

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

*Scuola di Medicina e Chirurgia*

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e  
Gastroenterologiche**

Direttore: Prof. Fabio Farinati

Tesi di Laurea

**Storia naturale della gastrite atrofica autoimmune:  
uno studio osservazionale monocentrico**

Relatore: **Prof.ssa Fabiana Zingone**

Laureando: **Damiano Martino**

Anno Accademico 2022-2023



## INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
1. EPIDEMIOLOGIA .....	6
2. EZIOPATOGENESI .....	7
2.1 Età e sesso .....	7
2.2 Familiarità e fattori di rischio genetici .....	7
2.3 Infezione da <i>H. pylori</i> .....	8
3. PRESENTAZIONE CLINICA .....	9
3.1 Disturbi gastrointestinali .....	9
3.2 Disturbi ematologici .....	9
3.2.1 Anemia sideropenica .....	10
3.3 Disordini neuropatici .....	11
3.4 Altre manifestazioni .....	11
4. COMORBIDITÀ .....	13
4.1 Altre carenze nutrizionali .....	13
4.2 Altre patologie autoimmuni .....	13
4.3 Neoplasie .....	13
5. DIAGNOSI .....	15
5.1 Sierologia .....	15
5.1.1 Anticorpi anti-cellule parietali (PCA) e anticorpi anti-fattore intrinseco (IFA) .....	15
5.1.2 Pgl/PgII e Gastrina-17 .....	16
5.1.3 Cromogranina A .....	16
5.2 Endoscopia .....	17
5.3 Istologia .....	18
6. STORIA NATURALE ED EVOLUZIONE DELLA GAI .....	23
6.1 Tumori neuroendocrini gastrici di tipo 1 (g-NEN di tipo 1) .....	23
6.2 Lesioni poliposiche .....	24
6.3 Adenocarcinoma gastrico .....	24
6.4 Classificazione OLGA .....	25
6.5 Operative Link on Gastritis Intestinal Metaplasia (OLGIM) .....	26

6.6 Gestione delle condizioni precancerose e delle lesioni nello stomaco (MAPS II) .....	26
6.7 Trattamento delle lesioni gastriche .....	27
7. TERAPIA.....	29
7.1 Gestione dei sintomi gastrointestinali.....	29
7.2 Supplementazione micronutrienti .....	29
7.2.1 Vitamina B12 .....	30
7.2.2 Ferro .....	31
7.2.3 Altri micronutrienti .....	31
<b>RAZIONALE DELLO STUDIO</b> .....	<b>32</b>
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	<b>33</b>
<b>RISULTATI</b> .....	<b>36</b>
1. Caratteristiche demografiche della popolazione in esame.....	37
2. Parametri bioumorali .....	38
3. Comorbidità autoimmuni e immunomediate .....	40
4. Caratteristiche istologiche .....	42
5. Complicanze preneoplastiche e neoplastiche .....	45
<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>55</b>

## RIASSUNTO

**Introduzione.** La gastrite autoimmune (GAI) è una patologia infiammatoria cronica e immunomediata dello stomaco, caratterizzata da atrofia progressiva della mucosa ossintica. La GAI può rimanere a lungo misconosciuta, presentandosi con sintomi vari e aspecifici e frequentemente in associazione ad altre patologie autoimmuni. Diagnosi e follow-up dei pazienti sono principalmente di tipo endoscopico/istologico, corredati da analisi bioumorali. Come evidenziato in recenti studi, la GAI può essere considerata a tutti gli effetti una condizione preneoplastica: i caratteri infiammatorio cronico e atrofico favorisce l'insorgenza di complicanze neoplastiche (g-NEN e adenocarcinoma).

**Scopo dello studio.** Il presente studio osservazionale retrospettivo monocentrico aveva l'obiettivo di analizzare l'evoluzione della malattia, la progressione del processo infiammatorio e atrofico e l'incidenza delle complicanze neoplastiche.

**Materiali e metodi.** Per questo progetto di tesi sono stati reclutati pazienti affetti da GAI, seguiti presso l'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova, di cui era disponibile un'ultima valutazione endoscopica eseguita tra novembre 2000 e giugno 2023. Questi pazienti sono stati suddivisi in pazienti affetti da GAI primaria (diagnosi istologica di GAI senza storia di HP/atrofia antrale) o GAI HP-relata/atrofia antrale (diagnosi istologica di GAI e pregressa storia di HP/atrofia antrale) e in base al tempo trascorso in follow-up. Sono state analizzate: caratteristiche demografiche, bioumorali, istologiche e l'eventuale associazione con altre patologie autoimmuni. Successivamente ci si è concentrati sulle complicanze neoplastiche, definendone il tipo (displasie epiteliali, displasie delle cellule ECL, adenocarcinoma e NET), la prevalenza e il tasso di incidenza espresso in 1000 persone-anno (PYs).

**Risultati.** Sono stati arruolati un totale di 336 pazienti GAI (età media 55 aa; F:M ratio 2-3:1), di cui 201 GAI primarie e 135 GAI HP/atrofia antrale. Dal confronto dei dati bioumorali è emerso come i livelli di vitamina B12 tendano a diminuire ( $p=0.03$ ) nel corso della malattia, mentre quelli di gastrina tendano ad aumentare ( $p=0.04$ ). All'analisi delle comorbidità autoimmuni si evidenzia che i soggetti di sesso femminile ( $p=0.004$ ) e i soggetti di età maggiore di 55 anni ( $p=0.01$ ) siano più predisposti allo sviluppo delle stesse. Da un punto di vista del danno istopatologico, emerge come gli stadi OLGA III e IV siano decisamente più presenti

nel gruppo GAI HP/atrofia antrale ( $p=0.0001$ ); tuttavia, confrontando lo stadio OLGA in base al tempo di follow-up, non sono state rilevate differenze evidenti. Per quanto concerne le complicanze neoplastiche, è stata rilevata una netta prevalenza di lesioni neuroendocrine (g-NEN,  $n=26$ ) rispetto alla controparte epiteliale (adenocarcinoma gastrico,  $n=2$ ). Il tasso di incidenza delle complicanze analizzate nel loro complesso è risultato di 18.06 per 1000 persona-anno, ma al confronto dei diversi sottogruppi in analisi, non sono emerse differenze di rischio. L'incidenza di g-NEN e di adenocarcinoma è risultata invece del 11.6 e 0.86 per 1000 persone-anno, rispettivamente.

**Conclusioni.** La GAI è associata a una aumentata incidenza di complicanze neoplastiche, benigne e non, per cui è richiesto un monitoraggio endoscopico e istologico periodico, al fine di garantire il loro riscontro in una fase precoce. Il rischio di lesioni neuroendocrine si conferma superiore rispetto a quelle epiteliali.

## ABSTRACT

**Introduction.** Autoimmune gastritis (AIG) is a chronic, immune-mediated inflammatory disease of the stomach characterised by progressive atrophy of the oxyntic mucosa. AIG may remain unrecognised for a long time, presenting itself with varied and non-specific symptoms and frequently in association with other autoimmune diseases. Diagnosis and follow-up are mainly based on endoscopic/histological evaluation, accompanied by biohumoral analyses. As highlighted in recent studies, AIG can be considered a pre-neoplastic condition: its chronic inflammatory feature favours the onset of neoplastic complications (g-NEN and adenocarcinoma).

**Aim of the study.** The aim of the present retrospective single-centre observational study was to analyse the evolution of the disease, the progression of the inflammatory and atrophic process and the incidence of neoplastic complications.

**Materials and methods.** For this thesis project, patients with GAI, followed at the UOC of Gastroenterology of the University of Padua Hospital and whose last endoscopic evaluation performed between November 2000 and June 2023 was available, were recruited. These patients were subdivided into patients with primary AIG (histological diagnosis of AIG without history of HP/antral atrophy) or HP-related AIG/antral atrophy (histological diagnosis of AIG and previous history of HP/antral atrophy) and according to time spent in follow-up. Demographic, biohumoral and histological characteristics and possible association with other autoimmune diseases were analysed. We then focused on neoplastic complications, defining their type (epithelial dysplasia, ECL dysplasia, adenocarcinoma and NET), prevalence and incidence rate expressed in 1000 person-years (PYs).

**Results.** A total of 336 AIG patients were enrolled (mean age 55 yr; F:M ratio 2-3:1), of which 201 were primary AIG and 135 were HP/antral atrophy. Comparison of the biohumoral data showed that vitamin B12 levels tend to decrease ( $p=0.03$ ) over the course of the disease, while gastrin levels tend to increase ( $p=0.04$ ). The analysis of autoimmune comorbidities showed that female subjects ( $p=0.004$ ) and subjects over 55 years of age ( $p=0.01$ ) were more prone to developing them. From the histopathological damage's point of view, it emerges that OLGA stages III and IV are definitely more present in the GAI HP/antral atrophy group ( $p=0.0001$ ); however, when comparing the OLGA stage in the follow-up groups, no clear differences were found. With regard to neoplastic complications, a clear prevalence

of neuroendocrine lesions (g-NEN, n=26) was found compared to the epithelial counterpart (gastric adenocarcinoma, n=2). The incidence rate of the complications analysed as a whole was 18.06 per 1000 person-years, but when comparing the different subgroups under analysis, no differences in risk emerged. In contrast, the incidence of g-NEN and adenocarcinoma was 11.6 and 0.86 per 1000 person-years, respectively.

**Conclusions.** AIG is associated with an increased incidence of neoplastic complications, both benign and non-benign, for which periodic endoscopic and histological monitoring is required to ensure their detection at an early stage. The risk of neuroendocrine lesions is confirmed to be higher than epithelial lesions.



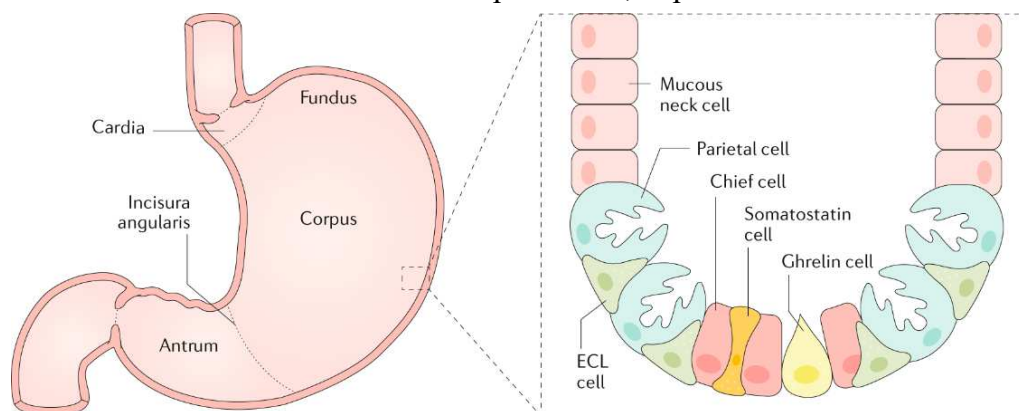
## INTRODUZIONE

La gastrite autoimmune (GAI) è una patologia infiammatoria cronica lentamente progressiva che colpisce la mucosa ossintica dello stomaco. L'infiammazione e la successiva ingravescente atrofia della mucosa sono limitate alle ghiandole del corpo e del fondo gastrico, mentre l'antrum viene risparmiato: questa caratteristica distingue la GAI da altre condizioni che possono causare gastrite atrofica (come l'infezione da *Helicobacter pylori*).

L'infiammazione della mucosa ossintica e la sua progressione verso l'atrofia sono i tratti distintivi della GAI e sono considerati *conditio sine qua non* per una diagnosi confermata.

Questa malattia organo-specifica è caratterizzata dalla distruzione immunomediata delle cellule parietali gastriche; si tratta di cellule epiteliali che svolgono due funzioni principali: la secrezione di acido cloridrico e la produzione di fattore intrinseco, glicoproteina legante la vitamina B12.

Questa distruzione è secondaria all'azione di autoanticorpi specifici (APCA, anticorpi anti-cellule parietali), che riconoscono le subunità della pompa protonica,  $H^+ / K^+$  ATPasi, propria delle cellule parietali. Il processo infiammatorio nella GAI sembra essere mediato da cellule T autoreattive, anche se l'esatto agente causale è sconosciuto. La perdita delle cellule parietali porta a un aumento del pH dello stomaco e a una perdita del fattore intrinseco, che, tra le altre problematiche, causano un malassorbimento di ferro e vitamina B12, con conseguente insorgenza di anemia da carenza di ferro e anemia perniciosa, rispettivamente.



**Figura 1:** Anatomia dello stomaco, Lenti et al., *Nature reviews disease primers*, 2020

## 1. EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici sulla GAI sono scarsi e di difficile interpretazione. In base alle evidenze attuali, è probabile che la GAI sia sotto diagnosticata, a causa dell'alto tasso di decorso asintomatico o pauci-sintomatico della malattia e della mancanza di strategie di screening proattive (1).

La prevalenza di questa patologia è stimata tra l'0.5% e il 2% nella popolazione generale (2,3), con ampie variazioni a seconda del setting di arruolamento, dell'età, del sesso e dell'etnia, ma più elevata in alcune sottopopolazioni (3-5%).

Infatti, analogamente ad altre malattie autoimmuni, anche la GAI è più comune nella popolazione femminile (rapporto F:M 2-3:1) (4,5). Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come la patologia sia più comunemente riscontrata in soggetti adulti, con età media alla diagnosi superiore ai 60 anni (6,7). Uno studio svedese del 2015 ha osservato però una crescita di incidenza della GAI tra i 35 e i 44 anni (8). Tali riscontri potrebbero non indicare una reale maggior frequenza della patologia in soggetti di età adulta, ma essere il risultato del frequente ritardo diagnostico già citato. In più, rispetto alla popolazione generale, la GAI è più diffusa tra i pazienti con malattie autoimmuni concomitanti, come la tiroidite di Hashimoto, il diabete mellito di tipo 1, la vitiligine e la malattia di Addison, e questi pazienti rappresentano solitamente la popolazione più giovane. I pazienti di età inferiore ai 30 anni con una diagnosi isolata di GAI sono rari (1).

Per quanto riguarda la distribuzione nella popolazione mondiale, alcuni dati suggeriscono che gli individui non bianchi potrebbero avere un'insorgenza più precoce di GAI rispetto agli individui bianchi. Uno studio retrospettivo monocentrico condotto negli Stati Uniti (1988-2008) ha riportato una prevalenza complessiva di GAI dell'1.1% sulla base delle biopsie gastriche di 41.245 pazienti con diverse indicazioni all'endoscopia. La prevalenza era più alta negli ispanici non bianchi (2.7%), ma era ancora dell'1% circa nei bianchi autoidentificati, negli asiatici e negli afroamericani (9).

## **2. EZIOPATOGENESI**

Come per altre malattie autoimmuni, anche per l'GAI non sono stati definitivamente stabiliti i fattori eziologici e precipitanti.

A livello patogenetico, l'infiammazione e la successiva atrofia sono dettate dalla disregolazione immunologica che coinvolge cellule T CD4 sensibilizzate. La stimolazione cronica dei linfociti B mediata da queste porta alla produzione locale di autoanticorpi, diretti sia contro la pompa protonica  $H^+/K^+/ATPasi$  sia contro il fattore intrinseco, causando distruzione delle cellule parietali e blocco della funzione del FI (10).

La GAI deriva da una complessa interazione tra fattori legati all'ospite (susceptibilità genetica) e fattori ambientali (endogeni e esogeni) (7).

