



Gastrite atrofica autoimmune: prevalenza, presentazione clinica e *clusters* diagnostici

Marco Vincenzo Lenti, Donatella Padula, Emanuela Miceli, Gino Roberto Corazza

Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Gastrite atrofica autoimmune: prevalenza, presentazione clinica e clusters diagnostici

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è una patologia organo specifica caratterizzata da un'aggressione autoimmune delle cellule parietali gastriche. La GAA è una malattia considerata rara e può presentarsi clinicamente in diverse modalità. Abbiamo arruolato 99 pazienti con diagnosi di GAA posta presso il nostro centro e abbiamo valutato: la prevalenza di questa popolazione nell'ambito delle visite ambulatoriali, la presentazione clinica e i *clusters* diagnostici in base ai motivi che hanno portato alla diagnosi. I *clusters* comprendono: le alterazioni ematologiche, il riscontro istologico, l'anemia nella malattia celiaca, le associazioni autoimmuni, i sintomi neurologici e la familiarità. La patologia è più frequente dell'atteso, non è una condizione solo geriatrica e servono ulteriori studi per confermare delle possibili associazioni con altre patologie autoimmuni e per definire meglio la sintomatologia gastroenterologica.

Autoimmune atrophic gastritis: prevalence, clinical onset and diagnostic clusters

Autoimmune atrophic gastritis (AAG) is an organ specific disease characterized by the autoimmune aggression of the gastric parietal cells. AAG is a condition considered rare and it may onset clinically in many different ways. We enrolled 99 consecutive patients diagnosed with AAG in our health care center and we evaluated: the prevalence of AAG within the population of an outpatient gastroenterology clinic, the clinical features and the diagnostic clusters based on the main reason that led to diagnosis. The clusters include: haematological abnormalities, the histological findings, anemia in celiac disease, autoimmune associations, neurological symptoms and family history. AAG is more frequent than thought and it is not only a geriatric condition; further studies are needed to confirm the possible associations with other autoimmune conditions and to better define gastroenterological symptoms.

Introduzione

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è una malattia organo specifica caratterizzata dall'atrofia del corpo e del fondo dello stomaco e dalla presenza di autoanticorpi diretti contro le cellule parietali gastriche e/o contro il fattore intrinseco [1]. La GAA conduce ad ipo-acloridria, deficit di fattore intrinseco e, nel tempo, a deficit di vitamina B12, configurando il quadro sistemico dell'anemia perniciosa (AP) [2]

che può anche includere gravi lesioni neurologiche [3]. Inoltre, la GAA è una condizione preneoplastica potenzialmente responsabile dello sviluppo di adenocarcinoma gastrico o di carcinoidi di tipo I [4-5]. Nonostante l'alta morbilità, i dati epidemiologici sono molto frammentari e incompleti dal momento che la maggior parte degli studi si sono soffermati per lo più sull'AP: un gradiente tra diverse etnie è stato descritto [6], ma l'unico dato davvero affidabile suggerisce una prevalenza dell'1.9% nei nord americani sopra i 60 anni [7]. Tuttavia, non sono disponibili dati sulla prevalenza nella popolazione generale o in ambiti specialistici quali la gastroenterologia, l'ematologia e la neurologia. Lo spettro clinico della GAA è alquanto aspecifico e indefinito: le manifestazioni gastroenterologiche come la dispepsia [8], la diarrea e la glossite atrofica [2] sono di riscontro comune anche se non sono sempre in grado di indirizzare la diagnosi. Nonostante l'AP sia stata ampiamente studiata e rappresenti l'alterazione principale che conduce alla diagnosi, la GAA e l'AP non possono essere considerate un'unica entità nosologica. La GAA dovrebbe essere presa in considerazione anche in assenza di AP e, a conferma di ciò, è stata ritenuta responsabile di sideropenia nel 26-27% di pazienti che si presentavano con anemia da causa ignota [9-10].

Scopo del lavoro

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare, in un ambulatorio di gastroenterologia, la frequenza della GAA, le sue caratteristiche cliniche e i motivi che hanno portato alla diagnosi.

Materiali e metodi

Tra gennaio 2007 e dicembre 2010 sono stati arruolati tutti i pazienti in cui è stata posta diagnosi di GAA in accordo con i criteri di Sydney-Houston [11] (atrofia del corpo/fondo gastrico con risparmio dell'antro) associati alla positività degli APCA [12]. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale ed i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato. Per ogni paziente è stata compilata una scheda contenente le seguenti informazioni: sesso, data di nascita, anamnesi patologica remota e prossima, età alla diagnosi, durata dei sintomi prima della diagnosi e sintomo/i che hanno portato all'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie. Per "sintomi" si intendono tutti i disturbi riportati dal paziente, tutti i segni obiettivabili e tutti gli esami di laboratorio e strumentali risultati patologici. I dati vengono riportati come media \pm deviazione standard per le variabili quantitative e come prevalenza (%) per le variabili qualitative.

