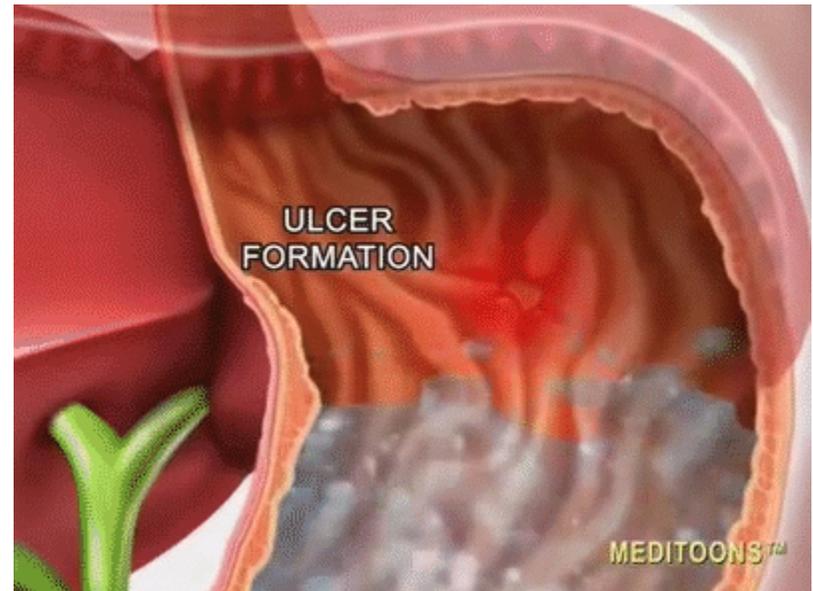
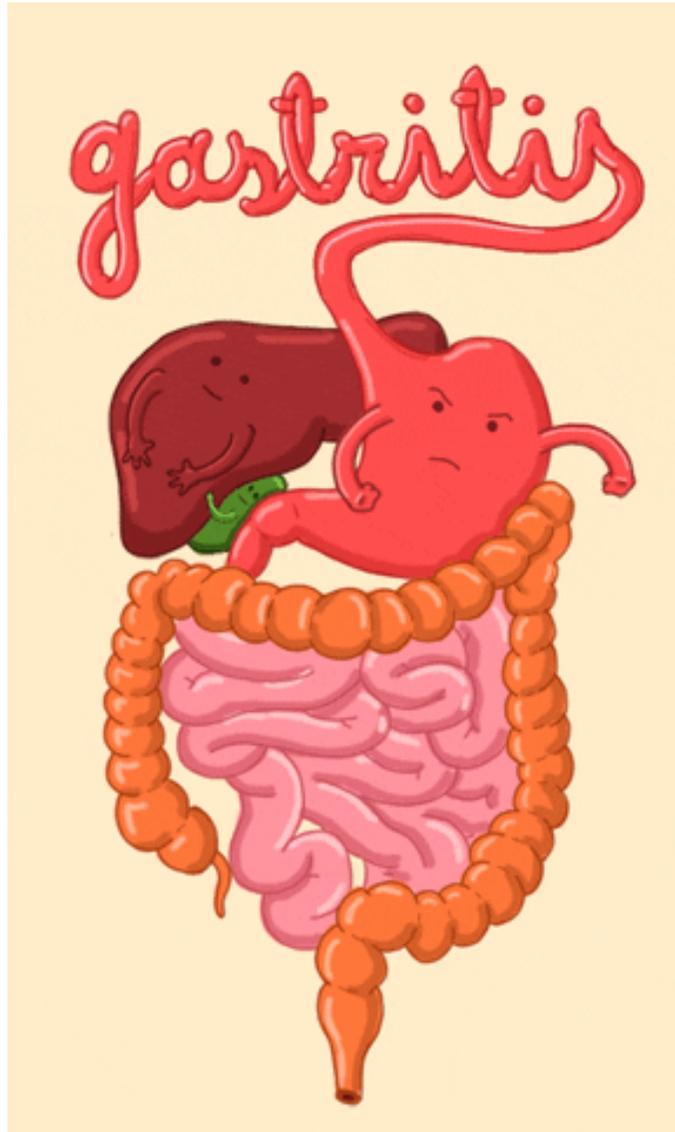
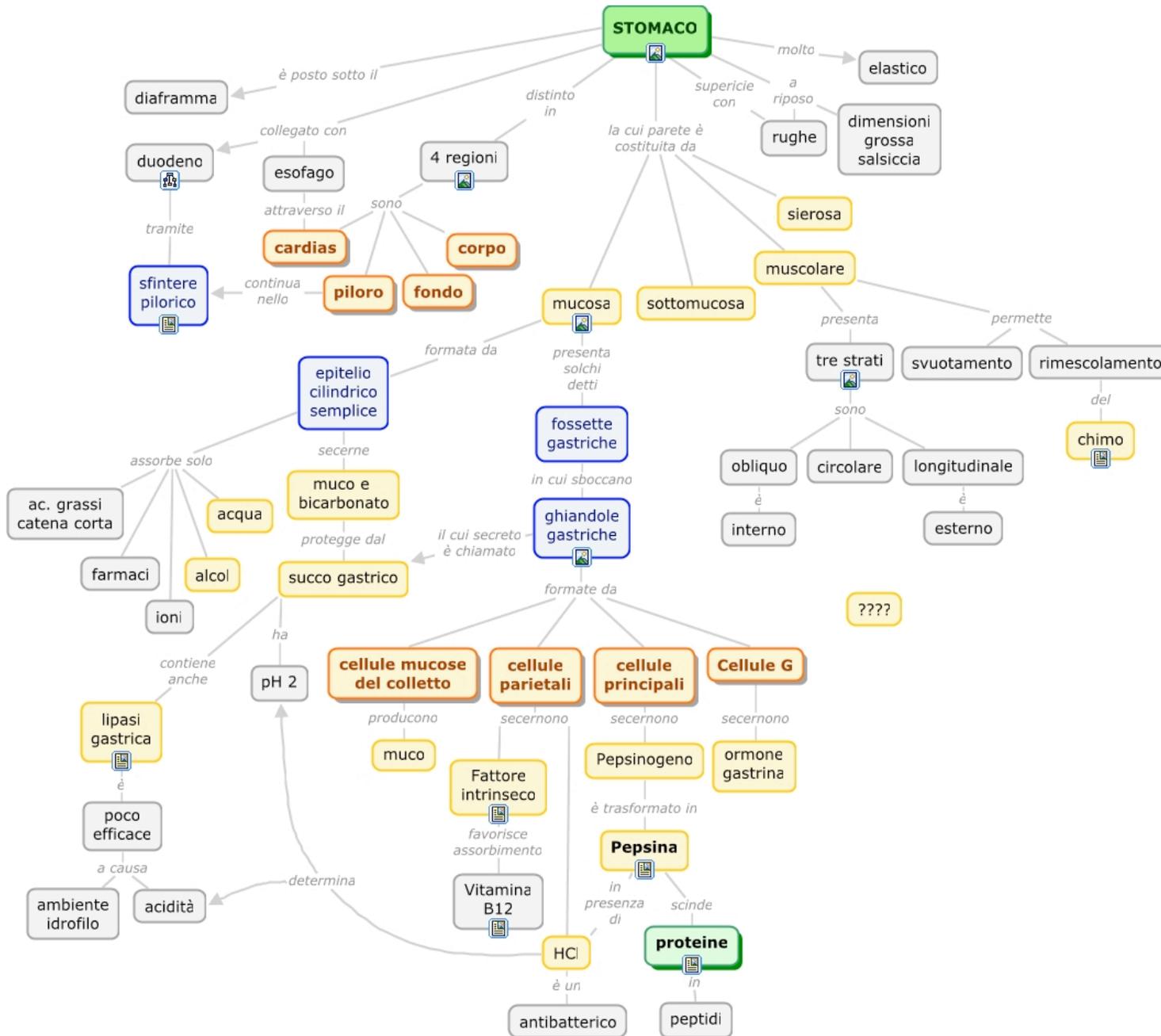


# Fisiopatologia della mucosa gastrica



**Maurizio Romano, PhD**  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
Via A. Valerio, 28  
Tel: 040-3757316  
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)



