

# La Gastrite Autoimmune

A. Antico

Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 15 - Alta Padovana, Cittadella (PD)

## Riassunto

La gastrite autoimmune è una malattia organo-specifica caratterizzata da un disordine infiammatorio cronico che interessa la mucosa oxintica del corpo e del fondo gastrico, e dalla presenza di anticorpi circolanti diretti contro l'Adenosintrifosfatasi (ATPase) H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> delle cellule parietali gastriche (APCA) e verso il prodotto di secrezione di tali cellule, il Fattore Intrinseco (anti-FI). L'infiltrato cellulare, che si estende nella sottomucosa, nella lamina propria e fra le ghiandole gastriche, causa degenerazione delle cellule parietali e zimogeniche ed è composto da macrofagi, linfociti T e B che producono, stimolati dai T, autoanticorpi contro l'ATPasi e FI. Non è chiaro se APCA e anti-FI abbiano un ruolo patogenetico: la loro presenza costituisce comunque una importante indizio per la diagnosi di gastrite autoimmune. I linfociti T che attaccano l'ATPasi sono importanti nella patogenesi della GAI poiché, se inoculati in topi nativi, provocano gastrite e comparsa di APCA e anti-FI. Il meccanismo immunologico che scatena la risposta T nella GAI non è noto: il rilascio di ATPasi, enzima solita-

mente segregato all'interno della cellula parietale, durante il normale turnover cellulare e/o l'infezione da *Helicobacter pylori*, attraverso meccanismi di mimetismo molecolare, potrebbero avere un ruolo importante nell'eziopatogenesi della malattia. La GAI è caratterizzata da acloridria, bassi livelli sierici di pepsinogeno I ed ipergastrinemia: quest'ultima causa iperplasia delle cellule enterocromaffino-simili, che favorisce l'insorgenza di carcinoidi gastrici. Nello stadio finale della gastrite insorge Anemia Perniciosa per carenza di vitamina B 12. Infine adenocarcinoma può insorgere in più del 10% dei pazienti con gastrite autoimmune GAI si associa frequentemente a malattie autoimmuni della tiroide e diabete di tipo 1 e fa parte della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 3. La dimostrazione che la lesione patologica e l'anemia possono essere controllate dal trattamento con corticosteroidi e azatioprina rende razionale la diagnosi precoce della malattia, mediante l'utilizzo delle indagini endoscopiche e dei marcatori biochimici ed immunologici di autoimmunità gastrica.

## Summary

### Autoimmune gastritis

Autoimmune gastritis (AIG) is an organ specific disease characterised by atrophy of the corpus and fundus with sparing of the antrum, and presence of circulating autoantibodies to parietal cells (APCA) and to intrinsic factor (anti-IF), their secretory product. This chronic gastritis exhibits submucosal infiltration of mononuclear cells extending into the lamina propria between the gastric glands, with loss of parietal and zymogenic cells. The mononuclear cells are predominantly macrophages, B cells and CD4 T cells producing Th1-type cytokines. The CD4 T cells recognize parietal cell H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Adenosintriphosphatase (ATPase) and appear to be important in the pathogenesis of

the gastritis, because transfer of these cells into naive mice results in gastritis and production of serum autoantibodies to gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Regardless of whether APCA and anti-IF are pathogenic or not, their presence provide a convenient diagnostic probe for autoimmune atrophic gastritis. The immunologic mechanisms that allow the initiation and progression of the T cell response leading to autoimmune gastritis remain to be established. Parietal cells release ATPase during normal cell turnover, which may result in its selective uptake and processing by antigen-presenting cells, alternatively *Helicobacter pylori* infection may play an initiating role in the pathogenesis of AIG. Chronic autoaggression to the gastric proton pump may result in decreased gastric acid secretion, hypergastrinaemia,

low pepsinogen I concentration. Hypergastrinaemia causes the enterochromaffin-like cells in the oxyntic mucosa to undergo hyperplasia, that may progress towards dysplasia and gastric carcinoid tumors. In the end stage of the disease pernicious anaemia may result from vitamin B12 deficiency. Finally, up to 10% of patients with AIG may develop adenocarcinomas. AIG is frequently accompanied by other autoimmune diseases, including type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease; moreover it is also part of the autoimmune

polyglandular syndrome type 3. The adverse impact on the health of the patient provide a strong rationale for screening, early diagnosis and/or prevention of AIG by using gastroscopy with biopsy and circulating biomarkers. The pathologic lesion and the anaemia can be reversed by early treatment with corticosteroids and azathioprine.

*Key words:* autoimmune gastritis, parietal cell antibodies, pernicious anaemia.

## La gastrite autoimmune

La gastrite autoimmune (GAI) è un disordine infiammatorio cronico del corpo e del fondo gastrico che provoca atrofia della mucosa e causa malassorbimento di elementi nutritivi essenziali, principalmente vitamina B12 e ferro.

Definita gastrite cronica atrofica di tipo A dalla classificazione del Sidney System<sup>1</sup>, GAI è una malattia organo-specifica caratterizzata, oltre che dall'atrofia della mucosa, dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti:

- contro l'enzima Adenosintrifosfatasi (ATPase) H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> delle cellule parietali, definiti anticorpi anti cellule parietali gastriche (APCA)
- verso il prodotto di secrezione delle cellule parietali, il Fattore Intrinseco (anti-FI).

