

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BOLOGNA

---

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL RICAMBIO

Direttore: Prof. Renato Pasquali

## **STUDIO DELLA FUNZIONE PARATIROIDEA IN SOGGETTI CON IPERGASTRINISMO DA GASTRITE CRONICA ATROFICA DI TIPO A**

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

Presentata dalla Dottoressa :  
**CHIARA VEZZADINI**

Relatore Chiar.mo Prof:  
**ROBERTO CORINALDESI**

PAROLE CHIAVE: Gastrina, Gastrite cronica atrofica di tipo A, Carcinoidi gastrici,  
Iperparatiroidismo,

Anno accademico 1999-2000

# INDICE

## INTRODUZIONE

Premesse.....	pag. 2
Gastrite cronica atrofica di tipo A (GCA-A) .....	pag. 3
Gastrina: aspetti trofici dell'ormone.....	pag. 6
Carcinoidi gastrici associati a gastrite cronica atrofica di tipo A .....	pag. 11
<i>Classificazione dei tumori endocrini dello stomaco</i> .....	pag. 11
<i>Lesioni che precedono lo sviluppi di carcinoidi gastrino- dipendenti</i> .....	pag. 12
<i>Aspetti funzionali dei carcinoidi di tipo I</i> .....	pag. 12
<i>Caratteristiche epidemiologiche, istologiche e prognostiche dei carcinoidi gastrici associati a gastrite cronica atrofica</i> .....	pag. 13
<i>Altri tipi di carcinoidi: carcinoidi gastrici associati a sindrome di Zollinger-Ellison (tipo II)</i> .....	pag. 14
<i>Tipo III: carcinoidi gastrici a cellule ECL sporadici</i> .....	pag. 14
<i>Carcinomi neuroendocrini</i> .....	pag. 15
<i>Valutazioni prognostiche correlate all'analisi istologica e terapia dei carcinoidi di tipo I</i> .....	pag. 15
<i>Terapia dei carcinoidi di tipo II e III</i> .....	pag. 17

<i>Basi biologiche-molecolari dei carcinoidi di tipo I</i> .....	pag. 18
Evidenze sperimentali dell'associazione tra ipergastrinemia e iperparatiroidismo primitivo .....	pag. 19
Evidenze cliniche dell'associazione tra ipergastrinemia e iperparatiroidismo primitivo .....	pag. 20
<i>Casi clinici riportati nella letteratura</i> .....	pag. 20
<i>Altri studi clinici di rilievo</i> .....	pag. 22
<i>Ricerche cliniche inerenti la presenza di ipergastrinemia in soggetti con iperparatiroidismo primitivo</i> .....	pag. 23

## **PARTE SPERIMENTALE**

Scopo della ricerca .....	pag. 26
Pazienti e metodi .....	pag. 27
<i>Pazienti</i> .....	pag. 27
<i>Gruppo A</i> .....	pag. 28
<i>Gruppo B</i> .....	pag. 30
<i>Gruppo di controllo (C)</i> .....	pag. 33
<i>Metodi</i> .....	pag. 34
<i>Determinazione del paratormone</i> .....	pag. 34

<i>Dosaggio della calcemia totale</i> .....	pag. 35
<i>Dosaggio del calcio ionizzato</i> .....	pag. 35
<i>Dosaggio della gastrinemia</i> .....	pag. 36
<i>Test con secretina</i> .....	pag. 36
<b>Analisi statistica dei dati</b> .....	pag. 37
<b>Risultati</b> .....	pag. 38
<b>Discussione</b> .....	pag. 43

## ***BIBLIOGRAFIA***

# **INTRODUZIONE**

## PREMESSE

Il presente studio clinico è stato condotto dopo l'osservazione di un caso di iperparatiroidismo primitivo diagnosticato in una paziente precedentemente operata per carcinoide gastrico di tipo I, associato a gastrite cronica atrofica di tipo A con marcata elevazione della gastrinemia.

Da un'analisi della letteratura è emersa la descrizione di quattro casi<sup>80, 81</sup> di associazione tra iperparatiroidismo primitivo e carcinoidi gastrici gastrino-dipendenti.

Esistono inoltre numerose evidenze sperimentali e cliniche sull'associazione tra ipergastrinemia ed iperparatiroidismo primitivo.

Studi clinici su soggetti con iperparatiroidismo primitivo hanno posto in evidenza un'aumentata frequenza di ipergastrinemia, che generalmente persiste anche dopo paratiroidectomia<sup>1, 2, 3, 4</sup>. In pazienti con iperparatiroidismo primitivo è stata inoltre dimostrata la presenza di iperplasia delle cellule G antrali mediante indagini immunoistochimiche ed ultrastrutturali<sup>5</sup>.

E' stato d'altro canto ipotizzato che l'ipergastrinemia possa avere un ruolo nella patogenesi dell'iperparatiroidismo primitivo. Inducendo sperimentalmente una condizione di ipergastrinemia nei ratti è stata osservata un'iperplasia delle cellule parenchimali delle paratiroidi<sup>6</sup>. Studi in vitro suggeriscono inoltre che la gastrina possa rappresentare uno stimolo per la secrezione di paratormone<sup>7</sup>. Uno studio clinico<sup>8</sup> condotto su pazienti con ipergastrinemia ed anemia perniziosa non ha avvalorato l'ipotesi che l'ipergastrinemia sia di particolare importanza per la determinazione dell'iperparatiroidismo primitivo.

Lo scopo del presente studio è stato approfondire la possibile relazione tra ipergastrinemia e iperparatiroidismo primitivo, valutando la funzione paratiroidea in un ampio gruppo di soggetti con ipergastrinemia legata alla presenza di una gastrite cronica atrofica di tipo A, con o senza associazione di carcinoide gastrico.

## **GASTRITE CRONICA ATROFICA DI TIPO A (GCA-A)**

Gli studi che hanno condotto all'identificazione della gastrite cronica atrofica di tipo A, malattia di origine autoimmune, sono correlati alle ricerche effettuate a partire dalla metà del 1800 su pazienti con anemia perniciosa.

L'anemia perniciosa fu inizialmente descritta da Thomas Addison nel 1849 ed Austin Flint per primo nel 1860 avanzò l'ipotesi che essa potesse verificarsi in associazione con una malattia degenerativa dello stomaco di entità tale da ridurre l'assimilazione di cibo. Castle nel 1929 dimostrò la perdita di un particolare "fattore intrinseco" della mucosa gastrica in soggetti con anemia perniciosa e atrofia dello stomaco. Solo con la scoperta di un inibitore sierico del fattore intrinseco nel 1958 ed il rilievo nel 1962 degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche si giunse alla spiegazione immunologica della gastrite, che determina l'anemia per il deficit di vitamina B<sub>12</sub>. **9**

La gastrite cronica atrofica di tipo A rientra nel gruppo eterogeneo di entità anatomico-cliniche che producono un'inflammazione cronica della mucosa gastrica e per le quali sono state proposte varie classificazioni, alcune esclusivamente anatomico-patologiche ed altre basate anche su criteri epidemiologici, patogenetici e funzionali. Il "Sydney system",**10** sviluppato nel 1990 nel tentativo di uniformare le differenti classificazioni e basato su dati topografici, morfologici ed eziologici, è stato successivamente criticato, rivisto**11' 12** e scarsamente applicato. Fra le critiche maggiori poste a questo sistema, in base al quale vengono descritti gli aspetti istopatologici di biopsie endoscopiche gastriche, vi è la difficoltà di estrapolare i dati biopistici ad una diagnosi dello stomaco intero**13**.

Una classificazione tuttora ritenuta valida**14** è quella proposta nel 1973 da Strickland e Mackay<sup>16</sup>, sostanzialmente in accordo con quella di Correa**15**. Le caratteristiche della gastrite cronica atrofica di tipo A secondo gli Autori sopra citati sono riassunte nella *tabella 1*.

---

**Tabella 1.****Caratteristiche della gastrite cronica atrofica di tipo A**

---

Antro generalmente risparmiato  
Autoanticorpi anti-cellule parietali e anti-fattore intrinseco  
Ridotte concentrazioni di pepsinogeno I  
Acloridria  
Ipergastrinemia  
Formazione di carcinoidi gastrici  
Anemia megaloblastica da deficit della vitamina B<sub>12</sub>

---

La gastrite cronica atrofica di tipo A è caratterizzata istologicamente da un'infiltrazione di cellule mononucleate nella sottomucosa, con estensione all'interno della lamina propria fra le ghiandole gastriche. L'espansione dell'infiltrato cellulare nella mucosa gastrica si associa a cambiamenti degenerativi e a perdita delle cellule parietali e principali a livello delle ghiandole ossintiche. Il numero delle ghiandole gastriche si riduce e le cellule vengono sostituite con cellule contenenti muco (metaplasia intestinale). La gastrite interessa diffusamente il corpo ed il fondo dello stomaco; l'antro è generalmente risparmiato o interessato in modo lieve **16**. Le alterazioni della mucosa determinano una progressiva riduzione della secrezione acida gastrica, sino alla completa acloridria.

Nella maggior parte dei casi, sebbene non in tutti, si riscontra ipergastrinemia, la cui presenza dipende dall'integrità della mucosa antrale; essa è determinata dalla mancata produzione di acido cloridrico da parte della mucosa oxintica, con perdita dell'effetto inibitorio dell'acidità sulle cellule G dell'antro**17** **18**. Le concentrazioni di pepsinogeno A sono ridotte, riflettendo la perdita delle cellule principali; l'associazione di ipergastrinemia e riduzione dei livelli di pepsinogeno sembra avere una specificità del 100% nella diagnosi della malattia**19**.

Nel siero si rilevano anticorpi anti-cellule parietali gastriche (PCA) nel 30-60% dei soggetti con gastrite cronica atrofica di tipo A, mentre gli stessi sono ritrovati più frequentemente in presenza di anemia perniciosa (70-95% dei soggetti)**20**. Il titolo anticorpale è maggiore nelle donne rispetto



agli uomini ed è inversamente correlato con la durata della malattia e con la massa cellulare residua. L'antigene tissutale di maggiore importanza nella genesi della gastrite è la pompa protonica  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasi, nelle due subunità  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>21</sup>. Anticorpi anti-fattore intrinseco sono di raro riscontro nei soggetti con GCA-A, mentre si ritrovano nel 40-75% dei soggetti con anemia perniciosa; la loro presenza correla positivamente con la durata della malattia<sup>22</sup>.

L'anemia perniciosa si manifesta conseguentemente alla perdita di fattore intrinseco, indispensabile per l'assorbimento di vitamina  $B_{12}$  nell'ileo. Nell'arco di 10 anni dal momento della diagnosi il 20% dei pazienti con GCA-A sviluppa sintomi attribuibili a deficit della vitamina  $B_{12}$  <sup>23</sup>. E' stato inoltre verificato che nonostante la presenza di normali concentrazioni sieriche della vitamina si può avere un difetto intracellulare della stessa<sup>24</sup>.

## GASTRINA: ASPETTI TROFICI DELL'ORMONE

L'esistenza di una sostanza ormonale in grado di stimolare la secrezione acida gastrica fu prospettata nel 1905 da Edkins<sup>25</sup>, che denominò questa sostanza *gastrina*. Per molti anni rimase il dubbio che la molecola estratta dall'antro fosse istamina oppure fosse contaminata da istamina, nota per la sua potente capacità di stimolare la secrezione acida gastrica. Studi condotti nel 1938 riconfermarono la gastrina una sostanza in grado di stimolare la secrezione acida gastrica<sup>26</sup>, ma l'ormone in forma pura fu isolato dalla mucosa antrale di maiale e caratterizzato da Gregory e Tracy solamente nel 1964<sup>27</sup>. Da allora la gastrina, primo ormone gastrointestinale del quale sia stata determinata la struttura chimica, è stata oggetto di numerose ricerche, che ne hanno fatto uno degli ormoni peptidici maggiormente studiati.

La gastrina è sintetizzata prevalentemente dalle cellule G della mucosa antrale e del duodeno; le forme molecolari principali in circolo sono la G-17 e la G-34, costituite rispettivamente da 17 e 34 peptidi, che originano dal precursore comune costituito da 101 aminoacidi<sup>28</sup>. La sequenza aminoacidica carbossi-terminale, comune all'ormone colecistochinina (CCK), rappresenta il sito responsabile dell'attività biologica ed appare altamente conservata nel corso dell'evoluzione. La comunanza della porzione biologicamente attiva tra i due ormoni spiega la somiglianza delle loro azioni e i problemi della reattività crociata nelle metodiche immunometriche ed immunoistochimiche.