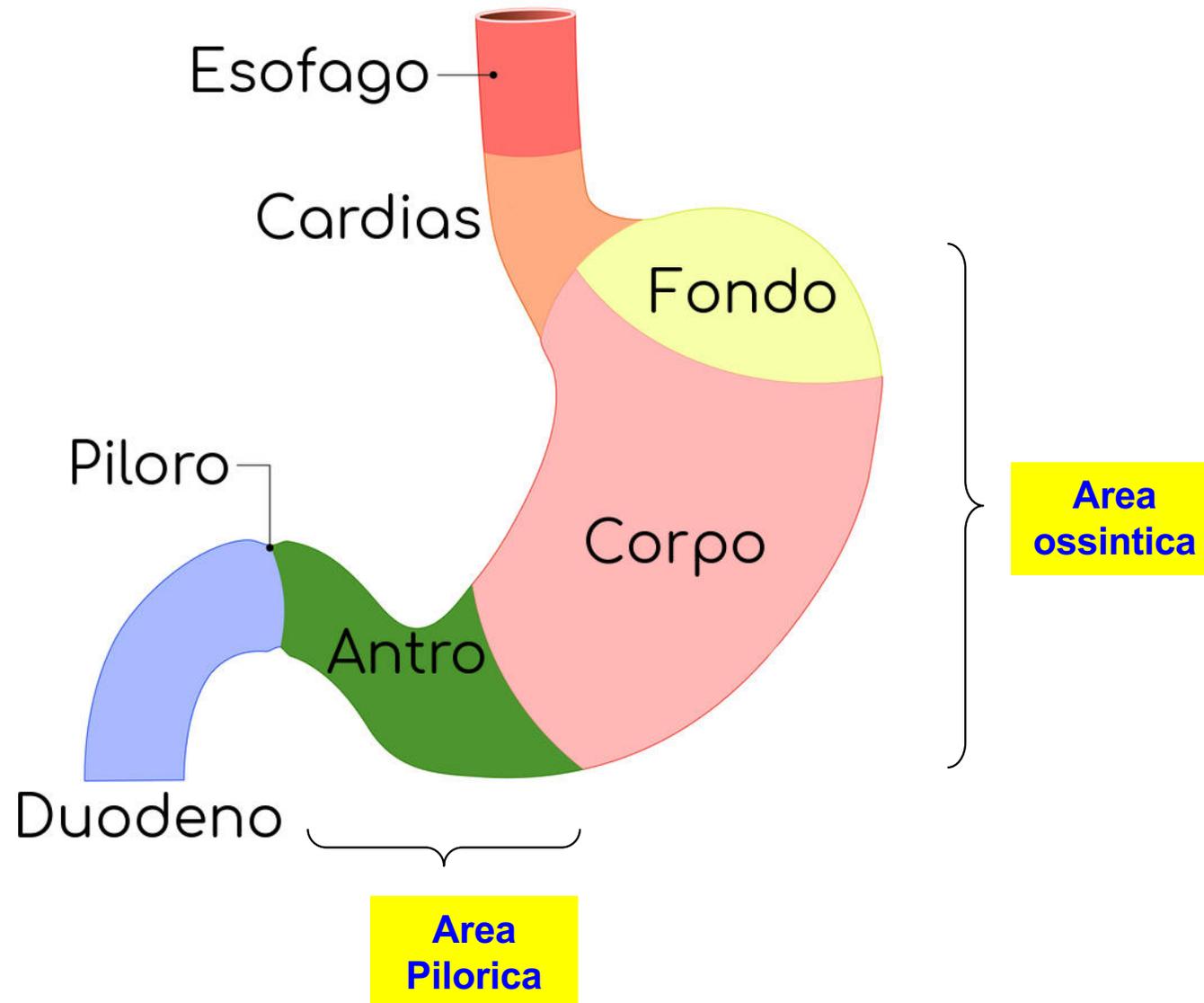
# Stomaco

στόμαχος (stomakos)

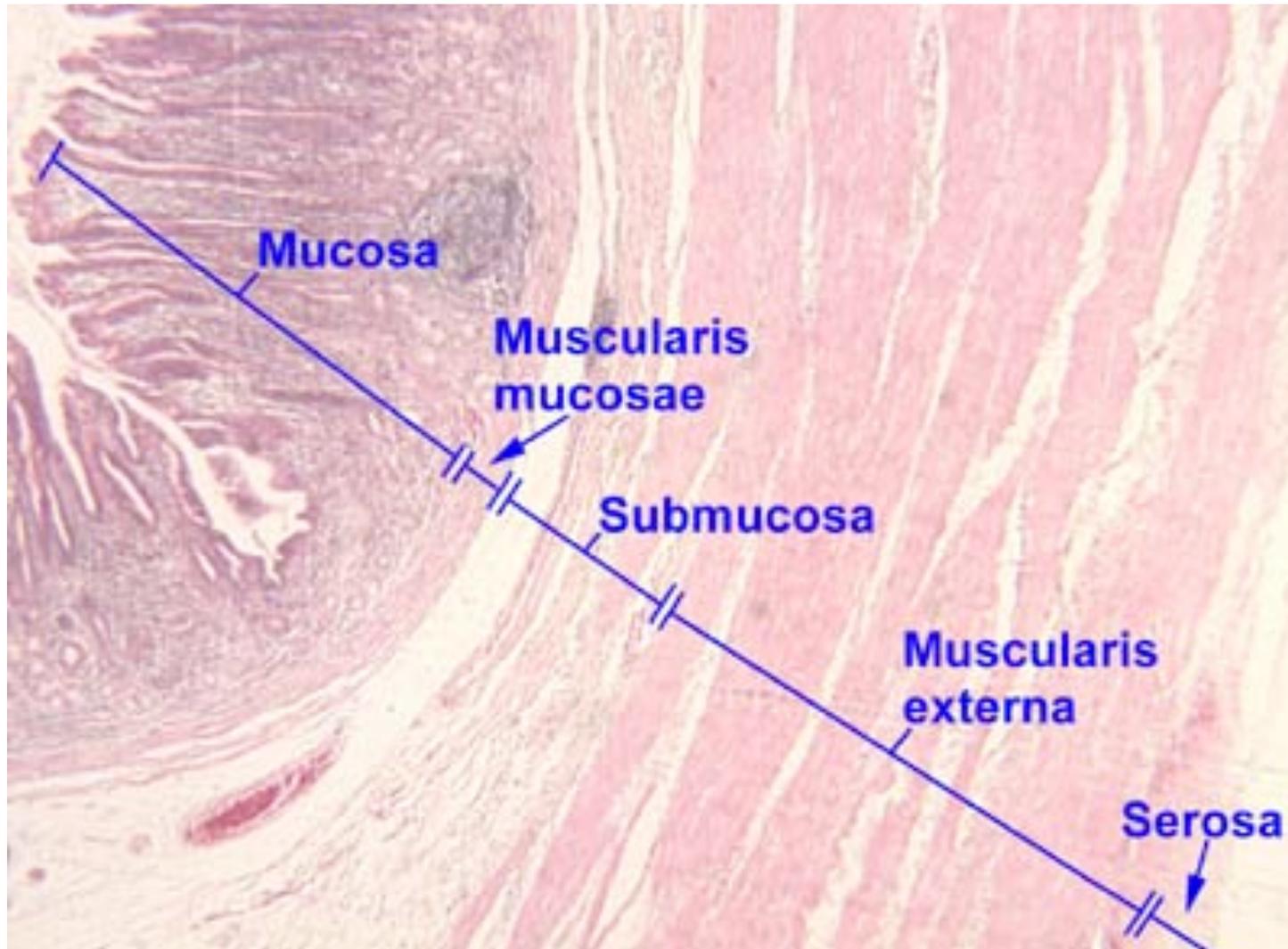
στόμα (stoma) =  
bocca

solo in seguito  
divenuto lemma di uso  
comune per indicare  
lo stomaco

# Anatomia dello stomaco



# Istologia dello stomaco



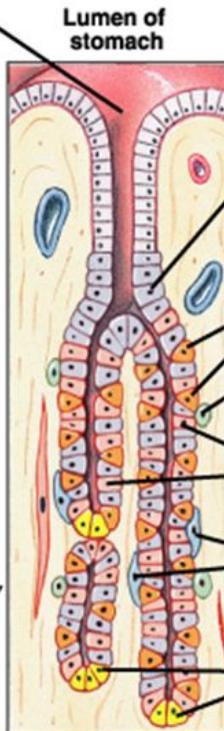
# Fisiologia dello Stomaco

❖ **Epitelio di superficie**: costituito da cellule che producono muco e bicarbonati

❖ **Ghiandole gastriche** (variano in rapporto alle diverse regioni dello stomaco):

- **Ghiandole cardiaci** (antro): producono muco
- **Ghiandole ossintiche** (fondo e corpo) sono formate da vari tipi di cellule:

- **Cellule Parietali** (producono acido cloridrico e fattore intrinseco),
- **Cellule Principali** (producono pepsinogeno)
- **Cellule Enterocromaffini** (producono istamina)
- **Ghiandole antrali**, costituite da:
  - **Cellule G** (producono gastrina)
  - **Cellule D** (producono somatostatina).



Source	Substance Secreted	Stimulus for Release	Function
Mucous neck cell	Mucus	Tonic secretion; increased with irritation of mucosa	Physical barrier between lumen and epithelium
	Bicarbonate	Secreted with mucus	Buffers gastric acid to prevent damage to epithelium
Parietal cells	Gastric acid (HCl)	Acetylcholine, gastrin, histamine	Activates pepsin; kills bacteria
	Intrinsic factor		Complexes with vitamin B <sub>12</sub> to permit absorption
Enterochromaffin-like cell	Histamine	Acetylcholine, gastrin	Stimulates gastric acid secretion
Chief cells	Pepsin(ogen)	Acetylcholine, acid, secretin	Digests proteins
	Gastric lipase		Digests fats
D cells	Somatostatin	Acid in the stomach	Inhibits gastric acid secretion
G cells	Gastrin	Acetylcholine, peptides, and amino acids	Stimulates gastric acid secretion

# Meccanismi difensivi della mucosa gastroduodenale all'acido cloridrico ed alla pepsina

- ❖ **Bicarbonato**
- ❖ **Muco**
- ❖ **Barriera epiteliale**
  - Tight junctions
- ❖ **Rigenerazione epiteliale rapida**
- ❖ **Abbondante irrorazione**
- ❖ **Prostaglandine**
  - Formazione di muco e di bicarbonato
  - Inibizione secrezione HCl
  - Irrorazione sanguigna

# GASTRITIS

SIGNS AND SYMPTOMS



**NAUSEA**



**VOMITING**



**BURNING**



**BLOATING**



**HICCUPS**



**PAIN**

# Gastrite

=

## Infiammazione della mucosa gastrica

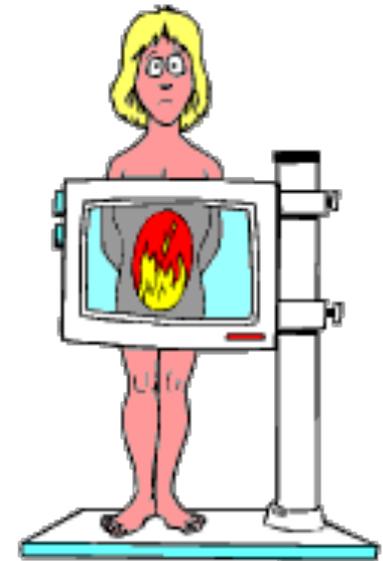
tab. 1: principali classificazioni endoscopiche della gastrite. Evoluzione nel tempo

Sauerbruch et al 1984 (2)	Tytgat (Sydney) 1990 (3)	Redeer et al 2003 (4)
Eritema	Eritematosa/essudativa	Erosioni
Visibilità delle areole gastriche	Atrofica	Eritema spot, lineare, diffuso
Rete vasale sottomucosa	Erosioni rilevate	Rete vasale sottomucosa
Aumento muco superficiale	Congestizia	Assenza di pliche
Reflusso entero-gastrico	Reflusso entero-gastrico	
Erosioni	Emorragica	
Aspetto granulare	Erosioni piatte	
Riduzione di pliche		
Emorragia intramucosa		
Ispessimento focale della mucosa		
Placche mucosali bianche		