L'infiltrato infiammatorio presente nella mucosa composto da linfociti T, macrofagi e linfociti B, causa la distruzione delle cellule parietali, secernenti acido cloridrico, e zimogeniche, secernenti pepsinogeno<sup>2,3</sup>, cui fa seguito comparsa di ipo-acloridria gastrica, ipergastrinemia e diminuzione dei livelli ematici di pepsinogeno I. L'ipergastrinemia cronica può causare iperplasia delle cellule enterocromaffino-simili (ECL), fattore di rischio per la displasia ed il tumore carcinoide<sup>4</sup>. In uno stadio più tardivo della malattia insorge, per deficit di assorbimento di vitamina B12, una grave forma di anemia, l'anemia pernicioso (AP). In questa fase sono presenti con maggiore frequenza nel siero e/o nel succo gastrico gli anticorpi anti-FI; inoltre l'esame biotico rivela un più avanzato grado di atrofia e metaplasia del corpo gastrico. GAI e AP hanno una prevalenza rispettivamente del 2% e 0,15-1%, che aumenta con l'età. In pazienti con diabete di tipo 1 o malattie autoimmuni della tiroide la prevalenza è 3-5 volte superiore<sup>5</sup>. Gastrite cronica atrofica e APCA sono state trovate anche in una discreta percentuale di donne con tiroidite post-partum<sup>6</sup>. Inoltre GAI può associarsi con altre endocrinopatie e/o malattie recettoriali autoimmuni (Tab. I). Dato che la gastrite autoimmune predispone al carcinoide gastrico e/o all'adenocarcinoma e di regola non presenta manifestazioni cliniche specifiche fino all'avanzato grado di atrofia e/o displasia del-

**Tabella I.** Malattie autoimmuni associate a Gastrite cronica di tipo A.

- 
- Malattia di Graves
  - Tiroidite di Hashimoto
  - Diabete di tipo 1
  - Morbo di Addison
  - Insufficienza ovarica primitiva
  - Vitiligine
  - Miastenia grave
  - Sindrome di Lambert-Eaton
- 

la mucosa, è evidente che l'identificazione di fattori di rischio e di marcatori bioumorali predittivi di patologia gastrica risultano essenziali per la diagnosi di GAI.

## Fattori di rischio

Identificare i fattori di rischio per GAI, rappresentati dall'età avanzata e sesso, presenza di malattie autoimmuni, infezione da *Helicobacter pylori* e specifici determinanti genetici, è strategico per diagnosticare questa malattia spesso asintomatica. A tutt'oggi non vi è consenso su chi indagare e/o con che frequenza, ma alcuni dati sono disponibili<sup>4</sup>:

- *età avanzata e sesso:* sono ambedue fattori di rischio che vanno associati alla presenza di APCA o anti-FI. La progressione di GAI verso atrofia gastrica e anemia clinicamente manifesta si compie probabilmente in 20-30 anni e il riscontro di autoanticorpi specifici nel siero ha un elevato valore predittivo. Nella popolazione generale la positività per APCA aumenta dal 2,5% nella terza decade al 12% nell'ottava decade di vita. Alcuni autori hanno riscontrato una maggior prevalenza del sesso femminile nei soggetti APCA positivi<sup>7,8</sup>.
- *malattie autoimmuni:* si associano spesso a GAI il diabete di tipo 1, la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves. Essa inoltre è presente nella sindrome autoimmune polighiandolare (APS) di tipo 3<sup>9</sup>. Nei pazienti con diabete di tipo 1 APCA sono presenti nel 10-15% dei bambini e nel 15-25% degli adulti. I

marcatori immunologici la cui presenza rende appropriata la ricerca di APCA includono gli anticorpi anti insula pancreatica (ICA) e gli anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA). L'associazione con GADA può essere spiegata dal fatto che l'antigene GAD-65 non è presente solo nel pancreas e nel cervello ma anche nella tiroide e nello stomaco. Inoltre APCA sono più frequenti nei pazienti diabetici di tipo 1 che non nei loro parenti di primo grado suggerendo che la condizione diabetica da sola gioca un importante ruolo. APCA possono essere trovati nel 22% dei pazienti con malattia di Graves e nel 32-40% di quelli con ipotiroidismo autoimmune<sup>6,10</sup>. Più del 50% dei pazienti con GAI/AP mostrano anticorpi anti tireoperossidasi<sup>11</sup>. La stretta associazione fra malattie autoimmuni della tiroide e GAI suggerisce una cross-reazione immunologica. Elisei ha dimostrato la presenza di un peptide omologo nella perossidasi tiroidea e nell'ATPasi gastrica<sup>12</sup>.

- *predisposizione genetica*: è suggerita dalla presenza di APCA e GAI nel 20-30% dei parenti di primo grado dei pazienti con tale malattia. Tuttavia a tutt'oggi non è dimostrato uno stretto legame tra GAI ed un particolare aplotipo HLA. È stata segnalata l'associazione tra GAI e HLA DR4, DR2 e DR5. Inoltre è stata osservata nei pazienti con diabete di tipo 1 una debole associazione tra presenza di APCA e aplotipo HLA-DQA1\*0501-B1\*0301 legato al DR5. Pazienti che manifestano sia GAI che la malattia endocrina spesso hanno un genotipo DR3/DR4<sup>13</sup>. Studi sperimentali eseguiti in modelli murini hanno identificato 4 distinte regioni geniche che conferiscono suscettibilità alla GAI: 2 loci sul cromosoma distale 4, chiamati Gasa 1 e Gasa 2, e 2 sul cromosoma 6, chiamati Gasa 3 e Gasa 4. Tre di questi 4 loci di suscettibilità sono geni non facenti parte del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) che co-localizzano con quelli del diabete di tipo 1: questa concordanza genetica è la più forte associazione identificata fino ad ora tra 2 malattie autoimmuni<sup>14</sup>.
- *infezione da Helicobacter pylori (Hp)*: Il ritrovamento di autoanticorpi gastrici nel 20-50% dei pazienti con infezione da Hp e la descrizione di una correlazione tra presenza di autoanticorpi gastrici e anti Hp in pazienti con GAI e/o AP, hanno suggerito un legame tra batterio ed autoimmunità gastrica<sup>15-17</sup>; in più è stato segnalato che l'eradicazione di Hp in alcuni pazienti che mostravano APCA, determinava la scomparsa degli stessi<sup>18</sup>. Tuttavia un legame diretto tra infezione di Hp e presenza di APCA non è stata riportata in tutti gli studi<sup>19-21</sup> ed alcuni autori non hanno trovato nessuna relazione significativa tra Hp e gastrite cronica atrofica del corpo<sup>22</sup>.

