

## Virulence HELICOBACTER PYLORI

Clinical Aspects of Genetic Variability in *Helicobacter pylori*

Spechler S.J., Fischbach Lori, Feldman M.

JAMA, Vol.283, 2000, č.10, s.1254-6

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Již stovky let je *Helicobacter pylori* (Hp) původcem infekce lidských žaludků. Antigeny této mikroaerofilní, gram-negativní bakterie byly nalezeny i ve vzorcích stolice starověkých mumií. Zdá se, že v současnosti Hp infikuje polovinu všeho lidstva. Je adaptován na přežívání v žaludku a vyvolává chronickou, desítky let trvající gastritidu.

Infekce Hp je těsně spojena s peptickou vředovou nemocí a často je považována za rizikový faktor vedoucí k adenokarcinomu žaludku a lymfomu lymfoidní tkáně mukózy (MALT lymphoma). Terapie antibiotiky k eradikaci Hp se doporučuje pacientům s prokázaným peptickým vředem žaludku nebo dvanácterníku, či majícím MALT-lymfom. Přesto se soudí, že méně než u 20% osob s chronickou infekcí Hp vznikne peptický vřed nebo maligní nádor žaludku. Stále se diskutuje o správné léčbě infikovaných osob bez výše uvedených nemocí, zvláště o potřebě jejich léčby antibiotiky a endoskopického vyšetření.

Nedávno se objevilo tvrzení několika vědců, že zvláště virulentní jsou kmeny Hp exprimující cytotoxin-asociovaný gen A (*cagA*). Laboratorní průkaz přítomnosti *cagA* by mohl být užitečný pro usměrnění další péče o infikovanou osobu. V tomto článku je přehled dostupných epidemiologických a klinických dat, umožňujících posoudit, zda test přítomnosti *cagA* lze v klinické praxi doporučovat.

### Genetická variabilita a virulence

Hp je jedním z geneticky nejvíce rozrůzněných druhů bakterií. Častá je současná infekce řadou kmenů Hp, která umožňuje výměnu genetických sekvencí mezi nimi. Tak velká variabilita a možnost záměny genetického materiálu mezi kmeny ztěžuje rozhodování o tom, kdy je třeba osoby s nálezem Hp léčit. Některé kmeny Hp mohou být podstatě virulentnější než jiné.

K manifestnímu onemocnění při chronické infekci Hp dochází následkem komplexního působení nedostatečně známých faktorů, k nimž patří jak vnímavost hostitele, tak virulence kmenů, které ho infikují. Tato virulence může z části záviset na některých kmenech Hp, které exprimují předpokládané faktory virulence. Patří k nim vakuolizační cytotoxin (VacA) a protein CagA. Cytotoxin VacA je polypeptid vedoucí k tvorbě vakuol v epiteliálních buňkách. Zatím co všechny kmeny Hp mají gen *vacA*, cytotoxin exprimuje jen menší polovina kmenů. Alély *VacA* jsou u jednotlivých kmenů Hp dosti odlišné, zvláště v té části genu, která kóduje sekvenci pro tvorbu toxinu. Nevelké důkazy naznačují, že exprese *VacA* je ukazatelem virulence kmene Hp. Ale většina cytotoxigenních kmenů Hp má i jiné faktory, které se snad podílí na jejich virulenci (včetně *cagA*).

U mnoha druhů bakterií souvisí jejich virulence s přítomností zvláštních dlouhých sekvencí DNA, označovaných jako "ostrůvky patogenity". Složení DNA v těchto

místech je podstatně odlišné od ostatních částí bakteriálního genomu. To naznačuje, že tato místa genomu byla získána během evoluce od externích zdrojů, např. od bakteriofágů. Osoby infikované kmeny Hp tvořícími cytotoxin mají proti němu protilátky, které lze prokázat serologickým testem. Cytotoxigenní kmeny Hp, které byly spočátku *cagA* pozitivní, tvoří i po ztrátě tohoto genu vakuolizační cytotoxin což naznačuje, že na tvorbě tohoto toxinu se podílí ještě další dosud neznámý gen či geny.

### **Klinický a epidemiologický význam přítomnosti CagA**

Analýza dat z vícero studií ukázala zřetelný trend vyššího rizika vzniku peptické vředové nemoci u osob infikovaných Hp s *cagA*. Toto riziko klesalo při rostoucí prevalenci *cagA* v kontrolních skupinách. Zdá se také, že přítomnost *cagA* souvisí s vyšším rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku.