### **2.1 Età e sesso**

La sostanziale latenza tra l'insorgenza asintomatica della GAI e la comparsa dei sintomi (se presenti) potrebbe falsare l'impatto dell'invecchiamento come fattore di rischio. La prevalenza della GAI aumenta con l'età, così come la prevalenza della positività all'APCA. Inoltre, tra gli adulti, le donne sono più frequentemente colpite: diversi studi hanno confermato la predominanza della GAI nelle donne di diverse etnie.

### **2.2 Familiarità e fattori di rischio genetici**

La genetica rappresenta un aspetto di notevole importanza per questa malattia: gli studi hanno dimostrato un forte clustering familiare. Sebbene manchino ancora prove certe, una storia familiare di primo grado di GAI è stata riportata fino al 16.5% dei pazienti. Al contempo, sono stati individuati molteplici alplotipi HLA che parrebbero associati allo sviluppo della gastropatia autoimmune. Tra questi, come evidenziato dallo studio italiano di Lahner et al. del 2010 (11), vi sono HLA-DRB1\*03 e HLA-DRB1\*04. Uno studio finlandese ha evidenziato un terzo alplotipo associato alla GAI: HLA-DQB1\*03. In particolare esso si è dimostrato frequentemente legato a pazienti affetti dalla gastrite autoimmune HLA-DRB1\*04 positivi (12).



### **3. PRESENTAZIONE CLINICA**

Dal punto di vista clinico la GAI è una patologia tendenzialmente silente: può essere asintomatica o paucisintomatica, motivo per cui può rimanere a lungo misconosciuta. La sintomatologia associata compare, infatti, tardivamente ed è caratterizzata solitamente da sintomi gastrointestinali aspecifici. Con il progredire della malattia e lo sviluppo dell'atrofia della mucosa gastrica, si manifestano anche disturbi ematologici e neuropsichiatrici.

#### **3.1 Disturbi gastrointestinali**

Per quanto riguarda i sintomi gastrointestinali, essi sono presenti in > 50% dei pazienti, come osservato da un recente studio di Carabotti et al. (17). L'acloridria può infatti compromettere la motilità gastrica e favorire la crescita batterica nell'intestino tenue, mentre l'ipergastrinemia può a sua volta compromettere la contrattilità antrale.

La dispepsia è il sintomo maggiormente riscontrabile: è stato dimostrato che oltre il 55% dei pazienti con GAI ha manifestazioni concomitanti di dispepsia funzionale sotto forma di sindrome da distress postprandiale (17). Da notare che alcune evidenze indicano che la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo non dovrebbe escludere una diagnosi concomitante di GAI. Buona parte dei pazienti con GAI può presentare anche MRGE (6): tuttavia, i reflussi non acidi sono più comuni, pertanto l'uso di farmaci antisecretori, di norma, è ingiustificato e clinicamente inefficace (18). Sazietà precoce, nausea e perdita di peso sono altri sintomi comuni.

#### **3.2 Disturbi ematologici**

##### **3.2.1 Anemia da carenza di vitamina B12 (o anemia perniziosa)**

La vitamina B12 viene assorbita nelle porzioni distali del tenue dopo essersi legata al fattore intrinseco di Castle. La cobalamina forma depositi nel fegato, con riserve sufficienti per 4-5 anni, anche dopo la completa cessazione dell'assunzione. Pertanto, la lunga carenza di B12 può essere sufficientemente compensata senza alcuna manifestazione clinica. Il ruolo biologico della vitamina B12 è estremamente

vario. Agisce come cofattore in vari processi metabolici, tra cui la sintesi delle basi puriniche necessarie per la costruzione del DNA. Questo spiega l'effetto negativo della carenza di vitamina B12 sull'emopoiesi: il disturbo è caratterizzato dalla produzione di cellule del lignaggio eritroide nel midollo osseo o dalla loro distruzione prematura (eritropoiesi inefficace) e dallo sviluppo di anemia megaloblastica (MCV>90 fL) (18). Questo tipo di anemia, detta anche anemia perniciosa, è presente nel 54-62% dei casi di GAI (10). Essa può essere caratterizzata da macro-ovalociti, anisocitosi/schistocitosi - dovuta alla fragilità citoscheletrica - e neutrofili iper-segmentati; in alcuni casi, è possibile rilevare pancitopenia (6).

Le manifestazioni tipiche della sindrome anemica sono debolezza, affaticamento, vertigini, ipotensione e tachicardia compensatoria, mancanza di respiro durante o dopo uno sforzo. Il pallore nell'anemia da carenza di B12 è spesso associato a un colorito giallo limone dovuto all'emolisi intramidollare e, di conseguenza, a un aumento del livello di bilirubinemia (18).

Segno patognomico dell'anemia perniciosa è la glossite atrofica di Hunter (Figura 2), che rende la lingua liscia e secca, di colore rosso cremisi. I pazienti lamentano una sensazione di bruciore sulla punta e può essere visibile il segno della dentatura sulle superfici laterali della lingua (13, 18).



**Figura 3:** Glossite di Hunter

### 3.2.1 Anemia sideropenica

L'anemia sideropenica viene rilevata nel 52% dei pazienti con GAI. Nel 35-58% dei casi precede l'insorgenza dell'anemia da carenza di B12, soprattutto nelle giovani donne in cui le mestruazioni e la gravidanza mettono a dura prova le esigenze nutrizionali, ed è attualmente considerata la manifestazione ematologica più frequente della malattia (19,20).

La fisiopatologia della carenza di ferro può essere apparentemente ricondotta a diverse cause, come la presenza di un danno erosivo alla membrana mucosa e la possibile perdita di sangue latente, la concomitante infezione da HP e la competizione batterica per il ferro alimentare, l'ipocloridria (causa della mancata conversione del ferro ferrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) in ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), forma assorbibile) e l'aumento della sintesi di epcidina determinata dal processo infiammatorio (5, 18).

### **3.3 Disordini neuropatici**

Infine, per quanto riguarda le manifestazioni neuropsichiatriche, queste possono precedere la comparsa delle manifestazioni ematologiche. Anche queste sono una conseguenza della carenza di cobalamina, in quanto necessaria per la sintesi delle guaine mieliniche delle terminazioni nervose. Sia il sistema nervoso centrale che quello periferico possono essere colpiti.

La carenza di B12 può causare neuropatia periferica (25% dei casi) o degenerazione subacuta delle colonne posteriori e laterali dei segmenti spinali cervicale e toracico (mielosi funicolare), con conseguente alterazione della propriocezione, della sensibilità vibratoria e parestesia distale (intorpidimento delle mani e dei piedi freddi, sensazione di gonfiore o di compressione dall'esterno, detta "sindrome del guanto e della calza"). La neuropatia del nervo ottico è meno frequente e porta alla cecità bilaterale progressiva. Meno spesso (1-2%) si osservano paraparesi spastiche, atassia sensoriale, disturbi uditivi, andatura instabile, disturbi urinari e alterazioni dei riflessi tendinei ed extrapiramidali (10, 18).

Oltre alle manifestazioni neurologiche, vengono segnalati possibili disturbi psichiatrici, come mania, depressione, disturbo ossessivo-compulsivo, psicosi e deterioramento cognitivo (18).

### **3.4 Altre manifestazioni**

La carenza di vitamina B12, anche nelle fasi iniziali, a volte prima dello sviluppo delle manifestazioni cliniche, porta a un aumento della concentrazione di omocisteina nel sangue, proporzionale alla gravità della carenza stessa (21). L'omocisteina, aminoacido sintetizzato dalla metionina nel ciclo di rimetilazione, richiede anche la presenza di vitamina B12 e acido folico come cofattori. Elevate

concentrazioni di omocisteina nel plasma sono riconosciute come fattori di rischio indipendenti per le malattie cardiovascolari e sembrano avere un ruolo importante anche nello sviluppo di demenza, diabete mellito e insufficienza renale. In una piccola parte di pazienti, la malattia cardiovascolare ischemica è stata segnalata come il principale sintomo di GAI. Il significato clinico dell'iperomocisteinemia e la frequenza della sua associazione con la patologia del sistema cardiovascolare nei pazienti con GAI devono ancora essere valutati.

La carenza di vitamina B12 è anche un fattore di rischio consolidato per l'infertilità, l'aborto spontaneo ricorrente molto precoce (cioè prima dell'osservazione del sacco gestazionale all'ecografia), le complicazioni della gravidanza (come il parto pretermine o l'aborto spontaneo). Gli esiti della gravidanza nelle donne con GAI sono scarsamente documentati, sebbene stiano emergendo dati su questo argomento.



## **4. COMORBIDITÀ**

### **4.1 Altre carenze nutrizionali**

L'acloridria/ipocloridria può portare anche a carenze di altri micronutrienti. Uno studio monocentrico condotto su 122 pazienti con GAI alla biopsia endoscopica ha rilevato che 76 avevano almeno una carenza nutrizionale, come la vitamina B12, il ferro, ma anche la vitamina D e l'acido folico e 52 ne avevano più di una (22). La progressione delle carenze vitaminiche avviene in un lungo periodo di tempo a causa delle riserve naturali dell'organismo e può presentarsi con sintomi vaghi e non localizzabili.

### **4.2 Altre patologie autoimmuni**

Come si è detto, non di rado la GAI coesiste con altre patologie autoimmuni. Vi è infatti un rischio 3-5 volte maggiore di sviluppare altre patologie autoimmuni rispetto alla popolazione generale.

La malattia tiroidea concomitante è la più comune (si parla di "autoimmunità tireogastrica"), con due recenti studi su pazienti con GAI che hanno mostrato che il 36-44% di questi pazienti presentava una tiroidite autoimmune (tiroidite di Hashimoto) (23, 24). I meccanismi patogenetici responsabili della relazione clinica tra tiroidite autoimmune e GAI restano da chiarire. Il diabete mellito di tipo 1 (DM1) è il secondo disturbo autoimmunitario più frequente (5-10% con GAI, 2-4% con anemia perniciosa, PA) (25). Analogamente, uno studio su altre malattie autoimmuni correlate ha evidenziato la malattia di Addison e altre come la vitiligine, l'orticaria cronica spontanea, la miastenia grave e le condizioni autoimmuni cutanee periorali (26).

### **4.3 Neoplasie**

Infine, va sottolineato ancora una volta che l'atrofia della mucosa gastrica, come risultato dell'infiammazione cronica, rientra tra i cambiamenti precancerosi e aumenta il rischio di sviluppo di carcinoma (adenocarcinoma gastrico, AG). Inoltre, l'ipo- e l'acloridria prolungate sono associate a un aumento del livello di gastrina

nel sangue, un ormone che stimola la proliferazione e l'iperplasia delle cellule ECL, che può alla lunga sfociare nello sviluppo di NET gastrici (g-NEN) (18).

In linea con questi dati, uno studio asiatico ha riportato un'incidenza di neoplasia gastrica nei pazienti GAI tra l'1% e il 3% per l'AG e tra l'1% e il 7% per la gNEN di tipo 1 (27). Inoltre, i pazienti con PA sembrano essere a maggior rischio per altre neoplasie, in particolare per il cancro a cellule squamose dell'esofago, mentre hanno un rischio ridotto per il cancro del retto (28).

## 5. DIAGNOSI

A fronte della difficoltà diagnostica già descritta per la GAI, dovuta principalmente alla sua aspecifica presentazione clinica, negli ultimi due decenni sono aumentati i livelli di consapevolezza e di attenzione sulla sua patogenesi e diagnosi. Questa può essere impegnativa e di solito richiede la combinazione di dati clinici, sierologici e istopatologici.

### 5.1 Sierologia

Alcuni esami di laboratorio sono utili per porre il sospetto di GAI e determinare quali pazienti necessitano di endoscopia gastrointestinale superiore con biopsia gastrica per la conferma.

#### 5.1.1 Anticorpi anti-cellule parietali (PCA) e anticorpi anti-fattore intrinseco (IFA)

I marcatori sierologici autoimmuni, ossia gli APCA e gli AFI, sono rilevanti per la diagnosi di GAI, anche se non sono né necessari né sufficienti, date le caratteristiche imperfette dei test utilizzati. La rilevazione degli APCA ha un'elevata sensibilità ed è generalmente presente nell'85-90% dei pazienti con GAI, ma non è specifica, perché si possono riscontrare in altre condizioni, tra cui l'infezione da *H. pylori* e altre malattie autoimmuni (29). L'identificazione degli APCA può essere effettuata mediante immunofluorescenza o ELISA, quest'ultima più sensibile del 30%. È interessante notare che gli APCA possono aumentare, raggiungere picchi e diminuire nel tempo: la progressiva distruzione della mucosa gastrica e quindi la perdita dell'auto-antigene bersaglio, può causare la loro diminuzione e poi scomparsa (30).

In caso di ulteriori dubbi, si può ricorrere alla rilevazione di anticorpi anti-IF, identificati mediante ELISA. Gli AFI, al contrario, hanno una bassa sensibilità, ma possono aumentare l'accuratezza diagnostica degli APCA grazie alla loro elevata specificità (98.6%) (31). Inoltre, Antico e colleghi hanno dimostrato come gli AFI compaiano spesso più tardi nel corso della GAI, quando l'atrofia è progredita, e la loro positività abbia una buona correlazione con quest'ultima (32).

### 5.1.2 PgI/PgII e Gastrina-17

Pepsinogeno I (PgI), Pepsinogeno II (PgII) e Gastrina-17 vengono dosati mediante il Gastropanel, anche detto "biopsia sierologica", esame del sangue che offre chiare informazioni sullo stato della mucosa gastrica, combinando i risultati di quattro parametri di funzionalità gastrica: pepsinogeno I, pepsinogeno II, gastrina, anticorpi anti *Helicobacter Pylori*. Questo esame pone una base significativa per l'ipotesi diagnostica di GAI, prima di ricorrere ad esami endoscopici e istologici (32). I pepsinogeni (PG, forme inattive dell'enzima pepsina prodotte dalle cellule gastriche principali) sono utili nella diagnosi di atrofia del corpo. Il PG I è prodotto solo nel corpo, mentre il PG II può essere prodotto anche nell'antro. Pertanto, nella GAI, con la progressione dell'atrofia del corpo diminuiscono sia i livelli di PG-I che di PG-II. Tuttavia, poiché c'è un risparmio antrale, il declino della PG-II è inferiore a quello della PG I; di conseguenza, il rapporto PG I:II è utile nella diagnosi di atrofia del corpo. I cutoff di PG I inferiore a 70 µg/l e PG I:II inferiore o uguale a 3 sono i più utilizzati, con una buona discriminazione dell'atrofia corpo-fundica moderata-grave (4). La concordanza di questi biomarcatori sierici con l'atrofia gastrica su campione istologico è risultata eccellente (33).

Per quanto concerne la gastrina-17, prodotta dalle cellule G dell'antro, la sua funzione è quella di stimolare le cellule parietali a produrre e secernere acido cloridrico. Con una diminuzione della produzione di acido, sullo sfondo dell'atrofia delle ghiandole ossintiche, i livelli di gastrina aumentano grazie al meccanismo di feedback negativo.

### 5.1.3 Cromogranina A

La misurazione dei livelli di cromogranina A (glicoproteina acida facente parte di una famiglia di peptidi (CgA, B, C) prodotti dalle cellule neuroendocrine) è stata suggerita per la diagnosi di GAI, in quanto sembrano correlare con il grado di iperplasia ECL e possono essere considerati marker ausiliari per stabilire il rischio di insorgenza di tumori neuroendocrini (34). Tuttavia, i livelli di CgA possono essere influenzati da altre diverse condizioni neoplastiche e non, come malattie infiammatorie croniche, malattie infiammatorie intestinali, carcinomi epatocellulari, malattia del fegato grasso non alcolica, insufficienza renale, uso cronico di inibitori della pompa protonica (35). Per questo motivo, affinché un loro

aumento abbia significato clinico, deve essere integrato agli altri valori di laboratorio, al contesto clinico ed a quello istopatologico.