### Eziopatogenesi

Le cellule mononucleate che provocano il processo infiammatorio nella gastrite autoimmune sono prevalentemente macrofagi, linfociti T CD4 positivi

(T CD4+) Th-1 effettori, e linfociti B. Studi eseguiti in modelli murini sperimentali hanno evidenziato che i T CD4+ trovati nei linfonodi della regione gastrica e inoculati nei topi nativi o immunocompromessi provocano gastrite atrofica e determinano la comparsa di APCA, confermandone il ruolo patogenetico<sup>2</sup>. Sono probabilmente T *resting*, poiché non esprimono il marcatore di attivazione cellulare CD25<sup>23,24</sup>. I T CD4+ riconoscono un epitopo presente sulle subunità dell'ATPasi<sup>2</sup>. Questo enzima, che appartiene a una famiglia di adenosintrifosfatasi elettroneutrali P-type, è formato da una subunità catalitica alfa altamente conservata e da una subunità glicoproteica beta. È responsabile della secrezione degli ioni idrogeno da parte delle cellule parietali nel lume dello stomaco in cambio degli ioni K<sup>+</sup> ed è situato nella membrana che riveste i canali secretori di tali cellule. Ricerche eseguite su topi neonati hanno dimostrato che l'espressione transgenica della subunità beta dell'ATPasi nel timo, essendo la alfa già presente, previene l'aggressione autoimmune da parte dei T patogenici e quindi la gastrite<sup>25-27</sup>. Lavori recenti hanno dimostrato che i linfociti T CD4+ patogenici, oltre a produrre INF-gamma e TNF-alfa, posseggono capacità citolitiche, sia perforina sia Fas-Fas ligando mediate, che esprimono in ben definite condizioni di restrizione genica dettate dal sistema MHC; in più la somministrazione di anticorpo neutralizzante anti interferon gamma impedisce lo sviluppo della gastrite, rendendo evidente che questa citochina di tipo Th-1 è attiva nella sua genesi<sup>28,29</sup>. L'ambiente gastrico sembra essere importante per l'insorgenza della lesione, poiché l'espressione transgenica della subunità beta dell'ATPasi nelle insule pancreatiche non induce una insulite distruttiva dopo timectomia neonatale<sup>30</sup>. Non è ancora stato identificato l'evento capace di causare la risposta autoimmune mediata dalle cellule T. Si ritiene che in pazienti, geneticamente predisposti, un agente eziologico interrompa l'equilibrio immunologico esistente o per fenomeni di mimetismo molecolare o perché espone un antigene, solitamente segregato, al sistema immunitario determinando così autoaggressione da parte di cloni specifici di linfociti T CD4+ Th-1 effettori. Alcuni autori ipotizzano che il rilascio di ATPasi, che avviene durante il normale *turnover* delle cellule parietali, possa portare, in un soggetto geneticamente incline, a un suo selettivo riconoscimento e processazione da parte delle APC<sup>31</sup>. Anche l'infezione da Hp potrebbe indurre una autoreattività dei linfociti T, attraverso meccanismi di mimetismo molecolare tra Hp e ATPasi gastrica e/o di *spreading* epitopico. È stata dimostrata un'alta omologia tra la subunità beta dell'ureasi del batterio e la subunità beta dell'ATPasi, che confermerebbe tale ipotesi<sup>32-34</sup>. Studi diversi hanno anche riportato la presenza di APCA nei pazienti Hp positivi con percentuale che varia dal 25 al 44%<sup>35-37</sup>; questa reattività verso gli autoantigeni delle cellule parietali era neutralizzata dopo preincubazione dei sieri con Hp<sup>36</sup>. Inoltre è stata segnalata la guarigione istolo-

gica della mucosa del corpo in alcuni soggetti dopo eradicazione di Hp<sup>38</sup>.

È dimostrato che i cloni specifici T CD4+ che provocano GAI sono capaci di stimolare la produzione, da parte dei linfociti B presenti nella mucosa, di autoanticorpi diretti verso le cellule parietali (APCA) ed il loro prodotto di secrezione, il fattore intrinseco (anti-FI)<sup>28</sup>.

APCA si legano sia alla subunità catalitica alfa di 100 kD, sia alla subunità glicoproteica beta di 60-90 kD dell'ATPasi<sup>39-41</sup>. Alcuni studi molto recenti hanno dimostrato che tale enzima esprime sulle sue subunità non solo epitopi per le cellule T, che richiedono l'associazione a molecole MHC di classe II per essere riconosciuti da specifici T autologhi, ma anche recettori per gli autoanticorpi prodotti dai linfociti B<sup>28,42,43</sup>.

Gli anti-FI reagiscono con il Fattore Intrinseco, glicoproteina di 60 KDa prodotta dalle cellule parietali, che lega avidamente la vitamina B12 e ne favorisce l'assorbimento a livello ileale<sup>44</sup>.

Sono stati descritti 2 tipi di autoanticorpi verso FI:

- 1) tipo I, che bloccano il legame con la vitamina B12 e sono dimostrabili nel siero di circa il 70% dei pazienti con AP
- 2) tipo II, che si legano ad un sito remoto della cianocobalamina e si trovano nel siero di circa il 35-40% dei pazienti con Ap<sup>45</sup>.

APCA e anti-FI possono essere determinati più frequentemente nel succo gastrico che nel siero<sup>46</sup>. Attualmente non è chiaro se questi autoanticorpi ricoprano un ruolo patogenetico nella GAI, ma la loro presenza rappresenta una indagine diagnostica fondamentale per la malattia; il loro titolo correla con il grado di atrofia del corpo ed è inversamente proporzionale alla concentrazione di cellule parietali<sup>47</sup>.