Il recettore della gastrina è stato clonato e caratterizzato e corrisponde al recettore CCK-B, che lega la gastrina e la colecistochinina con uguale affinità; esso appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G<sup>29</sup>. In realtà sembrano esistere ulteriori differenti molecole recettoriali, non ancora ben caratterizzate, studiate in particolare nell'ambito di linee cellulari tumorali umane (cellule di carcinoma del colon, dello stomaco e del pancreas) e di cellule dell'animale da esperimento<sup>30</sup> <sup>31</sup>. Antagonisti dei recettori CCK-B e CCK-A (quest'ultimo altamente selettivo per la CCK) non determinano modificazioni dell'effetto della gastrina su queste cellule.

Il ruolo principale della gastrina è a tutt'oggi riconosciuto nello stimolo della secrezione gastrica di acido cloridrico e di pepsinogeno: questo

avviene tramite un'azione diretta sulle cellule parietali e principali ed un'azione mediata dall'istamina, rilasciata dopo lo stimolo delle cellule enterochromaffin-like (ECL). Dati recenti indicano tuttavia ulteriori azioni dell'ormone<sup>32</sup>. La gastrina infatti appare determinare un aumento del flusso ematico nella mucosa dello stomaco e contribuire alla contrazione della muscolatura gastrica; a livello renale facilita l'escrezione di sodio ed aumenta il flusso plasmatico. Può inoltre avere un ruolo nella regolazione della secrezione pancreatica e nella funzione della colecisti<sup>33</sup>. Il dosaggio della gastrina in circolo è effettuato tramite metodo radioimmunologico<sup>92</sup>: quello messo a punto presso il nostro laboratorio utilizza anticorpi diretti verso la porzione carbossi-terminale della molecola, i quali reagiscono ugualmente con quantità equimolecolari di gastrina-34, -17, -14 e dimostrano una minima reattività crociata con la CCK. I valori normali della gastrinemia sono compresi tra 20 e 80 pg/ml.

Le condizioni che determinano aumento della gastrina in circolo sono elencate nella **tabella 2**.

---

**Tabella 2.** Condizioni che determinano un aumento della gastrinemia<sup>34</sup>.

---

Gastrite cronica atrofica di tipo A

Sindrome di Zollinger-Ellison

Terapia con inibitori della secrezione acida gastrica

Insufficienza renale cronica

Infezione da *Helicobacter pylori*<sup>35</sup>

Iperplasia primaria delle cellule gastriniche antrali

Stenosi pilorica e duodenale

Sindrome da antro ritenuto ed escluso

Sindrome da intestino corto

Intervento di vagotomia tronculare o selettiva prossimale

---

Oggetto di notevole interesse negli ultimi anni è stato il riconoscimento del ruolo trofico della gastrina sulle cellule della mucosa gastrica, intestinale e sul pancreas<sup>36</sup>, che ha permesso di ipotizzare il coinvolgimento dell'ormone nella carcinogenesi di questi organi. Gli studi

inerenti l'effetto trofico dell'ormone hanno avuto notevole impulso successivamente allo sviluppo di potenti farmaci inibitori della secrezione acida gastrica e al riconoscimento della loro azione ipergastrinemizzante, determinata dalla riduzione dell'effetto inibitorio prodotto dall'acido cloridrico acido sulle cellule G **37**.

La gastrina rappresenta un fattore di estrema importanza nella regolazione della crescita della mucosa oxintica: essa stimola la proliferazione della porzione di mucosa gastrica che comprende le cellule del colletto, che possono differenziarsi in cellule parietali**38**. Studi condotti su linee cellulari di tumore gastrico dell'uomo hanno evidenziato l'azione di stimolo della gastrina sulla crescita delle cellule, che appare inibita da antagonisti recettoriali altamente selettivi**39' 40**. Questa influenza sulla proliferazione della mucosa gastrica rappresenta la base fisiopatologica dell'aumentato rischio di carcinoma gastrico in soggetti con ipergastrinemia determinata da gastrite cronica atrofica di tipo A**41' 42**.

La gastrina agisce inoltre preferenzialmente sulla sottopopolazione di cellule endocrine che producono istamina, ovvero sulle enterochromaffin-like cells (ECL): è stato dimostrato nel ratto che l'infusione continua di gastrina-17 determina un aumento dell'indice di replicazione delle cellule ECL**43**. Sempre nel ratto l'utilizzo di inibitori della secrezione acida gastrica (omeprazolo, ranitidina) determina ipergastrinemia e si associa ad iperplasia delle cellule ECL**44**. Una condizione che determina ipergastrinemia cronica come la gastrite cronica atrofica di tipo A è spesso associata allo sviluppo di carcinoidi gastrici, derivati dalla trasformazione neoplastica delle cellule ECL (carcinoidi gastrici di tipo I secondo l'attuale classificazione**45' 46**). L'utilizzo di inibitori della secrezione acida gastrica, che in alcuni modelli animali si è dimostrato in grado di indurre la comparsa di carcinoidi, non sembra tuttavia favorire in vivo nell'uomo la formazione di tali neoplasie**47**. Si ritiene attualmente che la sola ipergastrinemia conduca all'iperplasia delle cellule ECL (fattore promotore), ma che siano necessari ulteriori fattori per la trasformazione in senso neoplastico delle stesse cellule (ad esempio le modificazioni correlate alla gastrite oppure la predisposizione genetica nei carcinoidi che insorgono in associazione ad una sindrome di Zollinger-Ellison nella MEN1). E' stato dimostrato che nei carcinoidi a cellule ECL, come nell'adenocarcinoma



del compartimento replicativo della mucosa, condizione di aumentato rischio per neoplasia<sup>51</sup>. Da un ampio studio prospettico condotto negli Stati Uniti sulla popolazione sana è emerso un rischio di carcinoma aumentato di 3,9 volte nei soggetti con livelli di gastrina oltre la norma: la ricerca è stata effettuata selezionando 250 pazienti con neoplasia ed altrettanti soggetti di controllo, ed esaminando la gastrinemia nei campioni ematici precedentemente raccolti<sup>52</sup>. Esistono tuttavia controversie sulla presenza o meno di un aumento dei livelli ematici di gastrina in soggetti con neoplasie del colon. Alcuni studi hanno dimostrato un incremento della gastrinemia nei pazienti con tumori del colon-retto<sup>53</sup> <sup>54</sup>; è stata inoltre osservata una riduzione della gastrinemia media dopo trattamento chirurgico, che ha supportato l'ipotesi di una secrezione autocrina dell'ormone da parte delle cellule tumorali<sup>55</sup>. Altre ricerche hanno invece escluso una differenza nei livelli circolanti dell'ormone tra soggetti con neoplasia intestinale e soggetti di controllo e non sono state riscontrate differenze tra gastrinemia pre- e postoperatoria né correlazioni tra gastrinemia ed altri parametri come le dimensioni del tumore, la classificazione istopatologica e lo stadio<sup>56</sup> <sup>57</sup>. I diversi risultati degli studi sopra citati possono tuttavia derivare da differenze nei metodi statistici utilizzati per interpretare i livelli di gastrina, o dalla mancata esclusione nella selezione dei soggetti di fattori che possono aumentare i livelli di gastrina, come l'utilizzo di farmaci inibitori della secrezione acida, la presenza di gastrite cronica atrofica di tipo A o di infezione da H. Pylori<sup>57</sup>.

## CARCINOIDI GASTRICI ASSOCIATI A GASTRITE CRONICA ATROFICA DI TIPO A

### *Classificazione dei tumori endocrini dello stomaco*

I carcinoidi gastrici sono tumori che originano dalle cellule neuroendocrine denominate entochromaffin-like (ECL) della mucosa gastrica ed appartengono ai carcinoidi del foregut, secondo la tradizionale classificazione adottata nel 1963<sup>58</sup> ed indicata nella *tabella 3*.

---

**Tabella 3.** Classificazione tradizionale dei carcinoidi, definita in base alla loro sede di origine.

---

Carcinoidi del foregut	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ polmoni</li><li>▪ bronchi</li><li>▪ stomaco</li></ul>
Carcinoidi del midgut	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ piccolo intestino</li><li>▪ appendice</li><li>▪ parte prossimale del colon</li></ul>
Carcinoidi del hindgut	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ colon distale</li><li>▪ retto</li></ul>

---

In considerazione della notevole variabilità delle caratteristiche biologiche e cliniche di questi tumori, è stata progressivamente definita una classificazione dei carcinoidi che tiene conto non solamente del sito di origine della neoplasia, ma anche delle differenti caratteristiche istologiche, in base alle quali si possono trarre indicazioni prognostiche<sup>59</sup>.

Anche i tumori neuroendocrini gastrici sono stati classificati in base alle loro peculiarità cliniche ed anatomo-patologiche, come indicato nella *tabella 4*, che rappresenta la classificazione di Rindi e coll. del 1993<sup>45</sup>. Questa semplice classificazione, condivisa da Bordi nel 1995<sup>46</sup>, consente di differenziare tumori con diverse eziopatogenesi, manifestazioni cliniche, prognosi ed indicazioni terapeutiche.

---

**Tabella 4.** Classificazione dei tumori endocrini dello stomaco di

Rindi e coll., 1993.

---

Tipo I: carcinoidi associati a gastrite cronica atrofica

Tipo II: carcinoidi associati a sindrome di Zollinger-Ellison

Tipo III: carcinoidi sporadici

Carcinomi neuroendocrini\*

---

\* N.B. I carcinomi neuroendocrini sono attualmente definiti “carcinomi endocrini scarsamente differenziati” (poorly differentiated endocrine carcinomas, PDECs)**60**.

Una classificazione più complessa è stata proposta da Klöppel e coll. nel 1996: questa prende in considerazione dimensioni del tumore, estensione, caratteristiche di angioinvasione, varietà molto rare a cellule EC o **G61**.

### ***Lesioni che precedono lo sviluppo dei carcinoidi gastrino-dipendenti*****62**

Lo sviluppo dei carcinoidi gastrino-dipendenti è preceduto da una proliferazione generalizzata delle cellule ECL nella mucosa fundica extratumorale. Tale proliferazione si articola in una sequenza ben precisa nel tempo:

- 1) cambiamenti iperplastici (iperplasia semplice, lineare, micronodulare e adenomatoide, in ordine crescente di gravità),
- 2) lesioni displastiche (ad esempio lesioni invasive, noduli con stroma neoformato), che hanno significato preneoplastico ed inducono a ricercare la neoplasia in altri siti della mucosa,
- 3) carcinoide (diametro minimo definito per convenzione 0,5 mm).

### ***Aspetti funzionali dei carcinoidi di tipo I***

I carcinoidi gastrici, in particolare quelli di tipo I, sono spesso clinicamente silenti<sup>45</sup>. L'indagine endoscopica che conduce alla diagnosi è frequentemente svolta per approfondire il rilievo di anemia**63**. In un



articolo di revisione pubblicato nel 1999 i pazienti sintomatici risultano accusare dolore nell'11-50% dei casi e vomito con un'analogha frequenza<sup>64</sup>. Nella **tabella 5** viene riportata da una casistica di 24 carcinoidi gastrici recentemente pubblicata la frequenza di alcune manifestazioni cliniche al momento della diagnosi della neoplasia di tipo **I**<sup>65</sup>. Sebbene la rara evenienza di flushing, nella peculiare variante della sindrome da carcinoide del foregut, sia solitamente riportata in associazione con i carcinoidi sporadici (in presenza di metastasi epatiche), questo sintomo è stato anche segnalato nei pazienti con carcinoide associato a GCA-A in presenza di metastasi a distanza.

**Tabella 5.** Manifestazioni cliniche che possono essere rilevate al momento della diagnosi di carcinoide gastrico di tipo I. Da Kirshbom et al., 1999, modificata.

Manifestazioni cliniche	Frequenza
dolore	27%
diarrea	36%
flushing	18%
nausea/vomito	18%
sanguinamento gastrointestinale	27%

In base alla nostra esperienza (riportata successivamente nella tabella inerente le caratteristiche del gruppo di pazienti B) i carcinoidi gastrici di tipo I sono riscontrati frequentemente nel corso di indagini endoscopiche svolte per approfondire l'eziologia di un'anemia megaloblastica o sideropenica (sanguinamento gastrointestinale, ridotto assorbimento di ferro).

### ***Caratteristiche epidemiologiche, istologiche e prognostiche dei carcinoidi gastrici associati a gastrite cronica atrofica***

I carcinoidi associati a gastrite cronica atrofica rappresentano la maggioranza dei tumori a cellule ECL dello stomaco; nella vasta casistica di Rindi et al.<sup>67</sup>, derivata da quattro Centri differenti, costituiscono il 79,5%

dei casi e si manifestano ad un'età media di 63 anni, prevalentemente nel sesso femminile (71%). Dal punto di vista istologico si presentano come lesioni polipoidi talora ulcerate in superficie, singole o multiple; nella mucosa extratumorale si rilevano aree di iperplasia o displasia delle cellule ECL<sup>46</sup>. Le lesioni determinano interessamento secondario ai linfonodi locoregionali nel 8,6% dei casi, mentre sono rare (2%) le metastasi a distanza<sup>45</sup>. Questi carcinoidi hanno un decorso benigno, con una mortalità virtualmente assente. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni di distanza dalla diagnosi è pari al 78% e corrisponde alla normale aspettativa di vita per questi pazienti<sup>66</sup>.