# Gastrite

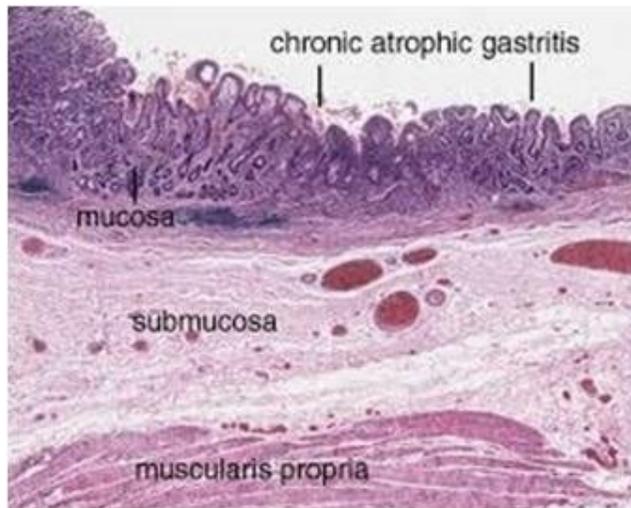
**Processo infiammatorio a decorso acuto o cronico della mucosa gastrica associato a stimoli algogeni legati ad uno o più fattori etiologici.**

- Il termine “gastrite” è il più delle volte usato impropriamente come sinonimo di dolore epigastrico, iperacidità o difficoltosa digestione. In realtà la gastrite non si accompagna a sintomi caratteristici e, nelle forme croniche, sovente è del tutto asintomatica.
- Spettro di lesioni istologiche caratterizzate dalla presenza di cellule infiammatorie nella mucosa gastrica.
- La diagnosi di gastrite richiede l'esame istologico di un campione di mucosa gastrica.
- Sintomatologia clinica è definita **sindrome dispeptica**.
- **Sindrome dispeptica** (dolore epigastrico con o senza pirosi, eruttazione, gonfiore gastrico, disturbi digestivi) può essere associata a infiammazione mucosa.
- Le sindromi dispeptiche possono essere acute o croniche, ma non esiste un limite temporale che convenzionalmente distingue l'acuzie dalla cronicità.



**Attenzione!**  
**Asintomatica nel**  
**50% dei casi**

# Gastrite: ANATOMIA PATOLOGICA



Gastrite cronica atrofica al microscopio.

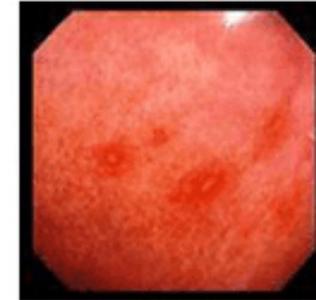
## Gastrite:

Infiemmazione della mucosa interna dello stomaco

- E' importante valutare "attività" della gastrite => presenza di infiltrato infiammatorio "neutrofilo" nella lamina propria.
- Nelle gastriti croniche è importante valutare anche il grado/profondità dell'atrofia/metaplasia.

## Gastrite acuta

Forma erosiva che provoca lesioni **superficiali**, anche sanguinanti



Gastrite acuta



Gastrite cronica con metaplasia intestinale

## Gastrite cronica

Forma erosiva che provoca lesioni **profonde**, con possibile atrofia e metaplasia

# Gastrite: classificazione/anatomia patologica

## Gastrite ACUTA

- Gastrite non-atrofica autolimitata
- Endoscopia: Lesioni erosivo-emorragiche

- **Erosioni:** soluzioni di continuo della mucosa, con eritema, a base biancastra o centrata da piccolo coagulo
- **Emorragia subepiteliale:** petecchie o strie rosso vivo

### CLINICA

- **Sanguinamento:** palese (ematemesi/melena)/occulto
- **Dolore epigastico, Anorresia, Nausea, Vomito**

## Gastrite CRONICA Non Specifica

- Non c'è correlazione tra reperto istologico e sintomatologia.
- Reperto istologico (su biopsia effettuata in corso di esofago-gastro-duodeno-scopia) è frequente nella popolazione adulta "sana". In oltre 60% dei soggetti di età > 45 aa.
- **Caratteristiche istopatologiche:**
  - origine nella parte più superficiale della mucosa (area delle foveole)
  - tendenza ad estendersi nella mucosa (non negli strati sottostanti)
  - variabile attività della flogosi
  - variabile distribuzione nelle aree topografiche dello stomaco.
- L'estendersi in profondità determina il grado:
  - A) **Gastrite Cronica Superficiale (non atrofica) (40%)** = NO alterazioni dello spessore della mucosa o della qualità dell'epitelio muco-secernente, non comportano modificazioni macroscopiche.
  - B) **Gastrite Cronica Atrofica (GCA) (60%)** = infiammazione più estesa in profondità nella mucosa e compromette il compartimento ghiandolare, con perdita di ghiandole gastriche (atrofia ghiandolare). Secondo l'estensione della flogosi e l'entità dell'atrofia ghiandolare sarà gastrite atrofica: lieve, moderata e severa.

# Gastrite acuta

- ❖ Il paziente con **gastrite acuta** si presenta con **dolore epigastrico sia a digiuno che dopo i pasti, nausea, vomito alimentare e talvolta ematemesi\* e/o melena\***.
- ❖ L'esame endoscopico effettuato precocemente reperta un quadro di iperemia marcata e diffusa della mucosa talvolta con diverse aree erosive superficiali ricoperte da depositi di ematina, segno di recente gemizio ematico.
- ❖ Il danno mucoso comprensivo delle lesioni erosive guarisce rapidamente ed, a volte, se l'accertamento endoscopico è effettuato con ritardo, è documentabile solo l'epitelio in fase di rigenerazione.

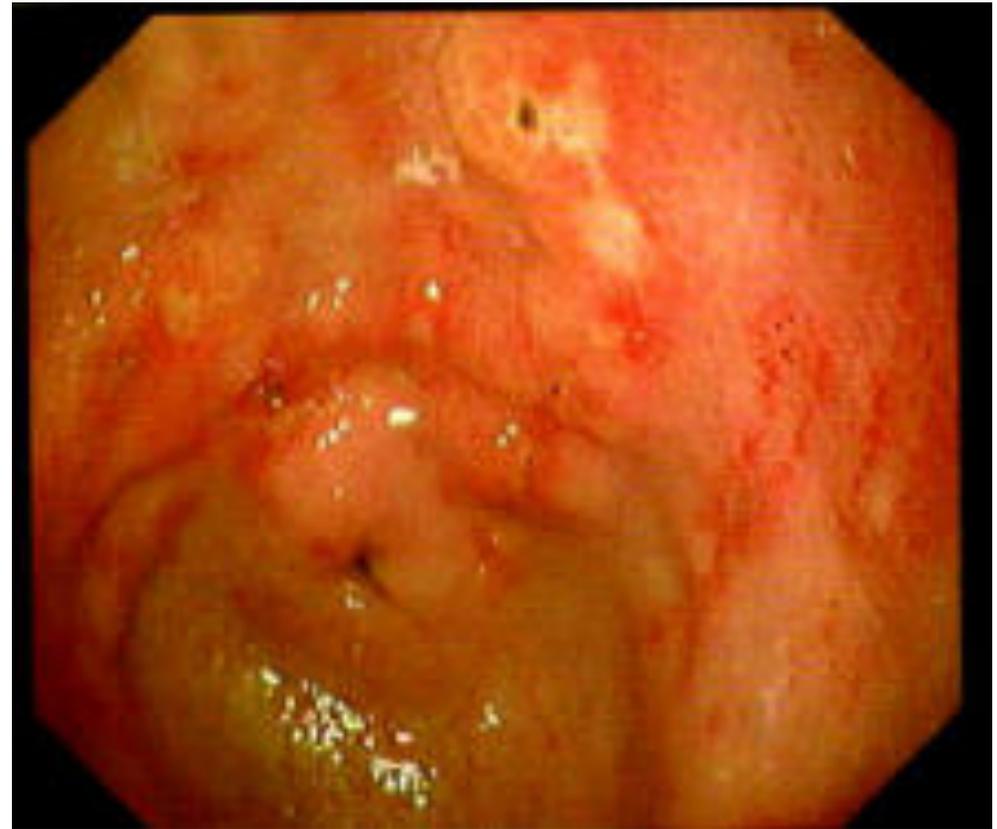


\* Le emorragie digestive si presentano con il vomito (**ematemesi** se il sangue è rosso vivo; caffeeano se parzialmente digerito dai succhi gastrici), perdite di sangue attraverso il retto (**enteroraggia**: emissione di sangue rosso vivo dal retto) oppure con l'evacuazione di feci nere (**melena**).

## Gastrite EROSIVA (acuta)

- **Gastrite erosiva = erosione della mucosa gastrica provocata da un danno alle difese mucosali.**
- **Tipicamente (ma non esclusivamente) acuta: sanguinamento + nessun/pochi sintomo.**
- **La diagnosi viene posta mediante l'endoscopia.**
- **La terapia è di supporto, con la rimozione della causa scatenante.**

- **Compaiono erosioni superficiali e lesioni mucose puntiformi.**
- **Queste si possono sviluppare rapidamente, anche 12h dopo la lesione iniziale.**
- **Nei casi gravi o non trattati: erosioni profonde, ulcere e, a volte, perforazione.**
- **Le lesioni si verificano tipicamente nel corpo, ma può essere coinvolto anche l'antro.**



### Sintomatologia

**Spesso asintomatica**, sebbene alcuni pazienti lamentino dispepsia, nausea o vomito.

Spesso, il primo segno è l'ematemesi, la melena o il sangue nell'aspirato nasogastrico, solitamente entro 2-5 gg dall'evento scatenante. Il sanguinamento di solito è lieve-moderato, sebbene possa essere massivo se è presente una profonda ulcerazione, particolarmente nella gastrite acuta da stress.