Infine i T CD4+ sembrano avere un ruolo anche nel determinare l'atrofia della mucosa gastrica grazie alla loro capacità di causare citolisi e apoptosi delle cellule che presentano autoantigeni (APC)<sup>28</sup>. È ormai dimostrato infatti che nella GAI le cellule parietali possono agire come APC dato che:

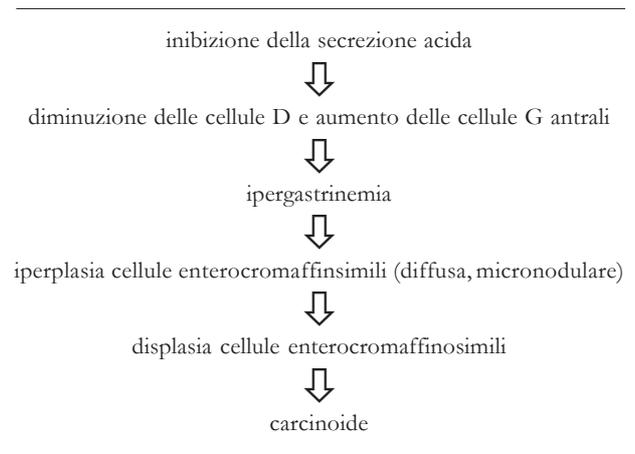
- presentano un'augmentata espressione di molecole MHC di classe II, dovuta alla produzione locale di INF-gamma e di TNF-alfa da parte dei T Th-1 effettori<sup>48</sup>
- esprimono CD80 e CD86 che sono necessari per l'attivazione dei T in presenza di molecole MHC di classe II e di INF-gamma<sup>31,49</sup>.

## Fisiopatologia

La cronica autoaggressione contro ATPasi e le cellule parietali causa ipo-acloridria che altera il *feedback* negativo, mediato dalla somatostatina, che governa la secrezione di gastrina da parte delle cellule G antrali<sup>47</sup>.

L'ambiente neutro che si instaura nella GAI diminuisce il rilascio di somatostatina da parte delle cellule D dell'antro, incaricata di inibire con meccanismo paracrino il rilascio di gastrina<sup>50</sup>. Ne deriva ipergastrinemia,

**Tabella II.** Patogenesi del carcinoma nella gastrite cronica di tipo A.



che può indurre iperplasia enterocromaffino-simile nella mucosa del fondo e del corpo gastrico. La contemporanea perdita delle cellule principali, probabilmente secondaria alla reazione autoimmune diretta contro le cellule parietali gastriche, determina inoltre una diminuzione dei livelli sierici di pepsinogeno I<sup>51</sup>. Lavori recenti hanno dimostrato che anche una diminuzione significativa della concentrazione ematica di grelina è predittiva di presenza di gastrite atrofica in pazienti con APCA. La grelina, peptide di 28 aminoacidi isolato recentemente dallo stomaco dei ratti e dell'uomo, è un ligando endogeno per il recettore dell'ormone della crescita implicato nella regolazione della secrezione dell'ormone stesso, dell'assunzione del cibo, della distribuzione dei depositi di grasso e del peso corporeo. La principale fonte di sintesi di grelina sono le cellule P/D1 presenti nella mucosa oxintica dello stomaco, distribuite in stretto contatto con le cellule parietali: è possibile che il danno autoimmune persistente che colpisce la mucosa nella GAI possa interessare tali cellule e diminuire la produzione ed il rilascio di questo peptide<sup>52</sup>.

Nello stadio più tardivo della malattia l'atrofia della mucosa provoca l'anemia perniciosa, per deficit di assorbimento di vitamina B12. L'evoluzione delle lesioni della mucosa nella GAI possono predisporre al carcinoma gastrico o all'adenocarcinoma più del 10% dei pazienti. Le alterazioni che possono far insorgere un tumore carcinomatoso sono descritte in Tabella II<sup>50</sup>. L'acloridria e la crescita batterica eccessiva, che produce nitrosamine carcinogenetiche, possono essere la causa di displasia e adenocarcinoma<sup>53</sup>.

## Istologia

L'esame istologico eseguito in fase iniziale mostra un infiltrato cellulare, costituito da macrofagi, plasmacellule, linfociti T e B, presente nella sottomucosa e nelle lamina propria. In uno stadio più avanzato della GAI si riscontra una marcata riduzione del numero delle

**Tabella III.** Criteri istologici di diagnosi di gastrite cronica di tipo A.

- 
- infiltrato mononucleato entro la lamina propria
  - foci di distruzione delle ghiandole oxintiche
  - metaplasia intestinale
  - metaplasia pilorica- pseudoipertrofia delle cellule parietali
- 

ghiandole oxintiche, delle cellule parietali e zimogeniche: sono sostituite da strutture ghiandolari allineate formate da cellule che contengono muco che ricorda quelle della mucosa del piccolo intestino. Tale metaplasia intestinale rappresenta un fattore di rischio per l'adenocarcinoma. L'iperplasia delle cellule ECL, dovuta alla sostenuta ipergastrinemia, può progredire verso il tumore carcinomato gastrico. I principali criteri istologici per formulare la diagnosi di gastrite autoimmune sono riportati in Tabella III<sup>50,54,55</sup>.

È descritto anche un quadro istologico di GAI che mostra una mucosa atrofica con polipi o noduli, che in realtà sono isole di mucosa oxintica conservata. In questo caso è raccomandato eseguire anche un prelievo nella mucosa circostante la lesione, in quanto tale aspetto, se si accompagna a ipergastrinemia e presenza di APCA, è ritenuto compatibile con una gastrite autoimmune iniziale<sup>56</sup>.