### ***Altri tipi di carcinoidi: carcinoidi gastrici associati a sindrome di Zollinger-Ellison (tipo II)***

Questi tumori costituiscono il 6,2% delle neoplasie gastriche a cellule ECL, si manifestano con uguale frequenza in entrambi i sessi ad un'età media di 50 anni. Si associano ad una sindrome di Zollinger-Ellison, quasi esclusivamente nel contesto di una MEN di tipo 1; questo indica l'importanza di alterazioni genetiche nella patogenesi della malattia. Nella maggior parte dei casi le dimensioni della neoplasia sono inferiori a 1,5 cm e le lesioni sono estese alla mucosa-sottomucosa<sup>67</sup>. Metastasi locoregionali o epatiche si osservano nel 12% dei soggetti<sup>45</sup>. Nella casistica di Rindi (1996) di 12 carcinoidi di questo tipo è stato rilevato solo un caso di morte correlata all'evoluzione del tumore a distanza di 4 anni dal momento della diagnosi.

### ***Tipo III: carcinoidi gastrici a cellule ECL sporadici***

Questi tumori rappresentano il 14,1% di tutti i carcinoidi a cellule ECL e si manifestano con maggiore frequenza nel sesso maschile (74%), ad un'età media di 55 anni. Non sono associati ad altra condizione patologica gastrica e sono pertanto indipendenti dall'effetto trofico della gastrina. Le lesioni sono spesso singole e di dimensioni > 1cm e nel 53% dei casi

raggiungono la tonaca sierosa. Nel 75% dei casi sono presenti metastasi locoregionali o a distanza<sup>67</sup>. La sopravvivenza media a distanza di 5 anni dalla diagnosi è pari al 47%<sup>66</sup>. La mortalità correlata alla malattia rappresenta da 1/3 alla metà dei casi<sup>46</sup>.

### ***Carcinomi neuroendocrini***

Si tratta di neoplasie endocrine gastriche scarsamente differenziate. Le cellule tumorali presentano positività per i marcatori di differenziazione neuroendocrina ma non sono evidenziati generalmente granuli secretori di sostanze ormonali. Nella casistica di Rindi et al. (1996) rappresentano il 6% della serie di tumori endocrini gastrici. Non sono riportate differenze nella frequenza relativa fra maschi e femmine e l'età media alla diagnosi è di 63 anni. Generalmente la neoplasia presenta grosse dimensioni (diametro medio 4,2 cm), raggiunge la tonaca sierosa nel 67% dei casi e sono solitamente presenti metastasi al momento della diagnosi<sup>67</sup>. La prognosi appare peggiore di quella degli adenocarcinomi gastrici che possono essere sottoposti a resezione. La sopravvivenza media è di 8-12 mesi.

### ***Valutazioni prognostiche correlate all'analisi istologica e terapia dei carcinoidi di tipo I***

Sulla base dell'osservazione che alcuni tumori di tipo I e II hanno un decorso meno favorevole e viceversa alcune neoplasie di tipo III hanno una prognosi buona dopo il trattamento chirurgico, sono stati recentemente identificati, in base allo studio di 102 casi di tumori endocrini gastrici, criteri clinico-patologici predittivi di malignità del tumore e dell'outcome del paziente<sup>60</sup>. Le variabili risultate maggiormente significative sono indicate nella ***tabella 6***.

---

**Tabella 6.** Variabili maggiormente predittive di malignità del tumore a cellule ECL (ovvero correlate con la presenza di metastasi e/o di invasione profonda della parete gastrica)

---

Dimensioni del tumore

Angioinvasione

Tipo del tumore

Grado istologico

Indice mitotico

Espressione di Ki67

---

In base a questi criteri predittivi l'approccio terapeutico è conservativo per i carcinoidi non angioinvasivi, di grado 1 e di dimensioni <1cm, in particolare per quelli di tipo I. La possibilità che il tumore si estenda profondamente nella parete gastrica deve essere valutata attentamente quando le dimensioni superano 1 cm o si verifica angioinvasività, poiché risulta correlata con la presenza di metastasi e con la prognosi della malattia.

L'antrectomia è stata proposta nei carcinoidi associati a GCA-A per eliminare l'ipergastrinemia e quindi per prevenire la progressione o la recidiva del tumore: l'approccio chirurgico tuttavia non risulta efficace nella totalità dei pazienti<sup>60</sup>.

E' stata recentemente segnalata la possibilità di effettuare una prova terapeutica con octreotide per valutare la sensibilità del tumore alla gastrina e quindi potere anticipare quale potrebbe essere l'esito dell'antrectomia<sup>68</sup>.

Studi recenti hanno dimostrato che l'infezione da H. Pylori può determinare atrofia gastrica<sup>35</sup> e proliferazione delle cellule ECL<sup>69</sup> **70**. E' stata anche rilevata una riduzione della gastrinemia dopo l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*<sup>71</sup>, ma di solito questo batterio è assente in presenza di acloridria.

### ***Terapia dei carcinoidi di tipo II e III***

La prognosi dei pazienti con carcinoide associato a MEN-ZES dipende essenzialmente dal comportamento del gastrinoma, più che dall'evoluzione del tumore a cellule ECL. Sono stati recentemente riportati risultati soddisfacenti con l'utilizzo di analoghi della somatostatina a lunga durata di azione<sup>72</sup>, tuttavia per la scelta terapeutica devono essere considerati i fattori prognostici sopra indicati.

La terapia dei carcinoidi sporadici a cellule ECL è sempre chirurgica, anche quando dimostrano un grado 1, se le dimensioni sono  $\geq 1$  cm o invadono almeno la sottomucosa<sup>60</sup>.

Si ricorda infine il protocollo terapeutico dei carcinoidi gastrici proposto da Ahlman e coll.<sup>73</sup> nel 1994, indicato nella **tabella 7**.

---

**Tabella 7.** Indicazioni terapeutiche dei carcinoidi gastrici proposte da Ahlman e coll., 1994, modificata.

---

- Carcinoidi associati a GCA-A:
    - lesioni < 1 cm*
      - n=1-5 asportazione endoscopica, antrectomia in caso di recidiva
      - n>5 antrectomia
    - lesioni > 1cm*
      - asportazione della lesione associata ad antrectomia
      - gastrectomia in caso di crescita invasiva o interessamento linfonodale
  - Carcinoidi sporadici:
    - terapia chirurgica
    - trattamento medico se è presente la sindrome da carcinoide
  - Carcinoidi associati a ZES/MEN1:
    - terapia chirurgica del gastrinoma
    - accurato controllo endoscopico dopo la diagnosi della lesione preneoplastica
    - gastrectomia in caso di comparsa di macrocarcinoidi
-

### ***Basi biologiche-molecolari dei carcinoidi di tipo I***

La perdita di eterozigosità a livello della regione 11q13-14, che interessa il gene per la MEN 1 e regioni vicine, è stata recentemente dimostrata nel 48% dei carcinoidi gastrici di tipo I<sup>74</sup>. Tali alterazioni genetiche sono di comune rilievo nei soggetti con carcinoma gastrico di tipo II, associato a ZES-MEN<sup>75</sup>, mentre sono osservate solo sporadicamente nei carcinoidi di tipo III. Anche per i carcinoidi di tipo I è quindi possibile un'origine geneticamente determinata, che può coinvolgere il gene per la MEN 1 e/o altri ipotetici geni oncosoppressori.

Sono state inoltre identificate nei soggetti con carcinoma di tipo I mutazioni del gene *Reg*, che codifica per una proteina coinvolta nella replicazione delle cellule epiteliali gastriche. È stato ipotizzato che il gene funzioni normalmente regolando negativamente la crescita delle cellule ECL sottoposte all'azione di stimolo della gastrina<sup>76-77</sup>.

È stato ipotizzato il ruolo di fattori di crescita nella progressione delle lesioni preneoplastiche delle cellule ECL; studi condotti sul roditore *Mastomys*, che presenta una predisposizione genetica alla formazione di carcinoidi gastrici, hanno dimostrato che si verifica un'amplificazione dell'espressione dei recettori per i fattori di crescita TGF- $\alpha$  e EGF durante lo sviluppo dell'ECLoma<sup>78</sup>.

Fra i fattori studiati nell'induzione della trasformazione neoplastica è stata considerata la proteina BCL-2, che è prodotta dalle cellule endocrine gastriche ed è coinvolta nell'inibizione dell'apoptosi. È stato dimostrato che l'espressione della proteina aumenta notevolmente in corso di gastrite atrofica con ipergastrinemia, condizione di rischio per lo sviluppo di carcinoma; si ha un aumento dell'espressione, sebbene più ridotto, in caso di ipergastrinemia associata a ZES/MEN-1, mentre l'espressione è bassa in caso di ZES isolata; quando è presente il carcinoma l'espressione della BCL-2 è ridotta o assente. Questi risultati hanno indotto a supporre che l'espressione di BCL-2 da parte delle cellule ECL sia importante nelle prime fasi del processo di formazione tumorale e possa contribuire alla formazione dei carcinoidi prolungando l'esposizione delle cellule ECL iperplastiche a fattori oncogenici<sup>79</sup>.

## **EVIDENZE SPERIMENTALI DELL'ASSOCIAZIONE TRA IPERGASTRINEMIA ED IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO**

Gli studi sperimentali disponibili nella letteratura in merito ai rapporti fra ipergastrinemia ed iperparatiroidismo primitivo sono estremamente limitati.

E' stato dimostrato da Grimelius nel 1977 che inducendo una condizione di ipergastrinismo nei ratti si osserva un'iperplasia delle cellule delle paratiroidi<sup>6</sup>. Studi in vitro effettuati da Windek nel 1978 su cellule paratiroidi bovine isolate e messe in coltura con differenti ormoni gastrointestinali, suggeriscono inoltre che la gastrina possa rappresentare un fattore di stimolo per la secrezione di paratormone<sup>7</sup>.

Queste osservazioni hanno fatto avanzare l'ipotesi che l'ipergastrinemia possa avere un ruolo nella patogenesi dell'iperparatiroidismo.

E' stato d'altro canto dimostrato tramite indagini immunoistochimiche ed ultrastrutturali che in presenza di iperparatiroidismo le cellule G antrali presentano una chiara iperplasia, con incremento nel numero, dimensioni e presenza di granuli secretori; segni di iperplasia, sebbene più limitati, sono stati anche evidenziati a carico delle cellule ECL<sup>5</sup>.

# **EVIDENZE CLINICHE DELL'ASSOCIAZIONE TRA IPERGASTRINEMIA ED IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO**

## *Casi clinici riportati nella letteratura*

Sono stati riportati nella letteratura quattro casi di associazione tra iperparatiroidismo primitivo e carcinoide gastrico insorto nell'ambito di ipergastrinemia determinata da gastrite cronica atrofica di tipo A.

Nella prima segnalazione del 1985<sup>80</sup> sono stati descritti carcinoidi gastrici multipli diagnosticati in un uomo di 66 anni precedentemente operato per adenoma paratiroideo. Il paziente fu ricoverato in Ospedale per approfondire l'eziologia di dolore cronico in sede epigastrica. Nell'anamnesi patologica remota era emerso il rilievo di ipercalcemia e litiasi renale che aveva condotto alla diagnosi di iperparatiroidismo primitivo e all'intervento chirurgico di asportazione di un adenoma delle paratiroidi. L'esame obiettivo non pose in evidenza elementi patologici di rilievo, fatta eccezione per la presenza di epatomegalia. I dati laboratoristici dimostrarono un lieve aumento della transaminasi glutammico ossalacetica (GOT 64 U/l, valori normali 7-40) e la presenza di una lieve anemia (Hb 11,0 g/dl) non definita ulteriormente, con una marcata ipergastrinemia (1507 pg/ml con v.n. <100) ed una riduzione dei livelli di vitamina B<sub>12</sub> (77 pg/ml con v.n. 207-1098). L'indagine endoscopica evidenziò la presenza di multipli polipi gastrici, il maggiore dei quali di diametro di circa 1 cm, prevalentemente localizzati nel fondo dello stomaco. In tale occasione fu valutata la secrezione acida gastrica, con il rilievo di una condizione di acloridria. L'esame istologico condotto sulle biopsie dei polipi risultò compatibile con carcinoide, e il paziente fu sottoposto ad intervento di gastrectomia totale. In questo caso clinico descritto da Alberti-Flor la presenza di ipergastrinemia associata ad acloridria gastrica e alla riduzione dei livelli di vitamina B<sub>12</sub> è chiaramente indicativa di una gastrite cronica atrofica di tipo A, con probabile anemia perniziosa. Il carcinoide gastrico era quindi gastrino-dipendente.



