

# Efficacia diagnostica di un profilo sierologico specifico per la diagnosi di gastrite cronica autoimmune

A. Antico<sup>a</sup>, R. Tozzoli<sup>b</sup>, D. Villalta<sup>c</sup>, E. Tonutti<sup>d</sup>, M. Tampoia<sup>e</sup>, N. Bizzaro<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio Analisi Chimico-cliniche, Ospedale di Cittadella (PD)

<sup>b</sup>Laboratorio Analisi Chimico-cliniche, Ospedale di Latisana (UD)

<sup>c</sup>Allergologia e Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera di Pordenone

<sup>d</sup>Allergologia e Immunopatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

<sup>e</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bari

<sup>f</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Tolmezzo (UD)

Gruppo di Studio Autoimmunità e Allergologia - SIMeL

## Riassunto

**Premesse.** Scopo dello studio è stata la valutazione del valore predittivo e dell'accuratezza diagnostica del dosaggio in associazione di alcuni test immunologici e ormonali nella selezione di pazienti oligosintomatici da sottoporre a esofago-gastroduodenoscopia (EGDS) per la diagnosi di gastrite cronica autoimmune (GCA).

**Metodi.** Sono stati reclutati 181 pazienti consecutivi (19 maschi/162 femmine; età: 25-81 anni) con anemia da carenza marziale resistente alla terapia sostitutiva orale (39.8%) o da carenza di vitamina B12 (60.2%), condizioni cliniche correlate a GCA. In questi soggetti sono stati dosati i marcatori predittivi di danno della mucosa gastrica: a) anticorpi anti-cellule parietali gastriche (PCA) e b) anticorpi anti-fattore intrinseco (IFA) con metodo immunoenzimatico (ELISA) quantitativo; c) gastrinemia con metodo immunochemiluminescente; d) anticorpi anti-*Helicobacter pylori* (Hp) con metodo ELISA.

**Risultati.** 83 pazienti (45.8%) sono risultati positivi per PCA, 14 dei quali (16.8%) anche per IFA. La gastrinemia era significativamente aumentata (>115 pg/mL) in 44 degli 83 (53%) soggetti PCA-positivi e in nessuno dei soggetti PCA-negativi. Gli anticorpi anti-Hp erano presenti in 33 (39.7%) pazienti. Tutti gli 83 pazienti PCA-positivi e 11 PCA-negativi con sintomi di gastropatia, sono stati sottoposti a EGDS con biopsie gastriche multiple. Sulla base della diagnosi istologica i pazienti PCA-positivi sono stati divisi in 4 gruppi: Gruppo 1) 30 (36%) pazienti con quadro isto-

logico di gastrite cronica atrofica del corpo e del fondo mostravano concentrazioni elevate di PCA ( $65 \pm 29$  U/mL) e di gastrina ( $1048 \pm 956$  pg/mL), assenza di IFA e presenza di anti-Hp nel 26% dei casi; Gruppo 2) 14 (17%) soggetti con atrofia gastrica metaplasica del corpo e del fondo presentavano concentrazioni elevate di PCA ( $59 \pm 23$  U/mL), di IFA ( $67 \pm 8$  U/mL) e di gastrina ( $1523 \pm 713$  pg/mL), e assenza di anti-Hp; Gruppo 3) 18 (22%) pazienti con flogosi linfocitaria aspecifica mostravano presenza di PCA ( $52 \pm 17$  U/mL), livelli normali di gastrina, assenza di IFA e presenza di anti-Hp nel 21.1% dei casi; Gruppo 4) 21 pazienti (25%) con gastrite atrofica multifocale presentavano concentrazioni 'borderline' di PCA, livelli normali di gastrina, assenza di IFA e presenza di anti-Hp nel 98.2% dei casi.

Gli 11 soggetti PCA e IFA negativi presentavano livelli normali di gastrina e quadro istologico di gastrite superficiale.