### Presentazione clinica

La regola in questa malattia è l'assenza di sintomi clinici specifici per molti anni. Diventa indispensabile, per ben classificare il paziente, valutare i fattori di rischio, ricercare in modo appropriato e interpretare correttamente i "sintomi di laboratorio", perché possono essere presenti molto tempo prima di quelli clinici. Una gastrite autoimmune può essere causa di una anemia da carenza di ferro nel 20-30% dei pazienti che non presentano evidenti perdite di sangue e/o non migliorano con la terapia *per os*<sup>57</sup>. L'esame obiettivo di laboratorio mostra anemia ipocromica microcitica accompagnata da diminuzione della sideremia e della ferritina. Sebbene il ferro non venga assorbito a livello dello stomaco, l'acido cloridrico gastrico gioca un ruolo fondamentale a tal fine: aiuta a rendere disponibile il ferro legato alle proteine provocando denaturazione proteica e favorisce la riduzione del ferro ferrico (Fe<sup>+++</sup>) a ferro ferroso (Fe<sup>++</sup>). La ipo-cloridria presente nella GAI riduce la capacità del tratto gastrointestinale di assimilare ferro. La progressione di GAI ad AP clinicamente manifesta è lenta, l'età media alla diagnosi è 60 anni ed è più frequente nelle donne. Anche in questo caso i pazienti asintomatici possono essere svelati con l'esame obiettivo di laboratorio: rivela macrocitosi e anemia, bassa concentrazione di vitamina B12 e normale concentrazione di acido folico. Per formulare la diagnosi di AP si esegue il test di Schilling, che misura l'assorbimento di B12 in presenza ed in assenza di FI.

GAI deve essere sempre ricercata nei pazienti con patologie autoimmuni endocrine e/o recettoriali, in particolare malattie tiroidee e diabete tipo 1: i diabetici sono APCA positivi in percentuale significativa ed il 9% di questi soggetti presenta lesioni della mucosa gastrica<sup>47</sup>; inoltre nel 30% dei pazienti giovani affetti da malattia tiroidea autoimmune sono presenti APCA e il 45% di questi ha una ipergastrinemia media o severa<sup>6</sup>.

I dati che emergono dalla letteratura dimostrano che i pazienti con GAI e AP presentano un aumentato rischio di sviluppare adenocarcinoma e/o carcinoma gastrico. La prevalenza di adenocarcinoma gastrico nei pazienti con AP è stimata intorno all'1-3%<sup>58</sup>; i tumori carcinoidi gastrici possono insorgere nel 4-9% dei pazienti con GAI/AP, e più dell'85% dei tumori carcinoidi gastrici sono associati con GAI/AP<sup>59-62</sup>. Il carcinoma gastrico, a differenza dell'adenocarcinoma da lesioni ripetitive in meno del 10% dei casi e raramente provoca morte del soggetto.

### Esami di laboratorio

L'uso razionale di marcatori biochimici ed immunologici di laboratorio in questa patologia spesso asintomatica permette di ottimizzare la gestione del paziente con GAI in quanto consente:

- di selezionare il soggetto da sottoporre ad indagine endoscopica
  - di perfezionare la diagnosi messa in evidenza dall'esame biotico anche in assenza di manifestazioni cliniche
  - di monitorare la malattia e la sua evoluzione.
- La loro ricerca è pertanto appropriata nei soggetti in cui sia evidente:
- anemia sideropenica resistente alla terapia *per os*, anemia macrocitica e/o sintomi da carenza di vitamina B12
  - sintomatologia dispeptica non correlabile ad altre patologie del tratto gastroenterico
  - infezione da Hp
  - malattia autoimmune della tiroide, diabete di tipo 1, morbo di Addison o altre patologie autoimmuni endocrine o recettoriali.

### Marcatori biochimici di GAI

- *Ipergastrinemia*: raggiunge i livelli osservati nella sindrome di Zollinger-Ellison. I 2 tipi di ipergastrinemia possono essere distinti da:
  - 1) il pH gastrico che è < 2 nella sindrome di Zollinger-Ellison e > 5 nella GAI
  - 2) il diverso quadro istologico
  - 3) mancanza di sintomi correlati all'ipersecrezione acida gastrica nei pazienti con GAI.

Livelli di gastrina sierica a digiuno correlano negativamente con il picco acido dell'*output* e positivamente con il grado di atrofia del corpo e i livelli di APCA<sup>47</sup>. L'ipergastrinemia suggerisce un danno precoce alla mucosa gastrica oxintica.

- *bassi o assenti livelli di pepsinogeno I*: risultano dalla distruzione delle cellule principali o zimogeniche<sup>63</sup>
- *bassi livelli di grelina*: uno studio recente segnala una significativa correlazione tra severità dell'atrofia gastrica e bassi livelli di grelina<sup>64</sup>. Inoltre un lavoro sperimentale ha definito un preciso livello decisionale, stabilito con l'analisi delle curve ROC, al quale la grelina dimostra una sensibilità e specificità più che soddisfacente nel rilevare l'atrofia gastrica confermata alla biopsia, dimostrando elevata accuratezza diagnostica<sup>65</sup>.

Esaminando i risultati ottenuti tale peptide sembra mostrare migliori prestazioni in termini sensibilità, specificità, valore predittivo negativo (VPN) e valore predittivo positivo (VPP) rispetto a gastrina, titolo di APCA, e pepsinogeno I nell'indicare la presenza di gastrite atrofica del corpo.

- *sideropenia*: ne deriva anemia ipocromica microcitica accompagnata da carenza di ferro e diminuzione della concentrazione della ferritina<sup>66</sup>.
- *carenza di vitamina B 12*: che causa anemia macrocitica con presenza in circolo di granulociti polimorfonucleati ipersegmentati, leucopenia e/o piastrinopenia o pancitopenia. L'esame del midollo osseo rivela megaloeritroblasti e grandi precursori mieloidi (metamielociti giganti). La carenza di Vitamina B12 come causa di AP è confermata da una bassa concentrazione sierica di cianocobalamina ed una normale concentrazione di folati. Il test di Schilling può aiutare a confermare la diagnosi di laboratorio<sup>66</sup>.
- *ipo-acloridria*: può essere misurata, dopo manovra invasiva, usando la pHmetria gastrica delle 24 ore o dopo stimolazione con pentagastrina. L'ipocloridria è definita come un output acido massimale < 15 mmol H<sup>+</sup>/ora dopo iniezione di pentagastrina ed è correlata alla diminuzione della secrezione acida dovuta alla riduzione della massa di cellule parietali. L'acloridria totale, resistente alla pentagastrina, è diagnostica di AP<sup>47</sup>.