Rode et al. nel 1987<sup>81</sup> hanno descritto tre casi di carcinoide dello stomaco associato ad iperparatiroidismo.

Nel primo caso, relativo ad una donna di 56 anni sottoposta ad indagini per anemia e melena, fu rilevata la presenza di ipercalcemia associata ad incremento della fosfatasi alcalina. Esami radiologici dimostrarono a livello della mano segni di riassorbimento subperiostale. Nel corso dell'esofagogastroduodenoscopia fu rilevata una lesione del diametro di circa 1 cm nella parete posteriore dello stomaco, adiacente alla piccola curvatura, con piccole multiple formazioni polipoidi a livello del corpo gastrico ed un quadro compatibile con gastrite cronica; la neoformazione di maggiori dimensioni risultò un carcinoide all'esame istologico. La gastrinemia risultò aumentata (123 pmol/l, v.n. <55 pmol/l). La paziente fu sottoposta ad intervento chirurgico nella regione del collo, con il riscontro di iperplasia delle paratiroidi. In maniera molto interessante nell'anamnesi familiare veniva segnalato il decesso del padre per carcinoma dello stomaco e del fratello per tumore neuroendocrino del pancreas: lo stesso fratello aveva anche presentato calcoli renali ed ipercalcemia; la nipote era stata operata per iperplasia delle paratiroidi.

Nel secondo caso è descritto un uomo di 38 anni sofferente di artropatie, operato nella regione del collo successivamente al rilievo di ipercalcemia, con il riscontro di un adenoma paratiroideo. Dopo tre anni si verificò una recidiva dell'ipercalcemia e gli esami ematici dimostrarono un incremento dei livelli di paratormone, oltre ad un aumento della gastrina (176 pmol/l., v.n. < 55 pmol/l). All'età di 48 anni il paziente presentò un episodio di melena e le indagini endoscopiche evidenziarono un grosso polipo a livello del corpo gastrico, risultato un carcinoide all'esame istologico, infiltrante la sottomucosa e la tonaca muscolare propria, con proliferazione delle cellule neuroendocrine adiacenti alla neoformazione. Il paziente fu quindi sottoposto a gastrectomia totale. Anche questo paziente presentava familiarità per carcinoma gastrico e un fratello soffriva di coliche renali recidivanti.

Nel terzo caso è descritta una donna di 48 anni con anemia perniziosa, nella quale furono diagnosticati multipli polipi a livello del corpo-fondo dello stomaco, il maggiore dei quali risultò all'esame istologico un carcinoide, con estensione a livello della muscolaris mucosae e della

porzione più superficiale della sottomucosa. Fu inoltre osservato un quadro di grave atrofia della mucosa gastrica con perdita completa delle ghiandole. La gastrinemia risultò marcatamente elevata (2030 pmol/l, v.n.<55). Due anni dopo venne rilevata ipercalcemia con livelli di PTH aumentati e la donna fu operata con il riscontro di un adenoma paratiroideo in sede intratiroidea. Nell'anamnesi familiare era segnalata la presenza di anemia perniciosa nella madre.

Nella conclusione gli Autori ipotizzano che il carcinoma gastrico possa presentarsi in associazione con l'iperparatiroidismo nell'ambito di una nuova sindrome neoplastica polighiandolare. Viene inoltre suggerito che nei pazienti con carcinoma e nei loro familiari sia ricercata la presenza di iperparatiroidismo e che nei soggetti affetti da iperparatiroidismo che si presentino con disturbi gastrointestinali sia effettuata un'esofagogastroduodenoscopia per escludere la presenza di un carcinoma gastrico.

In tutti i casi riportati il carcinoma gastrico può essere definito secondo l'attuale classificazione in carcinoma di tipo I, associato a gastrite cronica atrofica di tipo A.

### *Altri studi clinici di rilievo*

Parthemore e collaboratori nel 1978 hanno descritto il riscontro di un significativo aumento dei livelli sierici del paratormone dopo la somministrazione per via endovenosa di 1,5 µg/kg di pentagastrina (peptide sintetico che contiene il tetrapeptide carbossi-terminale della gastrina, parte biologicamente attiva) in un gruppo di 5 soggetti normali.**82**

Vantini e coll. nel 1981 hanno osservato un incremento del 30% della concentrazione di paratormone intatto a distanza di circa 30 minuti dalla somministrazione e.v. di pentagastrina (1,5 µg/kg/ora) in un gruppo di 5 soggetti precedentemente gastrectomizzati**83**.

Selking e coll. nel 1982<sup>8</sup> hanno effettuato uno studio non controllato sulla funzione delle paratiroidi in un gruppo di 32 soggetti (età media 67 ± 10 anni) con ipergastrinemia e anemia perniciosa, diagnosticata tramite le caratteristiche modificazioni dei parametri ematologici, la biopsia del midollo e la piena risposta al trattamento con vitamina B<sub>12</sub>. La funzione

paratiroidea è stata esaminata mediante le determinazioni del paratormone intatto (metodica IRMA) e del calcio totale, corretto per i livelli di albumina sierica; fra i dati aggiuntivi sono state determinate la funzione renale, l'escrezione urinaria di calcio e di AMP ciclico. In questo gruppo di soggetti è stato riscontrato un caso di iperparatiroidismo lieve. Gli Autori hanno valutato la prevalenza di iperparatiroidismo primitivo nel gruppo sottoposto allo studio non differente in misura statisticamente significativa rispetto a quella della popolazione anziana svedese.

### *Ricerche cliniche inerenti la presenza di ipergastrinemia in soggetti con iperparatiroidismo primitivo*

Gli studi clinici inerenti la frequenza di ipergastrinemia nei soggetti con iperparatiroidismo primitivo appaiono molto più numerosi nella letteratura.

Le prime osservazioni derivano dal riscontro di ipersecrezione acida gastrica in condizioni di ipercalcemia; il calcio agirebbe stimolando la secrezione di gastrina da parte delle cellule G dello stomaco<sup>84</sup>. Fra le prime ricerche si segnala quella di Reeder e coll. (1970) che dimostrarono un aumento della gastrinemia e della secrezione acida gastrica dopo infusione e.v. di gluconato di calcio<sup>85</sup>.

Wilson e coll. (1976)<sup>1</sup> hanno valutato i livelli ematici di gastrina in 31 soggetti (12 M di età media 50 anni e 19 F di età media 53 anni) con iperparatiroidismo primitivo, definito in base alla presenza di ipercalcemia e di incremento delle concentrazioni di PTH e confermato istologicamente. Gli Autori hanno riscontrato la presenza di ipergastrinemia in 8 soggetti (25,8%), 3 dei quali (9,6%) con acloridria correlata a gastrite e 2 (6,4%) affetti da ZES. La concentrazione media della gastrina non è variata dopo la paratiroidectomia. Non è stata riscontrata correlazione fra gastrinemia e livelli ematici di calcio né fra gastrinemia e concentrazioni di PTH.

Nel 1981 Selking e collaboratori<sup>2</sup> hanno condotto uno studio simile a quello sopra descritto su 36 pazienti (29 F e 7 M, di età media  $57 \pm 13$  anni) affetti da iperparatiroidismo primitivo documentato istologicamente (adenoma paratiroideo in 27 casi e iperplasia nei restanti). Nel 38,8% dei soggetti è stata dimostrata una gastrinemia elevata e nel 33% una

condizione di ipocloridria. I livelli medi di gastrina non si sono modificati in maniera significativa dopo paratiroidectomia.

Primrose e coll.<sup>3</sup> hanno ugualmente valutato la prevalenza di ipergastrinemia in 38 pazienti (30 F, 8 M, età media 56,4 anni) affetti di iperparatiroidismo primitivo, riscontrando una marcata elevazione dei livelli di gastrina in 3 casi (8%) e un lieve o moderato aumento in 14 (37%). Non è stata evidenziata una correlazione fra i livelli di PTH e gastrina né tra la calcemia e la gastrinemia.

Nel 1986 da Zaniewski e coll.<sup>86</sup> hanno condotto una ricerca su un numero più ampio di pazienti al fine di identificare se effettivamente fosse l'ipercalcemia di per sé a determinare un incremento della gastrinemia, al seguito di studi limitati in termini di casistica che non evidenziavano un aumento della gastrinemia quando l'ipercalcemia non era sostenuta da un iperparatiroidismo<sup>87</sup>. Il risultato della ricerca dimostra che l'ipercalcemia cronica, di qualsiasi origine, può essere associata ad un aumento della gastrinemia; incrementi molto elevati possono tuttavia riscontrarsi prevalentemente in soggetti con MEN 1 o acloridria. Nell'ambito dei 78 pazienti con iperparatiroidismo primitivo il 22% ha dimostrato livelli gastrinemicici aumentati, determinati da una ZES nel 7,6% dei casi. In questo studio è stata inoltre riscontrata una riduzione significativa della gastrinemia dopo la chirurgia sulle paratiroidi, in accordo con risultati di ricerche precedenti<sup>88</sup> <sup>89</sup>. I livelli medi di gastrina sono inoltre risultati correlati con le concentrazioni di calcio ionizzato.

Nello studio più recente (1999)<sup>4</sup> condotto su 52 soggetti iperparatiroidei (42 F, 10 M, età media 65 anni) l'ipergastrinemia, rilevata nel 38,5% dei casi, è risultata associata a GCA-A nel 35% dei pazienti, a ZES nel 15% e a gastrite da H. Pylori nel 20% dei casi.

# **PARTE SPERIMENTALE**

## **SCOPO DELLA RICERCA**

Il presente studio è stato condotto per valutare in un gruppo di pazienti sufficientemente numeroso se vi sia un'associazione tra ipergastrinismo da gastrite cronica atrofica di tipo A ed iperparatiroidismo primitivo.

Questa ricerca ha preso l'avvio dopo l'osservazione iniziale da parte nostra di un caso di iperparatiroidismo primitivo in una paziente con gastrite cronica atrofica di tipo A e carcinoide gastrico di tipo I ed in seguito a segnalazioni sporadiche di pochi casi riportate in letteratura, che sono state riassunte nella parte introduttiva. Mancava una ricerca sistematica in un numero sufficientemente ampio di pazienti per confermare o meno l'associazione descritta.

Per tale scopo è stata sistematicamente esaminata la funzione paratiroidea nei soggetti che sono giunti successivamente all'osservazione presso il nostro Centro per gastrite cronica atrofica di tipo A. Essi sono stati suddivisi in due sottogruppi a seconda della presenza o assenza di carcinoide gastrico gastrino-dipendente. In questi pazienti è stata valutata la frequenza di iperparatiroidismo primitivo ed è stata confrontata con quella di un gruppo di controllo costituito da soggetti senza patologia organica.

## PAZIENTI E METODI

### *Pazienti*

Sono stati valutati nel nostro studio 49 soggetti affetti da CAG-A, giunti alla nostra osservazione presso l'Unità Operativa di Medicina Interna ad Indirizzo endocrinologico dell'Ospedale Bellaria (Bologna) negli anni 1996-2000, suddivisi in due sottogruppi denominati A e B:

- il gruppo A, costituito da 34 pazienti (26 femmine e 8 maschi, rapporto F:M = 3,2:1) con ipergastrinismo da gastrite cronica atrofica di tipo A
- il gruppo B, costituito da 15 pazienti (11 femmine e 4 maschi, rapporto F:M = 3:1) con gastrite cronica atrofica di tipo A, associata a carcinoide gastrico di tipo I.

I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli relativi ad un gruppo (C) di controllo, costituito da 48 soggetti senza malattie organiche documentate e anamnesi negativa per malattie gastriche o paratiroidi (36 femmine e 12 maschi, rapporto F:M = 3:1).

Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato alle indagini effettuate nello studio.

La diagnosi di gastrite cronica atrofica di tipo A è stata posta nei gruppi A e B in base all'esito dell'esame istologico delle biopsie effettuate a livello della mucosa del corpo-fondo dello stomaco durante esofagogastroduodenoscopia, associato al rilievo di una marcata elevazione della gastrinemia. Sono stati ricercati anche gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche, la cui negatività non ha escluso tuttavia la diagnosi della malattia; sono stati considerati inoltre i parametri ematologici emocromo e vitamina B<sub>12</sub>, per definire l'eventuale presenza di anemia perniziosa. La diagnosi di anemia megaloblastica è stata posta in base al rilievo concomitante di concentrazioni di emoglobina inferiori a 12,5 g/dl e di macrocitosi con volume cellulare medio >98 fl). In alcuni pazienti con sintomi dispeptici è stata necessaria una diagnosi differenziale con la sindrome di Zollinger-Ellison, effettuata tramite test di stimolo della gastrina con secretina e mediante acidimetria gastrica.

La diagnosi di carcinoide nei soggetti del gruppo B si è fondata sul risultato dell'esame istologico condotto su biopsie effettuate sulla neoplasia durante l'esame endoscopico oppure sui polipi asportati endoscopicamente.