# Gastrite acuta: patogenesi

- ❖ **Patogenesi non ancora ben conosciuta**
- ❖ **Genesi multifattoriale**

- **Eccessiva produzione acida**
- **Diminuita produzione di tamponi bicarbonato**
- **Riduzione del flusso sanguigno della mucosa**
- **Alterazione secrezione della mucosa gastrica**
- **Reflusso biliare**

## **Cause frequenti di Gastrite erosiva:**

- **Farmaci**
- **Helicobacter pylori**
- **Stress**
- **Alcol**

# Gastrite acuta: Farmaci

- ❖ Ogni giorno più di 30 milioni di persone assumono FANS per le proprietà anti-infiammatorie, antidolorifiche (dolori articolari, post traumatici, cefalgici, mestruali, ecc.) o come antiaggreganti.
- ❖ Gli antinfiammatori sono responsabili di circa il 20% dei casi di gastrite.
- ❖ La causa maggiore di gastrite acuta sono i FANS: la gastrite emorragica da FANS è una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero d'urgenza (1-4%).
- ❖ **Patogenesi: blocco della sintesi di prostaglandine e riduzione della secrezione di muco e bicarbonati => alterazione della barriera mucosa gastrica e retrodiffusione degli ioni H<sup>+</sup> a livello della lamina propria => danno tossico diretto a livello della rete vasale e delle terminazioni nervose.**
- ❖ Il rischio di gastrite acuta varia in relazione al farmaco assunto, all'età del paziente ed alle comorbidità presenti.

**FARMACI:** Ordine decrescente di gastrolesività

acido acetilsalicylico, indometacina, aminofenazone, fenilbutazone, naproxene, pirazolonici, ibuprofene, sulindac.

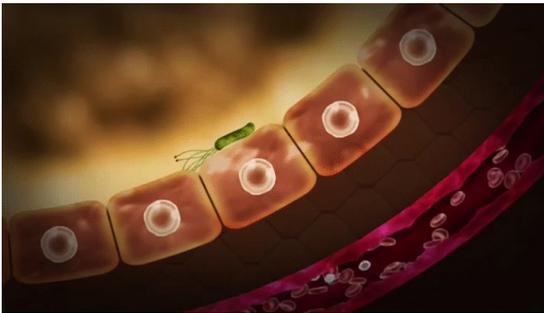
Clinica: dolore (talora assente) epigastrico di entità lieve-moderata, sanguinamento (manifesto o, più spesso, occulto), anemia ipocromica (sideropenica) secondaria alla perdita ematica protratta, e, nei casi con sanguinamento manifesto, i 2/3 hanno melena, 1/3 ematemesi.

# Gastrite acuta: *Helicobacter pylori*

- ❖ La gastrite acuta da ***Helicobacter pylori* (H. pylori\*)**, a differenza di quella da FANS, non è diagnosticata per la paucità ed aspecificità dei sintomi.
- ❖ Non si sa con esattezza perché solo alcune persone soffrano delle complicazioni dell'infezione da *Helicobacter pylori* (circa il 20% del totale), ma i medici ritengono che la vulnerabilità al batterio possa essere ereditaria oppure sia provocata dallo stile di vita errato, ad esempio dal fumo e dagli alti livelli di stress

## Diagnosi:

- **Endoscopia:** durante l'esame vengono prelevati campioni (biopsie) della mucosa dello stomaco e del duodeno, analizzati poi al microscopio alla ricerca del batterio.
- **Test del respiro (breath test):** dopo aver somministrato al paziente dell'urea marcata radioattivamente, si misura la quantità di anidride carbonica emessa con l'espiazione; questo gas costituisce infatti il prodotto metabolico del batterio in presenza di urea (sensibilità e specificità 94-98%)
- **Test sierologici:** ricerca nel sangue di anticorpi IgG specificamente diretti contro *H. pylori* (sensibilità e specificità 80%-95%, a seconda del kit utilizzato)
- **Test fecali:** ricerca di materiale antigenico di Hp nelle feci



# Gastrite acuta: stress

- ❖ La **gastrite da stress** si presenta nella quasi totalità (80-90%) dei pazienti politraumatizzati o più in generale dei ricoverati in unità di terapia intensiva ed in reparti di rianimazione per shock, sepsi o ustioni.
- ❖ Si manifesta con erosioni e/o ulcere multiple preva lentamente localizzate al corpo gastrico ma anche in antro e duodeno.
- ❖ **Patogenesi:** stimolazione del sistema adrenergico (da stress traumatico o psichico) che, attraverso le vie simpatiche, determina la liberazione di amine vasoattive e di cortisolo endogeno con vasocostrizione (ischemia mucosa) e riduzione dei meccanismi protettivi della mucosa gastrica.
- ❖ Nelle ulcere da stress si può verificare un'emorragia nei primi 2-3 giorni che talvolta passa inosservata, ma altre volte può essere così massiva da mettere in serio pericolo la vita del paziente.

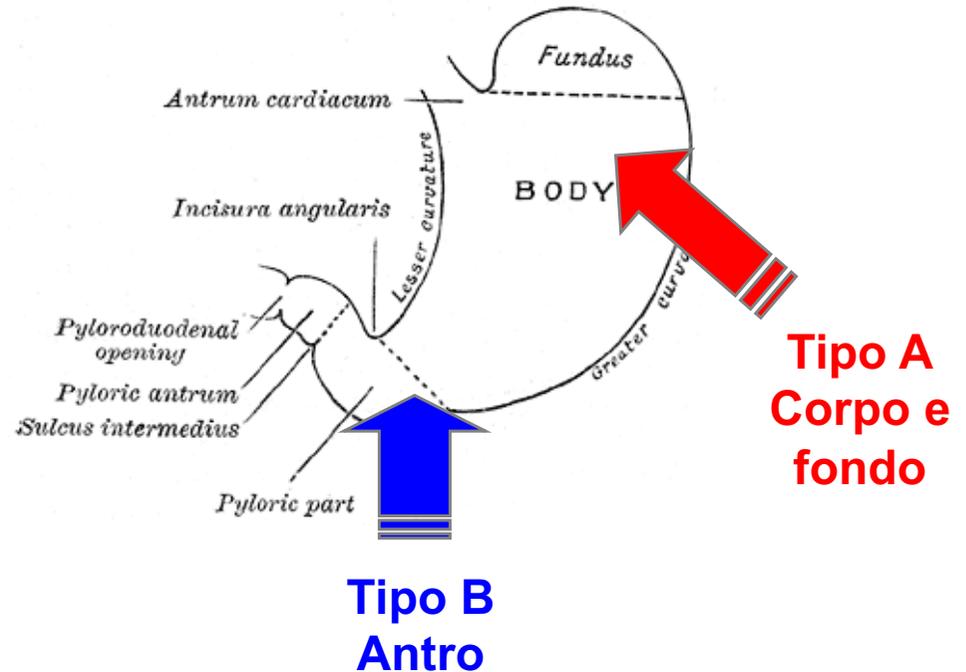


# Gastrite cronica

- ❖ Reperto istologico (su biopsia effettuata in corso di esofago-gastro-duodeno-scopia) è frequente nella popolazione adulta “sana”. In oltre 60% dei soggetti di età > 45 aa.
- ❖ Non c'è correlazione tra reperto istologico e sintomatologia.
- ❖ Perciò nessun sintomo o segno clinico consente di sospettare la gastrite cronica.
- ❖ Diagnosi della gastrite cronica è solo istologica.
- ❖ Sono riportate diverse classificazioni delle gastriti croniche che spesso utilizzano una terminologia costituita da sinonimi ripetitivi e confondenti e sui quali non vi è stato un generale consenso.
- ❖ Al fine di uniformare la terminologia e formulare una classificazione globalmente condivisa sono state effettuate negli anni varie consensus con i maggiori esperti patologi.
- ❖ Grazie a queste consensus sono stati individuati gli aspetti che necessariamente devono essere analizzati e graduati nella descrizione del preparato istologico:
  - **Morfologici (infiltrato infiammatorio, atrofia e metaplasia)**
  - **Eziologici (H. pylori)**
  - **Topografici (antro, corpo-fondo)**
- ❖ Basandosi su questi parametri, attualmente le gastriti croniche sono classificate in:
  - **gastrite non atrofica**
  - **gastrite atrofica**
  - **gastrite atrofica autoimmune del corpo**
  - **gastrite linfocitaria (idiopatica, da glutine)**
  - **gastrite granulomatosa non infettiva (Crohn, sarcoidosi)**
  - **gastrite ipertrofica (sindrome di Menetrier)**

# Topografia della gastrite cronica

**Tipo A:** corpo - fondo.  
**Tipo B:** antro  
**Pangastrite A/B:** diffusa



- ❖ **Antro:** coinvolto nel 97% dei casi delle forme di gastrite cronica.
- ❖ **Grado superficiale:** multifocale (con prevalente interessamento dell'antro), con atrofia ghiandolare lieve.
- ❖ **Grado moderato o severo:**
  - Corpo-fondo (gastrite tipo A)
  - Antro = gastrite tipo B → successiva diffusione a corpo e fondo in un tempo variabile da 15 a 20 anni (pangastrite)
  - Pangastrite = tipo A B

# EZIOLOGIA

## Gastrite di tipo A (meno comune) 10%

❖ Interessa in modo caratteristico il **fondo ed il corpo dello stomaco e risparmia l'antro.**

❖ **Eziologia: autoimmune.** Vi è riscontro frequente di anticorpi anticellule parietali e anti-fattore intrinseco e di anemia perniciosa, per cui è plausibile la genesi autoimmune di questa forma di gastrite cronica.

## Gastrite di tipo B 90%

❖ Interessa l'**antro dello stomaco**, in soggetti con più di 50 anni.

❖ **Eziologia: Helicobacter pylori.** Sua eradicazione determina miglioramento dei sintomi. Reperto istologico caratterizzato da infiltrato di granulociti Neutrofili.