Indice di laboratorio	Andamento
Anticorpi contro le cellule parietali	↑
Anticorpi contro il fattore intrinseco	↑
Pepsinogeno I	↓
Pepsinogeno II	Invariato
Pepsinogeno I/Pepsinogeno II	↓
Gastrina-17	↑
Cromogranina A	↑
Vitamina B12	↓

**Tabella I:** Indici di laboratorio dosabili nella GAI

Tuttavia, l'analisi istopatologica è ancora necessaria per confermare la diagnosi di GAI.

## 5.2 Endoscopia

L'esame endoscopico svolge un ruolo importante nella diagnosi di GAI, poiché la qualità della valutazione morfologica del danno alla mucosa gastrica dipende dall'adeguatezza delle azioni dell'endoscopista durante la raccolta dei campioni gastrobiptici.

Nelle fasi iniziali della GAI, il quadro endoscopico può non essere modificato o corrispondere a minime alterazioni infiammatorie, più pronunciate nel corpo dello stomaco. Macroscopicamente, la mucosa è di solito più sottile del normale, si appiattisce a causa della progressiva perdita del pattern ripiegato delle pliche gastriche e può apparire pallida con vasi sanguigni (Figura 3) della sottomucosa ben visibili e prominenti (7). Lo sviluppo di una franca atrofia altera notevolmente l'aspetto della mucosa: la distribuzione disomogenea dei focolai atrofici nel corpo/fondo conferisce alla superficie un carattere pseudopolipiforme dovuto alla presenza di aree intatte (7). Inoltre, possono essere presenti polipi iperplastici o adenomatosi (Figura 4) (36).



**Figura 3:** Visione endoscopica di vasi sottomucosi nel fondo gastrico di una GAI, Massironi et al., *Science direct*, 2019



**Figura 4:** Visione endoscopica di polipi nel fondo gastrico di una GAI, Massironi et al., *Science direct*, 2019

Il valore diagnostico dei segni endoscopici di GAI dipende dal metodo di ricerca utilizzato. I recenti progressi endoscopici (imaging a banda stretta, endoscopia con ingrandimento, imaging ad autofluorescenza e microscopia confocale) consentono di sospettare la GAI in base all'aspetto endoscopico della mucosa (36). Tuttavia, sensibilità e specificità rimangono basse e i risultati non sono sufficienti per la diagnosi.

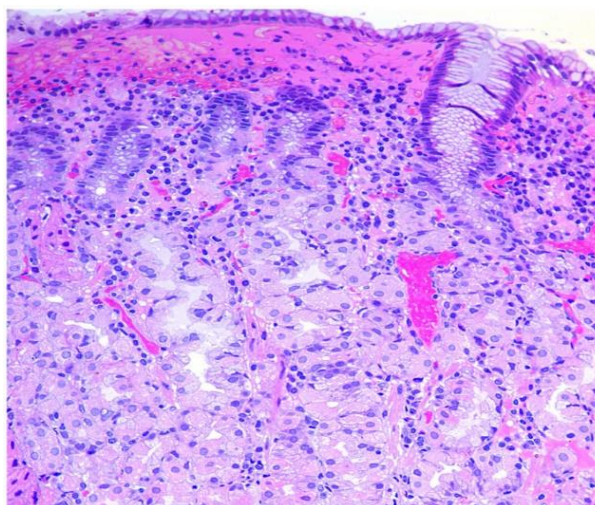
### **5.3 Istologia**

L'esame istologico dei campioni gastrobiopsici è il gold standard per la diagnosi di gastrite cronica, GAI compresa, nonché per valutare la presenza e la gravità delle alterazioni infiammatorie o atrofiche.

Il protocollo biptico suggerito dal sistema aggiornato di Sydney raccomanda due campioni di biopsia dall'antro, un campione dall'incisura angolare e due campioni ottenuti cranialmente al bordo pilorico ossintico: ciò consente di confrontare le caratteristiche istologiche tra i vari compartimenti e fornisce una standardizzazione per i referti delle biopsie gastriche (37).

Lo spettro istopatologico dei cambiamenti della gastrite atrofica autoimmune comprende diversi tratti caratteristici e gradi e può essere suddiviso in tre fasi evolutive (18):

- Le prime alterazioni istologiche comprendono la distruzione a chiazze delle ghiandole ossintiche e l'infiltrazione della lamina propria da parte di plasmacellule e linfociti, con coinvolgimento dell'intero spessore della mucosa, spesso con commistione di eosinofili e mastociti (Figura 5). Può essere presente anche una pseudo-ipertrofia delle cellule parietali non intaccate (38).

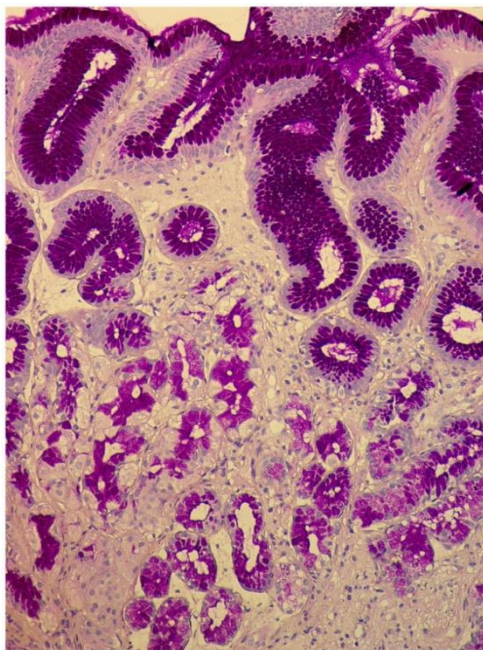


**Figura 5:** Infiltrato infiammatorio linfoplasmatico della lamina propria del fondo gastrico, Livzan et al., *Diagnostics*, 2021

- In una fase successiva (florida), è presente un denso infiltrato di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, che causa una diminuzione dell'altezza delle ghiandole e un aumento dello spessore della componente foveolare. Inoltre, diventano chiaramente visibili le alterazioni atrofiche ghiandolari: l'atrofia della mucosa gastrica può presentarsi come sostituzione delle unità ghiandolari con un'espansione fibrotica della lamina propria o con ghiandole metaplastiche. In questo stadio subentrano i cambiamenti

metaplastici, con la sostituzione della popolazione nativa di cellule parietali con cellule muco-secerenti ("antralizzazione ossintica" - metaplasia pseudo-pilorica, Figura 6) (10). Negli ultimi anni è emerso come questo tipo di metaplasia, con la formazione di ghiandole simili alle ghiandole antrali, sia associato a un fenomeno distinto: una linea cellulare con l'espressione del polipeptide spasmolitico (SPEM-spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia). La comparsa di questo riarrangiamento cellulare è associata a un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma gastrico di tipo intestinale (39,40). Un altro tipo di metaplasia che può esser riscontrata in questa condizione è quella intestinale (IM), caratterizzata dalla sostituzione dell'epitelio foveolare e/o ghiandolare con epitelio intestinale (10).

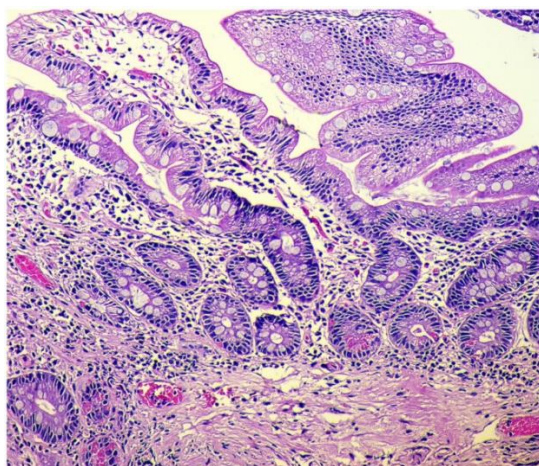
Queste caratteristiche sono sufficientemente distintive per fare diagnosi di gastrite atrofica autoimmune, soprattutto se l'antro non è infiammato o atrofico.



**Figura 6:** Biopsia del corpo gastrico con severa metaplasia pseudopilorica, Livzan et al., *Diagnostics*, 2021

- Infine, la GAI avanzata è caratterizzata da "desertificazione della mucosa ossintica" (sostituzione delle unità ghiandolari ossintiche con la fibrosi della lamina propria, come già detto), iperplasia foveolare e formazione di polipi iperplastici e infiammatori. La metaplasia pseudo-pilorica e intestinale (Figura 7) diventano diffuse, l'infiammazione è generalmente minima (10).





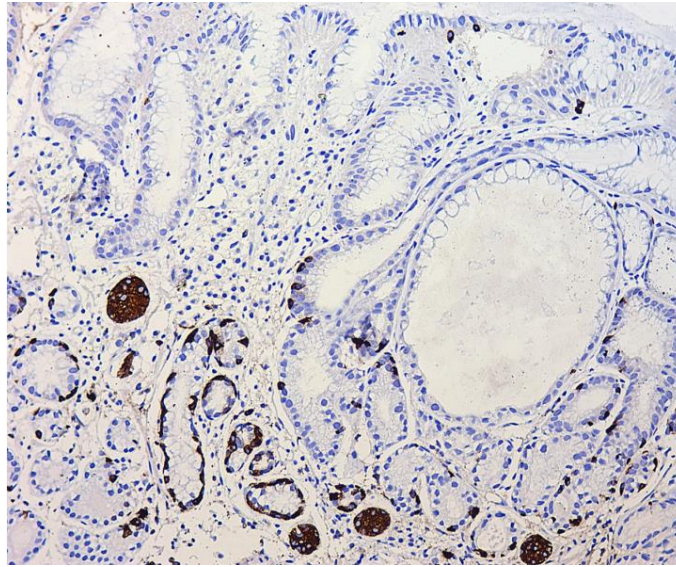
**Figura 7:** Severa metaplasia intestinale con intestinalizzazione della mucosa gastrica del corpo, Livzan et al., *Diagnostics*, 2021

Altre caratteristiche comuni sono l'iperplasia della muscularis mucosae, lo pseudopolipo ossintico e l'iperplasia delle cellule ECL. Durante la fase estesa e finale della malattia, a causa dell'ipergastrinemia, viene stimolata la proliferazione delle cellule ECL del corpo gastrico. Secondo la classificazione di Solcia, si distinguono le seguenti forme di iperplasia delle cellule neuroendocrine della mucosa gastrica (41,42):

1. Iperplasia diffusa semplice. È caratterizzata da un aumento di oltre due volte della popolazione di cellule ECL.
2. Iperplasia lineare. Presenza in un campo visivo di almeno due gruppi di cellule neuroendocrine a localizzazione lineare, composti da cinque o più cellule (Figura 4).
3. Iperplasia micronodulare (Figura 8). La presenza di un gruppo di cellule a contatto con la membrana basale, ma che non supera il diametro della ghiandola, fino a 150  $\mu\text{m}$  di diametro, o un gruppo simile situato liberamente nella lamina propria della membrana mucosa.
4. Iperplasia adenomatosa (adenomatoide). La presenza di un aggregato di cinque o più ammassi (Figura 5).
5. Displasia delle cellule neuroendocrine. Aggregazione di cluster con diametro superiore a 150  $\mu\text{m}$  ma inferiore a 500  $\mu\text{m}$ .

Da tali displasie possono derivare microtumori endocrini (microcarcinoidi). Questi sono noduli di cellule ECL (di diametro compreso tra 0,5 e 5 mm) che sfuggono all'endoscopia. Quando il diametro di queste proliferazioni neuroendocrine supera

i 5 mm, diventano rilevabili endoscopicamente e sono istologicamente classificati come NET (7).



**Figura 8:** Segni di iperplasia lineare e micronodulare delle ECL, Livzan et al.,  
*Diagnostics*, 2021

In caso di concomitante infezione da *H. pylori*, la mucosa antrale può presentare il classico spettro di lesioni correlate al batterio, cosicché la GAI possa essere diagnosticata solo grazie al suo specifico profilo sierologico (autoanticorpi anti-cellulari e anti-fattore intrinseco).

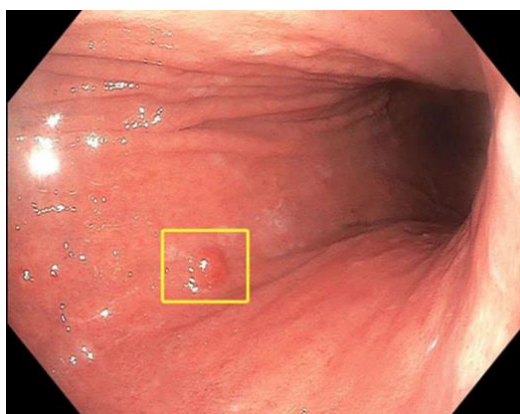
## 6. STORIA NATURALE ED EVOLUZIONE DELLA GAI

Come accennato, la GAI è considerata una condizione preneoplastica. Infatti, come conseguenza dell'infiammazione cronica, i pazienti sono legati a un aumentato rischio di alterazioni neoplastiche. La malattia più avanzata, definita in base all'estensione delle alterazioni atrofiche/metaplastiche, è associata a un rischio di neoplasia gastrica fino a 7 volte superiore rispetto alla malattia meno avanzata (43). Diversi studi monocentrici suggeriscono un rischio elevato di adenocarcinoma gastrico e di NET di tipo 1, con un'incidenza di circa l'1,4 per 100 persone-anno nei pazienti arruolati nella sorveglianza (44, 45).

Le lesioni gastriche possono essere rappresentate da neoplasie neuroendocrine, polipi iperplastici o adenocarcinomi gastrici.

### 6.1 Tumori neuroendocrini gastrici di tipo 1 (g-NEN di tipo 1)

Si è già visto come l'ipocloridria gastrica presente nei pazienti con GAI in fase avanzata favorisca lo sviluppo di NET. Questo nei pazienti con GAI rappresenta circa il 10% di tutti i carcinoidi e circa l'1% delle neoplasie gastriche (46,47). Esistono tre tipi di carcinoide gastrico caratterizzati da diversi livelli di gastrina: il tipo I associato a una gastrinemia molto elevata, derivante dalla GAI e con atrofia predominante del corpo; il tipo II, presente in pazienti con gastrinoma o neoplasia endocrina multipla (MEN), mostra livelli elevati di gastrina; il tipo III, sporadico, che si presenta come sindrome di Zollinger-Ellison, è la variante più aggressiva e che mostra un livello normale di gastrina.



**Figura 9:** Visione endoscopica di gNEN tipo 1 su background di GAI, Lenti et al., *Autoimmune gastritis*, 2020

I tumori neuroendocrini più frequenti nei pazienti con GAI sono quelli di tipo 1 (Figura 8).

Queste neoplasie sono ben differenziate, con un basso indice proliferativo e un comportamento generalmente benigno (48) - sopravvivenza stimata a 5 anni del 95% ed a 10 anni del 74%. I pazienti sono solitamente asintomatici, anche se possono essere presenti sintomi dispeptici; la prevalenza di metastasi linfonodali regionali è inferiore al 5%.

I g-NEN di tipo 1 insorgono con un'incidenza che varia dallo 0.4% al 7% (11) e sono spesso piccoli (<1cm di diametro) e multipli; endoscopicamente si presentano come polipi sessili. La diagnosi viene solitamente effettuata durante l'esame endoscopico (37), affiancato alla rilevazione di consistente espressione di marcatori neuroendocrini (cromogranina, sinaptofisina e CD56).

