

Artículo Original

Helicobacter pylori asociado a las gastritis crónicas: Estudio con microscopía electrónica

Juan M. Jiménez Cardoso^{1,2}, Nuria Gispert Cruells^{1,2}, Ma. Elena García Santos¹, Isaías Garduño Hernández¹, Manuel Pardo López¹.

¹Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, ²Depto. de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

En el Hospital General "Dr. Darío Fernández", en el período de 1993-1994, se estudiaron 50 pacientes con una edad media de 20-30 años y síntomas de enfermedad acidopéptica. A todos se les practicó endoscopia y toma de biopsia del antro gástrico en la cual se realizó detección de ureasa y estudio morfológico de la mucosa gástrica.

La ureasa fue positiva en 14 de las 20 biopsias obtenidas. Morfológicamente, el 40% se diagnosticaron como gastritis crónica activa; el 30% como gastritis crónica atrófica; el 18% como gastritis crónica superficial y el 1% como gastritis crónica con metaplasia intestinal.

El *H. pylori* se observó con más frecuencia en las biopsias de los pacientes con gastritis crónica activa. Hacemos énfasis en la necesidad de tomar biopsia, durante la endoscopia, a todos los pacientes con síntomas de enfermedad ácido péptica y hacer una correlación con los estudios histoquímicos e inmunológicos

Introducción

En 1982, en el Perth Royal Hospital de Australia Occidental, se aislaron unas bacterias de forma espiral, en pacientes con gastritis crónica. Inicialmente se denominaron como "organismos parecidos al *Campylobacter*",¹ posteriormente se les dio el nombre de *Campylobacter pylori*² y en la actualidad se les conoce con el nombre de *Helicobacter pylori*.³⁻⁵

Se ha observado que *H. pylori* tiene características que le confieren la capacidad de colonizar el epitelio, tales como su forma y movimientos, la producción de ureasa que protege a la bacteria de la acción bactericida del ácido gástrico, y la liberación de una citotoxina que causa alteraciones en las células del epitelio gástrico.⁶⁻¹¹

Consideramos importante dar a conocer los resultados de los estudios morfológicos obtenidos con el microscopio

electrónico de la mucosa gástrica proveniente de pacientes con úlcera péptica y gastritis crónica asociado con el *Helicobacter pylori*.

Material y métodos

En el Hospital General Dr. Darío Fernández, se estudiaron 50 pacientes con una edad media de 20-30 años con síntomas de enfermedad acidopéptica.

Se les sometió a endoscopia y se les tomaron cuatro fragmentos de mucosa del antro gástrico. En 20 casos se investigó la presencia de ureasa: la muestra se sumergió en una solución de urea al 6% con 0.02% de rojo fenol como indicador de pH;⁵ el tejido para microscopía de luz se fijó en solución de formol neutro al 10%, las tinciones utilizadas fueron hematoxilina-eosina y Giemsa; la clasificación de gastritis se evaluó de acuerdo al criterio de Whitehead.^{16,17}

Los fragmentos pequeños se fijaron por dos horas en glutaraldehído al 3% y posteriormente en tetraóxido de osmio; luego se incluyeron en Epon 812, se polimerizaron en una estufa a 70°C, se cortaron en un ultramicrotomo Porter Blum MT-2 y se observaron por medio de un microscopio electrónico de transmisión Zeiss EM-10.

Los fragmentos de mayores dimensiones se fijaron en glutaraldehído y se procesaron con la técnica similar a la anterior, hasta llegar al punto crítico de secado en un aparato Polaron, en una evaporadora se les cubrió con una capa de oro para ser observados al microscopio de barrido Zeiss, DSM-950.

Resultados

La ureasa fue positiva en 14 biopsias de pacientes con gastritis crónica; los hallazgos histológicos están resumidos en el cuadro 1; el 40% se diagnosticó como gastritis crónica activa, el 30% como gastritis crónica atrófica con formación de folículos linfoides, el 18% como gastritis cró-

Cuadro No. 1 Diagnóstico histológico de la mucosa del antro gástrico y su relación con *helicobacter pylori*.

No. de Casos	Diagnóstico histológico	Presencia HP
9	Gastritis crónica superficial	2
15	Gastritis crónica atrofica con folículos linfoides	4
6	Gastritis crónica con metaplasia intestinal	—
20	Gastritis crónica atrofica activa	8

HP: *Helicobacter pylori*

nica superficial. Adheridas a la superficie del epitelio, se observaron bacterias de forma espiral o curva que se interpretaron como *Helicobacter pylori*. En el 12% de los casos diagnosticados como gastritis crónica con metaplasia intestinal no se encontró *H. pylori*.

Con el microscopio electrónico de transmisión, las bacterias cortadas en diferentes ángulos, se observaron ovales, redondas o espirales, localizadas entre el moco y la superficie de las células epiteliales de la mucosa, con disminución o pérdida de las microvellosidades.