#### **Marcatori biochimici di tumore carcinomatoide**

- *Cromogranina A (CgA)*: rappresenta un indicatore biochimico in grado di indicare la presenza di una iper/displesia delle cellule ECL; inoltre i suoi livelli correlano fortemente con quelli della gastrina<sup>60-62</sup>. Incrementi significativi della sua concentrazione mostrano una specificità dell'85-90% ed una sensibilità del 70-80% nel rivelare la presenza di tumori neuroendocrini<sup>60</sup>. Il dosaggio di CgA è indicato nei pazienti APCA positivi con ipergastrinemia, che sono a rischio di sviluppare GAI e quindi tumori carcinoidi.
- *Enolasi Neurone Specifica (NSE)*: dimero gamma-gamma dell'enzima glicolitico enolasi, prodotto dal sistema nervoso centrale e periferico e dal tessuto neuroendocrino, è ampiamente utilizzato come marcatore di differenziazione neuroendocrina. Proteina presente nel citoplasma, NSE è particolarmente utile per la diagnosi di neoplasie scarsamente differen-

ziate, come i carcinomi neuroendocrini. Ha un'alta sensibilità (90%), ed una buona specificità (85%) per i neuroblastomi, ma un aumento dei suoi valori si riscontra anche in caso di carcinoma gastrico. Tale marcatore risulta tuttavia alterato anche nei tumori solidi e cistici del pancreas, il carcinoma renale ed i linfomi maligni<sup>67</sup>.

#### **Marcatori biochimici di adenocarcinoma**

- *CA 72-4, CA 19-9, CEA*: questi marcatori tumorali mostrano un'elevata efficacia clinica nella gestione dell'adenocarcinoma.

CA 72-4 possiede specificità elevatissima per il carcinoma gastrico: studi recenti hanno dimostrato che tale marcatore ha VPP ottimale e VPN del 71% riguardo la presenza di tale neoplasia. Il CA 19-9 invece mostra VPP del 69% ed un VPN del 62%<sup>66</sup>; però tale antigene glicoproteico, impiegato come indicatore di carcinoma pancreatico e gastrointestinale, si è dimostrato valido nel monitoraggio di pazienti portatori di carcinomi gastrici, soprattutto efficace nell'individuare le recidive. L'antigene carcinoembrionario (CEA) è una glicoproteina utilizzata come marcatore di carcinomi che colpiscono *in primis* l'apparato digerente. Tuttavia questo antigene può aumentare anche in numerose condizioni non correlabili a patologie neoplastiche, come il morbo di Crohn, cirrosi, epatiti e pancreatiti. Studi condotti su pazienti con neoplasia gastrica confermano che l'associazione dei tre marcatori migliora il VPN del singolo test e ne dimostrano l'efficacia clinica soprattutto nel rivelare le recidive<sup>68,69</sup>.

#### **Marcatori immunologici**

- *Ricerca APCA*: questi autoanticorpi sono rilevabili in circa il 90% degli affetti da GAI/AP, in fase molto precoce della malattia, e mostrano VPP per gastrite autoimmune dell'85% circa<sup>4</sup>; inoltre sono presenti in circa il 30% dei parenti di primo grado di questi pazienti ed in soggetti con endocrinopatie autoimmuni. Nella popolazione non selezionata vi è un aumento età correlato nella prevalenza degli APCA, dal 2,5% nella terza decade al 9,6% nell'ottava decade di vita<sup>70</sup>.
- *Ricerca anti-FI*: sono rilevabili in circa il 30-50% dei pazienti con GAI/AP. L'uso di un metodo ELISA sensibile per la determinazione degli anticorpi ha dimostrato che possono essere determinati più frequentemente nel succo gastrico che nel siero<sup>71</sup>.
- *Ricerca anticorpi anti e/o antigene Helicobacter pylori*: è stato riportato in uno studio recente che in un gruppo di pazienti con gastrite atrofica del corpo, senza AP, solo il 37% evidenziava positività istologica per Hp nella mucosa, mentre gli anticorpi contro il batterio erano presenti in una percentuale molto più elevata degli stessi soggetti<sup>72</sup>. Questo indica che l'infezione da Hp potrebbe essere presente in fase molto precoce di gastrite autoimmune, per esempio nei soggetti asintomatici APCA positivi, e che il decremento progressivo di secrezione acida sarebbe in grado di osta-

colare la sopravvivenza del batterio, che andrebbe incontro ad eradicazione spontanea con lo sviluppo di atrofia del corpo<sup>73</sup>. Questa ipotesi è supportata da uno studio longitudinale di 32 anni il quale riporta la comparsa di APCA e di gastrite cronica autoimmune in 6 soggetti, 5 dei quali erano Hp positivi al momento dell'arruolamento nello studio: con la comparsa di atrofia di grado severo del corpo tutti i pazienti inizialmente infetti diventarono Hp negativi<sup>74</sup>. D'altra parte il ritrovamento di APCA nel 20-50% dei soggetti con infezione da Hp e la segnalazione dell'esistenza di correlazione tra APCA e anti Hp in pazienti con GAI/AP suggerisce un legame tra infezione e patologia autoimmune e rende indicata tale indagine<sup>37</sup>.

### **Marcatori immunologici predittivi di associazione di malattie autoimmuni**

La presenza di questi autoanticorpi suggerisce di studiare il paziente, sul quale sono stati rilevati, per verificare se è affetto anche da GAI ed inquadralo correttamente. Al contrario il riscontro di APCA e GAI indicano che in quel soggetto devono essere escluse innanzi tutto malattie autoimmuni della tiroide e/o diabete di tipo 1. Nei pazienti con diabete di tipo 1 e malattie autoimmuni della tiroide è indicato testare l'APCA status alla diagnosi e ogni anno per 3 anni; in seguito ogni 5 anni e/o ogni volta che vi siano indicazioni cliniche.