### ***Gruppo A***

Il gruppo A risulta costituito da 34 soggetti (8 uomini e 26 donne) di età media 56,6 anni (DS 13,4 anni, range 30-84 anni). Tutti i soggetti presentano una gastrite cronica atrofica ipergastrinmica, diagnosticata in base all'esito dell'esame istologico effettuato su biopsie di mucosa gastrica prelevate durante esofagogastroduodenoscopia e in base alla determinazione della gastrinemia basale. Al momento della diagnosi 6 soggetti (17,6%) soffrivano di anemia megaloblastica e 2 (5,8%) di anemia sideropenica, secondaria alla presenza di acloridria. Nella ***tabella 8*** vengono riportate alcune delle caratteristiche dei soggetti inclusi in questo gruppo.



**Tabella 8.** Rilievi clinico-laboratoristici nei soggetti con diagnosi di gastrite cronica atrofica di tipo A.

paziente	sexso	età	gastrinemia	anemia megaloblastica	anemia sideropenica
1A	F	30	1127	sì	no
2A	M	70	550	no	no
3A	F	45	1230	no	no
4A	F	44	208	no	no
5A	F	42	751	sì	no
6A	F	38	1587	no	no
7A	M	67	1450	no	no
8A	F	70	470	no	no
9A	F	67	820	no	no
10A	F	74	230	no	no
11A	M	44	260	sì	no
12A	F	68	478	no	no
13A	F	61	440	sì	no
14A	M	44	532	no	no
15A	M	53	385	no	no
16A	F	84	615	sì	no
17A	F	36	2200	no	sì
18A	F	55	326	no	no
19A	F	53	3438	no	no
20A	M	63	360	no	no
21A	F	71	294	sì	no
22A	F	60	406	no	no
23A	F	52	4900	no	no
24A	F	66	470	no	no
25A	F	56	2180	no	no
26A	F	61	300	no	no
27A	F	53	1300	no	no
28A	F	46	638	no	no
29A	F	70	1000	no	no
30A	F	63	177	no	no
31A	F	36	524	no	sì
32A	M	38	423	no	beta-talassemia
33A	M	62	1300	no	no
34A	F	59	690	no	no

## ***Gruppo B***

Il gruppo B è formato da 15 pazienti (11 donne e 4 uomini), di età media 57,2 (DS 11,8 anni, range 33-78 anni) con carcinoide gastrico di tipo I, insorto in una condizione di ipergastrinemia da gastrite cronica atrofica di tipo A.

Al momento della diagnosi di carcinoide, in tutti i soggetti sono stati documentati aspetti istologici compatibili con gastrite cronica atrofica a livello del corpo-fondo dello stomaco.

La gastrinemia è risultata elevata nella totalità dei pazienti. Si segnala tuttavia che è stato incluso nel gruppo un soggetto (3B), sottoposto a gastrectomia totale per carcinoidi gastrici multipli nell'ambito di un quadro istologico di gastrite cronica atrofica, per il quale non è disponibile il dato preoperatorio della gastrinemia ma sono positivi gli anticorpi diretti verso le cellule parietali gastriche. In nove casi sono stati ricercati gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche, risultati positivi in 5 pazienti (55%), dei quali solo due presentavano un'anemia megaloblastica. Nella **tabella 9** vengono riportate alcune delle caratteristiche clinico-laboratoristiche dei soggetti inclusi in questo gruppo.

Undici soggetti sono stati sottoposti a test di stimolo con secretina, risultato negativo in 9 casi (82%); nei due restanti è stata documentata una completa acloridria tramite acidimetria gastrica.

Le indagini che hanno condotto alla diagnosi di carcinoide sono state effettuate per chiarire la causa di un'anemia megaloblastica in 5 pazienti (33,3%) e di un'anemia sideropenica in 4 soggetti (26,6%). L'indagine endoscopica è stata decisa in 4 pazienti (26,6%) per approfondire l'eziologia di dolore continuo o intermittente in sede epigastrica, mentre in due casi (13,3%) venivano lamentati dolori retrosternali aspecifici. In una paziente asintomatica, affetta da tiroidite autoimmune, il rilievo di ipergastrinemia è stato secondario ad indagini svolte per valutare la presenza di altre malattie autoimmuni associate. In nessun soggetto è stata rilevata una sindrome da carcinoide; all'anamnesi la sintomatologia lamentata con maggiore frequenza era di tipo dispeptico.

Le lesioni, singole nel 53,3% dei casi e multiple nei rimanenti, sono state documentate tutte a livello del corpo-fondo dello stomaco.

Il trattamento dei carcinoidi è stato effettuato in 8 casi (53%) mediante polipectomia endoscopica, che è risultata completa in tutti i soggetti ad eccezione di uno (13B), attualmente in terapia con analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione. Nei restanti 7 casi è stato praticato un intervento di gastrectomia, totale in 5 (71,4%) e subtotale in due (28,6%). La scelta del tipo di intervento non è stata influenzata dal grado di malignità delle neoplasie: tutti i pazienti sono tuttora viventi e senza dimostrazione di lesioni secondarie mediante le indagini diagnostiche per immagini. Nella **tabella 10** vengono riassunti i dati inerenti il problema clinico che ha condotto alla diagnosi, il numero delle lesioni osservate e la successiva scelta terapeutica per ciascun soggetto.

**Tabella 9.** Rilievi clinico-laboratoristici nei pazienti con carcinoide gastrico associato a gastrite cronica atrofica di tipo A.

paziente	sexso	età	gastrinemia (v.n. 20-80 pg/ml)	Ab anti-cellule parietali gastriche	test con secretina	anemia megalobla- stica
1B	M	33	1600	positivi	negativo	sì
2B	M	66	1015	negativi	negativo	sì
3B	F	50	Dnd	negativi	negativo	no
4B	F	50	765	dnd	dnd	no
5B	F	74	2240	positivi	negativo	no
6B	F	54	3267	positivi	falsamente positivo	sì
7B	F	78	2100	dnd	negativo	sì
8B	F	55	2200	positivi	falsamente positivo	no
9B	F	62	1200	dnd	dnd	sì
10B	F	70	1660	positivi	dnd	no
11B	M	45	212	negativi	negativo	no
12B	F	50	870	negativi	negativo	no
13B	F	50	724*	dnd	dnd	no
14B	M	58	983	dnd	dnd	sì
15B	F	63	880	dnd	negativo	no

dnd = dato non disponibile

**Tabella 10.** Problema clinico che ha condotto alla diagnosi, numero dei tumori endocrini presenti nel corpo e nel fondo dello stomaco e scelta terapeutica nei pazienti con carcinoma gastrico associato a gastrite cronica atrofica di tipo A.

paziente	problema clinico all'esordio	numero delle lesioni	trattamento
1B	anemia megaloblastica	multipli	polipectomia endoscopica
2B	anemia megaloblastica	singolo	polipectomia endoscopica
3B	anemia sideropenica e dolore epigastrico	multipli	gastrectomia totale
4B	dolore retrosternale e anemia sideropenica	multipli	polipectomia endoscopica
5B	dolore epigastrico	singolo	polipectomia endoscopica
6B	anemia megaloblastica	singolo	gastrectomia totale
7B	anemia sideropenica	multipli	gastrectomia totale
8B	anemia sideropenica	singolo	gastrectomia subtotale
9B	anemia megaloblastica	singolo	gastrectomia totale
10B	dolore retrosternale	multipli	gastrectomia subtotale
11B	disturbi dispeptici	singolo	polipectomia endoscopica
12B	rilievo di ipergastrinemia nell'ambito di screening	singolo	polipectomia endoscopica
13B	dolore epigastrico	multiplo	polipectomia endoscopica
14B	anemia megaloblastica	singolo	polipectomia endoscopica
15B	dolore epigastrico	multiple	gastrectomia totale

### ***Gruppo di controllo (C)***

Il gruppo C è costituito da 48 soggetti (36 femmine e 12 maschi) di età media 57,8 anni (DS 16,1 anni, range 20-85), scelti fra pazienti presentatisi presso l'Unità Operativa di Medicina Interna ad indirizzo Endocrinologico dell'Ospedale Bellaria, nei quali non sono state rilevate patologie organiche; in particolare non risultava dall'anamnesi la presenza di malattie gastriche o paratiroidi. In tutti sono state determinate le concentrazioni ematiche di gastrina, paratormone, calcio ionizzato e calcio totale. Il rilievo di incremento dei livelli di gastrina o di paratormone, associato a variazioni della calcemia, ha condotto ad approfondimenti diagnostici.

## **METODI**

Nei tre gruppi di soggetti sopra descritti è stata valutata la funzione paratiroidea al fine di definire negli stessi la frequenza di iperparatiroidismo.

Per determinare la funzione paratiroidea sono state misurate le concentrazioni di paratormone sierico (PTH) e la calcemia totale e ionizzata. Il dosaggio della calcemia totale e ionizzata è stato ripetuto in altre due occasioni nei pazienti con alterazioni di uno dei suddetti parametri di laboratorio. In questi casi inoltre sono stati valutati altri marcatori biochimici: la fosforemia, l'escrezione urinaria di calcio, la creatinemia, la fosfatasi alcalina sierica. Indagini diagnostiche per immagini quali la scintigrafia con Tc99m sestamibi e l'ecografia paratiroidea sono state utilizzate successivamente alla diagnosi biochimica di iperparatiroidismo e nei casi dubbi.

La diagnosi di iperparatiroidismo primitivo è stata posta in base al rilievo di un aumento del paratormone in associazione ad ipercalcemia in almeno due delle tre rilevazioni. E' stato diagnosticato un iperparatiroidismo primitivo anche nei casi con calcemia normale, seppure verso il limite superiore della norma, associata ad una concentrazione di paratormone nettamente aumentata (>100 pg/ml), quando vi era stata in precedenza una resezione gastrica con successivo sviluppo di malassorbimento intestinale<sup>90, 91</sup>.

### ***Determinazione del paratormone***

La concentrazione sierica del paratormone intatto è stata valutata tramite un metodo immunometrico del commercio (Intact PTH, Immulite, Diagnostic Products Corporation, USA), che presenta una specificità per la molecola intatta del paratormone umano (h PTH 1-84).

Il campione di sangue è stato raccolto con prelievo in provetta, conservata in ghiaccio; il siero è stato separato con centrifuga refrigerata.

Il metodo utilizza due anticorpi purificati con cromatografia per affinità al fine di ottenere una specificità per regioni ben definite della molecola di PTH. Gli anticorpi nella fase solida sono specifici per la regione carbossi-

terminale (44-84) e non presentano crossreattività rilevabile con la regione amino-terminale (1-34). L'anticorpo legato all'enzima riconosce invece solo la regione amino-terminale e non presenta crossreattività rilevabile con la regione C-terminale o con altre regioni molecolari mediane. Di conseguenza il dosaggio, che richiede il legame sia da parte dell'anticorpo legato all'enzima che della fase solida, è in grado di riconoscere esclusivamente il PTH intatto e frammenti grandi quasi quanto il PTH stesso. Uno di questi frammenti, il PTH 7-84, presenta una crossreattività di circa il 40% nel dosaggio, come si verifica per altri kit del PTH intatto in commercio, ma il significato clinico di questa crossreattività non è determinato.

La sensibilità del metodo risulta di 0,7 pg/ml. L'intervallo di riferimento per valori normali stabilito dal laboratorio è di 10-65 pg/ml. Il coefficiente di variabilità intra-assay, per livelli di paratormone fino a 500 pg/ml, è risultato 3,5%, mentre il coefficiente di variabilità inter-assay è risultato 6,7%.

#### ***Dosaggio della calcemia totale***

La calcemia totale è stata valutata tramite metodica colorimetrica automatizzata del commercio (calcio SYS 3, BM/Hitachi 747/737). Il principio del test si basa sulla formazione in soluzione alcalina di un complesso calcio-cresolftaleina (cromogeno) di colore violetto. I valori di riferimento per il dosaggio sono 8,6-10,2 mg/dl.

#### ***Dosaggio del calcio ionizzato***

La metodica per la determinazione della frazione ionizzata del calcio prevede l'utilizzo di elettrodi ione-selettivi che misurano la concentrazione di calcio ione e il pH del campione ematico. Per la misura nel siero il sangue viene raccolto in provetta anidra e il siero viene separato per centrifugazione dopo 30-60 minuti (un ritardo nella separazione del siero può produrre glicolisi con aumento del calcio complessato). Variazioni del pH del campione ematico possono modificare il legame del calcio con l'albumina e sono pertanto considerate nella misura. I valori normali per il laboratorio risultano compresi tra 1,19 e 1,38 mmol/l, con coefficiente di

variazione calcolato su una duplice misura di una serie di campioni dell'1,1%, facendo riferimento ad un pH di 7,4.