I když přítomnost Hp je spojena s onemocněními žaludku a dvanácterníku, předběžná data naznačují, že tato infekce může chránit jícen před gastroesofageálním refluxem a jeho následky, včetně Barrettova jícnu a jícnového adenokarcinomu. V jedné studii bylo endoskopicky zjištěno, že infekce Hp byla méně častá u pacientů s refluxní esofagitidou než u kontrolních pacientů bez refluxní nemoci. Labenz se spolupracovníky pozoroval, že u pacientů s vředovou nemocí duodena došlo po eradikaci Hp antibiotiky mnohem častěji k refluxní esofagitidě než u těch, u nichž infekce persistovala. Tyto studie však byly nepočtené a metodologicky nedokonalé, takže dosud nemáme spolehlivé poznatky o úloze Hp při nemoci z gastroesofageálního refluxu.

Některá zdánlivě paradoxní pozorování o významu *cagA* pro průběh infekce Hp nejsou dosud vysvětlena:

1. Ačkoliv přítomnost *cagA* se zdá být rizikovým faktorem jak u duodenálního vředu, tak u rakoviny žaludku, mají pacienti s vředovou nemocí dvanácterníku menší riziko být postiženi Ca žaludku, než osoby v kontrolní skupině zdravé populace.
2. Pozitivita *cagA* zvyšuje riziko vzniku peptické vředové nemoci žaludku a dvanácterníku, ale může snižovat riziko peptické ezofagitidy.
3. Pozitivita *cagA* také zvyšuje riziko vzniku rakoviny žaludku, ale může snižovat riziko adenokarcinomu jícnu.

Tyto závěry jsou předběžné a není jasné jakým způsobem stejná infekce může působit tak odlišně v orgánech spolu souvisejících. Podle jedné hypotézy následky infekce Hp záleží na závažnosti a projevech gastritidy, kterou vyvolává. Kmeny Hp s *cagA* vyvolávají infekci při níž je sliznice žaludku stimulována ke tvorbě většího množství cytokininů vedoucích k zánětlivé reakci (interleukin 1 a 8). To má za následek těžší gastritidu než jakou vyvolávají kmeny Hp bez *cagA*. Lze tedy očekávat, že *cagA* pozitivní infekce vyvolávají závažnější poruchy žaludečních funkcí, než kmeny Hp bez *cagA*.

### **Současná doporučení**

I když není přesně znám mechanismus patogeneze zdá se, že přítomnost *cagA* je provázána vyšším rizikem peptické vředové nemoci a snad i rakoviny žaludku. Měl by tedy klinik ordinovat test zjišťující přítomnost *cagA* aby určil, kteří z jeho pacientů infikovaných Hp by měli podstoupit endoskopické vyšetření, nebo měli by být léčeni? Zatím se takový postup zdá předčasným.

Byť by vředová nemoc a její následky vznikaly jen u *cagA*+ infekcí, v oblastech kde velká část Hp infekcí je *cagA* pozitivní (např. na Tajvanu), byl by užitek takového nálezu malý. Nejprve je třeba provést velmi dobře připravené studie v oblastech s malou a střední prevalencí *cagA* pozitivních kmenů Hp. Takto bude možné rozhodnout, zda skrining přítomnosti *cagA* lze užít k prognóze průběhu a následků infekce Hp.

Podle nových výzkumných prací existuje řada dalších předpokládaných faktorů virulence Hp, např. gen *iceAI* a změny proteiny *FlaA*. Také určité kombinace již známých faktorů se mohou uplatnit v předpovědi průběhu infekce. V současnosti se nerozhodujeme o potřebě endoskopického vyšetření infikovaných osob podle výsledků vyšetření *cagA*. Jedinou jasnou indikací antibiotické léčby u pacientů s infekcí Hp je, bez ohledu na přítomnost či chybění *cagA*, ověřená peptická vředová nemoc nebo MALT-lymfom žaludku.