Risultati

Durante il periodo dello studio, è stata posta diagnosi di GAA in 99 pazienti (età media 59 ± 17 anni, rapporto F/M 2.6:1) su 2286 sottoposti ad una prima visita (4.3%). Al momento della diagnosi, la maggior parte dei pazienti aveva tra i 50 e gli 80 anni, mentre 26 pazienti su 99 (26.3%) avevano meno di 50 anni. Riguardo alla presentazione clinica, nella tabella 1 sono riportati tutti i sintomi gastroenterologici. I sintomi più frequenti sono il dolore epigastrico, il calo ponderale e la pirosi. La Tabella 2 mostra invece le malattie autoimmuni riscontrate: 47 pazienti (51.6%) erano affetti da almeno una malattia autoimmune e 11 da due o più. La malattia più frequentemente associata è la tiroidite di Hashimoto.

Analizzando le caratteristiche cliniche o i reperti patologici che hanno portato alla diagnosi, sono stati delineati 6 differenti *clusters* (Figura 1) che raggruppano caratteristiche comuni spesso non coincidenti con il motivo della visita. Il cluster più frequente comprende i pazienti diagnosticati a causa delle alterazioni ematologiche (N=37, 37.4%, età media 59±16, rapporto F/M 2.1:1) e la tabella 3 mostra le alterazioni riscontrate all'esame emocromocitometrico. Tre di questi pazienti avevano sviluppato anche pancitopenia. Nel secondo cluster (N=34, 34.3%, età media 63±16, rapporto F/M 3.8:1) la diagnosi è stata posta per il riscontro di gastrite atrofica alle biopsie effettuate nel corso di una EGDS non richiesta per il sospetto clinico di GAA. Solo 15 su 34 (44.1%) presentavano un aspetto endoscopico compatibile con GAA.

In 9 pazienti (9.1%, età media 45±17, rapporto F/M 8:1), affetti da malattia celiaca trattata con dieta priva di glutine e con riscontro di normale morfologia dei villi, la GAA è stata ricercata per la presenza di anemia persistente (macrocitica e anisocitica in 8, macrocitica in 1). Cinque erano affetti anche da tiroidite di Hashimoto. In altri 9 pazienti (9.1%, età media 54±20, rapporto F/M 2:1), la diagnosi è stata posta per il riscontro di malattie autoimmuni note per essere associate alla GAA (7 affetti da tiroidite di Hashimoto, uno da DMTI e uno da vitiligine).

I sintomi neurologici sono stati motivo di diagnosi in 6 pazienti (6.1%, età media 67±11, rapporto F/M 2:1): tre presentavano atassia sensitiva e tre ipopallestesia.

Infine, 4 pazienti (4.4%, età media 53±13, rapporto F/M 1:1) sono stati diagnosticati a causa della storia familiare di GAA e, in particolare, un paziente aveva un fratello omozigote affetto da tale condizione.

Discussione

Lo scopo dello studio è stato quello di delineare le caratteristiche demografiche, le principali manifestazioni cliniche e i motivi che hanno portato alla diagnosi di un gruppo monocentrico di 99 pazienti con GAA. I nostri dati mostrano che questa condizione è più frequente dell'atteso nonostante non sia stata applicata una strategia di tipo *case-finding* ma sia stata solo posta particolare attenzione a tutte le possibili presentazioni cliniche della GAA. La prevalenza generale dell'AP è di circa il 2% sopra i 60 anni [7], mentre il nostro studio ha mostrato una prevalenza di GAA pari al 4,3% nell'ambito di un ambulatorio di gastroenterologia. In accordo con la letteratura [1], il sesso femminile è colpito più del doppio di quello maschile.

Tutti i pazienti lamentavano almeno un sintomo gastroenterologico (Tabella 1), ma questo riscontro potrebbe non essere presente in altri ambiti specialistici quali il neurologico e l'ematologico. La presenza di pirosi, rilevata nel 24.2% dei pazienti, non esclude la diagnosi di GAA che, sebbene caratterizzata da ipo-acloridria, può accompagnarsi a reflusso non-acido. Il calo ponderale, un classico sintomo d'allarme, era presente nel 28.3% dei pazienti. Non sono stati indagati ulteriormente i motivi di tale riscontro, anche se è ragionevole pensare che la contaminazione batterica dell'intestino tenue possa rappresentarne una causa [13-14].

