCl și pepsină, nu este ulcer".

Din cele de mai sus rezultă rolul important pe care îl joacă activitatea de autodigestie a complexului HCl/pepsină și aceasta mai ales în "cronicizarea ulcerului" (6, 14).

Este util să parcurgem pe scurt ceea ce se știe astăzi despre procesele care se petrec la nivelul celulei parietale din mucoasa gastrică, cea care secretă HCl.

Trebuie reamintit că mucoasa gastrică prezintă o situație biologică unică în organism. Dacă regula de bază a tuturor celorlalte țesuturi vii este că mediul lor intern și cel extern (interstițial) sunt ușor alcaline (pH în jur de

7,3). celulele parietale gastrice produc o secreție intens acidă, cu pH care scade la 2 și chiar la 1, de-a dreptul caustică în sine. Cu toate acestea, celulele parietale suportă prezența acestui acid concentrat și mucoasa gastrică în ansamblul ei "tolerează" prezența unui suc gastric cu pH sub 4, fără ca în mod obișnuit să se producă leziuni de autodigestie (11).

Trebuie deci înțelese două procese complexe și complicate:

- cum se produce secreția concentrată de HCl în celulele parietale?
- cum "rezistă" mucoasa gastrică la contactul cu un suc gastric intens acid și care în sine este de-a dreptul nociv?

Celulele parietale au o alcătuire aparte, cu niște mari canalicule secretorii ramificate și care comunică cu lumenul glandei, o serie de tubulo-vezicule intracitoplasmatică și care înconjoară canaliculele, precum și un număr mare de mitocondrii, ceea ce sugerează că aceste celule au o activitate energetică și metabolică intensă (11).

La nivelul celulei parietale se produce secreția de HCl prin activitatea unei *pompe protonice* situată între canaliculele secretorii și tubulo-vezicule. Această pompă protonică, reprezentată de o H^+ , K^+ - ATP-ază, produce schimbul de H^+ , care este combinat cu Cl și eliminat în canaliculele secretorii, contra K^+ care pătrunde în celulă, contra gradientului de concentrație. Astăzi se cunoaște destul de bine acest mecanism de schimb, dar ca și clinicienii ne interesează consecințele practice care decurg: terapia de inhibare a pompei protonice cu omeprazol reduce aproape la zero secreția de HCl (7, 10).

Ca orice funcție biologică și secreția de HCl și pepsină este sub comanda unor *mechanisme regulatorii*, care încep cu sistemul nervos central, se continuă cu diversele nivele ale sistemului nervos vegetativ, precum și cu sistemul endocrin în general, apoi mecanisme de secreție internă "cu rază scurtă de acțiune", cum este gastrina și mecanisme paracrine locale cum este histamina (3, 4, 5).

Multă vreme s-a insistat în cercetări pe *mechanismele de stimulare a secreției gastrice de HCl*, mai ales cele vagale, dar și hormonale (insulină, corticoizi).

În ultima vreme, studiile cu privire la stimularea secreției acide au coborât la nivelul *membranei celulei parietale și la mecanismele intracelulare* care concură la secreția de HCl.

În esență, este de remarcat că membrana celulei parietale prezintă trei *rețuri de receptori specifici* pentru stimularea secreției acide: receptori muscarinici (acetilcolinerfici) M_3 , receptori histaminici H_2 și receptori G gastrinici (3, 4, 9, 11).

Receptori M_3 sunt stimulați fie direct pe cale vagală, fie prin distensia gastrică. Receptori H_2 sunt stimulați de către histamina eliberată de celulele ECL (*enterochromaffine like*) sub efectul stimulării vagale sau gastrinice (9).

Receptorii G sunt stimulați de gastrina produsă de celulele G din antru și duoden, sub efectul unor stimulări din alimente, dar și din stimulări endocrine "locale".

Din nou, din punct de vedere clinic aceste date interesează prin consecințele practice, terapeutice. Astăzi dispunem de mijloace medicamentoase foarte eficiente, care reduc într-o măsură dramatică secreția de HCl (16):

- blocanții receptorilor H_2 (cimetidina și succedaneii: ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina) care reduc secreția acidă cu 80%;
 - blocanții receptorilor gastrinici (proglumidul, asperlicina etc.);
 - blocanți ai receptorilor muscarinici (pirenzepina, telenzepina);
- aceștia din urmă au o acțiune mai puțin energetică.

Aceste medicamente "moderne" și care fără îndoială au o eficiență de neimaginat în urmă cu două-trei decenii chiar, vindecă ulcerul într-o proporție importantă, între 80-100%, în puține săptămâni, dar experiența arată că după sistarea tratamentului, la un interval de timp variabil de la caz la caz, de la câteva luni până la un an, apar *recidive de ulcer*. Deci nu s-a vindecat boala, ci doar manifestarea ei de suprafață (14).