**Conclusioni.** Il dosaggio di quattro marcatori (PCA, IFA, gastrina, anti-Hp) si è dimostrato particolarmente efficace nell'inquadramento diagnostico delle gastriti con un'elevata correlazione con il quadro istologico. Come tale, questo profilo diagnostico di laboratorio può essere considerato una vera e propria biopsia sierologica, indicata in soggetti che presentano anemia sideropenica resistente alla terapia orale o dipendente da carenza di vitamina B12. La positività per PCA e l'iper-gastrinemia hanno elevato valore predittivo di GCA, mentre la presenza di IFA correla con un danno istologico più severo (atrofia metaplasica).

## Summary

### Diagnostic efficacy of a specific serological profile for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis

**Background.** This study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of a serological profile for the diagnosis of autoimmune gastritis (AIG) by combining the detection of anti-parietal-cell antibodies (PCA), anti-intrinsic-factor antibodies (IFA), anti-*Helicobacter pylori* (Hp) antibodies, and measurement of blood gastrin.

**Methods.** We studied 181 consecutive patients (aged 25-81) with anemia (Hb < 10 mg/dl) caused by iron or vitamin B12 deficiency. PCA, IFA, and anti-Hp antibodies were assayed by quantitative ELISA, and gastrinemia was measured by an immunoenzymatic chemiluminescent method.

**Results.** PCA were positive in 83/181 (45.9%) patients (14 of these also had IFA). Gastrinemia was notably high (>115 pg/mL) only in 44 PCA-positive patients and in none of the PCA-negative subjects.

All 83 PCA-positive and 11 PCA-negative patients were subjected to gastroscopy. Histological and serological findings led to classifying patients into four groups.

Group 1) 30 (36%) patients diagnosed with AIG who were PCA-positive and had hypergastrinemia. Group 2) 14 (17%) patients diagnosed with gastric atrophy who had positive PCA and IFA antibodies, and hypergastrinemia; Group 3) 18 (22%) patients with nonspecific lymphocytic gastritis who were PCA-positive, had normal gastrinemia, and in whom IFA were absent. Group 4) 21 (25%) PCA-positive and IFA-negative patients who had anti-Hp antibodies and normal gastrinemia, and who were affected by Hp multifocal atrophic gastritis. The 11 seronegative individuals had normal gastrin levels and a histological pattern compatible with superficial gastritis.

**Conclusions.** The "serological biopsy" (PCA, IFA, anti-Hp antibodies and gastrinemia) has a high predictive value for AIG and may be used as a diagnostic laboratory profile in patients with iron-deficient anemia refractory to oral iron treatment, and in patients with vitamin B12-dependent anemia.

**Key-words:** autoimmune gastritis, parietal cell antibodies, intrinsic factor antibodies, *Helicobacter pylori* antibodies, gastrin, histology.

## Introduzione

La gastrite cronica autoimmune (GCA), nota anche come gastrite cronica atrofica di tipo A, è una malattia organo-specifica che induce malassorbimento di elementi essenziali e anemia perniziosa o microcitica, predispone al tumore carcinomatoide e all'adenocarcinoma gastrico ed è di regola asintomatica fino all'avanzato grado di atrofia e/o displasia della mucosa<sup>1,2</sup>. È caratterizzata istologicamente da un disordine infiammatorio cronico del corpo e del fondo gastrico, sostenuto da un'aggressione cellulo-mediata ad opera di linfociti T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Th1 effettori, che hanno come bersaglio l'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenosin-trifosfatasi (ATPasi), proteina della membrana che riveste i canalicoli secretori delle cellule parietali ed è responsabile della secrezione degli ioni idrogeno dalle cellule parietali gastriche in cambio degli ioni potassio (pompa protonica)<sup>3,4</sup>. Indotti da un fattore inducente non ancora completamente identificato, i linfociti T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>, assieme a macrofagi e linfociti B, infiltrano la sottomucosa, la lamina propria e le ghiandole gastriche provocando perdita di cellule parietali, principali e grelina-produttrici o cellule P/D1<sup>5,6</sup>. La definizione del meccanismo fisiopatologico ha chiarito che il danno della mucosa del corpo e del fondo dello stomaco determina<sup>3,7</sup>:

- a) ipo/acloridria, per distruzione delle cellule parietali;
- b) ipergastrinemia, per alterazione del meccanismo di feed-back negativo modulato dall'acidità gastrica e governato dalla somatostatina, con meccanismo paracrino;
- c) malassorbimento, che causa anemia sideropenica re-

- sistente alla terapia per os o vitamina B12-carenziale;
- d) presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro la pompa protonica e il fattore intrinseco, conseguenza dell'azione citochinica effettrice dei linfociti T sull'immunità umorale;
- e) diminuzione dei livelli sierici di pepsinogeno e di grelina, dato che le cellule principali e P/D1 vengono distrutte per contiguità con le cellule parietali.

La presenza dei marcatori immunologici e/o la variazione dei marcatori biochimici, anche in un soggetto clinicamente asintomatico, possono essere indicative di gastrite autoimmune. Inoltre, poichè tali indicatori compaiono molto tempo prima dei sintomi clinici nell'evoluzione della malattia, il loro dosaggio dovrebbe permettere di identificare la GCA in fase più precoce<sup>8,9</sup>.

Scopo del nostro studio è stato la valutazione, nei pazienti affetti da anemia ferropriva o da carenza di B12, del valore predittivo (VP) per GCA della ricerca combinata di PCA, IFA e gastrina e l'analisi dell'efficacia diagnostica di questo profilo di laboratorio nella selezione dei soggetti da sottoporre ad indagine endoscopica.

## Materiali e metodi

Nell'arco di 14 mesi (dal gennaio 2007 al febbraio 2008) sono stati reclutati 181 pazienti consecutivi affetti al Laboratorio dell'Ospedale di Cittadella (Padova), 19 di sesso maschile e 162 femminile (M/F 1:9), di età compresa tra 25 e 81 anni, che il curante inviava con diagnosi di anemia microcitica ferropriva resisten-

te alla terapia per os (39.8%) o anemia macrocitica da carenza di vitamina B12 (60.2%), condizioni cliniche correlate a GCA, in assenza però di una chiara causa eziopatogenetica. Sulla base del riscontro clinico-anamnestico, nessun paziente era affetto da sanguinamento del tratto gastro-enterico e, nel caso del sesso femminile, da meno-metrorragia, o da epatopatia, malattie infiammatorie croniche dell'intestino o altre patologie in grado di causare malassorbimento. Nei soggetti aruolati l'esame emocromocitometrico è stato eseguito con strumentazione che utilizza come principio analitico l'impedenziometria e il metodo ottico in fluorescenza (XE 2100 SYSMEX-DASIT, Milano, Italia); il dosaggio di sideremia e vitamina B12 è stato effettuato con metodo rispettivamente enzimatico e immunologico su analizzatori automatizzati con rilevazione in chemiluminescenza potenziata a struttura modulare (Modular P e Modular E 170, Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera). In tutti i pazienti l'analisi microscopica dello striscio del sangue periferico evidenziava discreta anisopoichilocitosi delle emazie e, nel 67% dei casi di anemia macrocitica, ipersegmentazione dei neutrofili. In tutti i 181 pazienti selezionati abbiamo dosato i seguenti marcatori predittivi di danno della mucosa gastrica:

- autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche (PCA), con metodo immunoenzimatico (ELISA) quantitativo [Aesku.Diagnostics, Wendelsheim, Germania (valore soglia: 30 U/mL)];
- autoanticorpi anti-fattore intrinseco (IFA), con metodo ELISA quantitativo (Aesku.Diagnostics - valore soglia: 20 U/mL);
- gastrina, con metodo immunochemiluminescente quantitativo automatizzato (Immulite 2000, Siemens HealthCare Diagnostics, Flanders, NY, USA - intervallo di riferimento: 35-115 pg/mL);
- anticorpi anti-*Helicobacter pylori* (anti-Hp) con metodo ELISA quantitativo (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germania - valore soglia: 6 U/mL).

