

УДК616.33-006.6-036.3-022.7:579.835.12

I. Taneike, T. Yamamoto

COLONIZATION BEHAVIOR OF *HELICOBACTER PYLORI*, A BACTERIAL RISK FOR GASTRIC CANCER

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Japan)

Keywords: *H. pylori*, Gastric Cancer.

Helicobacter pylori infection is closely associated with gastritis and peptic ulcers and is a bacterial risk factor for gastric cancer [6]. Children are a high risk group for *H. pylori* infections and transmission of *H. pylori* occurs within a family [5, 9, 10]. It has also been suggested that *H. pylori* transmission within families occurs among siblings [5], or from infected parents, especially from infected mothers, to children [9], and in some cases from infected father to children [10].

The virulent genotypes of *H. pylori* have been examined by PCR for the *ureA*, *cagA*, *cagE*, *babA*, *iceA*, and *vacA* genes [1, 4, 14, 15]. The genotype (*ureA*, *cagA*, *cagE*, *vacA* s1c/m1, *iceA2*, and *babA2*) is a virulent genotype which is predominantly found in Japan and neighboring Asian countries [13, 15]. The virulent genotypes of *H. pylori* strains from children have not been investigated.

In this study, we investigated the colonization behavior of the virulent genotypes of *H. pylori* in the gastric biopsy specimens from an intrafamilial infection case in Japan.

Patients, gastric biopsy specimens, and *H. pylori*. Gastric biopsy specimens and *H. pylori* strains were obtained from *H. pylori*-infected members of one family in 1998 [10]. The *H. pylori* infected family members included a 9-year-old

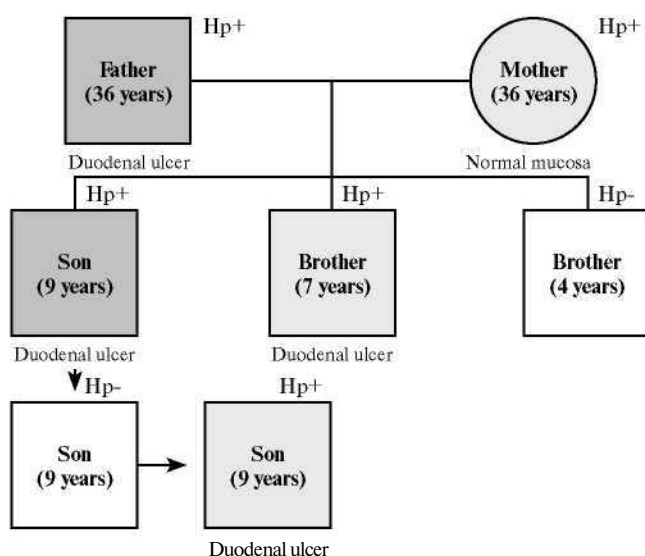


Fig. 1. Pedigree of *H. pylori* strains in a family.

The son (9-year-old) was infected initially with the father's *H. pylori*, and after eradication with anti-*H. pylori* therapy, was reinfected with the mother's *H. pylori* who did not undergo eradication therapy. The 7-year-old brother was infected with the mother's *H. pylori*. These data obtained by ribotyping were from Reference 10.

son, 36-year-old father, 36-year-old mother and his 7-year-old brother (Fig. 1). The son was admitted in the hospital with the complaints of upper abdominal pain, endoscopically diagnosed with a duodenal ulcer, and was *H. pylori*-positive. The father and 7-year-old brother were also endoscopically diagnosed with duodenal ulcers, and found to be *H. pylori*-positive. Though his mother displayed a normal gastric mucosa, she was diagnosed as *H. pylori*-positive. Only his 4-year-old brother was *H. pylori*-negative. In this family, the son, his 7-year-old brother, and father were simultaneously treated with a combination of the anti-*H. pylori* agents (clarithromycin and amoxicillin) and a proton pump inhibitor (lansoprazole). Seven weeks after treatment, all three became *H. pylori*-negative. However, 36 weeks after treatment, recurrence of the infection was observed only in the son. Ribosomal RNA gene restriction pattern analysis (ribotyping) suggested that the boy (before treatment) and his father were infected with the same *H. pylori* strain, and the 7-year-old brother and mother were infected with a distinct *H. pylori* strain.

Scanning electron microscopy. Biopsy specimens were washed in saline, fixed with 2.5% (vol/vol) glutaraldehyde in PBS (pH 7.4) for 2 h at room temperature and subsequently postfixed in 1% (wt/vol) osmium tetroxide for 1 h at 4°C. The samples were then dehydrated in acetone, critical-point dried, and coated with gold-palladium. The samples were finally analyzed by scanning electron microscopy [10].