### ***Dosaggio della gastrinemia***

La determinazione della gastrina è stata effettuata con un metodo radioimmunologico<sup>92</sup>. È stato utilizzato un antisiero preparato immunizzando conigli di razza neozelandese con gastrina non solfata G 2-17 I, dotato di uguale immunoreattività nei confronti delle specie molecolari gastriniche G 1-17 I, G 1-17 II, G 1-34 I e G 1-34 II. La gastrina G 1-17 I è stata marcata con <sup>125</sup>I usando il metodo della cloramina-t modificata, ottenendo un'attività specifica compresa tra 300 e 500 mCi/mg.

Come standard è stata impiegata la gastrina 1-17 I. Con questo dosaggio radioimmunologico la concentrazione di ormone che riduce del 50% la radioattività legata è 0,9 pmol/l. Il coefficiente di variazione intraassay è del 7%, quello interassay è del 8%. La reattività crociata di peptidi simil gastrinici (CCK-27 e CCK-8) e di altri peptidi gastrointestinali (motilina, VIP, GIP, PP, insulina, glucagone e somatostatina) è inferiore all'1%.

La gastrinemia è stata misurata nel siero; i valori normali sono compresi tra 20 e 80 pg/ml.

### ***Test con secretina***

La prova di stimolo della secrezione gastrinica con secretina è stata eseguita tramite l'iniezione e.v., in 2 minuti, di secretina porcina sintetica (Sekretolin Diagnosticum, Hoechst AG, Francoforte, Germania), alla dose fissa di 75 Unità Cliniche<sup>93</sup>. Dal 1999, non essendo più disponibile la secretina di origine porcina, è stata utilizzata per il test secretina umana sintetica (Secrelux, Goldham, Zusmarshausen, Germania, 1 f = 100 U.C.), alla stessa dose fissa di 75 Unità Cliniche.

I prelievi di sangue sono stati effettuati in condizioni basali ai tempi -5 (5 minuti prima dell'infusione), subito prima dell'infusione (0) e 2, 5, 10, 15 minuti dopo la somministrazione di secretina.

È stato calcolato l'incremento massimo della concentrazione di gastrina al di sopra della media dei valori basali. Il test viene considerato positivo se il massimo incremento dell'ormone oltre la media dei valori basali è superiore a 60 pmol/l (125 pg/ml).



## ***ANALISI STATISTICA DEI DATI***

Il test t di Student è stato applicato per mettere a confronto il parametro età nei pazienti affetti da GCA-A e nei soggetti di controllo. Le differenze nel sesso dei soggetti sono state valutate tramite il test statistico chi quadrato.

Il test t di Student è stato utilizzato anche per valutare le differenze nei livelli medi di gastrina tra i soggetti con gastrite cronica atrofica di tipo A con e senza carcinoidi.

Le differenze della proporzione di individui con e senza iperparatiroidismo sono state valutate tramite test del chi quadrato multiplo (avendo effettuato test multipli è stata usata la diseguaglianza di Bonferroni).

La correlazione fra le due variabili livelli di gastrina e concentrazioni di paratormone è stata esaminata tramite il coefficiente di correlazione del momento-prodotto di Pearson.

## RISULTATI

I pazienti con gastrite cronica atrofica di tipo A sono risultati confrontabili con i soggetti del gruppo di controllo per quanto riguarda la distribuzione per sesso e per quanto riguarda l'età ( $p = 0,73$ ).

La gastrinemia a digiuno nei pazienti con GCA-A è risultata elevata ( $>80$  pg/ml) in tutti i casi esaminati e superiore a 5 volte il limite massimo della norma ( $>400$  pg/ml) nell'86% dei casi, con valore medio di  $979 \pm 784$  pg/ml (DS). Nel gruppo di controllo la gastrinemia è risultata normale in tutti i casi tranne che in due donne (rispettivamente 294 pg/ml e 615 pg/ml). La valutazione successiva della causa dell'ipergastrinemia in queste due pazienti ha portato alla documentazione di una GCA-A asintomatica, non diagnosticata in precedenza.

La presenza di anemia perniziosa è stata evidenziata globalmente nel 24% dei pazienti con GCA-A e in nessuno dei soggetti di controllo.

Carcinoidi gastrici, singoli o multipli, sono stati documentati nel 32% dei soggetti con gastrite cronica atrofica di tipo A.

Nell'ambito dei soggetti affetti da GCA-A la concentrazione media di gastrina è risultata  $802$  pg/ml  $\pm$   $710$  pg/ml (DS) nei pazienti con sola GCA-A e  $1408$  pg/ml  $\pm$   $813$  pg/ml (DS) nei pazienti con associazione di uno o più carcinoidi gastrici. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa ( $p < 0,02$ ), con gastrinemia media più elevata nei portatori di carcinoide. La **figura 2** riporta i valori rilevati nei due gruppi di pazienti.

In base ai criteri riportati nella parte relativa ai metodi, la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo è stata posta in 5 soggetti affetti da gastrite cronica atrofica di tipo A e in nessuno dei soggetti di controllo. Una concentrazione aumentata di PTH è stata riscontrata in ulteriori 6 pazienti affetti da GCA-A, ma dal complesso della valutazione clinico-laboratoristica non sono emersi elementi sufficienti per porre diagnosi sicura di iperparatiroidismo primitivo. Questi soggetti sono attualmente sottoposti a periodici controlli. Dall'analisi statistica è emerso che la prevalenza di iperparatiroidismo primitivo è significativamente superiore nei pazienti con GCA-A rispetto ai soggetti di controllo ( $p < 0,05$ ).

In quattro dei 5 pazienti con iperparatiroidismo primitivo erano stati riscontrati anche uno o più carcinoidi gastrici di tipo I. Un solo paziente dei 34 con sola GCA-A ha presentato un iperparatiroidismo primitivo. La frequenza di iperparatiroidismo è risultata significativamente superiore nei 15 soggetti con GCA-A e carcinoidi di tipo I associato, rispetto ai pazienti con sola GCA-A ( $p < 0,05$ ).

Non è stata documentata una correlazione significativa fra le concentrazioni di gastrina e quelle di paratormone nella casistica complessiva di 49 pazienti affetti da GCA-A, con o senza carcinoidi gastrici di tipo I.

Riassumiamo brevemente di seguito la storia clinica dei pazienti con documentato iperparatiroidismo.

### **Primo caso clinico giunto alla nostra osservazione:**

#### **paziente 9B, F, 55 anni**

La Signora è stata sottoposta all'età di 52 anni ad intervento di gastrectomia subtotale con gastroenteroanastomosi per carcinoma gastrico a cellule ECL, dimostrato nell'ambito di periodici controlli endoscopici effettuati per il follow-up della gastrite cronica atrofica di tipo A. Tale malattia era stata diagnosticata tre anni prima, a seguito del riscontro di grave anemia sideropenica. La gastrinemia preoperatoria risultava 2200 pg/ml, con positività degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche e falsa positività del test di stimolo con secretina (incremento massimo della gastrinemia di 600 pg/ml sopra la media dei valori basali), in presenza di acloridria gastrica.

Successivamente all'intervento chirurgico sono stati riscontrati in più occasioni livelli di calcio totale e PTH oltre i limiti superiori della norma, che hanno permesso di definire la presenza di un iperparatiroidismo primitivo. Le indagini diagnostiche per immagine (ecografia e scintigrafia paratiroidea) hanno segnalato la presenza di tessuto di verosimile pertinenza paratiroidea. La paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico con dimostrazione di un "adenoma paratiroideo a cellule principali". Dopo l'operazione si è osservata la normalizzazione dei livelli di calcio e PTH.

E' recente la diagnosi e l'asportazione endoscopica di un adenoma tubulare del retto.

Si segnala l'anamnesi familiare positiva per carcinoma gastrico (padre deceduto per tale neoplasia).

### **Paziente 13B, F, 53 anni**

La paziente è giunta alla nostra osservazione per il rilievo di ipergastrinemia nell'ambito di indagini effettuate per approfondire l'origine di una sintomatologia caratterizzata da pirosi epigastrica, nausea, senso di peso in corrispondenza dello stomaco. In corso di esofagogastroduodenoscopia era stata inoltre riscontrata una formazione polipoide di 4 mm tra il corpo e l'antro gastrico, risultata "iperplastica" all'esame istologico. Un polipo nella stessa sede era stato rilevato durante un controllo endoscopico effettuato dopo 6 mesi, era stato asportato e diagnosticato come tumore endocrino; altri micropolipi sessili erano inoltre evidenti sulla grande curvatura.

I dati laboratoristici hanno confermato la presenza di marcata ipergastrinemia (gastrina 1300 pg/ml), con negatività del test di stimolo con secretina, positività degli anticorpi anti-cellule parietali e documentazione di acloridria gastrica. Questi dati hanno permesso di diagnosticare una gastrite cronica atrofica di tipo A. L'esame endoscopico gastrico ha evidenziato la presenza di piccoli polipi sessili a livello del corpo, che sono stati asportati e sono risultati "infiammatori" all'esame istologico.

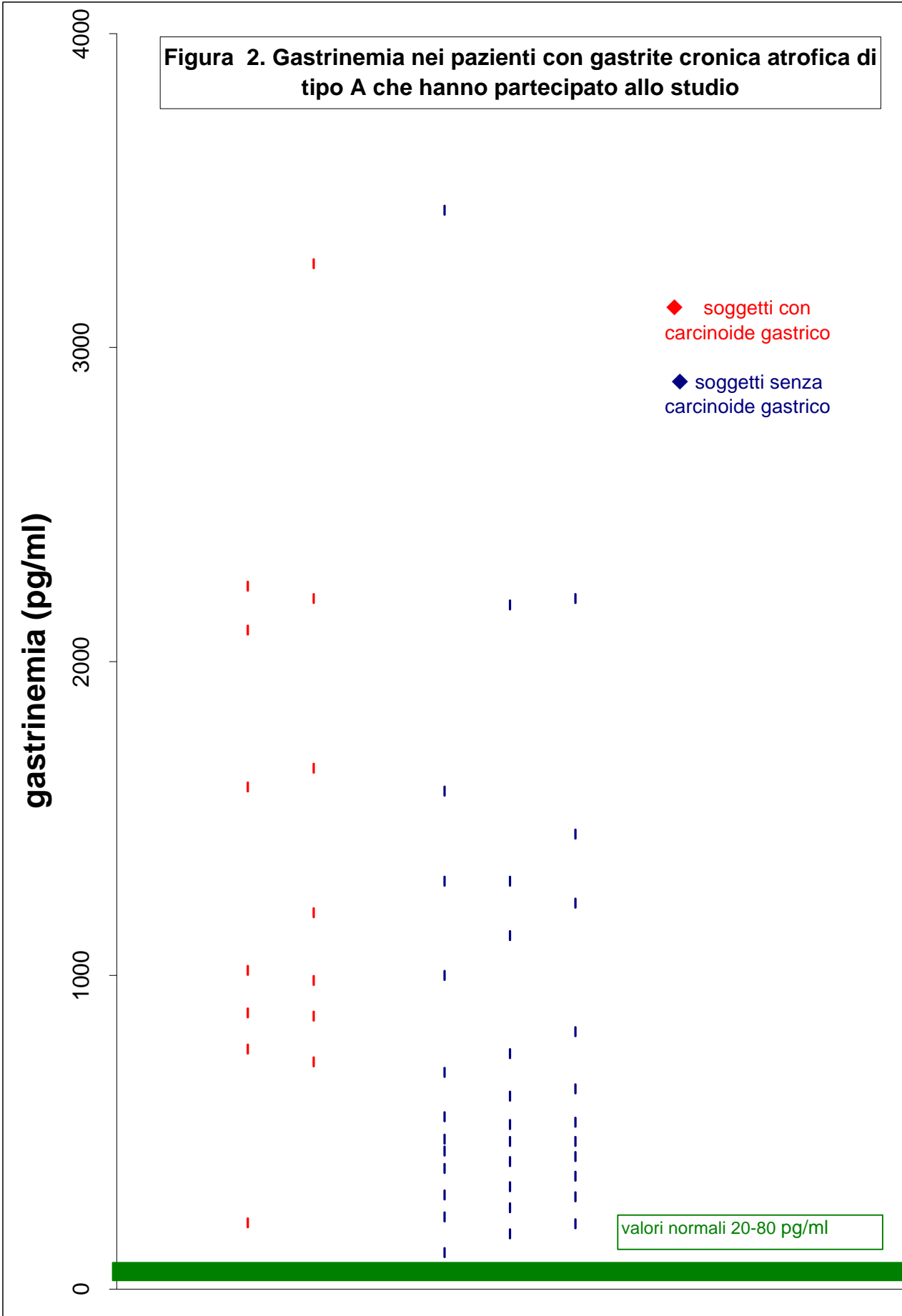
Lo studio della funzione paratiroidea ha evidenziato la presenza di ipercalcemia in più occasioni (calcio totale compreso tra 10,6 e 12,8 mg/dl, calcio ionizzato 3,4 mEq/l), con ridotta fosforemia ed un incremento del paratormone (PTH 85,8 e 85,5 pg/ml). Da segnalare nell'anamnesi patologica remota la pregressa asportazione di una paratiroide iperplastica durante un intervento chirurgico per gozzo nodulare. Alla luce del rilievo operatorio era stata dosata la calcemia, che era risultata già allora elevata.