- *Anti TPO, anti recettore del TSH*: nel 30% nei pazienti giovani affetti da malattia tiroidea autoimmune sono presenti APCA e il 45% di questi ha una ipergastrinemia media o severa. La prevalenza di APCA in questi pazienti è molto più alta di quella riportata in bambini normali di età compresa tra 0-15 anni. Lavori recenti dimostrano che nei bambini con tiroidite linfocitica cronica e presenza di APCA il 71% è ipotiroideo rispetto al 50% di quelli senza APCA circolanti e giovani con morbo di Graves hanno APCA nel 57% dei casi<sup>6</sup>. È segnalata anche una aumentata associazione tra malattia di Graves ed AP negli adulti<sup>5,10</sup>.
- *Anti GAD*: l'associazione con GADA può essere spiegata dal fatto che GAD-65 non è solo presente nel pancreas e nel cervello ma può essere anche trovato nella tiroide e nello stomaco. APCA sono più frequenti nei pazienti diabetici di tipo 1 che non nei loro parenti di primo grado suggerendo che la condizione diabetica da sola gioca un importante ruolo<sup>11</sup>.

### **Conclusioni**

Pur rimanendo l'esame istologico l'indagine diagnostica di riferimento, i test di laboratorio consentono una gestione clinica più efficace dei pazienti con gastrite autoimmune, specialmente se asintomatici. Infatti l'utilizzo degli esami di laboratorio per la diagnosi di GAI, soprattutto se ottimizzato in base all'identifica-

zione dei fattori di rischio e delle malattie cui principalmente si associa, permette di identificare la gastrite autoimmune molti anni prima dell'insorgenza del sintomo clinico<sup>75</sup>. Il valore predittivo e l'efficacia clinica raggiunti dai marcatori biochimici e immunologici, grazie ai moderni metodi analitici a disposizione, permettono di individuare la malattia quando la lesione istologica è ancora reversibile e può essere controllata dal trattamento con adeguata terapia; inoltre essi sono efficienti nel monitoraggio delle complicanze istologiche e cliniche di GAI.

### **Bibliografia**

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
2. Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Mechanisms of disease: Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-8.
3. Martinelli T, Gleeson PA, Van Driel IR, Toh BH. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 1996; 110:1791-802.
4. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:363-71.
5. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1726-30.
6. Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, Delle Fave G, Pasquino AM, Annibale B. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4944-8.
7. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune disease in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84:223-43.
8. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JFF, Rooman RPA, Du Caju MVL, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126:236-41.
9. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327-64.
10. Weetman AP. Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:17-32.
11. De Block CE, De Leeuw IH, Decochez K, Winnock F, Van Autreve J, Van Campenhout CM, et al. Belgian Diabetes Registry. The presence of thyrogastric antibodies in first degree relatives of type 1 diabetic patients is associated with age and proband antibody status. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4358-63.
12. Elisei R, Mariotti S, Swillens S, Vassart G, Ludgate M. Studies with recombinant autoepitopes of thyroid peroxidase: evidence suggesting an epitope shared between the thyroid and the gastric parietal cell. Autoimmunity

- 1990; 8:65-70.
13. Baxter AG, Jordan MA, Silveira PA, Wilson WE, Van Driel IR. Genetic control of susceptibility to autoimmune gastritis. *Int Rev Immunol* 2005; 24:55-62.
  14. Van Driel IR, Read S, Zwar T, Gleeson PA. Shaping the T cell repertoire to a bona fide autoantigen: lessons from autoimmune gastritis. *Current Opin Immunol* 2005; 17:570-6.
  15. Ma JY, Borch K, Sjostrand SE, Janzon L, Mardh S. Positive correlation between H,K-Adenosine Triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:961-5.
  16. Annibale B, Aprile MR, D'ambra G, Caruana P, Bordi C, Delle Fave G. Cure of Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:625-34.
  17. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk B, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996; 111:655-65.
  18. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdorffer E, et al. Decrease of antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract* 1999; 195:243-6.
  19. Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Miettinen A, Veijola L, Sarna S, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000; 46:460-3.
  20. Kohlstadt IC, Antunez De Mayolo EA. Parietal cell antibodies among Peruvian with gastric pathology changes. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:973-7.
  21. De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelckmans PA, Ieven M, Van Marck EA, et al. Helicobacter pylori, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type 1 diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Therap* 2002; 16: 281-9.
  22. Villako K, Kekki M, Maaroos HI, Sipponen P, Tammur R, Tamm A, et al. A 12-year follow-up study of chronic gastritis and Helicobacter pylori in a population-based random sample. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:964-7.
  23. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996; 184:387-96.
  24. Taguchi O, Takahashi T. Administration of anti-interleukin-2 receptor alfa antibody in vivo induces localized autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1996; 26:1608-12.
  25. Gleeson PA, Toh BH, Van Driel IR. Organ-specific autoimmunity induced by lymphopenia. *Immunol Rev* 1996; 149:97-125.
  26. Alderuccio F, Toh BH, Tan SS, Gleeson PA, Van Driel IR. An autoimmune disease with multiple molecular targets abrogated by the transgenic expression of a single autoantigen in the thymus. *J Exp Med* 1993; 178:419-26.
  27. Alderuccio F, Gleeson PA, Berzins SP, Martin M, Van Driel IR, Toh BH. Expression of the gastric H/K-ATPase alfa subunit in the thymus may explain the dominant role of the beta-subunit in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Autoimmunity* 1997; 25:167-75.
  28. D'Elcios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Beningiano M, De Pont JJ, et al. H(+),K(+)-ATPase (Proton Pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001; 120:377-86.
  29. Vergelli M, Hemmer B, Muraro PA, Tranquill L, Biddison WE, Sarin A, et al. Human autoreactive CD4 T cell clones use perforin or Fas/Fas ligand-mediated pathways for target cell lysis. *J Immunol* 1997; 158:2756-61.
  30. Barrett SP, Van Driel IR, Tan SS, Alderuccio F, Toh BH, Gleeson PA. Expression of a gastric autoantigen in pancreatic islets results in non-destructive insulinitis after neonatal thymectomy. *Eur J Immunol* 1995; 25:2686-94.
  31. Van Driel IR, Baxter AG, Laurie KL, Zwar TD, La Gruta NL, Judd LM, et al. Immunopathogenesis, loss of T cell tolerance and genetics of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2002; 1:290-7.
  32. Uibo R, Vorobjova T, Metskula K, Kisand K, Wadstrom T, Kivik T. Association of Helicobacter pylori and gastric autoimmunity: a population-based study. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 11:65-8.
  33. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk B, Azzurri A, Beningiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H+,K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003; 198:1147-56.
  34. D'Elcios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete GF. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10:316-23.
  35. Ma JY, Borch K, Sjostrand SE, Janzon L, Mardh S. Positive correlation between H,K-Adenosine Triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:961-5.
  36. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk B, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996; 111:655-65.
  37. Claeys D, Faller G, Appelmelk B, Negrini R, Kirchner T. The gastric H+/K+ ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* 1998; 115:340-7.
  38. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134:380-6.
  39. Pettitt JM, Van Driel IR, Toh BH, Gleeson PA. From coiled tubules to a secretory canaliculus: a new model for membrane transformation and acid secretion by gastric parietal cells. *Trends Cell Biol* 1996; 6:49-53.
  40. Callaghan JM, Khan MA, Alderuccio F, Van Driel IR, Gleeson PA, Toh BH. Alpha and beta subunits of the gastric H+/K(+)-ATPase are concordantly targeted by parietal cell autoantibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity* 1993; 16:289-95.
  41. Gleeson PA, Toh BH. Molecular targets in pernicious anemia. *Immunol Today* 1991; 12:233-8.
  42. Burman P, Kampe O, Kraaz W, Loof L, Smolka A, Karlsson A, et al. A study of autoimmune gastritis in the postpartum period and at a 5-year follow-up. *Gastroenterology* 1992; 103:934-42.
  43. Appelmelk B, Faller G, Claeys D, Kirchner T, Vandendriessche P, Van Driel IR, et al. Helicobacter pylori infection is associated with autoantibodies to the gastric H+/K+ ATPase in patients with autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 1998; 115:340-7.