Il protocollo dello studio prevedeva che i soggetti reclutati che presentavano positività per PCA e/o IFA fossero sottoposti, dopo consenso informato, a esofagogastroduodenoscopia (EGDS), indipendentemente dai livelli di gastrinemia. La sede e il numero dei prelievi biotipi sono stati decisi in accordo con le raccomandazioni recenti<sup>1,10,11</sup>: una biopsia da grande curvatura del fondo, due biopsie da grande curvatura del corpo, due biopsie da piccola curvatura del corpo, cioè dalle sedi coinvolte dal processo flogistico cronico tipico di GCA. L'analisi statistica dei risultati è stata condotta mediante l'impiego del test t di Student per dati non appaiati e del software statistico SPSS 13.0 (Chicago, IL, USA).

## Risultati

83 su 181 pazienti (45.8%) sono risultati positivi per PCA, 14 dei quali (16.8%) anche per IFA. Anemia mi-

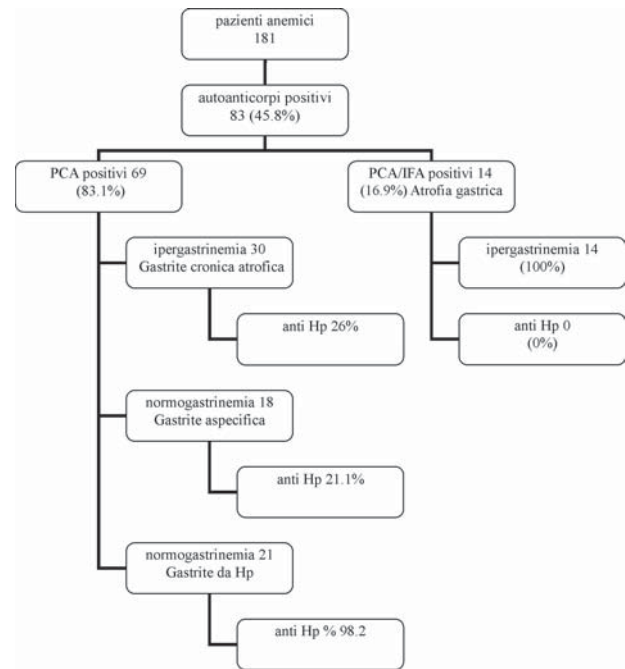


Figura 1. Algoritmo diagnostico dello studio.

crocitica o macrocitica era dimostrabile nei 69 pazienti che mostravano la sola positività per PCA in percentuali rispettivamente del 52.2% e 47.8%. Nei 14 pazienti con positività associata per PCA/IFA anemia microcitica era presente in 4 casi (28.6%) e anemia macrocitica in 10 casi (71.4%). 44 pazienti su 83 (53%) presentavano un significativo aumento della gastrinemia, che risultava invece all'interno dell'intervallo di normalità in tutti i soggetti sieronegativi. Gli anticorpi anti-Hp erano presenti in 33 (39.7%) pazienti (Fig. 1). Tutti gli 83 soggetti PCA-positivi e, come controllo, 11 soggetti PCA-negativi, normogastrinemici, inviati dal curante al gastroenterologo per disturbi dispeptici ricorrenti, sono stati sottoposti a EGDS con esecuzione di biopsie gastriche multiple. Sulla base della diagnosi istologica è stato possibile suddividere i pazienti in quattro gruppi (Tab. I):