## **6.2 Lesioni poliposiche**

I polipi iperplastici sono proliferazioni meta-infiammatorie delle cellule foveolari gastriche, caratterizzate da foveole iperplastiche allungate e dilatate in uno stroma edematoso, ipervascolare e infiammatorio. Sebbene i polipi iperplastici che insorgono nei pazienti con GAI siano morfologicamente simili a quelli riscontrati in altri tipi di gastrite, in questi pazienti sono più numerosi (49), più spesso localizzati prossimalmente e possono presentare erosioni superficiali.

In un contesto di GAI atrofica, le porzioni di mucosa ossintica non colpita possono presentare le caratteristiche endoscopiche di lesioni pseudopolipoidi (7). Istologicamente, consistono in resti di mucosa ossintica conservata che sporgono nel lume gastrico, ma spesso mostrano moderata infiammazione cronica. Le erosioni superficiali sono comuni e possono provocare perdite ematiche croniche.

## **6.3 Adenocarcinoma gastrico**

L'adenocarcinoma gastrico è una delle complicanze neoplastiche del paziente affetto da GAI. Il rischio di sviluppare un adenocarcinoma gastrico è riportato per i pazienti affetti da GAI con un'incidenza compresa tra lo 0% e l'1.8% all'anno (50).

In una coorte svedese di 4.000 pazienti con anemia perniziosa, un follow-up di 20 anni ha documentato un rischio tre volte maggiore di cancro gastrico (51). I fattori di rischio più importanti includono l'evidenza clinica dell'anemia perniziosa, la gravità e l'estensione dell'atrofia, la presenza di metaplasia intestinale, la durata della malattia e l'età superiore ai 50 anni (47).

Un altro fattore di rischio è la concomitante infezione da *H. pylori*, causa più comune di metaplasia intestinale della mucosa gastrica. Inoltre, un'alterata secrezione acida potrebbe compromettere la composizione del microbiota gastrico, sebbene il suo ruolo nella carcinogenesi gastrica sia ancora dibattuto. L'*H. pylori* dovrebbe essere eradicato ogni volta che viene individuato, poiché la sua eradicazione potrebbe ridurre il rischio di adenocarcinoma.

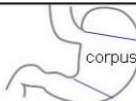
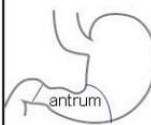
Pertanto, l'uso adeguato di test diagnostici, soprattutto nei gruppi "a rischio" in relazione alla GAI (persone di sesso femminile con sindrome anemica e/o in pazienti affetti da altre malattie autoimmuni) è necessario per l'individuazione tempestiva di questa categoria di pazienti per il successivo follow-up e l'attuazione di misure per la prevenzione di carcinoma e NET (18).

#### **6.4 Classificazione OLGA**

Per stratificare il rischio di sviluppo del cancro allo stomaco nei pazienti con gastrite cronica, nel 2005 lo studio di Rugge et al. ha proposto un sistema di valutazione morfologica per individuare le alterazioni della mucosa gastrica: l'Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA). Gli indicatori integrali del grado e dello stadio della gastrite cronica sono determinati secondo questo sistema, dove il grado è inteso come la gravità dell'infiltrazione della lamina propria della mucosa da parte di cellule infiammatorie (linfociti, plasmacellule e leucociti neutrofili), mentre lo stadio è inteso come presenza di alterazioni atrofiche, compresa la metaplasia intestinale (43). Va sottolineato che, con l'aumento dello stadio della gastrite cronica, aumenta la probabilità di sviluppare adenocarcinoma. Ad esempio, nei pazienti con stadio III-IV, il rischio aumenta da cinque a sei volte. Inoltre, si osserva un aumento del rischio di cancro gastrico tra i soggetti con metaplasia intestinale incompleta e/o diffusa della mucosa (53). Un recente lavoro

di Rugge et al. ha osservato una tendenza alla progressione dello stadio OLGA nel 22% dei casi (43).

Il punteggio OLGA, come evidenziato dalla Figura 9, prende in considerazione l'atrofia sia del corpo che dell'antro, attribuendo un punteggio che varia da 0 a 3, calcolato sulla base della percentuale di tessuto atrofico rilevato all'esame istologico (6).

Atrophy score		Corpus 			
		No atrophy Score 0	Mild atrophy Score 1	Moderate atrophy Score 2	Severe atrophy Score 3
Antrum 	No atrophy Score 0	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild atrophy Score 1	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate atrophy Score 2	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe atrophy Score 3	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

**Figura 10:** OLGA Staging System for gastritis adattato da Rugge M. et al., *OLGA staging for gastritis: A tutorial*, 2008

### 6.5 Operative Link on Gastritis Intestinal Metaplasia (OLGIM)

È stato proposto un sistema di stadiazione alternativo (OLGIM): l'OLGIM considera solo l'IM (metaplasia intestinale) per la stadiazione dell'atrofia gastrica, ma può sottostimare il grading dell'atrofia, poiché esclude dal punteggio dell'atrofia sia l'atrofia non metaplastica sia la metaplasia pseudo-pilorica, pur risultando più riproducibile (10).

### 6.6 Gestione delle condizioni precancerose e delle lesioni nello stomaco (MAPS II)

Prima del 2019 non esistevano raccomandazioni formali per la sorveglianza endoscopica dei pazienti con GAI. Nel 2019, le linee guida Management of

epithelial Precancerous conditions and lesions in the Stomach (MAPS II) sono state riviste e aggiornate al fine di valutare e gestire il rischio neoplastico anche nei pazienti con GAI (54).

Da queste emerge che la frequenza raccomandata per gli esami endoscopici nei pazienti con gastrite autoimmune è di una volta ogni 3-5 anni (16). La ricorrenza del follow-up nei pazienti GAI, comunque, dipende dalla stratificazione di questi nella stadiazione OLGA: infatti, negli score OLGA III e IV la sorveglianza endoscopica risulta essere ogni 2-3 anni (54). Non ci sono invece evidenze a conferma della necessità di una sorveglianza dell'atrofia da lieve a moderata limitata all'antro.

Da notare che le linee guida del 2019 indicano come necessaria anche la terapia di eradicazione dell'*H. pylori* in tutti i pazienti con gastrite cronica non atrofica e con GAI.

### **6.7 Trattamento delle lesioni gastriche**

Per il trattamento dei carcinoidi gastrici di tipo 1, data la benignità e la prognosi eccellente, sono state proposte diverse soluzioni, tra cui la mera sorveglianza, la polipectomia e l'antrectomia (rimozione della parte dello stomaco che produce la gastrina) (37, 51).

Più di recente è stato introdotto un nuovo tipo di farmaco: il Netazepide, antagonista del recettore della gastrina, il cui utilizzo, secondo uno studio condotto da Boyce et al., ha portato ad un calo dei livelli di Cromogranina A nel sangue e ad una riduzione di numero e grandezza dei carcinoidi gastrici (56).

Un'altra opzione da considerare è l'impiego degli analoghi della somatostatina (i.e. octreotide e lanreotide): la somatostatina ed i suoi analoghi, oltre a provvedere al controllo dei sintomi caratteristici di questo gruppo di tumori, consentono di raggiungere il controllo della proliferazione cellulare (57).

Una nuova ed emergente forma di trattamento dei NET consiste nella radioterapia recettoriale (PRRT), sebbene non si abbia ancora avuto riscontro prospettico in studi che coinvolgano pazienti affetti da gastrite autoimmune (37, 58).

Per quanto riguarda invece la gestione dei pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico, a fronte della valutazione multidisciplinare costituita da gastroenterologi, oncologi e chirurghi generali, il trattamento si basa sulla resezione chirurgica, a volte in combinazione con la chemioterapia, la radioterapia o entrambe (59).



## 7. TERAPIA

Pur essendo una malattia con eziologia autoimmune, non è attualmente disponibile un trattamento mirato per la GAI. A fronte di alcuni studi condotti, non è ancora stato individuato un farmaco diretto verso la componente autoimmune della patologia.

Si è osservato che il trattamento con corticosteroidi (prednisolone) orali per almeno 2 mesi non è in grado di indurre un miglioramento delle lesioni gastriche. Tuttavia, uno studio condotto da Jorge et al. ha riscontrato un modesto effetto sul recupero della mucosa con l'azatioprina in pazienti con diversi tipi di gastrite (60). Mancano studi o studi clinici randomizzati sull'uso di anticorpi monoclonali diretti contro le citochine pro-infiammatorie nella GAI.

### 7.1 Gestione dei sintomi gastrointestinali

La gestione dei sintomi gastrointestinali è impegnativa a causa della mancanza di opzioni terapeutiche specifiche. Mentre il quadro dispeptico può trarre beneficio dalla somministrazione di procinetici come metoclopramide e domperidone, l'uso degli inibitori della pompa protonica dovrebbe essere sconsigliato, poiché mancano prove della loro efficacia nella GAI e possono teoricamente peggiorare l'iperplasia delle cellule ECL - *un'ulteriore riduzione della produzione di acido provocherebbe infatti un ulteriore aumento della secrezione di gastrina* (18). L'infezione da *H. pylori* gioca un ruolo importante nella patogenesi della GAI, per cui è fondamentale indagare sulla sua presenza ed eventualmente procedere all'eradicazione. Il trattamento dell'infezione può ridurre i livelli di anticorpi presenti e si è dimostrato efficace come terapia nelle fasi iniziali (61), sebbene sia difficile ottenere una cura completa della malattia con la sola eradicazione del batterio.

### 7.2 Supplementazione micronutrienti

L'integrazione con micronutrienti rimane il pilastro della terapia per questi pazienti, in particolare Vitamina B12 e ferro.

### 7.2.1 Vitamina B12

La supplementazione della B12 permette la parziale regressione delle manifestazioni cliniche legate al suo deficit. Il miglioramento della sintomatologia neurologica dipende da severità e durata dei sintomi stessi (13), sebbene questa spesso tenda a permanere nonostante la normalizzazione dei livelli della vitamina. I disturbi ematologici, invece, tendono più facilmente a regredire. In particolare, l'omocisteina rientra nei livelli normali in 5 giorni-2 settimane, la cobalamina si normalizza dopo 2 settimane e la macrocitosi scompare durante il primo mese di terapia. L'emoglobina, invece, impiega un po' più di tempo a stabilizzarsi (13).

Il trattamento del deficit di cobalamina nei pazienti con GAI dura per tutta la vita: nei pazienti con carenza di vitamina B12 diagnosticata di recente, si raccomanda l'integrazione parenterale per ottenere una correzione rapida e ottimale, particolarmente importante quando sono presenti sintomi neurologici. La vitamina B12 per via parenterale può essere somministrata come idrossicobalamina, cianocobalamina o metilcobalamina (6).

Il dosaggio è inizialmente è di 3 volte a settimana per 2 settimane, per permettere un rapido riequilibrio dei valori alterati, per passare poi ad una somministrazione settimanale per 1-2 mesi e infine mensile (62,63). Per il mantenimento, l'integrazione orale può teoricamente essere tanto efficace quanto quella parenterale, perché l'assorbimento orale della vitamina B12 avviene per semplice diffusione attraverso la parete intestinale, ma solo quando vengono somministrate dosi elevate di vitamina (6). Tuttavia, l'integrazione orale, sebbene meglio tollerata dal paziente, richiede una più rigorosa osservanza del trattamento rispetto alla terapia iniettiva.

La terza via di somministrazione è quella sublinguale. Nonostante gli studi a riguardo siano limitati, questo tipo di trattamento presenta diversi vantaggi, tra cui una buona sicurezza, una corretta aderenza del paziente e un costo ridotto. Infatti, la tecnica sublinguale permette ai pazienti con difficoltà di deglutizione o con problemi di malassorbimento intestinale di assorbire la vitamina B12 a livello dei capillari situati proprio nella zona sublinguale (64).

### 7.2.2 Ferro

L'anemia da carenza di ferro e il suo trattamento sono stati oggetto di numerose revisioni negli ultimi 10 anni. Il ferro per via orale è paragonabile in efficacia al ferro per via endovenosa nel trattamento di tale anemia (65,66). Una varietà di efficaci composti del ferro per via orale come solfato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso sono disponibili per il trattamento. Il ferro per via orale è meglio assorbito se assunto a stomaco vuoto, ma questo può aumentare gli effetti collaterali gastrointestinali, come sintomi dispeptici, dolore addominale, costipazione e diarrea. L'integrazione di ferro migliora anche la qualità della vita.

I pazienti che non rispondono alla supplementazione orale richiedono terapia parenterale. Attualmente non sono disponibili prove cliniche a sostegno dell'uso della terapia orale prima della terapia endovenosa e mancano informazioni su quando passare da una via all'altra. Nei pazienti con GAI, la trasfusione di sangue potrebbe essere richiesta solo in situazioni eccezionali, poiché l'anemia grave in questi pazienti è rara (6).

### 7.2.3 Altri micronutrienti

Infine, poiché altre carenze di micronutrienti come folato o 25-OH vitamina D sono state segnalate in pazienti GAI, questi micronutrienti devono essere regolarmente controllati e la loro integrazione specifica è indicata in caso di carenza (20).

## RAZIONALE DELLO STUDIO

Il presente lavoro costituisce uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico svoltosi presso la U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

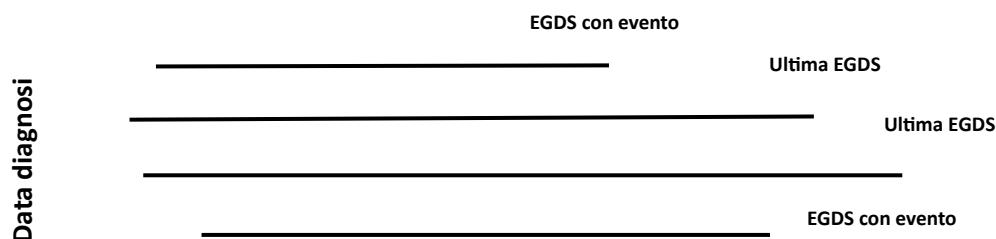
In particolare, lo studio si pone i seguenti obiettivi:

- Analizzare la storia naturale ed evolutiva della malattia nei pazienti affetti da GAI. Nello specifico, per i pazienti in studio sono state analizzate le caratteristiche demografiche, gli aspetti anamnestici e clinici, il profilo biumorale (emocromo, ferritina, vitamina B12, APCA, IFA, PGI, PGII, gastrina totale e gastrina-17, IgG anti-HP, cromogranina A, APCA e AFI), le caratteristiche endoscopiche e istologiche, l'eventuale associazione con altre patologie autoimmuni;
- Valutare la progressione dell'infiammazione e dell'atrofia gastrica, sfruttando sistemi di grading e staging (OLGA Staging System), ed evidenziare l'insorgenza di condizioni preneoplastiche (displasia delle cellule ECL e epiteliale) e neoplastiche (gNEN di tipo 1 e adenocarcinoma);
- Differenziare l'avanzamento della malattia e la comparsa di suddette complicanze, ponendo a confronto diversi sottogruppi, i.e. pazienti con differenti caratteristiche demografiche, pazienti affetti GAI HP-relata/secondaria (diagnosi istologica di GAI e pregressa storia di HP/atrofia antrale) e pazienti con GAI primaria (diagnosi istologica di GAI senza storia di HP/atrofia antrale), pazienti distinti in base al tempo di follow-up.

## MATERIALI E METODI

Per questo studio sono stati reclutati pazienti diagnosticati con GAI presso il nostro ambulatorio, e presenti nel nostro database, di cui era disponibile un'ultima valutazione endoscopica eseguita tra novembre 2000 e giugno 2023 presso il Servizio di Endoscopia Digestiva dell'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Il disegno di studio prevede l'ingresso e l'uscita dallo studio in diversi tempi. È stata considerata come data di inizio osservazione la data della diagnosi, mentre come data di uscita l'ultima EGDS disponibile nel database o quella alla quale era stata riscontrata una tra le seguenti complicanze (evento): displasia epiteliale, displasia delle cellule ECL, adenocarcinoma o NET. Per coloro di cui disponevamo solo dell'endoscopia alla diagnosi, il tempo di osservazione è stato limitato ad una giornata.