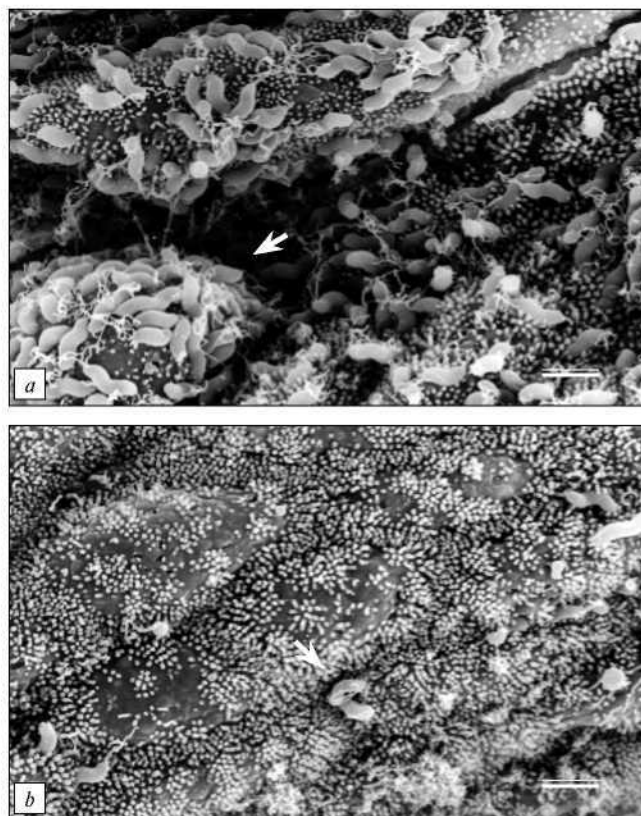


Fig. 2. Scanning electron micrographs showing colonization of *H. pylori* in the gastric biopsy specimens from the father (a) and the son (before treatment) (b). Arrows point to *H. pylori* adhered to the epithelium. Bars=2 μm.

Virulent genotype analysis. *H. pylori* DNA was prepared essentially as described previously [8, 10]. The virulent genotypes of *H. pylori* were examined by PCR for the *ureA*, *cagA*, *cagE*, *babA*, *iceA*, and *vacA* genes [1, 4, 14, 15]. The *ureA* encodes for urease, *cagA* for CagA protein, *cagE* for a component of the type IV secretion system; *babA* for the Lewis b-binding adhesin BabA (an allelic type *babA2*, rather than *babA1*, is associated with clinical outcome), *iceA* for an association with peptic ulcers (an allelic type *iceA1*, rather than *iceA2*, is associated with clinical outcome), and *vacA* for a toxin inducing the formation of vacuoles in eukaryotic cells (allelic types exist with signal [s] and middle [m] regions).

RESULTS AND DISCUSSION

In the father's biopsy specimens, the gastric epithelium was almost completely covered by the adherent *H. pylori* (Fig. 2a). In the son's biopsy specimens, colonization of *H. pylori* (which originated from the father, 18) was observed to a lesser extent as shown in Fig. 2b. The levels of *H. pylori* colonization for the mother and brother were similar to the boy. The extremely high levels of *H. pylori* colonization for the father seemed to be a possible cause of the father-to-child transmission. In Japan, some fathers may have a high rate of transmitting *H. pylori* to children within their families.

After successful eradication therapy, the son (who had more contact with the mother) was reinfected with the mother's *H. pylori* [10]. The levels of *H. pylori* colonization for the son (after reinfection) were similar to the mother and brother. This mother-to-child transmission is consistent with the previous notion that *H. pylori* transmission occurs within families from infected parents, especially infected mothers, to children [9].

H. pylori is a spiral-shaped, strongly-motile bacterium [7, 11], and the motility conferred by the flagella is necessary for colonization of the gastric mucosa and development of gastritis by *H. pylori* [2, 3]. The *H. pylori* strains examined in this study possessed flagella (as shown in Fig. 3), and were highly motile.

The virulence types of *H. pylori* strains from the son and father were *ureA*, *cagA*, *cagE*, *babA2*, *iceA2*, and *vacA* slc/ml (Table 1). In contrast, *H. pylori* strains from the mother, brother, and the boy after reinfection were *ureA*, *cagA*, *cagE*, *babA2*, *iceA1*, and *vacA* slc/ml (Table 1). It has been reported that *iceA* is associated with peptic ulcers, and an allelic type *iceA1*, rather than *iceA2*, is associated with clinical outcome [12]. In this family, however, the son who had gastrointestinal problems possessed the *iceA2* type, and the mother who had normal mucosa possessed the *iceA1* type. Since an allelic type *iceA2* was also frequently found [12], the association of the *iceA* allelic types with clinical outcome remains uncertain.