Rămâne de discutat cealaltă problemă fundamentală a etiopatogeneiei ulcerului UGD: *rolul mecanismelor de apărare a mucoasei gastrice* (4).

Mucoasa gastrică vine în contact foarte frecvent cu elemente "externe": alimente și tot ceea ce se ingerează; ea este supusă astfel la producerea frecventă de mici leziuni.

În mod obișnuit, leziunile mucoasei gastrice se vindecă spontan și repede. Explorarea endoscopică a demonstrat că se pot lua multiple biopsii din mucoasa gastrică chiar și în boala ulceroasă, fără probleme deosebite, deoarece aceste mici leziuni se vindecă spontan foarte repede (13, 16).

În ulcerul propriu-zis, pare că anumite leziuni ale mucoasei nu pot să fie vindecate în timp util și că în continuare intervine acțiunea de autodigestie a HCl/pepsinei, care cronicizează procesul.

Pe de altă parte, este firesc să se fi dezvoltat filogenetic mecanismele de protecție a mucoasei gastrice față de acțiunea corozivă a HCl/pepsinei (16).

Acești *factori protectori* sunt reprezentați de secreția mare de mucus (de o anumită calitate) și de substanțe mucoide, care se depun ca un strat protector ("ca o plapumă"), sub care mucoasa rezistă agresiunii acide și își vindecă repede leziunile.

Acest strat continuu de mucus de la suprafața mucoasei stomacale, explică de ce dacă în cavitatea stomacului pH-ul este între 1-2, în stratul dintre mucus și suprafața epitelială gastrică pH-ul este între 4-5, deci incomparabil mai puțin acid și caustic. Mucusul insuficient sau "de calitate proastă" reduce foarte mult această protecție antiacidă.

La apărarea antiacidă a mucoasei gastrice și la asigurarea capacității ei de reparare a leziunilor contribuie într-o măsură importantă și *fluxul sanguin* din peretele gastric. Sunt vechi observațiile care arată proprietățile funcționale deosebite ale vaselor din peretele gastric (3, 4, 8, 10).

Desigur, contează și rolul jucat de alterarea *colagenului perivascular* și de dincolo de țesutul epitelial al mucoasei gastrice, ca și de *celulele "reparatoare"* (fibroblaști, celule imune etc.). S-a demonstrat că în procesul "de vindecare" a leziunilor mucoasei intervine și un factor de creștere epidermal (EGF: epidermal growth factor) și factorul de creștere transformant alfa (TGFOC: transforming growth factor alpha) (7).

Mai nou, s-a dovedit că unele *prostaglandine* joacă un rol deosebit de important în apărarea mucoasei gastrice, stimulând celulele epiteliale la vindecare.

Prostaglandinele (PG) - și mai ales PGE_2 - cresc rezistența mucoasei la agresiuni și contribuie, împreună cu secreția de bicarbonați, la apărarea antiacidă a mucoasei gastrice (5).

Când se produce o leziune - discontinuitate mai mare - în mucoasă, prostaglandinele nu mai pot acționa local, lipsind ținta lor: celulele epiteliale. S-a vorbit de o "*funcție citoprotectoare*", dar astăzi se acceptă că este vorba nu numai de o protecție a stratului epitelial, ci de o "*protecție a întregii structuri a mucoasei*" (4, 14, 16).

Corolarul clinic al celor de mai sus îl reprezintă efectele terapeutice evidente ale tratamentului cu preparate prostaglandinice gastrice, comparabile cu tratamentul cu blocanți ai receptorilor H_2 .

Două mecanisme noi cu rol important în ulcerogeneză au fost pe larg dezbătute în ultimii ani în literatura de specialitate.

Rolul *antiinflamatoarelor nesteroidice* - AINS -, în primul rând aspirina, dar și toate celelalte astfel de medicamente, a fost sesizat de mai multă vreme, dar este studiat mult mai aprofundat doar în ultimii ani. Între altele, s-a demonstrat că AINS inhibă prostaglandinele gastrice, pe de altă parte că produc și direct leziuni epiteliale, care apoi nu se pot vindeca în timp util (5, 12).

A doua modalitate prin care se poate produce și întreține ulcerul UGD este *infecția cu Helicobacter pylori* - Hp.

Prezența unei bacterii spiralate în mucoasa gastrică la bolnavii ulceroși este semnalată din 1983 (17) și în anii următori se fac numeroase studii (1, 2, 12, 15).