- Gruppo 1) 30 (36%) pazienti (età media:  $53 \pm 20$ ) con quadro istologico di gastrite cronica atrofica del corpo e del fondo mostravano concentrazioni medie di PCA di 65 U/mL, gastrinemia di 1048 pg/mL, assenza di IFA e presenza di anti-Hp nel 26% dei casi;
- Gruppo 2) 14 (17%) soggetti (età media:  $70 \pm 16$ ) con atrofia gastrica metaplasica del corpo e del fondo, lesione istologica più grave ed estesa rispetto a quella riscontrata nel gruppo 1, presentavano livelli medi di PCA di 59 U/mL, gastrinemia di 1523 pg/mL, positività per IFA e assenza di anti-Hp;
- Gruppo 3) 18 (22%) pazienti (età media:  $46 \pm 12$ ) con flogosi linfocitaria aspecifica mostravano concentrazioni di PCA di 52 U/mL, gastrinemia nella norma, assenza di IFA e presenza di anti-Hp nel 21.1% dei

**Tabella I.** Dati analitici dei quattro marcatori sierologici in rapporto alla diagnosi istologica.

Diagnosi istologica	Numero pazienti	Età (anni) (media±ds)	PCA (U/mL) (media±ds) (cut-off 30)	IFA (U/mL) (media±ds) (cut-off 20)	Gastrina (pg/mL) (media±ds) (cut-off 115)	Anti-Hp positività (%)
Gastrite cronica atrofica	30	53.5 ±20.0	65 ±29	12 ±2	1048 ±956	26.0
Atrofia gastrica metaplasica	14	70.4 ±16.5*	59 ±23	67 ±8*	1523 ±713*	0*
Flogosi linfocitaria aspecifica	18	45.7 ±12.0	52 ±17	5 ±4	38 ± 8*	21.1
Gastrite atrofica multifocale	21	70.6 ±11.9*	18 ± 8*	6 ±6	56 ± 11*	98.2*

PCA, autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche; IFA, autoanticorpi anti-fattore intrinseco; Anti-Hp, anticorpi anti-*Helicobacter pylori*;

\* significatività statistica ( $p < 0.05$ ).

casi;

- Gruppo 4) 21 pazienti (età media:  $71 \pm 12$ ) con PCA borderline, IFA e gastrinemia nella norma, presenza di Anti Hp nel 98.2% dei casi, erano affetti da gastrite atrofica multifocale.

Gli 11 soggetti sieronegativi presentavano livelli normali di gastrina e quadro istologico di gastrite superficiale.

## Discussione

Nella storia naturale di numerose patologie autoimmuni (sistemiche e organo-specifiche) è stato dimostrato che gli autoanticorpi specifici possono essere presenti nella fase pre-clinica o sub-clinica della malattia, quando ancora le funzioni dell'organo bersaglio sono conservate o compensate da meccanismi omeostatici<sup>12,15</sup>. Anche nella GCA è possibile ipotizzare che la comparsa di autoanticorpi specifici possa precedere di anni l'insorgenza dei sintomi clinici e l'alterazione di test di laboratorio, come l'ipergastrinemia, la diminuzione della concentrazione dei pepsinogeni A e C e della grelina, la carenza di ferro e di vitamina B<sub>12</sub>. Sono relativamente scarse e discordanti in letteratura le osservazioni sul ruolo predittivo di PCA e IFA nella storia naturale delle gastriti autoimmuni<sup>14-16</sup>. Questo studio ha messo in evidenza che la presenza di PCA e IFA in soggetti paucisintomatici presenta un elevato valore predittivo nella diagnosi di GCA ed è fondamentale come test di screening nella selezione di pazienti da avviare ad indagini strumentali. Data la sfumata sintomatologia della GCA, spesso costituita da segni extra-gastrici, i pazienti indagati sono stati selezionati tra i soggetti anemici, presentatisi consecutivamente, nell'arco di 14 mesi ai centri prelievo del Servizio di Medicina di Laboratorio degli ospedali di Cittadella e Camposampiero. Sono stati arruolati 181 pazienti che mostravano anemia microcitica ferropriva resistente alla terapia per os o anemia macrocitica da deficit di vitamina B12, alterazioni ematologiche che possono essere causate da una GCA e della quale spesso rappresentano l'unica manifestazione clinica<sup>17</sup>. In questi soggetti abbiamo effettuato la determinazione dei marcatori immunologici PCA e IFA, e della gastrina, marcatore biochimico