In previous studies, we used ribotyping for analysis of *H. pylori* from the family members [10]. In this study, we

Table 1. Virulent genotypes of the *H. pylori* strains from a family.

H. pylori strains from family members	Virulent genotypes
Son (before treatment)	<i>ureA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>iceA2</i> , and <i>vacA</i> slc/ml
Father	<i>ureA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>iceA2</i> , and <i>vacA</i> slc/ml
Mother	<i>ureA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>iceA1</i> , and <i>vacA</i> slc/ml
Brother	<i>ureA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>iceA1</i> , and <i>vacA</i> slc/ml
Son (after reinfection)	<i>ureA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>iceA1</i> , and <i>vacA</i> slc/ml

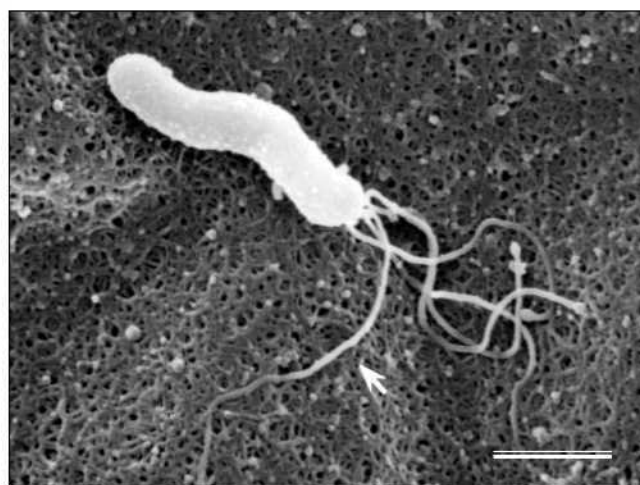


Fig. 3. Scanning electron micrographs showing *H. pylori* cultured on blood agar plates. An arrow points to flagella. Bar = 1 μ m.

analyzed the virulent genotypes of the *H. pylori* family strains. The results obtained with the virulent genotypes (as described above) was in complete agreement with our previous conclusion [10] that the son was infected initially with the father's *H. pylori*, and after eradication therapy, was then reinfected with the mother's *H. pylori* who did not undergo anti-*H. pylori* treatment. Thus, the virulent genotype analysis is useful for the study of intrafamilial *H. pylori* transmission.

This study was supported by a grant from Research Fellowships of the Japan Society for the Promotion of Science for Young Scientists, a grant from Niigata University Tsukada Medical Foundation, and the Yujin Memorial Grant, in Japan.

References

1. Clayton C.L., Kleanthous H., Coates P.J., Morgan D.D., Tabaqchali S. // *J. Clin. Microbiol.* - 1992. - Vol. 30. - P. 192-200.
2. Eaton K.A., Morgan D. R., Krakowka S. // *J. Med. Microbiol.* - 1992. - Vol. 37. - P. 123-127.
3. Eaton K.A., Suerbaum S., Josenhans C., Krakowka S. // *Infect. Immun.* - 1996. - Vol. 64. - P. 2445-2448.
4. Gerhard M., Lehn N., Neumayer N. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1999. - Vol. 96. - P. 12778-12783.
5. Goodman K.J., Correa P. // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 358-362.
6. Goodwin C.S. // *Clin. Infect. Dis.* - 1997. - Vol. 25. - P. 1017-1019.
7. Josenhans C., Labigne A., Suerbaum S.J. // *Bacteriol.* - 1995. - Vol. 177. - P. 3010-3020.

8. Murray M.G., Thompson W.F. — *Nucleic Acids Res.* — 1980. — Vol. 8. — P. 4321-4325.
9. Rothenbacher D., Bode G., Berg G. et al.// *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179. — P. 398-402.
10. Taneike I., Tamura Y., Shimizu T. et al.// *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 731-739.
11. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T. et al.// *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 3069-3073.
12. Van Doorn L.-J., Figueiredo C., Sanna R. et al.// *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 58-66.
13. Yamaoka Y., Orito E., Mizokami M. et al.// *FEBS Lett.* — 2002. Vol. 517. — P. 180-184.
14. Yamaoka Y., Kodama T., Kita M. et al.// *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 804-811.
15. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez O. et al.// *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 2274-2279.

Поступила в редакцию 19.02.04.

КОЛОНИЗАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*- РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

И. Танейке, Т. Ямамото

Медицинский университет г. Ниигата (Япония)

Резюме. Авторы наблюдали семью из 5 человек с хеликобактерной инфекцией. По результатам генотипирования выяснено, что мать и отец были носителями разных типов *H. pylori*. Отец страдал язвенной болезнью 12-перстной кишки. Дуоденальные язвы были обнаружены и у двух сыновей (9 и 7 лет), причем они были носителями разных генотипов бактерий («отцовского» и «материнского»). У третьего сына (4 года) *H. pylori* не обнаружен. После лечения у 9-летнего сына (носителя инфекции «отцовского» типа) наступило выздоровление, но он был реинфицирован матерью. Обсуждается роль *H. pylori* в развитии язвенной болезни и рака желудка.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 2, p. 94-96.

УДК 616.441-006-039+616.45-006.488]-07-089

И.М.Рольщиков, Т.А.Дорошенко, В.А.Ковалев,
П.В. Москвичев

СИНДРОМ СИПЛА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: синдром Сиппла, диагностика, оперативное лечение.

В 1961 г. J. Sipple впервые описал сочетание медулярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой [4]. В дальнейшем этот синдром получил его имя. По данным ряда исследователей, указанная патология является редким видом эндокринного аденоматоза с аутосомно-доминантным типом наследования [1,2,3]. Клиническая картина синдрома характеризуется симпатоадреналовыми кризами, обусловленными выработкой биологически активных аминов как феохромоцитомой, так и С-клетками медулярного рака щитовидной железы.

На базе отделения эндокринной хирургии Приморской краевой клинической больницы № 1 с 1986 по 2003 г. наблюдали и оперировали двух родных сестер и их сибса (двоюродную сестру по линии матери). Мать сестер лечилась по поводу рака щитовидной железы и умерла от нарушения мозгового кровообращения в возрасте 47 лет. На секции была обнаружена двухсторонняя феохромоцитома. Приводим клинические наблюдения.

Больная Ш., 22 лет, в тяжелом состоянии доставлена в клинику 20.05.1986 г. из г. Партизанска на третьи сутки после нормальных срочных родов здоровым ребенком. На вторые сутки после родов у больной начались расстройства гемодинамики: артериальное давление колебалось от 240/120 до 80/50 мм рт. ст. Из анамнеза выяснено, что за год до родов женщина была оперирована по поводу узлового нетоксического зоба. Была выполнена субтотальная резекция правой доли щитовидной железы, при гистологическом исследовании диагностирован медулярный рак. На мо-

мент описываемой госпитализации в правом боковом треугольнике шеи по ходу кивательной мышцы пальпаторно определялась группа увеличенных (до 1,2 см в диаметре) лимфоузлов. Больной выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором найдена опухоль правого надпочечника 6 см в диаметре. На томограммах в условиях ретропневмоперитонеума определена двухсторонняя аномалия почек и опухолевидное образование в правом надпочечнике. На четвертые сутки после поступления произведена люмботомия справа с резекцией 11-го ребра и адреналэктомия с опухолью. Гистологическое заключение: феохромоцитома, альвеолярно-дискомплексированный вариант. Выписана на 13 сутки после операции с артериальным давлением 110/70 мм рт. ст., уровень катехоламинов крови снизился до нормальных цифр.

Учитывая нерадикально выполненное оперативное вмешательство по поводу рака щитовидной железы в прошлом и наличие увеличенных лимфоузлов, через два месяца сделана экстрафасциальная тиреоидэктомия с эксцизией шейных лимфоузлов справа. Осмотрена в динамике — здорова.

В январе 1991 г. к эндокринологу обратилась старшая сестра предыдущей больной — К., 35 лет, с жалобами на наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи и сердцебиения. Так как врач была знакома с историей семьи, заподозрен синдром Сиппла, в связи с чем больная направлена в отделение эндокринной хирургии. При осмотре в правой доле щитовидной железы найдено узловое образование до 3,5 см в диаметре, плотно-эластической консистенции, смещающееся во время акта глотания. Регионарные лимфоузлы шеи не увеличены. Выполнено ультразвуковое исследование обоих надпочечников, при котором в проекции левого надпочечника выявлено два дополнительных округлых образования 4,2 и 4,8 см в диаметре. Гемодинамика до операции в пределах нормы, гормональный фон периферической крови без особенностей. Больная оперирована. В момент операции при выделении опухоли отмечен подъем давления до 180/100 мм рт. ст., пульс участился до 130 в мин. После отключения центральной надпочечниковой вены от кровотока артериальное давление нормализовалось. На операции обнаружено две опухоли левого надпочечника в виде песочных часов размером 5,4х4х4 и 6х5х6 см. Выполнена адреналэктомия с опухолью. Гистологическое заключение: адренокортикальная светло- и темноклеточная пролиферирующая аденома.