**Figura 11:** Disegno dello studio longitudinale

I pazienti reclutati sono stati suddivisi in:

- GAI primarie, ovvero pazienti con diagnosi di GAI che non presentavano storia di infezione da HP attuale o pregressa e che non presentavano atrofia dell'antro alla valutazione istologica.
- GAI HP-related/con atrofia antrale, ovvero pazienti che presentavano anamnesi positiva per infezione da HP pregressa o attiva ed avvenuta eradicazione.

Inoltre la popolazione in studio è stata suddivisa in base al tempo trascorso in follow-up, dal momento della diagnosi all'ultimo controllo eseguito:

- Pazienti alla diagnosi;
- Pazienti con follow-up  $\geq 1$  aa e  $< 3$  aa;

- Pazienti con follow-up  $\geq 3$  aa e  $< 5$  aa;
- Pazienti con follow-up  $\geq 5$  aa e  $< 10$  aa;
- Pazienti con follow-up  $\geq 10$  aa;

Criteri di esclusione dallo studio sono stati la presenza di un quadro di GAI “potenziale”, ovvero pazienti con positività ad APCA e/o IFA ed infiltrato linfoplasmocitario corpo-predominante che non presentassero atrofia conclamata del corpo (Corpo 0) e/o uno stadio OLGA 0 alla valutazione istologica, e l’indisponibilità di almeno una valutazione endoscopica.

Per ciascun paziente si è quindi proceduto a reperire dati anagrafici e anamnestici dalle cartelle cliniche presenti nel database informatico E-health, in parte integrate con informazioni ottenute dalla compilazione di questionari specifici.

Dal medesimo database sono stati raccolti i dati bioumorali di interesse (APCA, AFI, Pgl, PglI, PglII, gastrina totale e gastrina-17, cromogranina A, emoglobina, MCV, ferritina, cobalamina) eseguiti in prossimità della EGDS inserita nello studio.

Il mappaggio bioptico eseguito nel corso dell’esame endoscopico è stato eseguito secondo i criteri illustrati dall’Updated Sydney System. Sono state quindi eseguite almeno due biopsie del fondo dello stomaco, due dell’antro, una dell’angulus ed eventuali ulteriori biopsie sulle lesioni riscontrate (69). I campioni prelevati da antro e angulus sono stati raccolti in un unico contenitore separati quindi dal corpo gastrico. I campioni bioptici sono stati poi inviati al servizio di Anatomia Patologica dell’Azienda Ospedaliera di Padova e analizzati da un anatomopatologo esperto nella determinazione dello stadio OLGA. In linea con quanto indicato dall’OLGA Staging System, ad antro e corpo è stato associato uno score in base al grado di atrofia: grado 0 (atrofia 0%), grado 1 (atrofia 1-30%), grado 2 (atrofia 31-60%), grado 3 (atrofia  $>60\%$ ). È stata valutata inoltre la presenza di metaplasia intestinale e pseudopilorica con un punteggio calcolato in base alla severità: 0 se assente (0%), 1 se lieve (1-30%), 2 se moderata (31-60%), 3 se severa ( $>60\%$ ). È stata anche studiata, mediante immunistochemica per cromogranina, la presenza di iperplasia delle cellule ECL. Quest’ultima è stata dunque stratificata come lineare, micronodulare, nodulare, adenomatoide e carcinoidale (NET) con attribuzione di uno score progressivo da 0 a 5.

Per ogni paziente è stata poi indagata la presenza di batteri con morfologia compatibile con HP mediante colorazione di Giemsa modificata.

Infine, è stata ricercata l'eventuale positività per alterazioni displastiche (displasia delle cellule ECL, displasia epiteliale di basso o alto grado o indefinita) o neoplastiche (NET gastrico, adenocarcinoma gastrico) nelle ulteriori lesioni riscontrate all'EGDS, definendone le caratteristiche e la localizzazione.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software STATA 11. Il numero e il tipo di evento avverso sono stati espressi come frequenza e percentuale per ogni gruppo di studio (GAI primaria e GAI HP/atrofia/antrale e per i diversi periodi di osservazione). È stato calcolato il tasso di incidenza di tutti gli eventi espresso in 1000 persone-anno (PYs) e poi singolarmente per ogni singolo evento. È stato utilizzato il modello di Cox per stimare l'hazard ratio (HR), ossia il rischio di avere una complicanza neoplastica sia nei pazienti con GAI primaria e GAI HP/atrofia antrale sia in base a sesso ed età.

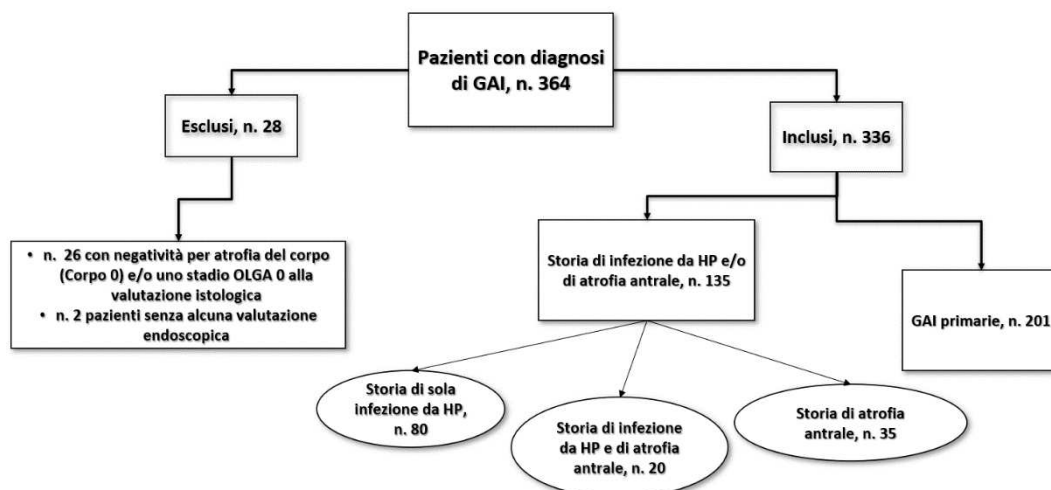
I risultati sono stati considerati statisticamente significativi con  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

Per questo studio sono stati valutati **364** pazienti con diagnosi istologica di GAI, seguiti presso il nostro ambulatorio, e sottoposti all'esecuzione di EEC e EGDS nel periodo in esame (ottobre 2000 - giugno 2023).

Di questi, **28** sono stati esclusi per mancanza dei criteri di inclusione (26 pazienti con negatività per atrofia del corpo (Corpo 0) e/o uno stadio OLGA 0 alla valutazione istologica, 2 pazienti persi al follow-up endoscopico).

Nell'analisi finale sono stati quindi arruolati **336** pazienti affetti da GAI, a loro volta suddivisi in due gruppi: **201** (59%) appartenenti al gruppo GAI primarie e **135** (41%) appartenenti al gruppo GAI HP/atrofia antrale. Di quest'ultimo gruppo, **80** avevano avuto una storia pregressa di HP, **35** presentavano atrofia antrale e **20** una storia pregressa di HP associata ad atrofia antrale.



**Figura 12:** Flowchart del disegno dello studio

Considerando il tempo di osservazione nello studio, i pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi: 53 (16%) pazienti sono stati inclusi immediatamente dopo la diagnosi e presentano dunque un FU minore di un giorno. I restanti sono stati invece seguiti per, rispettivamente, più di 1 anno e meno di 3 (59, 17.5%), più di 3 anni e meno di 5 (44, 13%), più di 5 anni e meno di 10 (86, 25.5%), più di 10 anni (94, 28%).

Dalla diagnosi alla data di esecuzione dell'ultima valutazione endoscopica, la media di anni trascorsi in follow-up è stata di 7 (media a.a. SD:  $7 \pm 6$ , per un minimo di 1 giorno e un massimo di 23 anni).

Si sottolinea inoltre come i dati biumorali ed istologici sui cui lo studio si è incentrato corrispondano a quelli dell'ultimo controllo eseguito dal paziente, i più recenti a disposizione.



	GAI (n 336)
DIA, n (%)	53 (16%)
1 aa ≤ FU < 3 aa, n (%)	59 (17.5%)
3 aa ≤ FU < 5 aa, n (%)	44 (13%)
5 aa ≤ FU < 10 aa, n (%)	86 (25.5%)
FU ≥ 10 aa, n (%)	94 (28%)
Follow-up dalla diagnosi (media a.a. ± SD)	7 ± 6

Tabella II: Tempo di osservazione nello studio della popolazione inclusa

### 1. Caratteristiche demografiche della popolazione in esame

Le caratteristiche demografiche dei pazienti inseriti nello studio sono evidenziate nella Tabella III.

Dei 336 pazienti, più di due terzi (258, 77%) erano individui di sesso femminile, contro i soli 78 (23%) di sesso maschile (F:M ratio 2-3:1).

L'età media rilevata nella popolazione è stata di 55 aa ± 14. Considerando poi per

	GAI (n 336)	GAI primaria (n 201)	HP/atrofia antrale (n 135)	<i>p value</i>
Maschi, n (%)	78 (23%)	47 (23%)	31 (23%)	<i>p=0.92</i>
Femmine, n (%)	258 (77%)	154 (77%)	104 (77%)	
Età (media ± SD)	55 ± 14	53.5 ± 14.5	56.5 ± 13.5	<i>p=0.10</i>

Tabella III: Caratteristiche demografiche dei pazienti GAI (gastrite atrofica autoimmune) totali, GAI primaria, GAI HP (*Helicobacter pylori*)/atrofia antrale alla diagnosi

la totalità della popolazione un cut-off di anni 55, è stato riscontrato come 167 (49.7%) soggetti presentino un'età minore a questo e i restanti 169 (50.3%) un'età maggiore.

Dal punto di vista demografico, né per il genere né per la distribuzione in base all'età sono emerse differenze statisticamente significative tra i pazienti.

## 2. Parametri biumorali

I parametri biumorali rilevati agli esami ematochimici nei pazienti GAI sono mostrati nella tabella seguente (Tabella 4). È stata inoltre effettuata la ricerca sierologica della positività agli autoanticorpi (APCA e AFI).

Anche in questo caso sono stati messi a confronto i dati dei pazienti con GAI primaria con quelli dei pazienti affetti da GAI HP-relata/atrofia antrale.

	GAI totali (n 336)	GAI primaria (n 201)	GAI HP /atrofia antrale (n 135)	<i>p value</i>
<b>Emoglobina</b> (v.n. 12,3 - 17,5 mg/dl)	13.4 (12.7-14.3)	13.2 (9.9-15.8)	13.6 (10.7-16.4)	<i>p=0.02</i>
<b>MCV</b> (v.n. 80-96 fL)	89.2 (86.2-93)	89.3 (69-100)	89 (77.7-100)	<i>p=0.8</i>
<b>Ferritina</b> (v.n. 14-233 ug/L)	37 (17.3-62)	3.5 (16-59)	41.5 (19-67)	<i>p=0.37</i>
<b>Vit. B12</b> (v.n. 180-900 ng/L)	300 (245 - 491)	300 (231-468)	326 (251-516)	<i>p=0.15</i>
<b>PG I</b> (v.n. 20-110 ug/L)	8.2 (4.7 - 15.8)	8.1 (4.3-13.7)	8.2 (4.7-19.5)	<i>p=0.38</i>
<b>PG II</b> (v.n. 4-20 ug/L)	8.7 (5.9-12.1)	9.2 (5.8-12.2)	8.4 (5.9-12)	<i>p=0.76</i>
<b>PGI/PGII</b>	0.87 (0.54-1.46)	0.85 (0.54-1.4)	0.85 (0.5-1.6)	<i>p=0.66</i>
<b>Gastrina</b> (v.n. 11-54 pmol/L)	553 (248-980)	552 (243-933)	554 (252-1070)	<i>p=0.54</i>
<b>Cromogranina A</b> (v.n. 0-98 ug/L)	147.5 (102.5-229)	140.7 (101-224.5)	163.5 (105-238)	<i>p=0.28</i>
<b>APCA, n (%)</b>	258 (77%)	155 (77%)	103 (76%)	<i>p=0.93</i>
<b>AFI, n (%)</b>	136 (46%)	86 (50%)	50 (42%)	<i>p=0.36</i>

**Tabella IV:** Parametri biumorali di GAI totali, GAI primaria, GAI HP/atrofia antrale

All'analisi dei risultati si è potuto evidenziare come le mediane dei valori di emoglobina, MCV, ferritina fossero compresi nei limiti di norma nei due sottogruppi in esame, senza differenze significative, fatta eccezione per l'emoglobina, che risulta essere statisticamente inferiore nei pazienti appartenenti

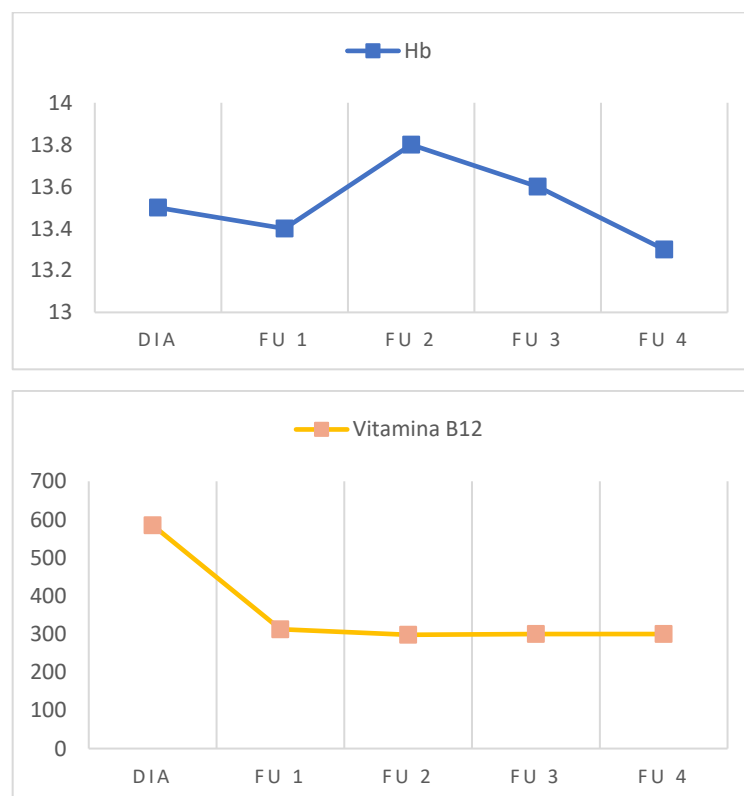
al gruppo GAI primarie ( $p=0.02$ ) rispetto a quelli appartenenti al gruppo GAI HP/atrofia antrale.

Concentrandosi sui valori del Gastropanel, non sono emerse marcate differenze tra le due sottopopolazioni in studio, così come per i livelli di Cromogranina A.

Allo stesso modo, per quanto riguarda la positività agli APCA e agli AFI, i dati estrapolati da i due gruppi sono risultati sovrapponibili.