di danno della mucosa dello stomaco. Abbiamo inoltre incluso nel profilo di test sierologici anche gli anticorpi anti-Hp perché, oltre ad essere considerati marcatori predittivi di danno della mucosa gastrica, mostrano stretta correlazione con la presenza di PCA in pazienti con GCA, secondo una seducente ipotesi di mimetismo molecolare tra ATPasi gastrica e ureasi batterica<sup>18-20</sup>.

La diagnosi istologica dopo EGDS nei pazienti PCA positivi e in 11 PCA negativi ha permesso di classificare i pazienti in 4 sottogruppi.

Il gruppo 1 (30 pazienti con positività per PCA e ipergastrinemia) presentava all'esame istologico gastrite cronica atrofica di tipo autoimmune del corpo e del fondo. La lamina propria e il tessuto ghiandolare erano infiltrati da cellule mononucleate (linfociti T e macrofagi), responsabili dell'attacco cellulo-mediato, e da linfociti B in grado di produrre autoanticorpi dopo stimolazione T-indotta. Questa aggressione provoca lesioni dell'epitelio principalmente a livello del colletto della ghiandola gastrica, dove sono situate le cellule parietali, determinando la riduzione dell'acidità gastrica e la successiva compromissione del meccanismo di controllo inibitorio della secrezione di gastrina da parte delle cellule G dell'antra, con conseguente incremento delle concentrazioni circolanti dell'ormone. Da questi dati si evidenzia che la contemporanea presenza dei 2 marcatori in soggetti con anemia, ferropriva o da carenza di B<sub>12</sub>, è altamente predittiva di lesione autoimmune della mucosa dello stomaco. Inoltre chiarisce che il dosaggio dei livelli circolanti di altri peptidi secreti dalle ghiandole gastriche, come pepsinogeno e grelina, almeno in fase precoce non aumenta l'efficacia diagnostica per GCA, poiché le cellule principali sono concentrate principalmente alla base della ghiandola, meno colpita dall'infiltrazione mononucleata, e possono non essere alterate numericamente. Per contro, le cellule P/D1 grelina-secerenti sono distribuite in tutti i segmenti ghiandolari e quindi possono essere danneggiate in molte condizioni patologiche diverse dalle patologie autoimmuni. Inoltre la procedura analitica utilizzata per il dosaggio di questo ormone non è ancora standardizzata, è difficilmente riproducibile e scar-

**Tabella II.** Risultati biochimico-anticorpali in rapporto alla diagnosi istologica delle gastriti nella popolazione studiata.

Diagnosi istologica	PCA	IFA	Gastrina	Anti-Hp
Gastrite cronica atrofica	+	-	+	-/+
Atrofia gastrica metaplasica	+	+	+	-
Flogosi linfocitaria aspecifica	+	-	-	-/+
Gastrite atrofica multifocale	-	-	-	+

samente correlabile in studi eseguiti in centri diversi.