Anche in questo caso è presente familiarità per carcinoma gastrico (madre).

### ***Altri casi di iperparatiroidismo primitivo non sottoposti ad intervento chirurgico***

In altri 3 soggetti (dei quali 2 con documentazione di carcinomide gastrico) è stata identificata una condizione di iperparatiroidismo primitivo asintomatico, per il quale non è stata posta l'indicazione ad un trattamento chirurgico. Un paziente (20A) ha presentato un'ipercalcemia ricorrente, con moderata elevazione dei livelli di paratormone. Due pazienti (7B e 3B) hanno presentato valori di calcemia totale compresi tra 9,5 mg/dl e 10,5 mg/dl in più rilevazioni, associati ad aumento del paratormone: in questi due casi era stata effettuata in precedenza una resezione gastrica per la terapia dei carcinoidi e vi era un malassorbimento intestinale grave in una paziente e moderato nell'altra. In un solo caso è stata documentata osteoporosi a livello del rachide lombare (T-score  $-2,5$  DS), con incremento degli indici di turnover osseo, mentre non è ancora stata eseguita una valutazione densitometrica a livello del radio, dove può essere meglio valutata la componente corticale dell'osso. Le indagini diagnostiche per immagine (scintigrafia delle paratiroidi con sestamibi ed ecografia tiroidea) hanno dato esito negativo in un caso(20A) e dubbio in due casi (7B e 3B).

**Figura 2. Gastrinemia nei pazienti con gastrite cronica atrofica di tipo A che hanno partecipato allo studio**



## DISCUSSIONE

Il risultato principale del nostro studio è il riscontro di una prevalenza di iperparatiroidismo primitivo significativamente aumentata nei pazienti con gastrite cronica atrofica di tipo A rispetto ai soggetti di controllo. La frequenza è risultata infatti pari al 10,2% dei pazienti inclusi nello studio, mentre nessuno dei soggetti di controllo ha presentato iperparatiroidismo primitivo. Questa frequenza è molto elevata, se si tiene conto che la prevalenza di iperparatiroidismo primitivo nella popolazione generale è del 0,2% secondo le più recenti stime: rispetto a questa, il gruppo dei nostri pazienti con GCA-A presenta una prevalenza circa 50 volte superiore.

L'iperparatiroidismo primitivo è risultato nel nostro studio presente con maggiore frequenza nei portatori di GCA-A associata a uno o più carcinoidi gastrici (4 dei 16 pazienti, corrispondenti al 25% dei casi).

La frequenza relativamente elevata di carcinoidi gastrici di tipo I nella nostra casistica (32% del totale di 49 pazienti con GCA-A) può essere in rapporto alla netta predominanza di pazienti di sesso femminile (rapporto F:M = 3:1): è noto infatti che le donne sviluppano carcinoidi con una frequenza molto maggiore di quella rilevata negli uomini<sup>67</sup>. Segnaliamo inoltre che alcuni casi di carcinoma gastrico di tipo I sono entrati nello studio dopo essere stati indirizzati da altri Ospedali al nostro Centro, che costituisce un punto di riferimento per la diagnosi e la terapia dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente.

La predominanza di donne in questo studio può essere spiegata dal fatto che il reclutamento dei pazienti è avvenuto in parte in seguito ad un'indagine di carattere preventivo volta a ricercare, in portatori di tiroidite cronica autoimmune, l'eventuale associazione di GCA-A (malattia tirogastrica): la tiroidite cronica autoimmune è una malattia nettamente prevalente nel sesso femminile.

Nei pazienti con carcinoma gastrico di tipo I, associato o meno ad adenoma paratiroideo, l'ipergastrinismo è risultato generalmente più spiccato e l'anemia perniziosa più frequente rispetto ai soggetti con sola GCA-A. Non è possibile stabilire, in base ai nostri dati, se la maggiore elevazione della gastrinemia e l'anemia perniziosa fossero in rapporto con uno stadio evolutivo più avanzato della GCA-A o con altri fattori.

La ricerca ha preso origine dalla nostra osservazione di un caso di iperparatiroidismo primitivo, trattato chirurgicamente, in una paziente già operata di resezione gastrica per carcinoide dello stomaco. Si aggiungevano inoltre casi sporadici riportati nella letteratura<sup>80, 81</sup>, ma mancava una valutazione sistematica su una popolazione sufficientemente ampia di portatori di GCA-A. In precedenza era stato effettuato solo uno studio clinico in un gruppo limitato di pazienti con anemia perniziosa, che non aveva documentato una sicura associazione tra anemia perniziosa e iperparatiroidismo primario<sup>8</sup>. In tale ricerca, risalente al 1982, erano state utilizzate indagini per la diagnosi di iperparatiroidismo diverse da quelle oggi disponibili e potevano essere sfuggite forme di iperparatiroidismo lieve, asintomatico, come quello rilevato in 3 dei nostri 5 pazienti. Il nostro studio ha considerato globalmente tutti i portatori di GCA-A, indipendentemente dall'associazione di anemia perniziosa, e ha preso in considerazione un numero elevato di pazienti.

I risultati di questa ricerca sembrano confermare l'ipotesi prospettata dagli anatomo-patologi che hanno descritto 3 casi di iperparatiroidismo in portatori di carcinoide gastrico<sup>81</sup>, che si tratti di una "nuova associazione".

Il nostro rilievo di un'elevata frequenza di iperparatiroidismo primitivo in soggetti con GCA-A appare in accordo con i numerosi studi che hanno preso in considerazione soggetti affetti da iperparatiroidismo primitivo, ricercando la presenza di ipergastrinemia. I risultati di tali ricerche concordano nel rilevare un'elevata frequenza di ipergastrinismo e di GCA-A nei pazienti iperparatiroidici<sup>1, 2, 3, 86</sup>. Nella casistica più recente di Corleto e coll. (1999) l'ipergastrinemia è stata riscontrata nel 38,5% dei pazienti ed è apparsa in rapporto con GCA-A in oltre 1/3 dei casi<sup>4</sup>.

A determinare questa frequente associazione di tumori endocrini gastrici e paratiroidici probabilmente contribuiscono molteplici fattori, fra i quali quelli genetici sembrano i più importanti. Infatti studi di genetica molecolare<sup>74</sup> hanno portato alla dimostrazione, nei carcinoidi gastrici di tipo I, di alterazioni nella regione genica situata sul cromosoma 11 in posizione 13-14, che interessa il gene per la MEN 1, e regioni vicine. Queste alterazioni genetiche si riscontrano generalmente nei portatori di carcinoide gastrico di tipo II, nell'ambito di una sindrome di Zollinger-Ellison in MEN 1. Appare quindi probabile che anche per i carcinoidi di



tipo I si possa prospettare un'origine geneticamente determinata, che coinvolge il gene per la MEN 1 e probabilmente anche altri geni oncosoppressori.

Mutazioni a carico dello stesso cromosoma, in regioni parzialmente sovrapponibili a quelle sopra indicate, sono state riscontrate anche in forme di iperparatiroidismo primario non associato a MEN 1, che si manifestano come adenomi sporadici. Nel recente studio di Dwight e coll. **94** è stata dimostrata la perdita di eterozigotità a livello della regione 11q13 nel 39% dei casi esaminati di adenomi sporadici.

Sembra quindi emergere una comune base patogenetica per i carcinoidi gastrici di tipo I e l'iperfunzione paratiroidea, con l'ipergastrinemia che potrebbe agire come fattore promotore, ma non sufficiente per la trasformazione neoplastica delle cellule endocrine ECL. Non altrettanto definito è il ruolo della gastrina come fattore trofico per le cellule paratiroidi, sebbene studi sperimentali non recenti<sup>6, 7</sup> avessero suggerito un ruolo dell'ormone nella proliferazione delle cellule paratiroidi e nella loro funzione secretoria.

In base ai risultati del nostro studio, che sembrano confermare l'esistenza di una nuova entità anatomo-clinica, caratterizzata dall'associazione di gastrite cronica atrofica di tipo A e carcinoidi gastrici di tipo I con iperparatiroidismo primitivo, si possono fare alcune considerazioni di interesse clinico pratico. La gastrite cronica atrofica di tipo A ha una prevalenza nella popolazione generale molto superiore a quella dell'iperparatiroidismo primitivo. Essa viene diagnosticata sempre più frequentemente da quando l'applicazione terapeutica dei moderni inibitori della secrezione acida gastrica ha suscitato un crescente interesse sul ruolo della gastrina nella carcinogenesi gastrica. I portatori di GCA-A si possono considerare soggetti a rischio non solo di carcinoidi gastrici di tipo I, ma anche di iperparatiroidismo. In questo gruppo ad aumentato rischio, la determinazione della concentrazione di PTH in circolo, associata al dosaggio della calcemia, potrebbe consentire una diagnosi di iperparatiroidismo quando non sono ancora presenti le caratteristiche manifestazioni cliniche. Anche nei pazienti con iperparatiroidismo primario, sebbene giungano meno frequentemente all'osservazione del medico, si può proporre la determinazione della gastrinemia allo scopo di

identificare la GCA-A, ma soprattutto i carcinoidi gastrici di tipo I che ad essa si possono associare.

In conclusione, i risultati della nostra ricerca dimostrano che nell'ipergastrinismo indotto da gastrite cronica atrofica di tipo A si riscontrano frequentemente, oltre ai carcinoidi dello stomaco a cellule ECL, condizioni di iperplasia/neoplasia delle paratiroidi. Le più recenti acquisizioni di biologia molecolare sembrano prospettare una comune base genetica per la patologia neoplastica dello stomaco e delle paratiroidi.

# **BIBLIOGRAFIA**

- 1** Wilson S.D., Singh R.B., Kalkhoff R.K., et al. Does hyperparathyroidism cause hypergastrinemia? *Surgery*, 80, 2, 231-237, 1976.
- 2** Selking Ö, Johansson H., Lundqvist G. Serum gastrin and its response to secretin in hyperparathyroid patients. *Acta Chir Scand*, 147, 694-655, 1981.
- 3** Primrose J.N., Joffe S.N. Hyperparathyroidism and hypergastrinemia revisited. *Surgery*, 96, 6, 1144-1149, 1984.
- 4** Corleto V.D., Minisola S., Moretti A., et al. Prevalence of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 12, 4554-4558, 1999.
- 5** Polak J.M., Bussolati G., Pearse A.G.E. Cytochemical, immunofluorescence and ultrastructural investigations on the antral G cells in hyperparathyroidism. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 9, 187-197, 1971.
- 6** Grimelius L., Johansson H., Lundqvist G., et al. The parathyroid glands in experimentally induced hypergastrinemia in the rat. *Scand J Gastroenterol*, 12, 739-744, 1977.
- 7** Windek R., Brown E.M., Gardner D.G., et al. Effects of gastrointestinal hormones on isolated bovine parathyroid cells. *Endocrinology*, 103, 2020-2026, 1978.
- 8** Selking Ö, Borch K., Johansson H., et al. Evaluation of parathyroid function in patients with hypergastrinemia and pernicious anaemia. *Upsala J Med Sci*, 87, 215-222, 1982.
- 9** Burman P., Ma J.Y., Karlsson F.A. Autoimmune gastritis and pernicious anaemia. In: *Endocrine autoimmunity and associated conditions*. Weetman A.P. Ed., Kluwer Academic Publishers (The Netherlands), pag.243-267, 1998.
- 10** Misiewicz J.J., Tytgat G.N.J., Goodwin C.S., et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. *World Congress on Gastroenterology. Working Party Reports*. Blackwell Sci Publ, Sydney, 1-10, 1990.
- 11** Genta R., Dixon M.F. The Sydney system revisited: the Houston International gastritis workshop. *Am J Gastroenterol*, 90, 7, 1039-1041, 1995.