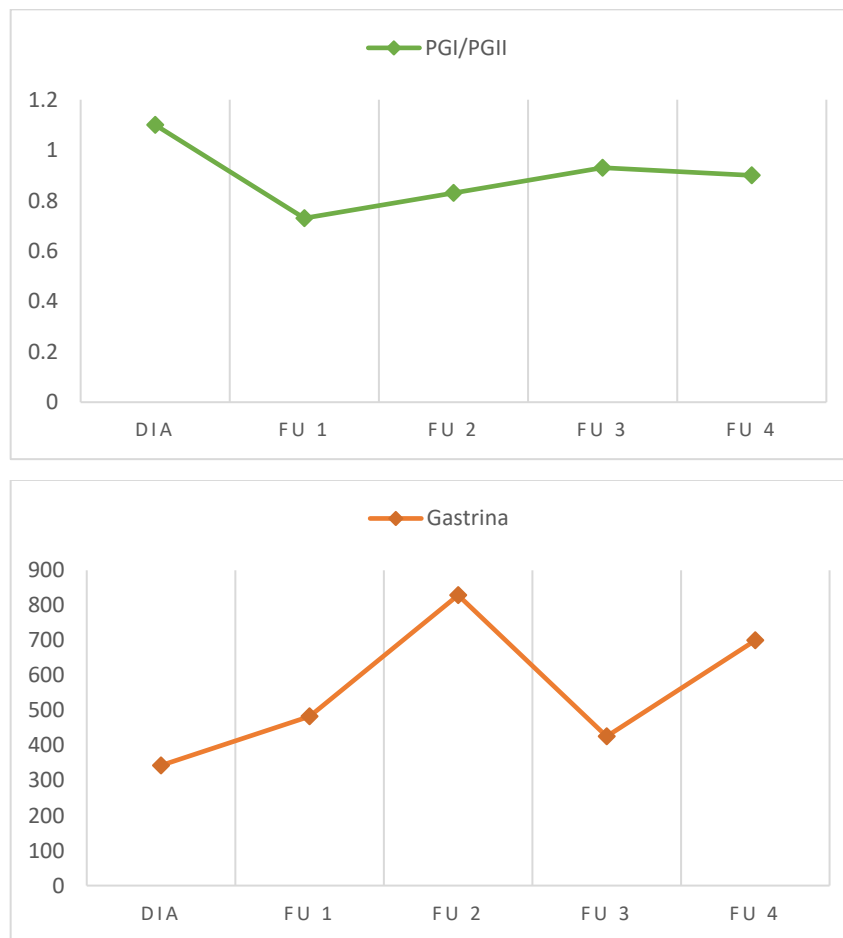
Sono stati inoltre posti a confronto i risultati degli esami ematochimici nei cinque diversi gruppi di follow-up, al fine di valutare eventuali modifiche dei parametri bioumorali all'aumentare del tempo di permanenza nello studio.

Le mediane dei valori emoglobinici (grafico 1) sono risultate stabili e sempre mantenutesi nei range di normalità ( $p=0.32$ ). Per converso, è stato evidenziato come i valori di vitamina B12 (grafico 2) siano ridotti nei gruppi di follow-up rispetto al gruppo alla diagnosi ( $p=0.03$ ).



**Grafici 1 e 2:** Andamento dei parametri bioumorali nei diversi gruppi di follow-up

Analizzando invece i valori del Gastropanel, mentre per il rapporto tra pepsinogeno I e II (grafico 3) non sono state riscontrate variazioni rappresentative, per i livelli di gastrina (grafico 4) è stata registrata una tendenza all'aumento rispetto alla diagnosi, che raggiunge un valore significativo ai tempi di follow-up 3 e 5 ( $p=0.04$ ).



Grafici 3 e 4: Andamento dei parametri bioumorali nei diversi gruppi di follow-up.

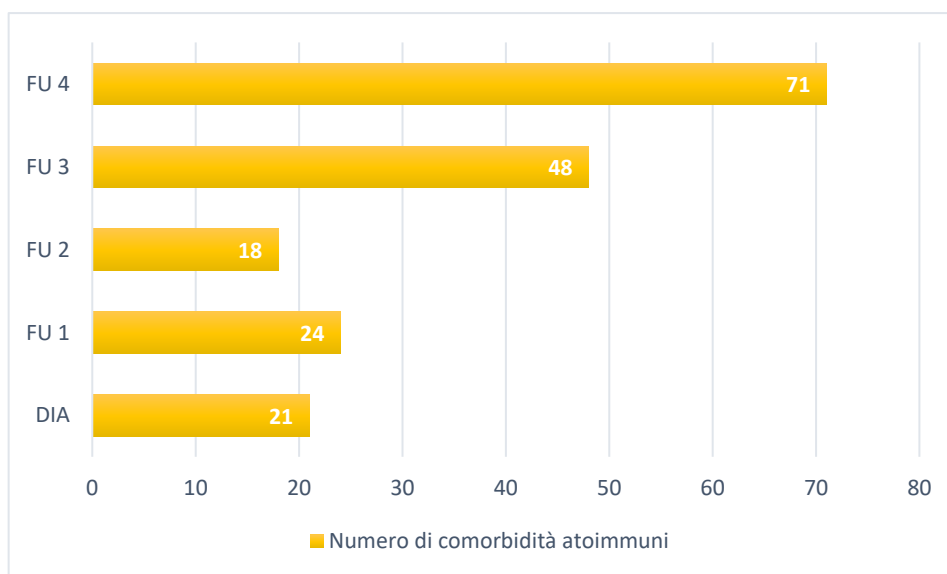
### 3. Comorbidità autoimmuni e immunomediate

Comorbidità autoimmuni no=0, sì=1	GAI totali (n 336)	Maschi (n 78)	Femmine (n 258)	<i>p value</i>	Età < 55 aa (n 169)	Età > 55 aa (n 167)	<i>p value</i>
0	154 (46%)	47 (60%)	107 (40%)	<i>p=0.004</i>	66 (39%)	88 (53%)	<i>p=0.01</i>
1	182 (54%)	31 (40%)	151 (60%)		103 (61%)	79 (47%)	

Tabella V: Panoramica sulle comorbidità autoimmuni nella popolazione in studio

Passando all'analisi delle comorbidità, si è notato come, a fronte di una distribuzione equivalente tra pazienti con e pazienti senza comorbidità (182, 46% e 154, 46%), differenze marcate sono state riscontrate ponendo a confronto le sottopopolazioni.

In primo luogo è stato evidenziato come le pazienti di sesso femminile presentassero più frequentemente comorbidità di carattere autoimmune rispetto alla controparte maschile ( $p=0.004$ ). Si è inoltre visto come la sottopopolazione con età inferiore ad anni 55 fosse maggiormente affetta da altre patologie autoimmuni, oltre a GAI, rispetto ai pazienti più anziani ( $p=0.01$ ).



**Grafico 5:** Numero di comorbidità autoimmuni nei diversi gruppi di follow-up

Spostando l'attenzione all'ulteriore suddivisione operata nella nostra popolazione e concentrandosi sui sottogruppi di follow-up, è stato constatato un incremento del numero delle comorbidità succitate al prolungarsi del tempo di osservazione: queste ultime erano infatti significativamente più rappresentate nel gruppo di follow-up 4 rispetto ai precedenti (DIA e FU 1) ( $p=0.0001$ ).

Passando all'analisi delle singole patologie più frequentemente associate a GAI, i risultati dello studio hanno mostrato una chiara prevalenza di malattie tiroidee (tiroidite di Hashimoto nel 40% dei casi e morbo di Basedow nel 7%), subito seguite da diabete mellito di tipo 1 (5%) e celiachia (3%).

Riguardo le comorbidità immunomediate invece, sono state riscontrate principalmente IBDs e patologie colestatiche croniche, quali CBP e CSP, ma comunque in numeri esigui (Tabella 6).

Tuttavia per nessuna di queste singole patologie sono state riscontrate differenze statisticamente significative al confronto tra i due gruppi di pazienti (GAI pure e HP/atrofia antrale).

Presenza di comorbidità autoimmuni, n (%)	GAI totali (n 336)	GAI primaria (n 201)	GAI HP /atrofia antrale (n 135)
<b>Tiroidite di Hashimoto</b>	133 (40%)	72 (36%)	61 (45%)
<b>Morbo di Basedow</b>	24 (7%)	14 (7%)	10 (7.5%)
<b>Diabete Mellito Tipo 1</b>	16 (5%)	9 (4.5%)	7 (5%)
<b>Celiachia</b>	10 (3%)	7 (3.5%)	3 (2%)
<b>Vitiligine</b>	9 (3%)	16 (8%)	14 (10%)
<b>Morbo di Addison</b>	7 (2%)	4 (2%)	3 (2%)
<b>Sindrome di Sjögren</b>	6 (2%)	4 (2%)	2 (1.5%)
<b>Psoriasi</b>	6 (2%)	3 (1.5%)	3 (2%)
<b>Lichen Ruber Planus</b>	3 (1%)	3 (1.5%)	3 (2%)
<b>AIH</b>	2 (0.6%)	2 (1%)	2 (1.5%)
<b>Morbo di Crohn</b>	5 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.5%)
<b>CBP</b>	2 (0.6%)	2 (1%)	0 (0%)
<b>CSP</b>	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0%)
<b>RCU</b>	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

**Tabella VI:** Comorbidità autoimmuni e immunomediate in GAI totali, GAI primaria, GAI HP/atrofia

#### 4. Caratteristiche istologiche

Per quanto concerne l'analisi delle caratteristiche istologiche più frequentemente riscontrabili nei pazienti con diagnosi di GAI, è stato effettuato una valutazione

della popolazione in toto e un confronto tra pazienti con GAI primaria e quelli con GAI HP/atrofia antrale.

		GAI totali (n 336)	GAI primaria (n 201)	GAI HP/atrofia antrale (n 135)	<i>p value</i>
Stadio OLGA	I	32 (9.5%)	24 (12%)	8 (6%)	<b><i>p=0.0001</i></b>
	II	248 (74%)	159 (79%)	89 (66%)	
	III	47 (14%)	18 (9%)	29 (21.5%)	
	IV	9 (2.5%)	0 (0%)	9 (6.5%)	
Istologia HP+		5 (1.5%)	0 (0%)	5 (3.5%)	/

**Tabella VII:** Caratteristiche istologiche nei pazienti con GAI e confronto tra GAI primarie e GAI HP/atrofia antrale

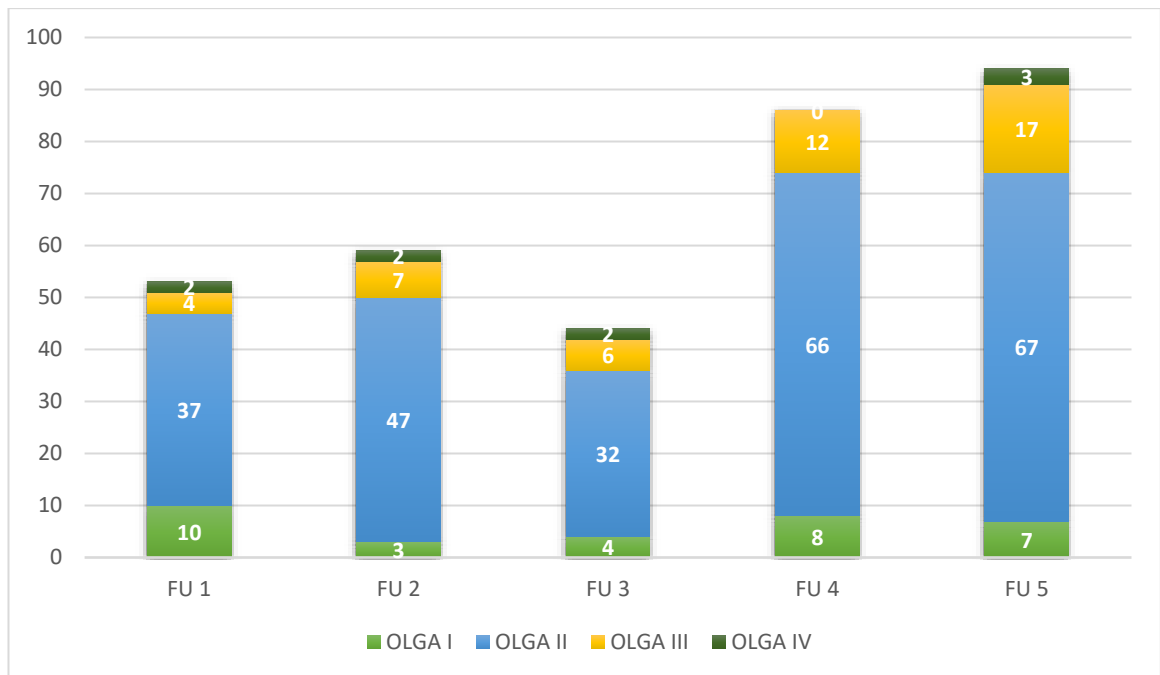
Prendendo in considerazione la stadiazione OLGA, emerge come lo stadio OLGA II sia stato individuato nella maggior parte dei casi (74%); lo stadio OLGA IV è stato invece riscontrato in una netta minoranza dei pazienti GAI.

Analizzando i due gruppi, si è potuto constatare che gli stadi più avanzati, vale a dire il III e il IV, fossero decisamente più presenti nella popolazione GAI HP/atrofia antrale (***p=0.0001***).

Contestualmente, si sottolinea come la ricerca di batteri con morfologia compatibile con HP all'istologia abbia dato esito positivo in 5 casi (1.5%), ognuno dei quali rientrava nel sottogruppo dei pazienti GAI HP/atrofia antrale.

In aggiunta, al fine di valutare la progressione della patologia in esame, lo stadio OLGA è stato oggetto di analisi anche tra i gruppi di follow-up (grafico 6).

Tuttavia, allo studio non sono emerse discrepanze nella distribuzione del suddetto; unici elementi degni di nota, seppur privi di valore significativo statistico ( $p=0.34$ ), è stato la più cospicua presenza di pazienti allo stadio I (19%) nel primo gruppo di osservazione (DIA) e la prevalenza dello stadio OLGA II in tutti i periodi di osservazione.



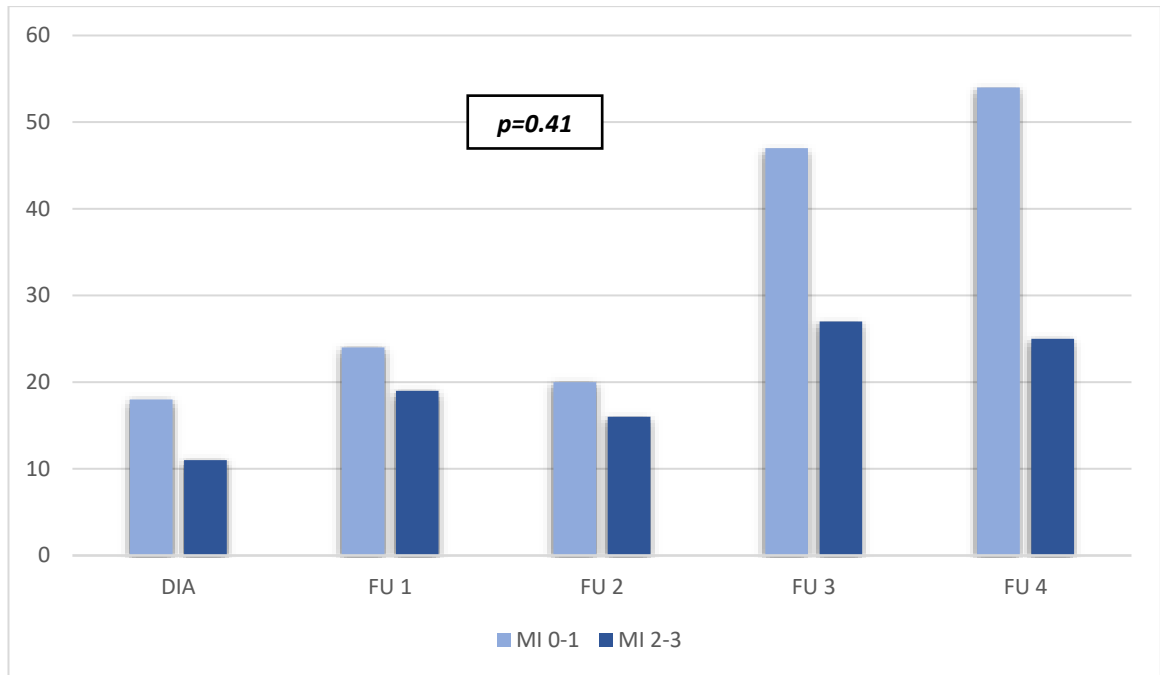
**Grafico 6:** Distribuzione dello stadio OLGA nei vari gruppi di follow-up

Si è poi indagata la presenza di metaplasia intestinale e pseudopilorica nella popolazione in studio, nonostante l'impossibilità di reperire tali dati istologici per alcuni pazienti (missing values n 75 per MI e n 68 per MPPIL).