Il gruppo 2 (14 pazienti con positività per PCA e IFA e ipergastrinemia) mostrava un quadro istologico di atrofia metaplasica del corpo e del fondo più severa rispetto a quella riscontrata nel gruppo 1, con estesa infiltrazione linfo-monocitaria e linfo-granulocitaria della mucosa, lesioni diffuse a più del 50% delle strutture ghiandolari contenute nell'area totale del materiale biptico, associate ad aree di metaplasia pseudopilorica. Come indicato in tabella I, il dosaggio quantitativo di PCA e gastrina non consente di discriminare GCA dall'atrofia gastrica, perché la loro concentrazione non differisce in modo statisticamente significativo nelle due condizioni patologiche; al contrario i valori di PCA sono leggermente inferiori nell'atrofia, presumibilmente perché la distruzione delle cellule parietali è più estesa e minore è la quantità di antigene esposto agli aggressori immunologici, con conseguente riduzione della produzione autoanticorpale<sup>21</sup>. La presenza di IFA, che correla con una più grave lesione istologica della mucosa, rappresenta quindi il marcatore di laboratorio con maggior valore predittivo di atrofia gastrica. Nessuno di questi soggetti era positivo per anti-Hp; la mancanza dell'epitelio gastrico, necessario alla sopravvivenza di Hp, impedisce al batterio di colonizzare e proliferare nello stomaco<sup>22</sup>. La negatività per anti-Hp associata a positività per PCA, IFA e a ipergastrinemia in pazienti con anemia aumenta il valore predittivo positivo per la diagnosi di atrofia gastrica.

Il gruppo 3 (18 pazienti con positività per PCA, normogastrinemia, assenza di IFA, presenza saltuaria di anti-Hp) evidenziava una flogosi gastrica linfocitaria, lesione istologica non specifica caratterizzata da infiltrazione della mucosa gastrica da parte di cellule mononucleate senza danno ghiandolare.

Il gruppo 4 (21 pazienti con PCA 'borderline', normogastrinemia, assenza di IFA e presenza di anti-Hp) mostrava una gastrite atrofica dell'antro e del corpo, con focale metaplasia intestinale delle ghiandole, causata da Hp.

Perciò la normogastrinemia e l'assenza di IFA assumono un elevato valore predittivo negativo di lesione autoimmune della mucosa dello stomaco, come dimostrato, correlando il quadro biptico con il reperto di laboratorio nei 39 soggetti dei gruppi 3 e 4, che presentano positività solo per PCA, per altro con valori molto bassi negli affetti da gastrite da Hp, ma che

non sono interessati da lesioni dell'epitelio gastrico di tipo autoimmune. Al contrario la presenza di ipergastrinemia e IFA, in associazione con PCA, dimostra elevato valore predittivo positivo di GCA e atrofia, come confermano i dati ottenuti nei primi 2 sottogruppi di pazienti esaminati.

Pertanto, la determinazione dei 4 marcatori di laboratorio (PCA, IFA, anti-Hp e gastrina), in soggetti con anemia e sospetto di GCA costituisce un profilo di laboratorio non invasivo, una "biopsia sierologica", particolarmente utile nel selezionare il soggetto da sottoporre a EGDS (Tab. II).

La ricerca di PCA e IFA con metodo ELISA presenta elevata precisione analitica e accuratezza diagnostica, fornisce risultati quantitativi continui e consente una migliore standardizzazione della procedura analitica, eliminando le variabili legate all'interpretazione soggettiva dei test quantitativi discreti o qualitativi (quali immunofluorescenza indiretta e immunoblotting). In più consente il monitoraggio della malattia, in particolare nei pazienti con atrofia grave dove il danno della mucosa coincide con una diminuzione dei valori dei due marcatori<sup>21</sup>. Il dosaggio di anti-Hp aumenta la predittività diagnostica della biopsia sierologica poiché completa le informazioni inerenti l'eziologia e la gravità della gastrite. Va sottolineato che i pazienti con gastrite aspecifica presentavano una età media più bassa rispetto al gruppo con GCA, ma con valori di PCA e percentuale di positività per anti-Hp sovrapponibile; questi risultati suggeriscono la necessità di monitorare tale quadro istologico, determinando con cadenza annuale i marcatori biochimici e immunologici di laboratorio per escludere che, in soggetti geneticamente predisposti, esso possa evolvere in GCA<sup>23</sup>.