Comentario

La alteración inicial en la colonización del hospedero es la adherencia del microorganismo a las células epiteliales y la producción de amonio que daña al epitelio gástrico por elevación del pH; el *H. pylori* libera sustancias quimio-tácticas para los leucocitos lo que induce citotoxicidad a las células blanco, estimula la formación de macrófagos, linfocinas e interferón; el epitelio regula la respuesta inmune local incitando el desarrollo de linfocitos T.¹⁸⁻²²

Se ha sugerido que la úlcera péptica se asocia con inmunoglobulina A elevada, la que puede estar relacionado con la citotoxicidad de la bacteria. Además se ha demostrado que

altera la respuesta exocítica de las células mucosas lo que disminuye esta importante defensa fisiológica de la mucosa y la hace susceptible a la inflamación; además, ingiere surfactante gástrico que es otra barrera de protección.²³⁻²⁴ La inflamación crónica puede persistir aunque la secreción ácida retorne a los niveles basales, lo que hace que el paciente podrá estar predispuesto a desarrollar úlcera péptica o eventualmente carcinoma gástrico.²⁵⁻²⁷ Por otro lado, se ha informado^{28,29} que puede estar asociado a linfoma gástrico, por lo que el tratamiento de *H. pylori* puede acompañarse de regresión del linfoma.

Concluimos que la asociación del *H. pylori* con gastritis crónica antral y úlcera péptica ha sido ampliamente demostrada;¹⁸ el *H. pylori* lo encontramos en el 40% de los pacientes con gastritis crónica activa, debido a que las bacterias no tienen distribución uniforme en la mucosa gástrica. Es por ello recomendable que a todos los pacientes con sintomatología de enfermedad acidopéptica se les realice endoscopia con toma de biopsia pues las alteraciones histológicas de la gastritis pueden pasar inadvertidas. Nuestros hallazgos morfológicos demostraron que la bacteria no es invasiva, lo cual coincide con lo informado por otros investigadores.

Continuaremos con estos estudios; ya que debido al escaso número de pacientes, no encontramos casos de metaplasia intestinal asociados a *H. pylori* como factor de riesgo para el cáncer. Es importante correlacionarlo con estudios inmunohistoquímicos³⁰⁻³² para completar el conocimiento del papel del *H. pylori* en pacientes con síndrome ulceroso.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Sra. Silvia Reséndiz Pastrana, por su apoyo secretarial a la transcripción del presente trabajo, al Biol. Armando Zepeda Rodríguez y, al Sr. Gerardo Torres Vega, por su asistencia técnica.

Referencias

- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-5.
- Mashall B, Royce H, Annea DI. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* for human gastric mucosa. *Microbios* 1984;25:83-5.
- Goodwin CS, Amstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* comb. nov. and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* com. nov. and *Helicobacter mustelae* com. nov., respectively. *Int J Syst Bact* 1989;39:397-405.
- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Eng J Medicine* 1991;324:1043-8.
- Cornelius PD, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N England J Med* 1989;321:1562-6.
- Dunn BE, Campbell GP, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Purification and characterization of urease from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1990;265:9494-9.
- Geis G., Suerbaum S. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori* *J Med Microbiol* 1993;38: 371-7.
- Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, Mc Callum, Guerrant RL. Urea protects *Helicobacter pylori* from the bactericide effect of acid. *Gastroenterology* 1990;99:697-702.
- Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR, Liewison JF, Resau JH. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1990;58:1992-4.
- Lieunk RD, Ferguson MA, Morgan DR. Antibody to cytotoxin infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1990;28:1181-4.
- Bode G, Malfertheiner P, Liehnhardt G. Ultrastructural localization of urease of *Helicobacter pylori*. *Med Microbiol Immunol* 1993;182:233-42.

12. Graham DY, Klein PD, Evans DJ. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987;1:1174-7.
13. Marshall BJ, Surveyor J. Carbon ¹⁴-Urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J. Nucl Med* 1988;29:11-6.
14. Graham DY, Klein PD, Opekun AR, Boutton TW. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the ¹³C-urea breath test in normal subject and patients with peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1988;157:777-80.
15. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, et al. Rapid ureasa test in the management of *campylobacter pyloridis* associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:200-10.
16. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histologic diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastropic biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972;15:1-11.
17. Cotton PB, Price AB, Tighe JR, Beales JSM Preliminary evaluation of duodenitis by endoscopy and biopsy. *Br Med J* 1973;3:430-3.
18. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Prevalence of *Campylobacter pylori* in duodenal and gastric mucosa. Relationship to inflammation. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1988;142:69-75.
19. Tarkkanen J, Kosunen T, Saksela E. Contact of lymphocytes with *Helicobacter pylori* augments natural killer cell activity and induces production of gamma interferon. *Infect Immun* 1993;61:3012-16.
20. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-9.
21. Mai U, Pérez-Pérez GI, Wahl LM, et al. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by a lipopolysaccharide-independent mechanism. *J Clin Invest* 1991;87: 894.
22. Mai U, Pérez-Pérez GI, Wahl LM, et al. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992;175:517-25.
23. Micots I, Angeron C, Laboisie CL, Muzcan F. Mucin exocytosis: a major target for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1993;46:241-5.
24. Hills BA. Gastric mucosal barriers: evidence for *Helicobacter pylori* ingesting gastric surfactant and deriving protection from it. *Gut* 1993;34:558-93.
25. Parsonnet J, Friedman GD, Vanderteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;35: 1127-31.
26. Forman D. *Helicobacter pylori* infection: a novel risk factor in the aetiology of gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1702-03.
27. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer; evidence from prospective investigation. *BMJ* 1991;30:1302-5.
28. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993;24:577-83.
29. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low grade b-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1993;342:575-77.
30. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa; immune response to *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1989;42:1269-71.
31. Wyatt JJ, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:44-9.
32. Kosunen TV, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titers after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-5.