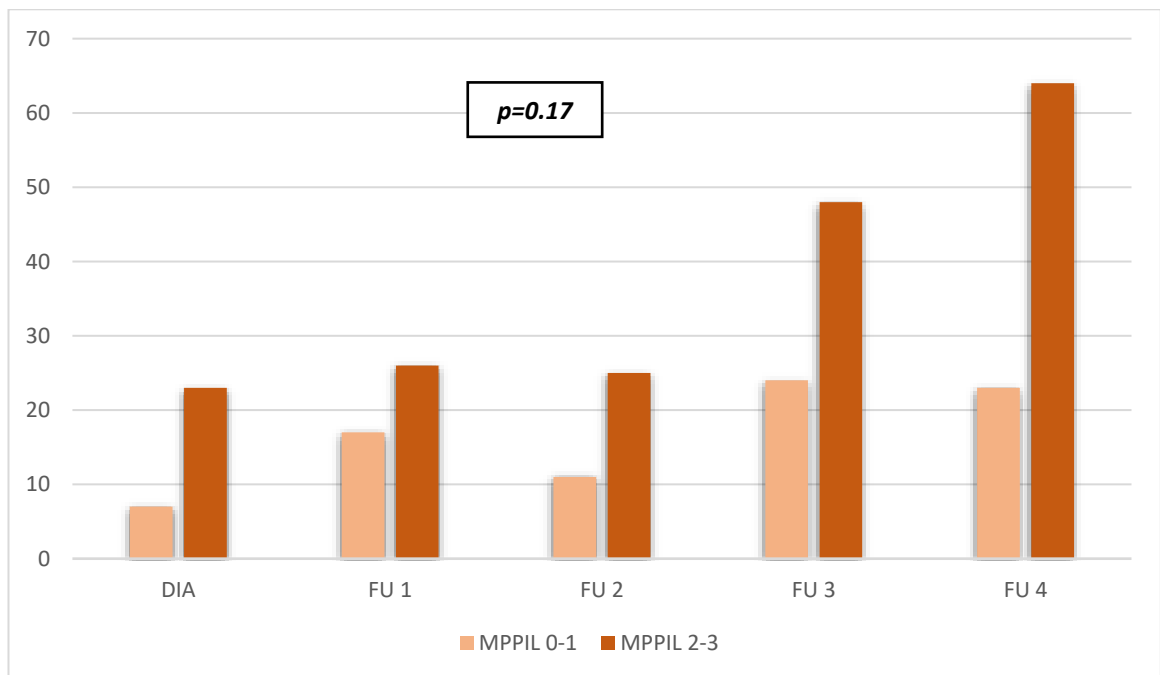
La metaplasia intestinale è stata maggiormente rilevata a gradi 0-1 (163, 62.5%) rispetto ai più avanzati 2-3 (98, 37.5%). L'opposto è stato invece riscontrato per la metaplasia pseudopilorica: la maggior parte dei pazienti presentava un grado avanzato 2-3 (186, 69.4%).

Traslando poi l'analisi ai sottogruppi di osservazione (DIA, FU 1, 2, 3, 4), non sono emerse differenze significative: la distribuzione dei diversi gradi di metaplasia, intestinale e pseudopilorica, si è mantenuta equa in tutte le sottopopolazioni sopra citate (grafici 7 e 8).





**Grafico 7:** Evoluzione della metaplasia intestinale nei differenti gruppi di follow-up in analisi



**Grafico 8:** Evoluzione della metaplasia pseudopilorica nei differenti gruppi di follow-up in analisi

## 5. Complicanze preneoplastiche e neoplastiche

Prendendo in considerazione le complicanze potenzialmente correlata alla GAI, all'osservazione della popolazione in esame è stata documentata la presenza di lesioni preneoplastiche e neoplastiche, sia neuroendocrine sia epiteliali.

Considerando l'intera popolazione oggetto di osservazione, sono stati individuati 40 soggetti (12%) che, nel periodo di follow-up analizzato, hanno sviluppato un evento neoplastico.

	GAI totali (n 336)	GAI primaria (n 201)	GAI HP/atrofia antrale (n 135)	<i>p value</i>
NET	26 (7.5%)	16 (8%)	10 (7.5%)	<i>p=0.95</i>
Displasia ECL	5 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.5%)	<i>p=0.96</i>
AG	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	<i>p=1</i>
LGD/HGD o indefinito	8 (2%)	3 (1.5%)	4 (3%)	<i>p=0.39</i>

**Tabella VIII:** Complicanze neoplastiche in GAI primaria, GAI HP/atrofia antrale NET, tumore neuroendocrino; ECL, displasia cellule ECL; AG, adenocarcinoma gastrico; HGD, displasia di alto grado; LGD, displasia di basso grado; indefinito per displasia

Tra queste, maggioritarie erano le lesioni neuroendocrine, di cui 5 casi di displasia delle cellule ECL e 26 di carcinoide gastrico (7.5%).

Più rare le lesioni epiteliali, displasia epiteliale e adenocarcinoma, riscontrate in soli 8 e 2 pazienti, rispettivamente.

Dei tumori neuroendocrini riscontrati, solamente una paziente, di anni 68, ha sviluppato NET di tipo G2, localizzato nel corpo gastrico; questo è stato individuato a 7 anni dalla diagnosi, insorto in un quadro di gastrite atrofica corpo-fundica (antro 0, corpo 3, stadio OLGA III) in una paziente con storia pregressa di infezione da HP. La restante parte dei carcinoidi individuati risultava invece di tipo G1 e sempre a localizzazione corpo-fundica.

Dei due casi di carcinoma gastrico riscontrati tra i 336 pazienti GAI, il primo è rappresentato da un uomo di 78 anni con diagnosi di adenocarcinoma di tipo intestinale dell'antro ben differenziato (G1, pT1a, N0) in un quadro di pangastrite atrofica (antro grado 1, corpo grado 3, stadio OLGA III). La diagnosi di adenocarcinoma è avvenuta a quattro anni dalla diagnosi di GAI. Il paziente al momento della diagnosi presentava storia di pregressa infezione da *H. pylori*

(eradicato 5 anni prima) e presentava già atrofia antrale (antro 1, corpo 2, stadio OLGA II). Il secondo, è rappresentato invece da una donna di anni 68 con diagnosi di adenocarcinoma di tipo a cellule poco coese in un quadro di severa atrofia corpo-fundica (antro grado 0, corpo grado 3, stadio OLGA II), complicato da carcinosi peritoneale miliariforme. Il riscontro è avvenuto a distanza di 14 anni dalla diagnosi di GAI. A differenza del precedente caso però, questa paziente rientrava nel sottogruppo di pazienti GAI primaria, senza quindi storia di infezione pregressa da *H. pylori*.

Dallo studio emerge però come per nessuna delle lesioni individuate al confronto tra i gruppi di pazienti GAI primaria e HP/atrofia antrale vi siano differenze statisticamente significative (Tabella 8).

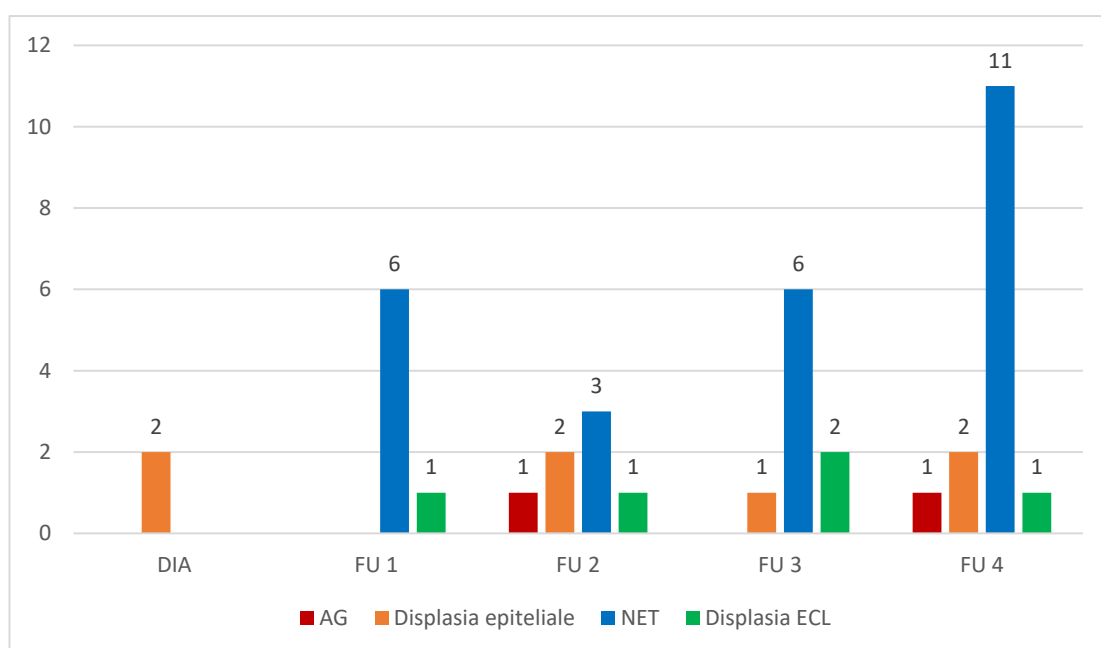
Si è poi proceduto ad analizzare il tasso di incidenza per 1000 anni-persona e l'hazard ratio per gli eventi presi in considerazione e nella popolazione d'interesse e nei sottogruppi, al fine di segnalare differenze rilevanti.

Evento	Numerosità	Rate (per 1000)	Intervallo di confidenza (C. I.)	Hazard Ratio (HR)
GAI totali (n 336)	40	18.06	13.2 - 24.6	/
Maschi (n 78)	8	16.04	8.02 - 32.09	1.19 (0.5 - 2.6)
Femmine (n 258)	32	18.65	13.19 - 26.38	
Età < 55 aa (n 169)	20	14.7	9.48 - 22.79	1.65 (0.86 - 3.14)
Età > 55 aa (n 167)	20	24.42	15.11 - 36.3	
GAI primaria (n 201)	24	182.29	122.18 - 271.96	1.03 (0.54 - 1.95)
HP/atrofia antrale (n 135)	16	178.35	109.26 - 291.11	
Comorbidità no (n 152)	13	18.15	10.54 - 31.27	0.97 (0.48 - 1.93)
Comorbidità sì (n 182)	27	18.02	12.36 - 26.28	

**Tabella IX:** Caratterizzazione della numerosità, dell'incidenza e del Hazard Ratio con distinzione per sottogruppo analizzato

Nella popolazione GAI totale il tasso di incidenza è risultato di 18.06 per 1000 anni-persona, ad indicare il rischio individuale di incorrere in una delle complicanze analizzate.

La probabilità di incorrere nell'evento durante il periodo di osservazione risultava sovrapponibile tra maschi e femmine, tra soggetti con GAI primaria e soggetti con GAI HP/atrofia antrale, tra soggetti con e senza comorbidità e in soggetti con meno e più di 55 anni.



**Grafico 9:** Distribuzione dei vari eventi nei diversi gruppi di follow-up

Valutando invece come i differenti tipi di evento già citati si distribuissero nei diversi gruppi di follow-up, si è potuto notare come la maggior parte di questi, in particolare NET G1, si sia concentrata nel gruppo FU 4, quello comprendente i pazienti con più lunga storia di malattia.

Per ultimo, è stato nuovamente considerato il tasso di incidenza nella popolazione GAI totali, ma distinguendo il tipo di evento.

Evento	Numerosità	Rate (per 1000)	Intervallo di confidenza (C. I.)
AG	2	0.86	0.21 – 3.45
Displasia epiteliale	7	3.05	1.45 – 6.4
NET	26	11.60	7.9 – 17.04
Displasia ECL	5	2.15	0.89 - 5.18

**Tabella X:** Caratterizzazione della numerosità e dell'incidenza con distinzione per tipo di evento

Rilevante il tasso di incidenza per NET di 11.60 per 1000 persone-anno, il maggiore tra quelli considerati, contrapposto a quello per adenocarcinoma gastrico (0.86 per 1000 persone-anno). Il rischio di displasia delle cellule ECL eepiteliali è risultato essere 2.15 per 1000 persone anno e 3.05 per 1000 persone-anno, rispettivamente.

## DISCUSSIONE

La gastrite atrofica autoimmune è una malattia dalle molteplici sfaccettature, con una patogenesi non ancora perfettamente definita, uno spettro di manifestazioni cliniche ampiamente differenziato e una storia evolutiva a carattere progressivo, cronico.

Il presente studio si è posto come scopo la valutazione della progressione della malattia e l'analisi di eventuali differenze da un punto di vista clinico, bioumorale e istologico tra i diversi sottogruppi presi in esame.

Dal punto di vista anagrafico i gruppi di pazienti studiati presentavano caratteristiche simili, con un'età media intorno ai 55 anni e una paritaria distribuzione della popolazione al di sopra e al di sotto di questo cut-off. È quindi ragionevole supporre che la GAI non sia una condizione confinata agli anziani, e che possa insorgere in giovani adulti, dato parzialmente in contrasto con precedenti studi (6, 7).

Caratteristica interessante da evidenziare è la distribuzione della variabile sesso: il genere femminile rappresentava il 77% dei pazienti GAI totali, percentuale valida anche per i sottogruppi GAI primaria e GAI HP/atrofia antrale. Questo dato riflette perfettamente la distribuzione epidemiologica della gastrite autoimmune nella popolazione (F:M=2-3:1 (4,5)), dimostrando ancora una volta la maggior frequenza delle patologie autoimmuni proprio nel genere femminile.

Analizzando le caratteristiche bioumorali delle sottopopolazioni GAI prese in esame, non sono emerse differenze di rilievo, sebbene l'emoglobina sia risultata ridotta nei pazienti GAI pure rispetto a quelli GAI HP/atrofia antrale ( $p=0.02$ ), mentre per la cobalamina valori più bassi sono stati riscontrati in pazienti con malattia di più lunga durata. In ogni caso, nessuna riduzione patologica dell'emoglobina e dei valori di vitamina B12 è stata riscontrata nel campione oggetto di studio, nonostante l'anemia perniziosa rappresenti una delle presentazioni cliniche più frequente nei pazienti GAI (10). A tal proposito si può ipotizzare che la coorte di pazienti valutati fosse già stata sottoposta a supplementazione adeguata di micronutrienti.

All'analisi del Gastropanel sono state confermate la riduzione dei livelli di PGI e PGII e l'aumento dei livelli di gastrina, tipici di questa condizione patologica; in

particolare è emerso come, all'allungarsi del tempo di malattia, la gastrina aumenti progressivamente ( $p=0.04$ ) (18).