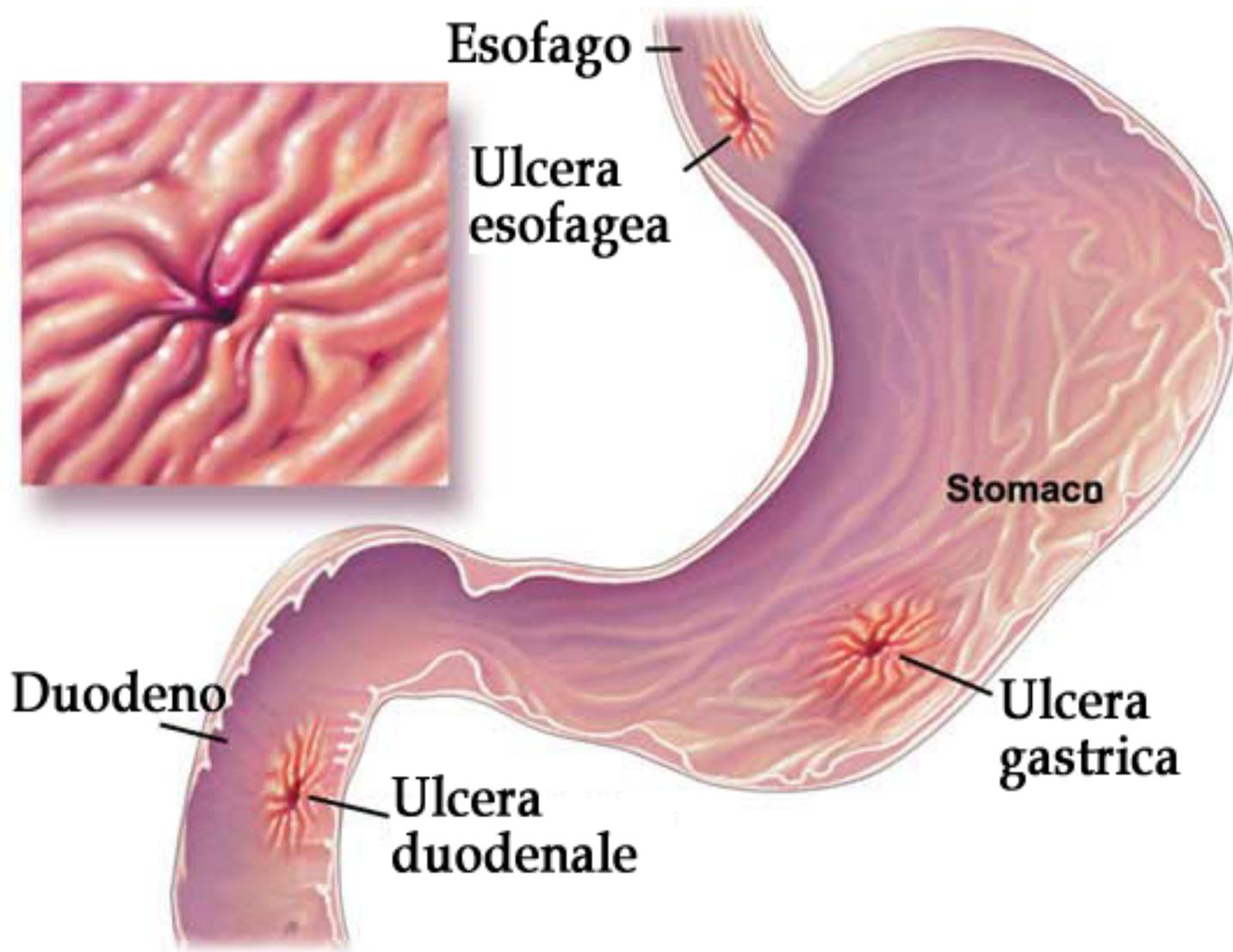
**A =>** gastrite cronica atrofica con lesioni al corpo-fondo, non infiammazione attiva, ipocloridia, ipergastrinemia, anticorpi anti-mucosa gastrica, substrato anatomico della anemia perniciosa.

**B/AB =>** gastrite cronica atrofica con infiammazione attiva, normo od ipercloridria, normogastrinemia, non autoanticorpi. Associazione ulcera peptica, rischio cancro.

## Gastrite in video...

<https://youtu.be/cyD98Ooo2YQ>



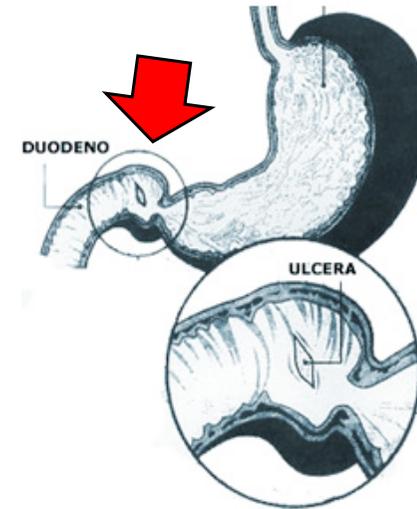


## Ulcera gastrica e duodenale

**Ulcera =>**

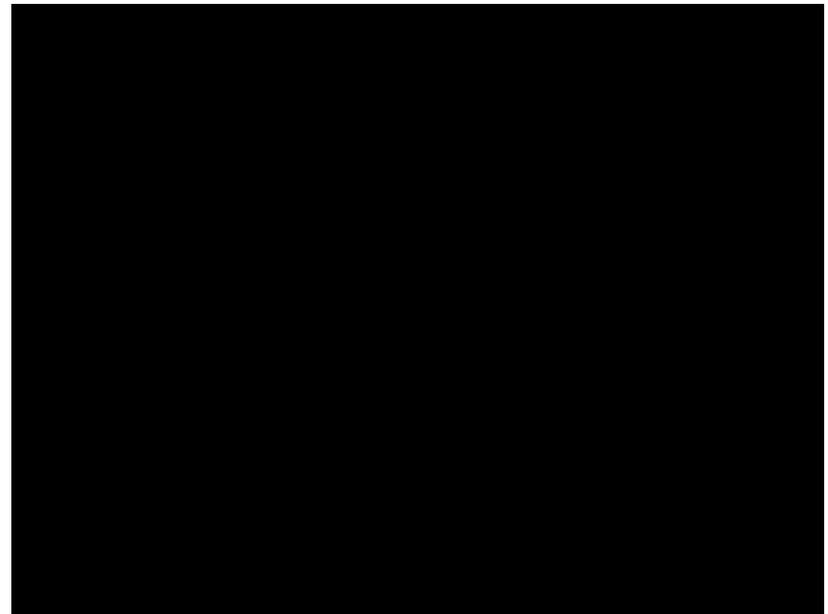
**Soluzione di continuo della mucosa del tratto digestivo con interessamento dell'epitelio, della tonaca propria, della muscularis mucosae e della sottomucosa.**

- **Ulcera duodenale più frequente (4-10x) e compare in età più giovane (30-40 anni).**
- **Ulcera peptica meno frequente; compare in età più avanzata (si associa a un quadro di gastrite cronica atrofica). Elevata incidenza di recidive.**
- **Ulcera peptica ⇔ *Helicobacter pylori***