La valutazione dei dati anamnestici, clinici e dei parametri laboratoristici ha permesso di delineare sei *clusters* diagnostici utili per indirizzare la diagnosi di GAA.

Le alterazioni ematologiche costituivano il cluster che più frequentemente ha portato alla diagnosi (37,4%). Non tutti i soggetti presentavano anemia megaloblastica, ma tale riscontro non deve stupire in quanto, in letteratura, sono state descritte numerose alterazioni all'esame emocromocitometrico [15]. Nonostante i bassi livelli sierici di vitamina B12, 12 pazienti erano anemici in assenza di macrocitosi (Tabella 3). In questi soggetti coesisteva un deficit di ferro.

Inaspettatamente, il 9.1% dei soggetti era affetto da malattia celiaca. La persistenza di anemia dopo dieta priva di glutine ha portato a ricercare altri meccanismi responsabili, tra i quali, la GAA. Il sovrapporsi delle alterazioni emocromocitometriche in queste due condizioni potrebbe tardarne la diagnosi ed è opportuno ritenere che il campionamento biotico dello stomaco avrebbe anticipato la diagnosi. Tra i celiaci, 5 pazienti erano affetti da tiroidite di Hashimoto e due anche da DMTI. Questi 5 rientrerebbero dunque anche nel cluster diagnostico delle malattie autoimmuni. Forse la malattia celiaca potrebbe di per sé suggerire la coesistenza della GAA, ma ulteriori studi sono necessari per confermare tale ipotesi.

Trentaquattro soggetti sono stati sottoposti ad EGDS e l'esame istologico ha mostrato la presenza di atrofia del corpo dello stomaco. Gli aspetti endoscopici suggestivi di GAA, quali la presenza di accentuazione della trama vascolare e la scomparsa delle pliche, erano presenti in 15 soggetti e solo la valutazione istologica e la presenza degli APCA hanno permesso la diagnosi. Tale dato rimarca l'importanza di effettuare sempre un campionamento biotico a prescindere dall'aspetto endoscopico della mucosa.

Nove soggetti sono stati diagnosticati a causa delle loro malattie autoimmuni associate. Senza fare uno screening autoimmune, la tiroidite di Hashimoto [16] è risultata essere la più frequente malattia associata, mentre il DMTI era presente in 4 pazienti [17-18]. Al contrario di quanto riportato in letteratura [19-20], solo un paziente era affetto dal morbo di Addison e un altro da vitiligine. Inoltre, alcune malattie autoimmuni reumatologiche sono risultate relativamente frequenti, associazione che è stata riportata in letteratura solo in alcuni *case reports* [21].

In 6 soggetti il sospetto diagnostico è stato posto per la presenza di atassia sensitiva ed ipopallestesia. In questo cluster i pazienti lamentavano tali sintomi da almeno 3 anni nonostante l'assenza di anemia e hanno ottenuto una *restituito ad integrum* parziale dopo la terapia con vitamina B12. Le alterazioni neurologiche sono più difficili da fare risalire al deficit di cobalamina per almeno due motivi: innanzitutto i sintomi possono essere molto sfumati e non specifici e, inoltre, è pratica comune somministrare empiricamente vitamina B12.

Infine, 4 pazienti erano parenti di primo grado di soggetti affetti da GAA. Tutti sono giunti alla nostra attenzione a causa di sintomi dispeptici, inoltre, in 3 di questi, erano presenti malattie autoimmuni (2 tiroiditi di Hashimoto e 1 morbo di Graves-Basedow).

I nostri dati dimostrano che la GAA non è una malattia rara e non è una condizione geriatrica. È importante sottolineare che in molti casi gli indizi che hanno portato alla diagnosi sono stati comuni esami di laboratorio oppure sono nati dall'associazione con altre condizioni autoimmuni. Maggiore attenzione dovrebbe essere posta ai *clusters* diagnostici e ai sintomi precedentemente indicati. Le classiche alterazioni ematologiche e neurologiche portano alla diagnosi più tardivamente rispetto alla presenza di malattie autoimmuni associate, malattia celiaca e familiarità. Ulteriori studi sono necessari per delineare meglio le manifestazioni cliniche e l'esordio della malattia in differenti ambiti specialistici, essendo la GAA una malattia con manifestazioni proteiformi.

Tabelle e figure

Tabella 1. Sintomi gastroenterologici riportati dai 99 pazienti con GAA.