Câțiva ani, această bacterie a fost considerată din genul *Campylobacter*, apoi atribuindu-i-se numele actual de Hp (din 1989).

Prezența cvasi-constantă a Hp și a inflamației mucoasei dată de acest germen în cazul UD și cu frecvență foarte mare (80-90%) în cazul UG au atras atenția asupra rolului etiopatogenetic al Hp în UGD, deși anumite

studii arătau că această bacterie este prezentă în stomac și într-o mare parte a persoanelor fără UGD.

Este interesant că *Hp* se cantonează numai acolo unde există *mucousă gastrică*, inclusiv în insulele de metaplazie din duoden sau esofag.

De remarcat că *Hp* este singurul microb găsit constant în gastrite și ulcer.

Infecția acută cu *Hp* se însoțește de toate semnele acute ale gastritei, așa cum a fost demonstrat inclusiv în experiențe pe voluntari.

S-au găsit anticorpi anti-*Hp* în suc gastric.

Prezența reacției inflamatorii tipice a mucoasei (gastrită) în prezența acestei bacterii și cu răspunsuri imunologice specifice, ca și vindecarea leziunilor de gastrită și a ulcerului în urma tratamentului țintit al infecției cu *Hp*, au dus la concluzia unei legături certe între etiopatogenia UGD și infecția cu *Hp*.

Se fac cercetări intense spre a vedea prin ce mecanisme participă infecția cu *Hp* la producerea ulcerului. Se pare că *Hp* reduce foarte mult o serie de mecanisme de apărare locală.

Factorii virulenți din Hp care contribuie la producerea gastritei și a UGD ar fi reprezentați de (1):

- motilitatea lor (favorizată de forma spiralată și prezența de flageli unipolari);

- capacitatea de a se sustrage efectului nociv al HCl;

- capacitatea de a recunoaște și de a se lega de anumite tipuri de celule gastrice;

- capacitatea de a scăpa de consecințele răspunsului imun al gazdei;

- capacitatea de a produce factori citotoxici (proteineaze, lipaze, fosfolipaze);

- în fine, în ultimul timp s-a demonstrat că *Hp* produce și o mucinază care degradează stratul de mucus protector.

S-a constatat că *Hp* are o activitate ureazică deosebit de intensă, mai mult decât la toate speciile de bacterii cunoscute. Activitatea ureazică, pe lângă un rol metabolic, se pare că joacă rol în asigurarea "toleranței" bacteriei față de prezența HCl (1, 2, 10, 14).

Rolul ureazei în patogeneză nu este încă elucidat. Din punct de vedere practic are însă importanță faptul că testele care se adresează capacității de secreție a ureazei au o mare valoare practică, prezența bacteriei putând fi certificată astfel cu o siguranță mult mai mare (4).

Oricum, astăzi se consideră atât de strâns legate între ele, infecția cu *Hp* și prezența UGD, încât chiar s-a parafrazat axioma lui *Schwartz*: "nu este *Hp*, nu este ulcer". Infecția cu *Hp* este însă frecventă (în 75% din cazuri) și în gastrita cronică activă și în cancerul gastric.

Într-un studiu preliminar efectuat de noi pe 400 de cazuri, extinzându-se la fiecare atât reacția Christensen modificată, pentru punerea în evidență a

ureazii, cât și examinări histopatologice din biopsii de mucoasă gastrică și duodenală prelevate endoscopic, - am constatat că infecția cu Hp este prezentă în 92,44% din cazurile de ulcer duodenal, în 75% din cazurile de ulcer gastric și în 76% din gastritele cronice active, cifre care sunt foarte asemănătoare cu cele deja semnalate în literatura medicală.

Experiența clinică, rezultatele deosebit de bune obținute prin terapia specifică anti-Hp, în special *tripla terapie* cu subcitră de bismut coloidal, metronidazol și amoxicilină, tetraciclină sau claritromicină, sunt argumente majore în favoarea rolului esențial jucat de Hp în patogeniza UGD (2, 7, 13).

Rămâne însă și aici o întrebare: de ce și după încheierea acestei terapii, care o dată cu sterilizarea infecției cu Hp vindecă și UGD, recidivele apar destul de repede (la câteva luni), atât în ce privește infecția cu Hp, cât și UGD?

S-a presupus fie că există și o infecție profundă în mucoasă, de unde bacteria "iese la suprafață" după câțva timp, fie că se face o reinfecție exogenă care antrenează mecanismele gastritei și ale ulcerului.

Studierea infecției cu Hp considerăm că are importanță atât prin corelarea foarte strânsă cu prezența UGD, cât mai ales a gastritei și duodenitei cronice și, fapt deosebit de important, cu posibilitatea favorizării cancerului gastric.