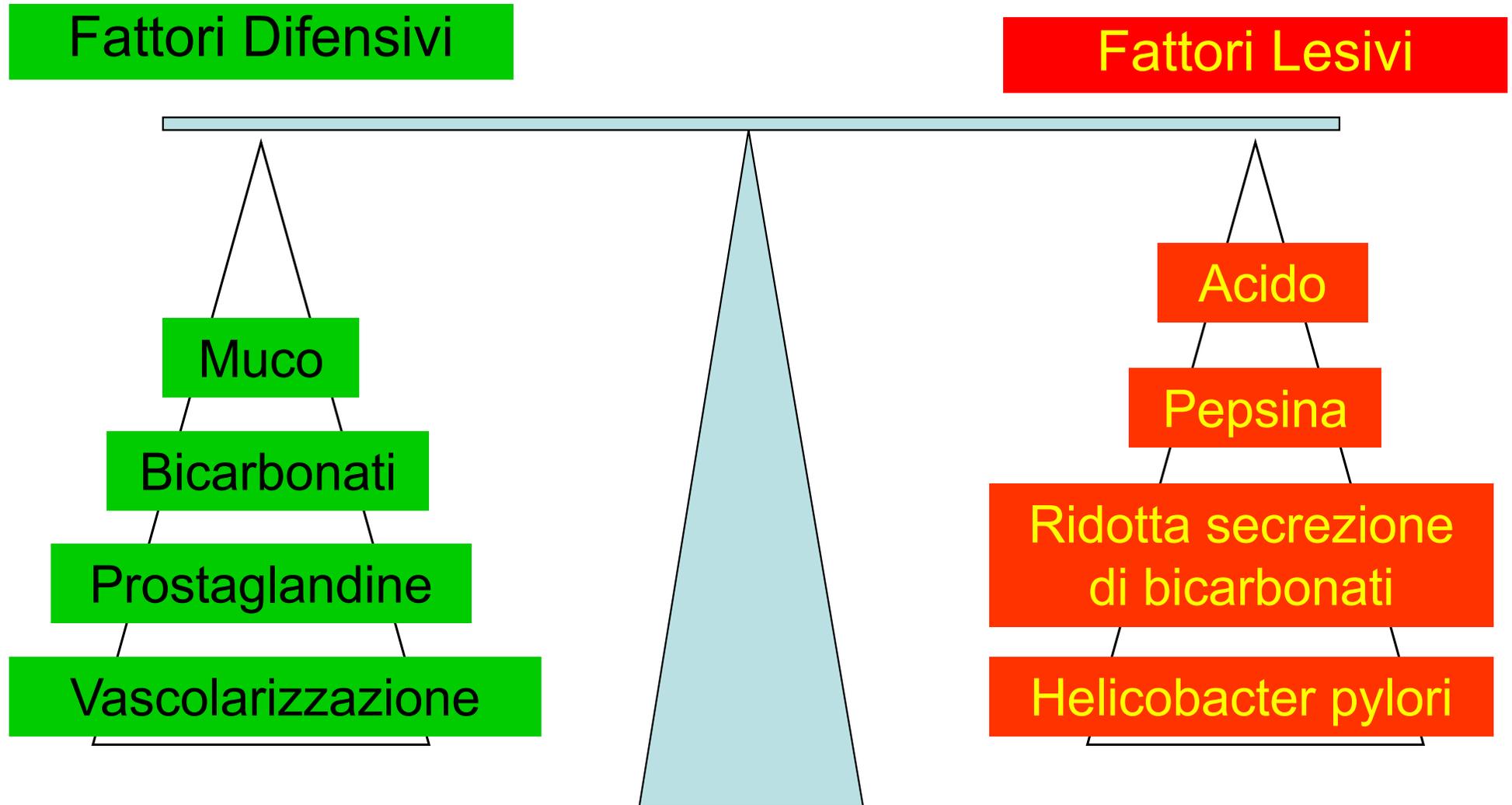


**Il 95% delle ulcere duodenali si localizza nel bulbo duodenale, entro 3 cm dal piloro**

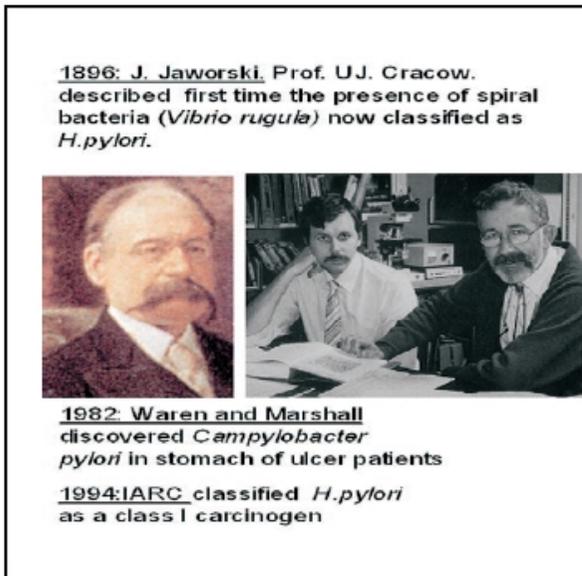
<https://youtu.be/K-Ao6kyoaNk>



# Fisiopatologia dell'ulcera



# Helicobacter pylori



- ❖ **XX secolo:** ulcera provocata prevalentemente dallo stress o, talvolta, dall'assunzione di cibi acidi o molto piccanti. Il trattamento consisteva quindi nel ricovero in ospedale, in condizioni di assoluto riposo, nella prescrizione di una dieta "leggera" e nell'assunzione di farmaci in grado di alleviare i sintomi.
- ❖ **1973 (Perth):** il patologo Robin Warren osservò che la metà dei pazienti sottoposti a biopsia gastrica mostrava una nutrita schiera di colonie batteriche nella parte inferiore dello stomaco (là dove i segni d'infiammazione erano particolarmente severi).
- ❖ **1982:** due medici australiani Robin Warren e Barry Marshall isolano per la prima volta un batterio, *H. pylori*, che sembra essere il miglior candidato per spiegare lo sviluppo dell'ulcera gastrica e duodenale. La comunità scientifica accoglie con freddezza questa scoperta.
- ❖ **1994:** il National Institute of Health (NIH) dichiara l'esistenza di una stretta associazione ulcera gastroduodenale-infezione da *Helicobacter*.
- ❖ **1996:** FDA approva negli Stati Uniti il primo trattamento antibiotico specifico.
- ❖ **2005:** Marshall e Warren ricevono il premio Nobel per la medicina proprio grazie alla scoperta dell'*Helicobacter*. oggi si stima infatti che circa il **90% delle ulcere duodenali e l'80% di quelle gastriche siano di origine infettiva.**

# Helicobacter pylori



- ❖ **Batterio Gram-negativo, microaerofilo, spiraliforme, flagellato della lunghezza di circa 5µm. Ha tropismo elettivo per epitelio gastrico.**

## Modalità di trasmissione

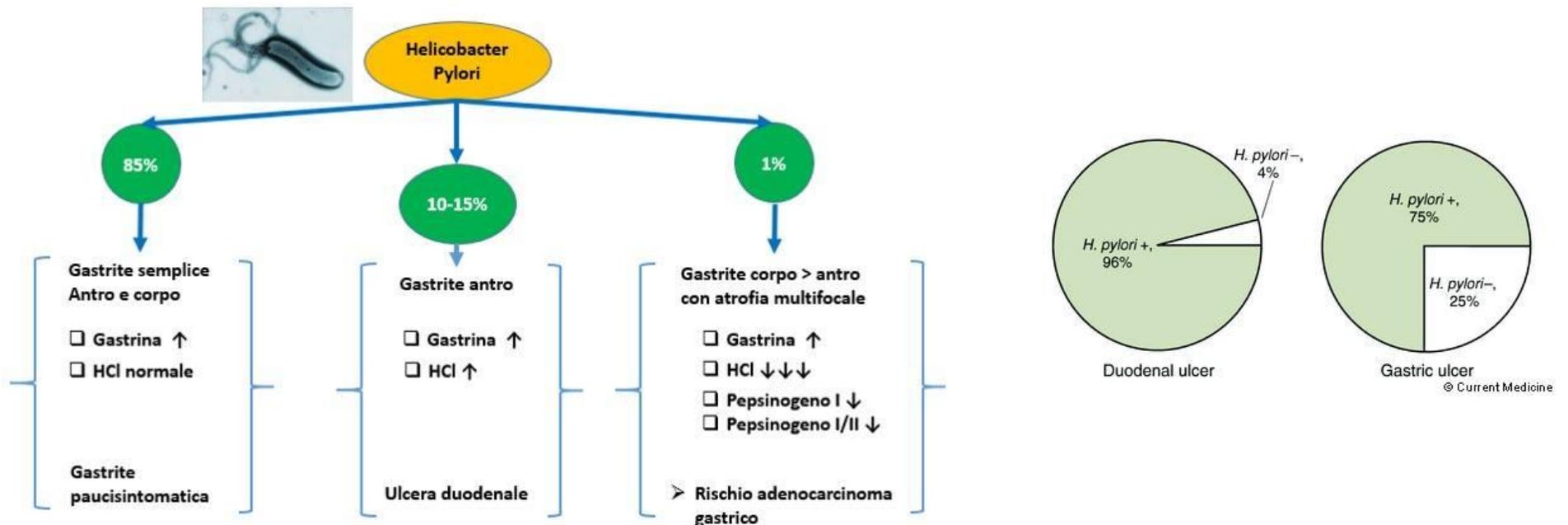
- ❖ Le modalità con cui l'Helicobacter si trasmette sono ancora sconosciute e attualmente l'uomo è l'unico serbatoio noto di questo batterio. La **modalità di trasmissione più probabile è quella orale, o oro-fecale**. Altre possibili vie di contagio sono il contatto con acque o con strumenti endoscopici contaminati, ma non esistono ancora dati definitivi al riguardo.
- ❖ Nei paesi sottosviluppati l'acquisizione della infezione, per contagio interumano avviene nella prima infanzia. Nei paesi industrializzati la prevalenza della infezione aumenta con l'età (circa il 30 % a 40 anni e circa 80% a 80 anni).

## Sintomi

- ❖ Solo il 20% dei soggetti con gastrite causata da infezione da *H. pylori* sviluppa sintomi o complicanze come ulcera peptica dello stomaco o del duodeno.
- ❖ **Sintomo più comune dell'ulcera gastroduodenale: bruciore o dolore nella parte superiore dell'addome (epigastrio), soprattutto lontano dai pasti e di primo mattino, quando lo stomaco è vuoto.** Tuttavia può insorgere anche in qualsiasi momento, con durata che può variare da pochi minuti fino ad alcune ore. Più raramente possono insorgere nausea, vomito e perdita di appetito. Talvolta, **l'ulcera può sanguinare e, sul lungo periodo, indurre anemia.**
- ❖ **A lungo termine, infezione da *H. pylori* è associata a un aumento di 2-6x del rischio di linfoma MALT e di carcinoma gastrico, il secondo cancro più comune nel mondo, soprattutto in Paesi come la Cina o la Colombia dove più di metà della popolazione infantile è infetta da *H. pylori*.**

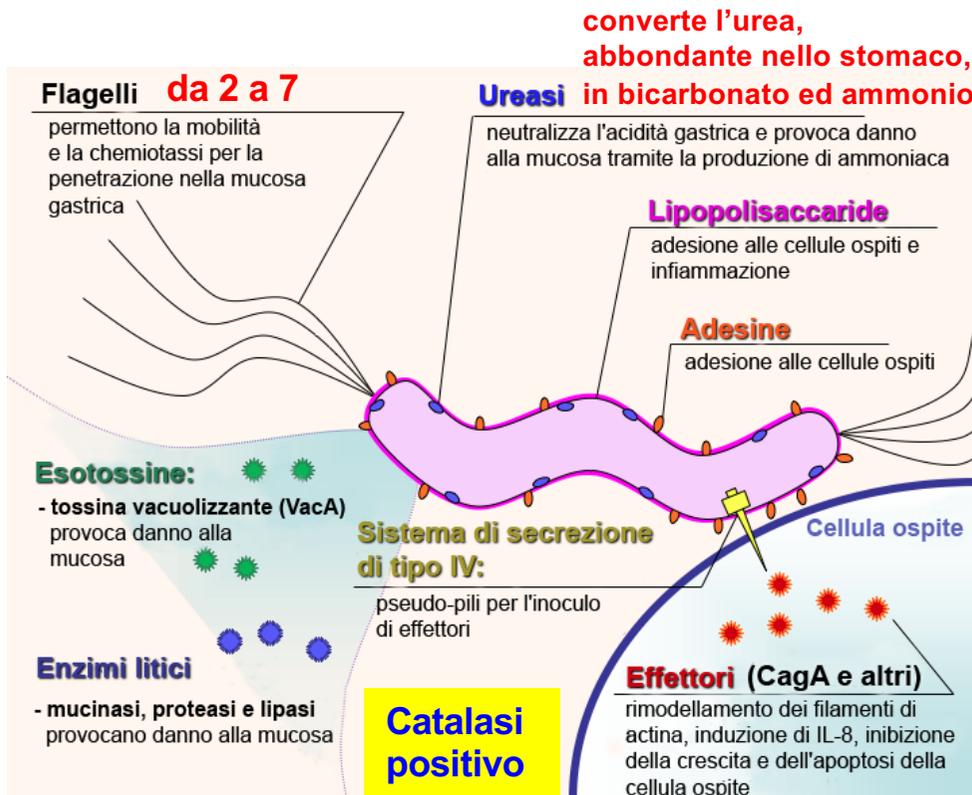
# Effetti dell'infezione da *H. pylori* variano a seconda della localizzazione

- **Infezione a predominanza nell' antro / antro+corpo =>** aumento della produzione di gastrina, probabilmente attraverso una riduzione locale della somatostatina. La conseguente ipersecrezione di acido predispone all'ulcera prepilorica e all' ulcera duodenale.
- **Infezione a predominanza del corpo =>** atrofia gastrica e ridotta produzione di acido, forse attraverso un aumento della produzione locale di interleuchina-1 beta. I pazienti con infezione predominante del corpo sono predisposti a sviluppare ulcera gastrica ed adenocarcinoma gastrico.