In conclusione, la gastrite autoimmune è malattia spesso asintomatica che può provocare atrofia della mucosa gastrica e nel 10% circa dei casi evolvere in tumore carcinomatoide o adenocarcinoma<sup>1,24</sup>. In assenza di sintomi clinici, solo l'impiego ragionato di test di laboratorio consente di ben classificare il paziente con il sospetto di GCA, per sottoporlo all'esame endoscopico. La presenza di fattori di rischio (Tab. III) e/o di anemia da carenza di B12 o sideropenica resistente alla terapia, in assenza di agenti eziologici direttamente correlabili, rappresenta un criterio clinico che suggerisce l'esecuzione del dosaggio di PCA, IFA e gastrinemia, marcatori immunologici e biochimici di GCA.

**Tabella III.** Fattori di rischio per gastrite autoimmune.

Predisposizione genetica

Età avanzata e sesso

Infezione da *Helicobacter pylori*

Malattie autoimmuni (morbo di Graves, tiroidite di Hashimoto, diabete tipo 1, morbo di Addison, insufficienza ovarica primitiva, vitiligine, miastenia gravis, sindrome di Lambert-Eaton)

Tale profilo può essere considerato una vera e propria "biopsia sierologica"<sup>25-27</sup> dato che l'ipergastrinemia individua il danno della mucosa del corpo e del fondo dello stomaco e la presenza degli autoanticorpi comprova l'origine autoimmune dell'aggressione della mucosa stessa. Infatti, i dati ottenuti nel nostro studio dimostrano che la positività per PCA e l'ipergastrinemia correlano con il danno della mucosa del corpo e del fondo tipo GCA. La positività di IFA indica la presenza di un quadro istologico più grave (atrofia). Valori significativi di PCA, in assenza di IFA e aumento della gastrinemia, si associano a flogosi linfocitaria aspecifica, non a danno autoimmune della mucosa gastrica. L'elevato valore predittivo e la specificità clinica della "biopsia sierologica" è confermato, infine, dall'evidenza che nessuno dei pazienti con gastrinemia nella norma e IFA assenti presentava lesione della mucosa gastrica di tipo autoimmune.

**Bibliografia**

- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
- De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:363-71.
- Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Mechanisms of disease: pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-8.
- Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:564-9.
- Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996; 184: 387-96.
- Taguchi O, Takahashi T. Administration of anti-interleukin-2 receptor alfa antibody in vivo induces localized autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1996; 26:1608-12.
- Martinelli T, Gleeson PA, Van Driel IR, Toh BH. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 1996; 110:1791-802.
- Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004; 53: 1217-9.
- Jevremovic D, Torbenson M, Murray JA, Burgart LJ, Abraham SC. Atrophic autoimmune pangastritis: a distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1412-9.
- Tucci A, Bisceglia M, Rugge M, Tucci P, Marchegiani A, Papadopoli G, et al. Clinical usefulness of gastric-juice analysis in 2007: the stone that the builders rejected has become the cornerstone. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:881-90.
- Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993; 34:28-32.
- Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 2004; 383:1544-6.
- Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum* 2007; 56:1736-44.
- Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. *J Clin Invest* 2001; 108:1417-22.
- Tozzoli R. The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:577-87.
- Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E, Bizzaro N. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: is it time to change? *Autoimmun Rev* 2007; 6:359-65.
- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107:1673-9.
- Amedei A, Bergman MP, Appelmelk B, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-adenosin triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003; 198:1147-56.
- D'Elios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete GF. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10:316-23.
- Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, et al. *Helicobacter* infection and gastric autoimmune diseases: is there a link? *Helicobacter* 2003; 8: 578-84.
- van Driel IR, Baxter AG, Laurie KL, Zwar TD, La Gruta NL, Judd LM, et al. Immunopathogenesis, loss of T cell tolerance and genetics of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2002; 1:290-7.
- Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Miettinen A, Veijola L, Sarna S, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000; 46:460-3.
- Varis K, Ihamaki T, Harkonen M, Samloff IM, Siurala M. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14:129-39.
- Antico A. La gastrite autoimmune. *RIMeL/IJLaM* 2008;

- 4:125-33.
25. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2002; 236:22-6.
26. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H, Talley NJ, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1448-55.
27. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1-16.