Terapia anti-Hp actuală este deosebit de eficientă (2, 7, 15), dar din păcate cu efecte de scurtă durată și se pune problema găsirii de mijloace care să asigure fie o vindecare de lungă durată, fie chiar suprimarea posibilității de recidivă a acestei infecții.

În concluzie, achizițiile moderne cu privire la mecanismele de producere a secreției de acid clorhidric și pepsină, ca și la etiopatogenia UGD în general, au adus cu sine și posibilități imediate remarcabile, dar rămâne deschisă în continuare problema rezolvării radicale, de durată, a UGD.

Bibliografie

1. Colin-Jones D.G.: *Campylobacter pylori: An Advance in Understanding of Dyspepsia and Gastritis*. In Hunt R.H.: 4, 39-42;
2. George L.L. et al.: *Cure of Duodenal Ulcer after Eradication of Helicobacter pylori*. Med.J. Austr. 1990, 153,145;
3. Harrison's Principles of Internal Medicine - Petersdorf R.G., Adams R.D. Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B., Wilson J.D. (Eds.), 12th Ed-McGraw-Hill book Comp. New York, 1991, 1233-1237;
4. Hunt R.H. (Ed): *Advances in Acid Peptic Disorders*. J.Clin. Gastroenterol. 11, suppl.1, 1989;

5. *Johnson L.R. et al.*: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, 1987, vol.1, 143-165;
6. *Koop H.*: Neue Pathogenetische Prinzipien beim peptisch Ulcus. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1992, 81, 927-8;
7. *Labenz J. et al.*: High-dose Omeprazole plus Amoxicilin or Clarithromycine Cures Helicobacter Pylori Infection in Duodenal Ulcer Disease. Digestion, 1995, 56, 15-20;
8. *Mertz H.R., Walsh J.H.*: Peptic Ulcer Pathophysiology. Med. Clinic of North America, 1991, 75, 799-809;
9. *Modlin I.M.*: From Prout to the Proton Pump. Schnetztor Verlag. Konstanz, 1995;
10. *Nelis G.F., Boeve J., Misiewicz J.*: Peptic Ulcer Disease: Basic and Clinical Aspects. Martinus Nijhoff Publ., Boston, Dordrecht, Lancaster, 1984, 53-59;
11. *Sachs G., Hersey S.J.*: The Gastric Parietal Cell, Oxford Clin. Communic. Oxford, 1990;
12. *Schubert T.T. et al.*: Ulcer Risk Factors: Interactions between Helicobacter Pylori Infection, Nonsteroidal Use and Age. Amer. J. Med. 1993, 94, 413-418;
13. *Segawa K. et al.*: Estimate of Gastric Acid Output by Evaluation of fasting Gastric Juice Collected Endoscopically. Hepato-Gastroenterol. 1993, 38, Suppl.1, 413-418;
14. *Soll A.H.*: Peptic Ulcer Diseases In Hunt R.H. 4, 1-5;
15. *Tytgat G.N.J., Rauws E.A.J., de Koster E.H.*: Campylobacter pylori. Diagnosis and Treatment. In Hunt R.H. 4, 49-53;
16. *Wallace J.L.*: Mucosal Defense: New Avenues for Treatment of Ulcer Disease. Gastroenterol. Clin. North Amer. 1990, 19, 87;
17. *Warren J.R., Marshall B.*: Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. Lancet, 1983, I, 1273-1275.

RECENT FINDINGS IN THE ETHIOPATHOGENY OF THE GASTRO-DUODENAL ULCER

C. Duda, Ligia Bancu

This is a survey of the modern concepts concerning the ethiopathogeny of the gastro-duodenal ulcer (GDU) and pathophysiology of the gastric acid output. Regarding the acid-peptic aggression, we underline the importance of pepsinogen secretion increase and, above all the cellular mechanisms which stimulate the gastric acid output: the importance of acetylcholine and muscarinic, gastrin, and H_2 histaminic receptors and of the proton pump as well. On the other hand, we discuss the importance of the protection and repair factors and of prostaglandins on gastric epithelium.

We insist on the role played by *Helicobacter pylori* (Hp) infection in GDU and in the chronic active gastritis and gastric cancer.

In a personal study on 400 patients, we found a prevalence of Hp infection in 92.44% in the duodenal ulcer, 75% in the gastric ulcer and 76% in the chronic active gastritis.

All these acquirements opened a way to new therapeutic measures, which can rapidly heal the ulcer. Unfortunately, there is still a high rate of relapses. To solve these therapeutic aspects, further stuydies are necessary.

Sosit la redactie: 12.12.1995