# Patogenicità

- ❖ *H. pylori* possiede un lipopolisaccaride poco tossico. Questa caratteristica è dovuta alla peculiare **composizione di acidi grassi** nel lipide A. In particolare, **la porzione glicinica è costituita da una sequenza di zuccheri identica agli antigeni Lewis x e Lewis y.**
- ❖ Questi antigeni si trovano in molte cellule umane, soprattutto nelle cellule della mucosa gastrica. *H. pylori* “mima” le cellule umane e, così facendo, si maschera al sistema immunitario e non evoca una risposta infiammatoria importante. Questo spiega come mai la maggior parte delle persone colonizzate siano asintomatiche.



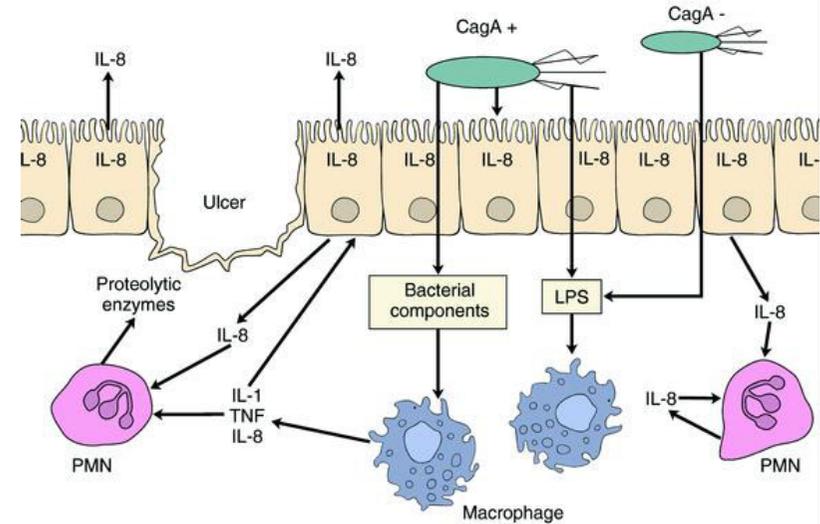
<https://youtu.be/7NIXpTcQGY>

- ❖ **Primo stadio di infezione:** *H. pylori* raggiunge la mucosa gastrica. In questo stadio giocano un ruolo importante:
  - **Ureasi;**
  - **Flagelli** (che permettono la motilità della cellula batterica);
  - **Adesine**, che permettono una salda adesione alle cellule della mucosa gastrica.
- ❖ **Circa il 60% dei ceppi di *H. pylori*** produce una tossina che prende il nome di **tossina vacuolante A** o **VacA**.
- ❖ **VacA** è in grado di portare alla formazione di canali che a loro volta portano ad un anormale flusso di anioni con conseguente sbilanciamento osmotico di diversi compartimenti.
- ❖ Sembra che VacA induca la morte delle cellule dell'epitelio gastrico attraverso un processo apoptotico.
- ❖ Circa il **65% dei ceppi di *H. pylori***, produce **tossina CagA (cytotoxin associated gene A)**.
- ❖ CagA: favorisce l'endocitosi di *H. pylori* nelle cellule gastriche; induce rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL8).

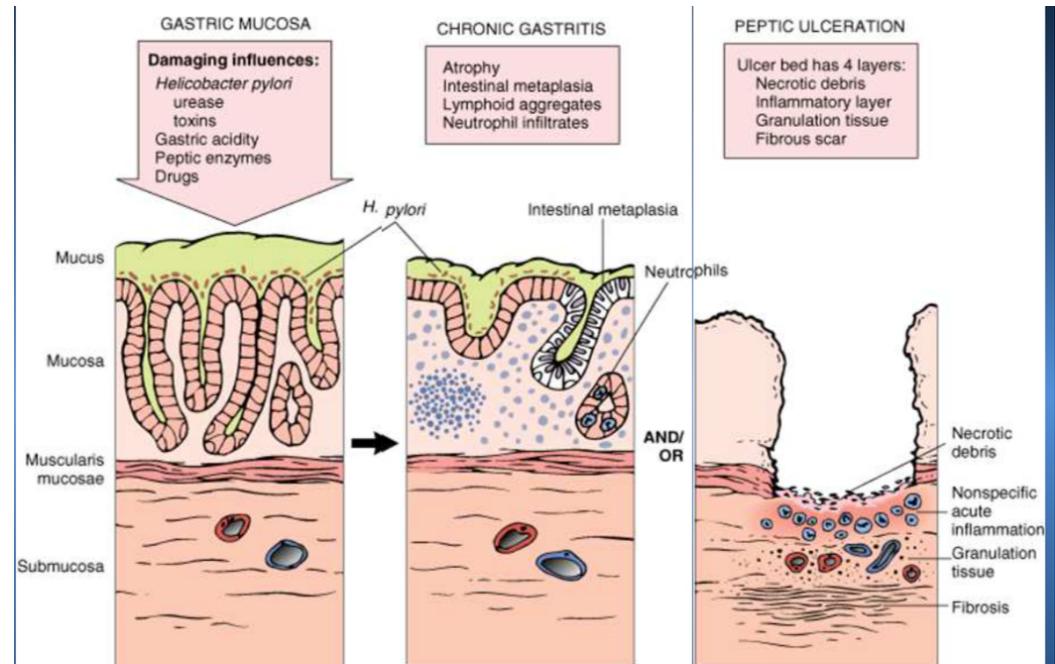
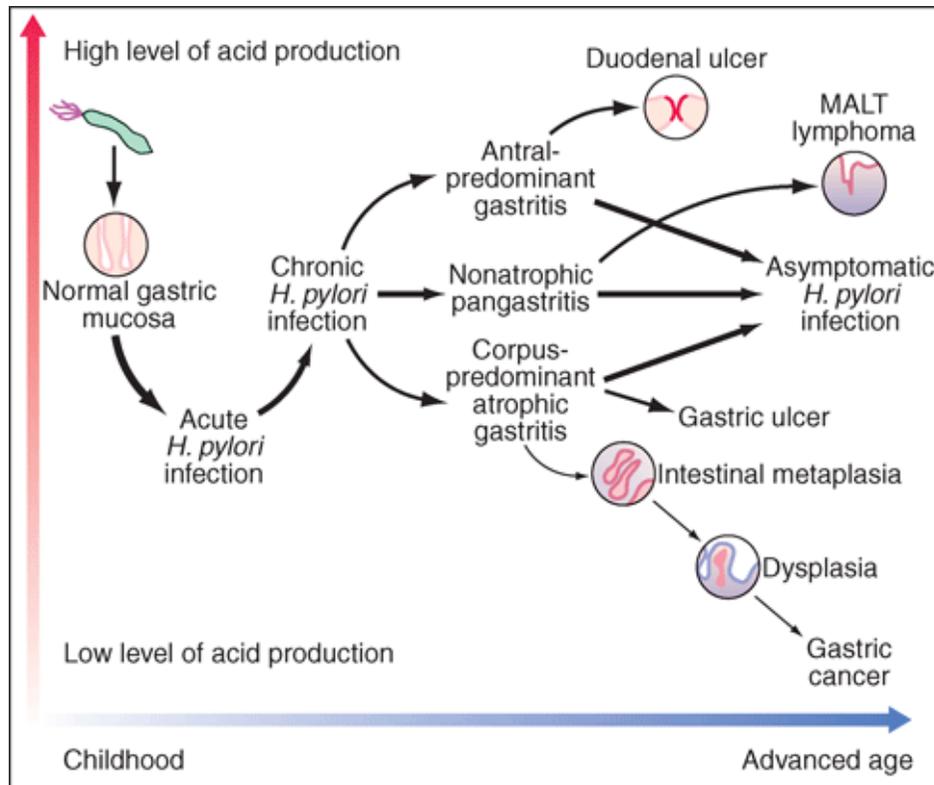


## Metaplasia intestinale

- ❖ Nelle zone in prossimità dell'infezione le cellule esprimono MHC-II e viene indotta la produzione di citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL6, IL8)
- ❖ L'infezione aumenta la secrezione di gastrina e acido gastrico => **metaplasia gastrica**



# Natural history of *H. pylori* infection



**Schematic presentation of the presumed action of *H. pylori* in the development of chronic gastritis and peptic ulceration.**