Sintomi	Frequenza (%)
<i>Epigastralgie</i>	35.3
<i>Calo ponderale</i>	28.3
<i>Pirosi</i>	24.2
<i>Nausea</i>	22.2
<i>Meteorismo</i>	17.2
<i>Diarrea</i>	15.1
<i>Dolore addominale</i>	13.1
<i>Rigurgito acido</i>	12.1
<i>Sazietà precoce</i>	10.1
<i>Vomito</i>	9.1
<i>Ripienezza post-prandiale</i>	7.1
<i>Stipsi</i>	4.0
<i>Disfagia</i>	3.0
<i>Glossite</i>	2.0

Tabella 2. Malattie autoimmuni associate.

Malattie autoimmuni	Frequenza (%)
<i>Tiroidite di Hashimoto</i>	30.3
<i>Malattia celiaca</i>	9.1
<i>Artrite reumatoide</i>	6.1
<i>Morbo di Graves-Basedow</i>	6.1
<i>Connettiviti</i>	5.0
<i>Diabete mellito di tipo I</i>	4.0
<i>Psoriasi</i>	4.0
<i>Vitiligine</i>	1.0
<i>Granulamatosi di Wegener</i>	1.0
<i>Morbo di Addison</i>	1.0
<i>Pancreatite autoimmune</i>	1.0
<i>Epatite autoimmune</i>	1.0

Tabella 3. Alterazioni ematologiche che hanno portato alla diagnosi di GAA.

N (%)	Hb <12 g/dl	MCV ≥98 fl	RDW >14.5%
15 (40.5)	+	+	+
5 (13.5)	+	+	-
9 (24.3)	+	-	+
3 (8.1)	-	+	-
5 (13.5)	-	+	-

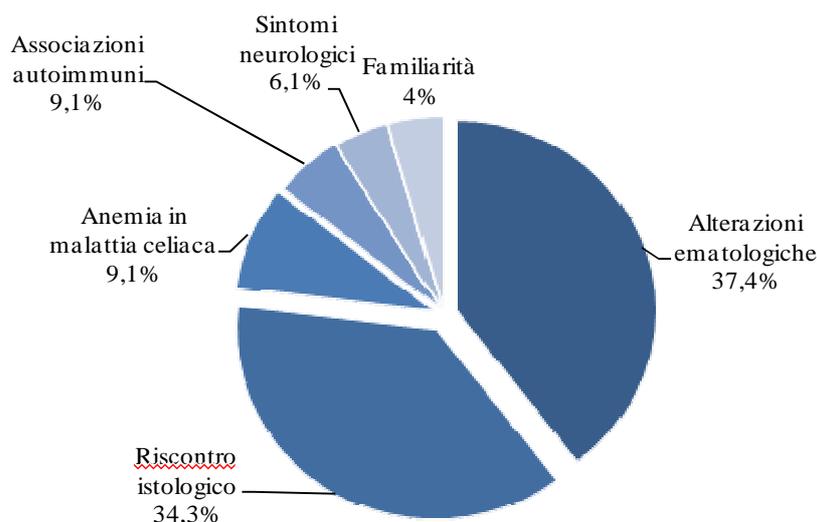


Figura 1. Clusters diagnostici nei 99 pazienti con GAA.

Bibliografia

1. Strickland R, Mackay I. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973;18:426-440.
2. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
3. Stabler SP, Allen RH, Savage DG et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-881.
4. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-1320.
5. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumours. *World J Gastroenterol* 2009;15:1-16.
6. Carmel R, Johnson CS. Racial patterns in pernicious anemia. Early age at onset and increased frequency of intrinsic-factor antibody in black women. *N Engl J Med* 1978;298:647-650.
7. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:1097-1100.
8. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15:5121-5128.
9. Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2007;39:178-183.
10. Annibale B, Capurso G, Chistolini A et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111:439-445.
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
12. Toh BH, Chan J, Kyaw T et al. Cutting Edge Issues in Autoimmune Gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; in press.
13. Sarker SA, Gyr K. Non-immunological defence mechanisms of the gut. *Gut* 1992;33:987-993.
14. Stockbruegger RW, Cotton PB, Menon GG et al. Pernicious anaemia, intragastric bacterial overgrowth, and possible consequences. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:355-364.
15. Hershko C, Ronson A, Souroujon M et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-1679.
16. Lahner E, Centanni M, Agnello G et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* 2008;121:136-141.
17. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:363-371.
18. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endoc Metab* 1999;84:4062-4067.
19. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-364.
20. Zauli D, Tosti A, Biasco G et al. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. *Digestion* 1986;34:169-172.
21. Papadimitraki E, de Bree E, Tzardi M et al. Gastric carcinoid in a young woman with systemic lupus erythematosus and atrophic autoimmune gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:477-481.