- broucke-Grauls CM. Bugs on trial: the case of Helicobacter pylori and autoimmunity. *Immunol Today* 1998; 19:296-9.
44. Seetharam B, Alpers DH, Allen RH. Isolation and characterization of the ileal receptor for intrinsic factor-cobalamin. *J Biol Chem* 1981; 256:3785-90.
  45. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. *Autoimmunity* 2004; 37:357-61.
  46. Waters HM, Dawson DW, Howarth JE, Geary CG. High incidence of type II autoantibodies in pernicious anaemia. *J Clin Pathol* 1993; 46:45-7.
  47. De Block CE, De Leeuw I, Bogers J, Pelckmans P, Ieven M, Van Marck E, et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care* 2003; 26:82-8.
  48. Valnes K, Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. Relation between T cell number and epithelial HLA class II expression quantified by image analysis in normal and inflamed gastric mucosa. *Gut* 1990; 31:647-52.
  49. Ye G, Barrera C, Fan X, Gourley WK, Crowe SE, Ernst PB, et al. Expression of B7-1 and B7-2 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells. *J Clin Invest* 1997; 99:1628-36.
  50. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:564-9.
  51. Scarff KJ, Pettitt JM, Van Driel IR, Gleeson PA, Toh BH. Immunisation with gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase induces a reversible autoimmune gastritis. *Immunology* 1997; 92:91-8.
  52. Murray CD, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125:1492-502.
  53. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004; 53:1217-9.
  54. Jevremovic D, Torbenson M, Murray JA, Burgart LJ, Abraham SC. Atrophic autoimmune pangastritis: a distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1412-9.
  55. Chlumská A, Boudová L, Benes Z, Zàmecnik M. Autoimmune gastritis. A clinicopathologic study of 25 cases. *Cesk Patol* 2005; 41:137-42.
  56. Krasinskas AM, Abraham SC, Metz DC, Furth EE. Oxyntic mucosa pseudopolyps: a presentation of atrophic autoimmune gastritis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:236-41.
  57. Granel B, Serratrice J, Disdier P, Laugier R, Weiller PJ. Asymptomatic gastric phytobezoar and anaemia due to iron deficiency revealing an autoimmune gastritis. *Presse Med* 2004; 33:1180-2.
  58. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekobom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71:745-50.
  59. Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993; 34:28-32.
  60. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, et al. Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1387-93.
  61. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:198-202.
  62. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:443-8.
  63. Alonso N, Granada ML, Salinas I, Lucas AM, Reverter JL, Junca J, et al. Serum pepsinogen I an early marker of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5254-8.
  64. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, et al. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio-A possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1249-54.
  65. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, Cevenini G, Sestini F, et al. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4346-51.
  66. Hershko C, Ronson A, Sourojon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107:1673-9.
  67. Giovannella L, La Rosa S, Ceriani L, Uccella S, Erba P, Garancini S. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers* 1999; 14:160-6.
  68. Mattar R, Alves de Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57:89-92.
  69. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Gourgou S, Grenier J. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Dis Markers* 2000; 16:105-10.
  70. Hawa M, Beyan H, Leslie RD. Principles of autoantibodies as disease-specific markers. *Autoimmunity* 2004; 37:253-6.
  71. Tucci A, Bisceglia M, Rugge M, Tucci P, Marchegiani A, Papadopoli G, et al. Clinical usefulness of gastric-juice analysis in 2007: the stone that the builders rejected has become the cornerstone. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:881-90.
  72. Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C, et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2001; 6:225-33.
  73. Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, et al. Helicobacter pylori infection and gastric autoimmune diseases: is there a link? *Helicobacter* 2003; 8:578-84.
  74. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihämäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:546-50.
  75. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982; 100: 8-14.