È ormai noto come nei soggetti affetti da GAI, essendo questa una patologia di origine autoimmunitaria, vi sia una maggior probabilità di sviluppare altre patologie autoimmuni.

Analizzando la popolazione GAI totali, si è visto che i sottogruppi associati a maggior numero di comorbidità autoimmuni siano il genere femminile ( $p=0.004$ ) e i soggetti con storia più lunga di malattia ( $p=0.0001$ ).

Nello specifico poi, nel nostro campione di pazienti GAI la comorbidità più frequentemente riscontrata è stata la tiroidite di Hashimoto, con una prevalenza del 40%. Tale dato conferma quanto già descritto da altri studi presenti in letteratura (23, 24). Tra le altre patologie autoimmuni presenti tra i 336 pazienti GAI arruolati si annoverano: morbo di Basedow (7%), DM1 (5%), celiachia (3%), vitiligine (3%), psoriasi (2%); anche tale associazione è in linea con risultati estrapolati da altri studi (26).

Concentrandosi sulle caratteristiche istologiche dei pazienti GAI, nel presente studio è stato eseguito un confronto tra GAI primaria e GAI HP/atrofia antrale e tra i diversi gruppi di follow-up.

Lo studio dello stadio OLGA ha rivelato delle differenze di rilievo. I pazienti affetti da GAI primaria possiedono per il 12% uno stadio OLGA I, contro il solo 6% dei pazienti HP/atrofia antrale. Viceversa gli stadi OLGA III-IV sono risultati decisamente più rappresentati nei pazienti GAI/HP atrofia antrale ( $p=0.0001$ ).

Tale dato è dovuto al fatto che la GAI è una patologia atrofica limitata al corpo e al fondo gastrico, con un assente interessamento della zona antrale, attribuibile, se presente, ad altre cause. Nel nostro campione i pazienti con GAI primaria, quindi, non raggiungono mai lo stadio OLGA IV: la maggior parte di loro possiede solo elevati gradi di atrofia del corpo senza un coinvolgimento avanzato dell'antro, maggiormente correlato ad una pregressa infezione da HP. Ciò comporta una classificazione di questi stessi pazienti nella fascia OLGA compresa fra lo stadio I e lo stadio II.

Alla valutazione dell'avanzamento dello stadio OLGA in relazione al gruppo di follow-up non sono state riscontrate differenze significative. Non è stato possibile identificare un momento specifico o un intervallo di tempo durante il quale è più

probabile si verifichi la progressione dello stadio, in quanto questa è rimasta stabile nel tempo, come segnalato in altri studi (67).

Questo dato risulterebbe in linea con uno studio di Ruge et al. (68) da cui emerge che, anche in un follow-up a lungo termine, lo stadio di atrofia progredisce o regredisce solo in una minoranza di casi.

Andando ad analizzare la distribuzione della severità della metaplasia intestinale e pseudopilorica, anch'esse indici di progressione della malattia, i dati raccolti per i differenti sottogruppi studiati sono risultati omogenei.

Complicanze tipicamente associate a gastrite atrofica autoimmune sono quelle pre- e neoplastiche.

I tumori neuroendocrini gastrici di tipo 1 e l'adenocarcinoma gastrico rappresentano le tipologie di tumori maggiormente correlate a GAI, con una prevalenza rispettivamente dello 0.4-7% e 0-1.8% (11, 50). Tali dati vengono ampiamente confermati dal campione oggetto di studio: il NET gastrico di tipo 1 viene riscontrato in 26 pazienti su 336 (prevalenza 7.5%), mentre l'adenocarcinoma gastrico viene riscontrato solo in due casi (prevalenza 0.5%). Le lesioni displastiche, delle cellule ECL e epiteliali, sono invece minoritarie (prevalenza 1.5% e 2%, rispettivamente): a tal proposito, l'aver individuato numerosi tumori neuroendocrini ma esigue displasie ECL suggerirebbe la necessità di implementare e migliorare le tecniche di sampling biptico (Updated Sydney System ad oggi in uso), al fine di rilevare le lesioni neuroendocrine prima della loro evoluzione a neoplasie.

In più, in base ai risultati, si è potuto constatare come lo sviluppo delle lesioni gastriche citate possa verificarsi in qualsiasi momento, anche alla diagnosi (68).

Ci si è poi soffermati a valutare la probabilità di incorrere in questo tipo di complicanze nel corso della malattia, tentando di definire il rischio neoplastico associato alla GAI.

Confermata la correlazione tra GAI e i suddetti eventi, senza distinzione di sorta, non sono però stati individuati specifici fattori di rischio per questi ultimi (i.e. sesso, pregressa infezione da HP, presenza o assenza di comorbidità). Tuttavia, come per tutte le complicanze neoplastiche, si è rilevata un maggior rischio di insorgenza delle stesse nella popolazione più anziana.

Si è inoltre visto che, all'avanzare della malattia, la probabilità di sviluppo di lesioni tumorali nei pazienti GAI aumenta progressivamente. Ciò vale specialmente per



quelle neuroendocrine, a riprova dei meccanismi patogenetici precedentemente esposti e come confermato in altre analisi (68).

Rimane invece sporadica l'associazione GAI-adenocarcinoma (come detto, solamente due casi, di cui uno legato a pregressa infezione da HP), il che suggerirebbe una non diretta e univoca correlazione tra questa patologia autoimmune e il carcinoma gastrico (68). Quindi, nonostante la GAI sia a ragion veduta considerata una condizione preneoplastica, sembrerebbe che, in contrasto con altri studi in letteratura (10, 69), il rischio diretto sussista per le lesioni neuroendocrine, mentre sia necessaria la concomitanza di altri fattori per lo sviluppo di quelle epiteliali.

Necessario è menzionare i punti di forza e i limiti dello studio presentato.

Tra i primi figura l'uniformità della popolazione di studio, che ha reso possibile ridurre al minimo l'influenza che l'etnia e l'ambiente possono avere sull'incidenza e sulla progressione della GAI e delle lesioni associate. In più, l'accurata distinzione tra pazienti senza e con pregressa storia di HP e la suddivisione per gruppi di follow-up numericamente omogenei hanno consentito di esaminare al meglio le differenze nell'evoluzione della malattia, il tutto supportato da un protocollo di analisi bioumorale e istologico uniforme e una valutazione istopatologica coerente.

Tra le debolezze bisogna sottolineare che i pazienti sono stati arruolati al momento della diagnosi; pertanto, il ritardo diagnostico potrebbe anche aver influenzato il momento dell'arruolamento nello studio. Inoltre, il tempo di follow-up è assente per coloro reclutati alla diagnosi, il che potrebbe aver inficiato la rilevazione dello sviluppo di complicanze neoplastiche evidenti (i.e. adenocarcinoma); tuttavia questo ha reso possibile la valutazione del rischio a partire dalla diagnosi. Infine, la dimensione relativamente piccola del campione preso in esame potrebbe ostacolare la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

Ciononostante, sono stati forniti nuovi spunti di riflessione sulla storia naturale di una patologia complessa, gravata da un sostanziale ritardo diagnostico e da complicanze insidiose per la vita del paziente.

A fronte delle evidenze emerse dallo studio, risulta chiara la necessità di miglioramento del management dei pazienti affetti da GAI, data la prevalenza e l'impatto di questa patologia.

Da un lato, strategie di screening proattivo per la diagnosi precoce sembrano essere giustificate, anche se mancano studi che ne esplorino l'utilità. Soggetti il cui quadro clinico possa ricondurre alla patologia e categorie ad alto rischio di GAI citate dovrebbero essere sottoposti work-up di laboratorio (analisi di anticorpi anti-parietali, emocromo, gastrina-17 o GastroPanel) come screening di prima linea, e a endoscopia del tratto gastrointestinale superiore con un adeguato campionamento bioptico per la conferma.

Dall'altro, posta la diagnosi, l'impostazione di un corretto follow-up clinico, laboratoristico, endoscopico/istologico risulta di essenziale importanza: monitorare attentamente la malattia, secondo specifici programmi di sorveglianza a lungo termine, più serrati per pazienti con malattia ad uno stadio avanzato e/o con specifici fattori di rischio, consentirebbe di gestire al meglio le complicanze correlate alla GAI (deficit di micronutrienti, alterazioni ematologiche e neurologiche, comparsa di lesioni neoplastiche).

Nonostante i recenti progressi nella comprensione di questa complessa e sfaccettata malattia, esistono ancora molte incertezze e esigenze riguardanti la patogenesi, la diagnosi precoce, il monitoraggio e la gestione della gastrite atrofica autoimmune. È stato dimostrato si tratti di una patologia a evoluzione costante in cui le lesioni gastriche non regrediscono nel tempo, ma al contrario tendono a progredire, seppur non marcatamente.

In più, come emerso dallo studio, appurata la correlazione tra GAI e complicanze neoplastiche e non, deleterie per la qualità di vita dei pazienti e talvolta potenzialmente letali, si rende necessaria un'adeguata strategia di gestione dei casi. L'implementazione di metodiche proattive per la diagnosi precoce associata ad un'attenta sorveglianza clinica ed endoscopica sembrerebbero ad ora essere le vie da percorrere al fine di migliorare il management dei soggetti affetti da GAI.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sara N. Hall, MD; Henry D. Appelman, MD, Arch Pathol Lab Med. 2019;143:1327–1331.
2. Andres E and Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med 2012; 3: 97–103.
3. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50: 1172–1180.
4. Sheila D. Rustgi , Priyasha Bijlani and Shailja C. Shah, Ther Adv Gastroenterol 2021, Vol. 14: 1–12.
5. Abenavoli L. et al., *Unigastro, Malattie dell'apparato digerente*. Edizione 2019-2022, Milano, Edra, 2019.
6. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh B-H, Genta RM, et al. Autoimmune gastritis. Nat Rev Dis Primer. 2020;6(1):1–19.
7. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. World J Gastroenterol. 2015;21(42):12179–89.
8. Song H, Held M, Sandin S, Rautelin H, Eliasson M, Söderberg S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(9):1592-1600.e1
9. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, et al. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1591–1598.
10. S. Massironi et al. Autoimmunity Reviews 18 (2019) 215–222.
11. Lahner E, Spoletini M, Buzzetti R, Corleto VD, Vannella L, Petrone A, et al. HLA-DRB1\*03 and DRB1\*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2010;42(12):854–9.
12. Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HIK, Partanen JA. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. World J Gastroenterol. 2010;16(3):354–8.

13. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):215–22.
14. Annibale B, Lahner E, Santucci A, Vaira D, Pasquali A, Severi C, et al. CagA and VacA are immunoblot markers of past *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis. *Helicobacter.* 2007;12(1):23–30.
15. D'Amati G., Della Rocca C., *Gallo-D'Amati, Anatomia Patologica, La sistematica.* Seconda edizione, Milano, Edra, 2018.
16. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 821-826.
17. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96
18. Livzan, M.A.; Gaus, O.V.; Mozgovoï, S.I.; Bordin, D.S. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics* 2021, 11, 2113.
19. Hershko, C.; Ronson, A.; Souroujon, M.; Maschler, I.; Heyd, J.; Patz, J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: Age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006, 107, 1673–1679.
20. Cavalcoli, F.; Zilli, A.; Conte, D.; Massironi, S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 563–572.
21. Devalia, V.; Hamilton, M.S.; Molloy, A.M.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br. J. Haematol.* 2014, 166, 496–513.
22. Zilli A, Cavalcoli F, Ciafardini C, et al. Deficiency of micronutrients in patients affected by chronic atrophic autoimmune gastritis: a single-institution observational study. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 505–509.
23. Chan JC, Liu HS, Kho BC, et al. Pattern of thyroid autoimmunity in Chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci* 2009; 337: 432–437.

24. Kalkan C and Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. *Eur J Intern Med* 2016; 31: 79–83.
25. Kahaly GJ and Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 644–648.
26. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed* 2018; 89: 100–103.
27. Soykan I, Yakut M, Keskin O, Bektaş M. Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis. *Digestion* 2012;86:20–6.
28. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer risk after Pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2282–9.
29. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance. *Adv Med Sci* 2016;61:175–9.
30. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2014;13:459–62.
31. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2071–9.
32. Antico A, Tampoia M, Villalta D, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:520970.
33. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002:22–6.
34. Zhang C, Huang Y, Long J, Yao X, Wang J, Zang S, et al. Serum chromogranin A for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its association with tumour expression. *Oncol Lett*. 2019;17(2):1497–504.
35. 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;152:443–815757862.
36. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(2):284–92.
  37. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:19–27 [1996].
  38. Itsuno M, Watanabe H, Iwafuchi M, Ito S, Yanaihara N, Sato K, et al. Multiple carcinoids and endocrine cell micronests in type a gastritis. Their morphology, histogenesis, and natural history. *Cancer* 1989;63:881–902644016.
  39. Graham, D.Y.; Rugge, M.; Genta, R.M. Diagnosis: Gastric intestinal metaplasia—What to do next? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019, 35, 535–543.
  40. Rugge, M. Biologic profiles meet clinical priorities: Incorporating pseudopyloric, and spasmolytic-expressing metaplasia in the assessment of gastric atrophy. *Virchows Arch.* 2020, 477, 487–488.
  41. La Rosa, S.; Vanoli, A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J. Clin. Pathol.* 2014, 67, 938–948.
  42. Cockburn, A.N.; Morgan, C.J.; Genta, R.M. Neuroendocrine proliferations of the stomach: A pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Adv. Anat. Pathol.* 2013, 20, 148–157.
  43. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1460–1466.
  44. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective longterm follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 856–865.
  45. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 67–72.
  46. Nikou, G.C.; Angelopoulos, T.P. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012, 2012, 287825.

47. Vanoli, A.; La Rosa, S.; Luinetti, O.; Klersy, C.; Manca, R.; Alvisi, C.; Rossi, S.; Trespi, E.; Zangrandi, A.; Sessa, F.; et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: The predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum. Pathol.* 2013, 44, 1827–1837.
48. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. Vienna consensus conference participants. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–24.
49. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol* 2001;25:500–7.
50. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12:1–15.
51. Hsing, A.W.; Hansson, L.E.; McLaughlin, J.K.; Nyren, O.; Blot, W.J.; Ekblom, A.; Fraumeni, J.F. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993, 71, 745–750.
52. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1279-1285.
53. Zullo, A.; Hassan, C.; Romiti, A.; Giusto, M.; Guerriero, C.; Lorenzetti, R.; Campo, S.M.; Tomao, S. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012, 4, 30–36.
54. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–388.
55. Lahner E, Hassan C, Esposito G, Carabotti M, Zullo A, Dinis-Ribeiro M, et al. Cost of detecting gastric neoplasia by surveillance endoscopy in atrophic gastritis in Italy: A low risk country. *Dig Liver Dis.* 2017;49(3):291–6.

56. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, Parsons BN, Varro A, Campbell F, Fossmark R, Waldum HL, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;83(3):466-475.
57. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2015;47(11):978–83.
58. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):179–91.
59. NCCN Guidelines® for Gastric Cancer, Version 4.2021 – August 3, 2021.
60. Jorge, A. D. & Sanchez, D. The effect of azathioprine on gastric mucosal histology and acid secretion in chronic gastritis. *Gut* 14, 104–106.
61. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdörffer E, et al. Decrease of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract*. 1999;195(4):243–6.
62. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149–60.
63. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384–9.
64. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv Transl Res*. 2019;9(3):625–30.
65. Pisani, A. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant*. 30, 645–652 (2015).
66. Birgegard, G. et al. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy* 36, 402–414 (2016).



67. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1172–1180.
68. Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, et al. *Gut* 2023;72:30–38.
69. Bizzaro N, Antonio Antico A and Villalta D Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 377.