- 12** Dixon M.F., Path F.R.C., Genta R.M., et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*, 20, 10, 1161-1181, 1996.
- 13** Kimura K., Satoh K., Taniguchi Y., et al. Some personal comments on the Sydney system for the classification of chronic gastritis. *J Gastroenterol*, 29 (suppl 7), 114-119, 1994.
- 14** Toh B., van Driel I.R. Gleeson P.A. Pernicious anemia. *N Eng J Med*, 337, 20, 1441-1448, 1997.
- 15** Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 83, 504-509, 1988.
- 16** Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Dig Dis.*, 18, 426-439, 1973.
- 17** McGuigan J.E., Trudeau W.L. Serum gastrin concentrations in pernicious anaemia. *N Eng J Med*, 282, 358-361, 1970.
- 18** Strickland R.G., Bhathal P.S., Korman M.G., et al. Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. *Br Med J*, 4, 451-453, 1971.
- 19** Varis K, Samloff I.M., Thamaki T., et al. An appraisal of tests for severe atrophic gastritis in relatives of patients with pernicious anaemia. *Dig Dis Sci.*, 24, 187-191, 1979.
- 20** Burman P, Karlsson F.A., Löf L., et al. H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase antibodies in autoimmune gastritis: observations on the development of pernicious anaemia. *Scand J Gastroenterol*, 26, 207-214, 1991.
- 21** Karlsson F.A., Burman P., Löf L., et al. The major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anaemia is the acid-producing H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase of the stomach. *J Clin Invest*, 81, 475-479, 1988.
- 22** Kaye M.D. Immunological aspects of gastritis and pernicious anaemia. *Baillières Clin Gastroenterol*, 1, 487-506, 1987.
- 23** Irvine W.J., Mawhinney H., Cullen D.R. Natural history of autoimmune achlorhydric atrophic gastritis. *Lancet*, ii, 482-485, 1974.
- 24** Carmel R. Pernicious anaemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anaemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med*, 148, 1712-1714, 1988.

- 25** Edkins J.S. On the chemical mechanism of gastrin secretion. Proc R Soc Lond [Biol], 76, 373, 1905.
- 26** Komarov S. Gastrin. Proc Soc Exp Biol Med 38, 514-516, 1938.
- 27** Gregory P.A., Tracy H.J. The constitution and properties of two gastrin extracted from hog antral mucosa, Gut 5, 103-117, 1964.
- 28** Dockray G.J., Vaillant C., Hopkins C.R. Biosynthetic relationship of big and little gastrins. Nature, 273, 770-772, 1978.
- 29** Miyake A., Mochizuki S., Kawashima H. Characterization of cloned human cholecystinin receptor as a gastrin receptor. Biochem Pharmacol 47, 1339-1343, 1994.
- 30** Bold R.J., Ishizuka J., Townsend C.M.Jr, Thompson J.C. Gastrin stimulates growth of human colon cancer cells via a receptor other than CCK-A or CCK-B. Biochem Biophys Res Commun, 202, 1222-1226, 1994.
- 31** Singh P., Owlia A., Espeijo R. et al. Novel gastrin receptors mediate mitogenic effects of gastrin and processing intermediates of gastrin on Swiss 3T3 fibroblasts. Absence of detectable cholecystinin (CCK)-A and CCK-B receptors. J Biol Chem 270, 8429-8438, 1995.
- 32** Tarasova N. Cellular and molecular targets of gastrin. In: Greeley G.H. ed., Gastrointestinal endocrinology. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pag. 101-123, 1999.
- 33** Valenzuela J.E., Walsh J.H., Esenberg J.I. Effect of gastrin on pancreatic enzyme secretion and gallbladder emptying in man. Gastroenterology, 71, 409-411, 1976.
- 34** Vezzadini P. Ormoni gastrointestinali. In: Pinchera A., Faglia G., Giordano G. et al. Eds, Endocrinologia e Metabolismo. Pag. 829-853, 1991.
- 35** Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S., et al. Long term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet, 343, 1525-1528, 1995.
- 36** Guo Y., Townsend C.M.Jr. Gastrointestinal hormones and gastrointestinal cancer growth. In: Greeley G.H. ed., Gastrointestinal endocrinology. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pag. 189-214, 1999.

- 37** Creutzfeldt W., Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol*, 26 (suppl 180), 179-191, 1991.
- 38** Willems G., Vansteenkiste Y., Limbosch J.M. Stimulating effect of gastrin on cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa. *Gastroenterology*, 62, 583-589, 1972.
- 39** Ishizuka J., Martinez J., Townsend C.M. Jr, et al. The effect of gastrin on growth of human stomach cancer lines. *Ann Surg*, 215, 528-535, 1992.
- 40** Watson S.A., Durrant L.G., Morris D.L. Growth-promoting action of gastrin on human colonic and gastric tumour cells cultured in vitro. *Br J Surg*, 75, 342-345, 1988.
- 41** Kokkola A., Haapiainen R., Laxèn F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol*, 49, 979-984, 1996.
- 42** Kokkola A., Sjoblom R., Haapiainen R., et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. *Scand J Gastroenterol*, 33, 88-92, 1998.
- 43** Ryberg B., Tielmans Y., Axelson J., et al. Gastrin stimulates the self-replication rate of enterochromaffin-like cells in the rat stomach. Effects of omeprazole, ranitidine, and gastrin-17 in intact and antrectomized rats.
- 44** Larsson H., Carlsson E., Matsson H., et al. Plasma gastrin and gastric enterochromaffinlike cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology*, 90, 391-399, 1986.
- 45** Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoids and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological study. *Gastroenterology*, 104, 994-1006, 1993.
- 46** Bordi C. Endocrine tumours of the stomach. *Path. Res. Pract.*, 191, 373-380, 1995.
- 47** Creutzfeldt W., Lamberts R., Stockmann F., et al. Quantitative studies of gastric endocrine cells in patients receiving long-term treatment with omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 166, 122-128, 1989.
- 48** Smith A.M., Watson S.A.,Caplin M., et al. Gastric carcinoid expresses the gastrin autocrine pathway. *Br J Surg*, 85, 1285-1289, 1998.

- 49** Kusyk C.J., McNiel N.O., Johnson L.R. Stimulation of growth of a colon cancer cell line by gastrin. *Am J Physiol*, 251, G597-G601, 1986.
- 50** Sobhani I., Lehy T., Laurent-Puig P., et al. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology*, 105, 22-30, 1993.
- 51** Renga M., Brandi G., Paganelli G.M., et al. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinemia. *Gut*, 41, 330-332, 1997.
- 52** Thornburn C.M., Friedman G.D., Dickinson C.J., et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology*, 115, 275-280, 1998.
- 53** Chanrley R.M., Thomas W.M., Stanley J., et al. Serum gastrin concentrations are higher in colorectal cancers patients. *Gut*, 30, , A712-713, 1989.
- 54** Smith J.P., Solomon T.E., Wood J.E., et al. Elevated gastrin levels in patients with colon carcinomas or adenomatous polyps. *Dig. Dis. & Sci.*, 34, 171-174, 1989.
- 55** Seitz J., Giovannini M., Monges G., et al. La gastrinémie dans les cancer colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol*, 16, 385-387, 1992.
- 56** Lamberts R., Wartenberg T., Creutzfeldt W. Role of circulating gastrin in colorectal adenomas and carcinomas. *Digestion*, 60, 101-109, 1999.
- 57** Penman I.D., El-Omar E., Ardill J.E.S., et al. Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. *Gastroenterology*, 106, 1263-1270, 1994.
- 58** Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 1, 238-239, 1963.
- 59** Capella C., Heitz P.U., Hotler H., et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*, 425, 547-560, 1995.



- 60** Rindi G., Azzoni C., La Rosa S., et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*, 116, 532-542, 1999.
- 61** Klöppel G., Heitz P.U., Cappella C., et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg*, 20, 132-141, 1996.
- 62** Bordi C., Yu J., Baggi M.T., et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. *Cancer*, 67, 3, 663-672, 1991.
- 63** Hulke M.H., Mayer R.J. Carcinoid tumors. *N Eng J Med*, 340, 11, 858-868, 1999.
- 64** Läufer J.M., Zhang T., Modlin I.M. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther*, 13, 271-287, 1999.
- 65** Kirshbom P.M., Kherani A.R., Onaitis M.W., et al. Foregut carcinoids: a clinical and biochemical analysis. *Surgery*, 126, 1105-1110, 1999.
- 66** Rappel S., Altendorf-Hofmann A., Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion*, 56, 455-462, 1995.
- 67** Rindi G., Bordi C., Rappel S., et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg*, 20, 168-172, 1996.
- 68** Higham A.D., Dimaline R., Varro A., et al. Octreotide suppression test predicts beneficial outcome from antrectomy in a patient with gastric carcinoid tumor. *Gastroenterology*, 114, 817-822, 1998.
- 69** Chiba T. One more new gastric disease induced by *Helicobacter pylori* infection, enterochromaffin-like (ECL) cell carcinoid tumor. *J Gastroenterol*, 34, 545-546, 1999.
- 70** Kidd M., Miu K., Tang L.H., et al. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide stimulates histamine release and DNA synthesis in rat enterochromaffin-like cells. *Gastroenterology*, 110, 1113-1117, 1997.
- 71** Tucci A., Biasco G., Paparo G.F. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis. *N Eng J Med*, 336, 957-958, 1997.

- 72** Tomassetti P., Migliori M., caletti G.C., et al. Treatment of type II gastrica carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Eng J Med*, 343, 8, 551-554.
- 73** Ahlman H., Kölby L., Lundell L., et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion*, 55 (suppl. 3), 77-85, 1994.
- 74** D'Adda T., Keller G., Bordi C., et al. Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Laboratory investigation*, 79, 6, 1999.
- 75** Brandi M.L., Falchetti A., Tonelli F., et al. Editorial: Are allelic losses at 11q13 universal in MEN 1 tumors? *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 9, 3162-3163, 1996.
- 76** Higham A.D., Bishop L.A., Dimaline R. et al. Mutations of RegI $\alpha$  are associated with enterochromaffin-like cell tumor development in patients with hypergastrinemia. *Gastroenterology*, 116, 1310-1318, 1999.
- 77** Chiba T. Is Reg gene mutation involved in the development of enterochromaffin-like cell carcinoid tumors? *Gastroenterology*, 116, 1489-1490, 1999.
- 78** Tang L.H. Modlin I.M., Lawton G.P., et al. The role of transforming growth factor  $\alpha$  in the enterochromaffin-like cell tumor autonomy in an African rodent mastomys. *Gastroenterology*, 111, 1212-1223, 1996.
- 79** Azzoni C., Doglioni C., Viale G., et al. Involvement of BCL-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol*, 20, 4, 433-441, 1996.
- 80** Alberti-Flor J.J., Halter S., Dunn G.D. Multiple gastric carcinoids in a patient with a history of primary hyperparathyroidism. *Am J Gastroenterol*, 80, 7, 531-534, 1985.
- 81** Rode J., Dhillon A.P., Cotton P.B., et al. Carcinoid tumor of the stomach and primary hyperparathyroidism: a new association. *J Clin Pathol*, 40, 546-551, 1987.
- 82** Parthemore J.G., Roos B.A., Parker D.C., et al. Assessment of acute and chronic changes in parathyroid hormone secretion by a radioimmunoassay with predominant specificity for the carboxy-terminal region of the molecule. *J Clin Endocrinol Metab*, 47, 284-289, 1978.

- 83** Vantini I., Cominacini L., Piubello W., et al. Effect of exogenous gastrointestinal peptides containing the C-terminal tetrapeptide of gastrin on calcium, calcitonin and parathormone serum levels in man. *Hepato-Gastroenterol*, 28, 43-48, 1981.
- 84** Barreras R.F. Calcium and gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 64, 1168-1184, 1973.
- 85** Reeder D.D., Jackson B.M., Ban J. Et al. Influence of hypercalcemia on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in man. *Ann Surg*, 172, 540-546, 1970.
- 86** Zaniewski M. Jordan P.H., Yip B., et al. Serum gastrin level is increased by chronic hypercalcemia of parathyroid or nonparathyroid origin. *Arch Intern Med*, 146, 478-482, 1986.
- 87** Vantini I., Cominacini L., Ederle A., et al. Fasting serum gastrin in primary hyperparathyroidism and in chronic hypercalcemia. *Acta Hepato-gastroenterol*, 26, 472-477, 1979.
- 88** Dent R.I., James J.H., Wang C.A., et al. Hyperparathyroidism: gastric acid secretion and gastrin. *Ann Surg*, 176, 360-368, 1972.
- 89** Stremple J.M., Watson C.G. Serum calcium and gastrin and gastric acid secretion before and after parathyroidectomy for hyperparathyroidism. *Surgery*, 80, 231-237, 1974.
- 90** Rude R.K. Hyperparathyroidism. *Otolaryng Clin N Am*, 120, 663-679, 1996.
- 91** Potts J.J. Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche. In: Harrison. *Principi di Medicina Interna*. IV ed, McGraw-Hill, pag. 2538-2561, 1999.
- 92** Vezzadini P., Bonora G., Tomassetti P., et al. Measurement of immunoreactive gastrin in tissue. *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 63, 3, 1984.
- 93** Fanti M.P., Barillari A., Vezzadini P. Plasma gastrin response to secretin stimulation in patients with diffuse chronic atrophic gastritis of body and fundus of the stomach. *Ital J Gastroenterol*, 23, 521-522, 1991.

94 Dwight T., Twigg S., Delbridge L., et al. Loss of heterozygosity in sporadic parathyroid tumours: involvement of chromosome 1 and the MEN1 gene locus in 11q13, Clin Endocrinol, 53, 85-92, 2000.