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

<https://youtu.be/HIXrxpHtsx8>

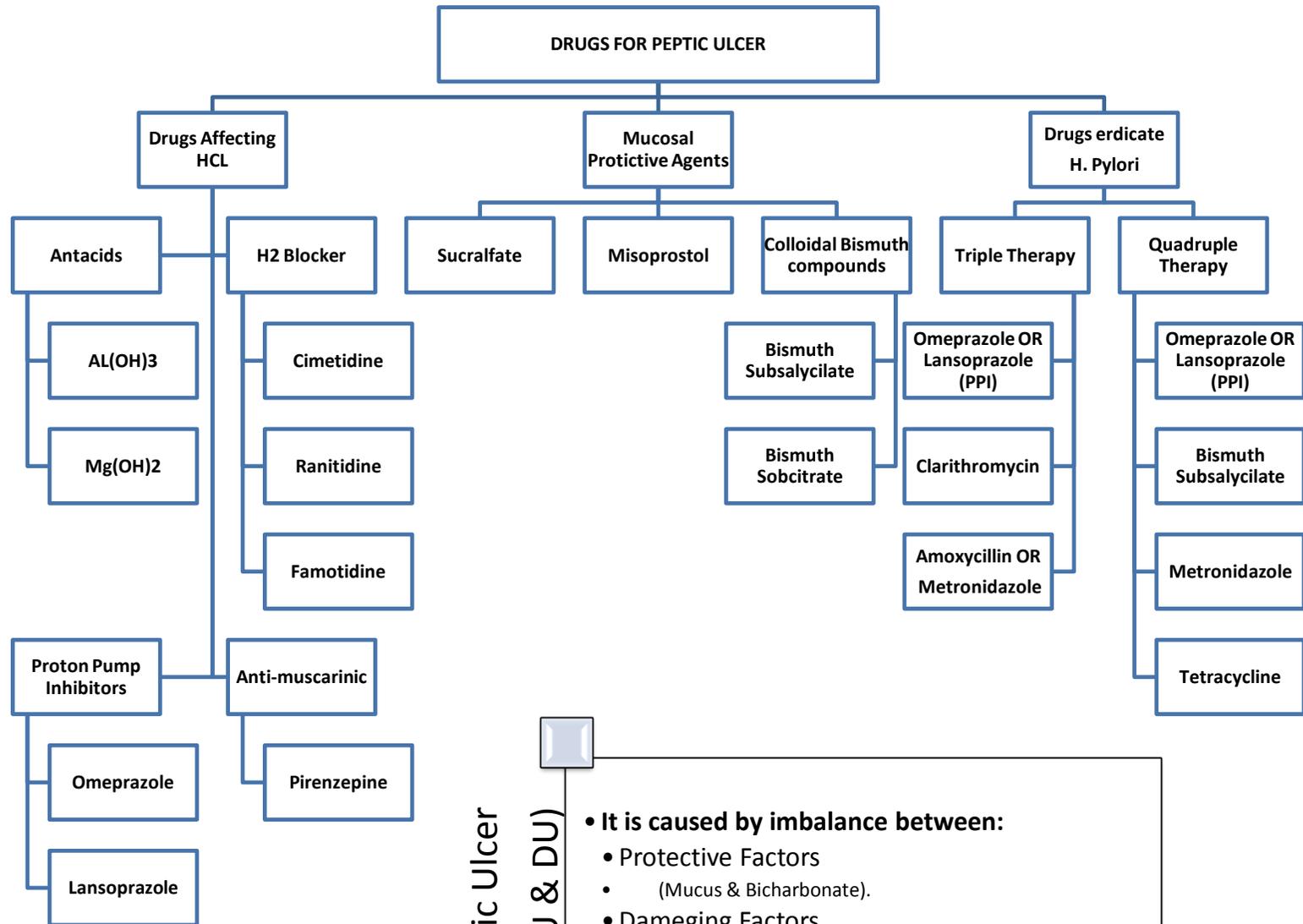


## Ulcera in video

<https://youtu.be/QZhvJc7PCVI>



# Terapie dell'ulcera peptica (e del Reflusso Gastroesofageo)



Peptic Ulcer  
(GU & DU)

- It is caused by imbalance between:
  - Protective Factors
    - (Mucus & Bicharbonate).
  - Daming Factors
    - (HCL & pepsin).
- So, it is caused by either  $\uparrow$  DF or  $\downarrow$  PF.

## Inibitori di Pompa Protonica

➤ Farmaci che agiscono bloccando la produzione di acido da parte dello stomaco.

Indicazioni:

- ❖ **Trattamento del reflusso gastroesofageo;**
- ❖ **Trattamento e prevenzione delle ulcere gastrointestinali;**
- ❖ **Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison** (rara malattia neoplastica, caratterizzata dalla presenza di gastrinomi a livello del pancreas o del duodeno);
- ❖ **Trattamento delle ulcere gastrointestinali** causate da *Helicobacter pylori* in associazione ad altri farmaci (come gli antibiotici) nell'ambito della terapia di eradicazione di questo microorganismo.

Gli IPP disponibili in Italia sono ad oggi 5:

- **Omeprazolo** (1989),
- **Lansoprazolo** (1995)
- **Pantoprazolo** (1997)
- **Rabeprazolo** (1999)
- **Esomeprazolo** (2002)

## Inibitori di Pompa Protonica: MECCANISMO di AZIONE

- ❖ Sono profarmaci che vengono convertiti nella loro forma attiva solo una volta giunti nelle cellule parietali gastriche.
- ❖ Dal fegato, gli IPP arrivano allo stomaco dove agiscono inibendo irreversibilmente l'azione dell'enzima che determina la produzione di acido cloridrico (l'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi) da parte delle cellule situate nella parete dello stomaco.
- ❖ Gli IPP sono basi deboli, raggiungono dal sangue le cellule parietali e diffondono nei canalicoli secretori dove vengono protonate e quindi trattenute.
- ❖ I composti protonati riarrangiano la loro struttura dando origine a due molecole: **ac. sulfenico e sulfenamide**.
- ❖ La **sulfenamide** interagisce covalentemente con i gruppi sulfidrici dell'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi formando il complesso enzima-inibitore. Il blocco completo si ha quando due molecole di inibitore si legano ad una molecola di enzima.
- ❖ La selettività d'azione dei bloccanti della pompa protonica deriva essenzialmente dalla distribuzione specifica della H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi.
- ❖ Poiché omeprazolo e derivati provocano in vivo **l'inibizione permanente dell'attività dell'enzima**, la **durata d'azione** (intervallo per la ripresa della secrezione acida) **dipende** non dalla loro emivita plasmatica (1-2 ore), **bensì dal tempo necessario alla sintesi di nuove pompe (24-48 ore)**
- ❖ Per questo motivo, gli IPP vanno somministrati generalmente una volta al giorno, o al mattino o alla sera, a seconda dell'indicazione del medico.
- ❖ I differenti IPP hanno un simile rapporto dose-risposta, cioè una simile potenza ed efficacia quando utilizzati allo stesso dosaggio in milligrammi.

## Antiacidi

- Farmaci usati per contrastare l'acidità dello stomaco, in particolare quando è eccessiva e causa di fastidiosi sintomi.
- Non sono veri e propri gastroprotettori: la loro azione è temporanea e il loro impiego è indicato perlopiù "al bisogno", poiché si limitano a contrastare l'elevata acidità dello stomaco senza però risolverne le cause.

I principi attivi ad azione antiacida:

- ❖ **Bicarbonato di sodio**,  $\text{NaHCO}_3$
- ❖ **Irossido di magnesio**,  $\text{Mg(OH)}_2$
- ❖ **Irossido di alluminio**,  $\text{Al(OH)}_3$
- ❖ **Carbonato di calcio**,  $\text{CaCO}_3$

## Antiacidi: MECCANISMI di AZIONE

- Neutralizzazione dell'acido cloridrico presente a livello gastrico.
- Reagiscono con acido cloridrico per formare sali (classica reazione acido-base), favorendo in questo modo l'innalzamento moderato del pH dell'ambiente gastrico, con conseguente riduzione dell'acidità di stomaco e dei sintomi ad essa associati.
- ❖ **Bicarbonato di sodio**, la reazione chimica che avviene a livello gastrico è la seguente:
  - $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$
- ❖ **Carbonato di calcio**:
  - $\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$
- ❖ **Idrossidi di magnesio e alluminio**:
  - $\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2 \text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$
  - $\text{Al}(\text{OH})_3 + 3 \text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3 \text{H}_2\text{O}$

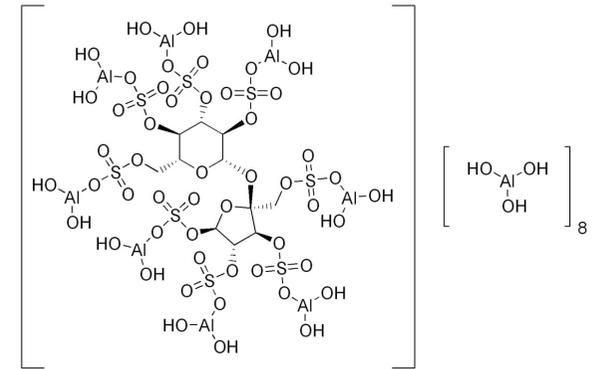
## Antiacidi: MECCANISMI di AZIONE

- L'uso di antiacidi non deve essere protratto nel tempo (circa 2 settimane)

### ATTENZIONE!

L'uso prolungato o eccessivo di farmaci antiacidi, oltre a esporre al rischio di **effetti indesiderati** anche dovuti all'**assorbimento sistemico** degli stessi, può favorire la comparsa della cosiddetta "**acidità di riflesso**": una eccessiva produzione di acido da parte dello stomaco per contrastare l'eccessivo rialzo di pH (quindi l'eccessivo abbassamento dell'acidità dell'ambiente gastrico) con conseguente peggioramento dei sintomi e dei disturbi manifestati che, inizialmente, avevano spinto il paziente ad utilizzare l'antiacido.

# Sucralfato



- Complesso formato da **saccarosio octasolfato + idrossido di polialuminio**.

## MECCANISMO di AZIONE

- ❖ In ambiente acido (pH <4), reagisce con l'acido cloridrico nello stomaco per formare un materiale viscoso in grado di agire da tampone acido.
- ❖ Si lega anche alle proteine sulla superficie delle ulcere (albumina e fibrinogeno) presenti in alte concentrazioni nelle lesioni della mucosa, formando ponti polivalenti tra i polianioni sucralfati caricati negativamente e le proteine caricate positivamente.
- ❖ Il sucralfato si lega anche alla mucosa non ferita e si ritiene che eserciti un simile effetto "barriera" sulla mucosa rigenerata e normale.
- ❖ Esaurimento di acido, pepsina e sali biliari dalla secrezione gastrica.
- ❖ Stimola anche la produzione di prostaglandina E2 e muco gastrico.

## Come curare il bruciore di stomaco

<https://youtu.be/AlcS0MZran4>