36 citací, kopie v archivu epid.odd.KHS Ostrava

### **Poznámky překladatele**

Čtenář, který soustavně nesleduje nové poznatky o Hp, může být překvapen, jakými detaily se dnes výzkum zabývá, byť mohou být klinicky významné. Epidemiolog však zejména postrádá i tak zásadní poznatek, jako je cesta přenosu Hp. Představy o přenosu studniční (spodní) vodou byly vyvráceny, ostatně voda není prostředím vhodným k přežívání Hp. Ze zjištění, že infekce Hp téměř vždy vzniká v dětství a jednou vzniklá infekce je obvykle doživotní, někteří badatelé předpokládali interhumánní přenos v rodině či v dětském kolektivu. Potvrzení této hypotézy přinesla např. zpráva Goodmanové a Correyové (Lancet, 355,2000, č.9201, s. 358-62). Autorky sledovaly výskyt infekce Hp mezi dětmi žijícími v oblasti s jedním z nejvyšších výskytů rakoviny žaludku ve světě - ve venkovských lokalitách kolumbijských And. Zjistily, že mezi dětmi mladšími deseti let se infekce Hp přenáší nejčastěji mezi sourozenci početných rodin a nejčastěji ze starších na mladší sourozence. Infekce matky ani zdaleka nebyla pro přenos tak riziková. Akutní infekce Hp u dětí probíhá pod obrazem nespecifické dyspepsie, přechází do chronické gastritidy, která je většinou asymptomatická. Není ale jasné, zda k nákaze dochází častěji fekálně-orální, nebo oro-orální cestou. K podobnému závěru došel Rothenbacher a spol. (Int J Epidemiol, 27, 1998, 135-41) u skupiny 945 školáků v Německu i jiní autoři. Sledování dětí, které porodily matky infikované Hp v Belgii, Finsku a na Tajvanu, také svědčí o řídkém přenosu Hp z matky na dítě.

Většina badatelů se shoduje v tom, že hlavním rizikovým faktorem přenosu je nízká životní úroveň v dětství. Je těžké považovat za přesvědčující výsledky založené na serologickém vyšetření, neboť citlivost současných testů je u dětí mladších šesti let nižší než 45% (Rowland M: Lancet, 355, 2000, č.9201, s. 332-3). Přítomnost Hp byla spolehlivě prokázána pouze ve sliznici žaludku lidí a některých primátů. Hp je mikroaerofilní bakterie, tvořící velká množství ureázy. To umožňuje její přežití v kyselém prostředí žaludku. Jakým tedy mechanismem se tato vůči zevnímu prostředí málo odolná bakterie, žijící v žaludku, dostává k dalšímu hostiteli? Ve stolici se její kultivace daří jen vzácně, ale u malých dětí asi dochází při akutní infekci Hp k častějšímu vylučování Hp stolicí. Izolace Hp ze slin a ústní dutiny je rovněž vzácná a proti oro-orálnímu přenosu svědčí i to, že prevalence Hp není "nemocí z líbání" u mladistvých, či u sexuálních partnerů. Vyšší prevalence u gastroenterologů není

provázena častější infekcí u dentistů, takže expozice ústním sekretům asi také není to hlavní. Biologický přenos různými věky je dosud málo prozkoumaný. Nelze jej však vyloučit, protože např. v zažívací rouře mouchy domácí je pH 3,1, což by bylo pro Hp vyhovující. Dokonce se již objevila slabě doložená zpráva o úloze much v přenosu Hp. V současnosti se však nejvíce věří na přenos zvratky. Zvracení je u malých dětí poměrně časté.

V několika pracích se uvádí, že infekce Hp u dětí je provázena abnormální (sníženou) sekrecí kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě, chronickými průjmy a růstovou retardací. Pro nás zdánlivě nepotřebné je pozorování při epidemii cholery roku 1991 v Peru (Shahinian et al.: Lancet, 355, 2000, č. 9201, s. 377-8). Zjistili, že zejména u malých dětí byla významná souvislost mezi onemocněním cholerou a hypochlorhydrií vyvolávanou chronickou infekcí Hp. U nás si můžeme místo cholery dosadit jiné alimentární infekce.

Bylo by zajímavé a záslužné podívat se na výskyt infekce Hp v naší populaci. Podle předběžných výsledků je prevalence Hp v ČR okolo 49%. To je však průměr zahrnující všechny věkové skupiny. Stálo by za to porovnat prevalenci infekce Hp u dětí, které prožily svá předškolní léta v různých kolektivech, s dětmi, jejichž první styk s kolektivem představuje až povinná školní docházka. Není to dobrý námět na atestační práci?

Na závěr bych rád čtenáře upozornil na českou mutaci časopisu "Postgraduální medicína", kde je také pěkný článek "Infekce *Helicobacter pylori* a extraintestinální choroby" (Bureš, Rejchrt Vol. 1, 2000, č. 1, s. 10-14).

Připomínám také (repetitio est mater studiorum), že další informace o Hp, zejména o laboratorní diagnostice infekce, najdete v SMD č. 4/1999, nebo v SMD č. 11/1999 dosud nepotvrzené pozorování o významu ovcí jako možného zdroje nákazy Hp pro lidi.