



Predittività di due *score* ematochimici nella diagnosi di gastrite atrofica autoimmune

Donatella Padula¹, Marco Vincenzo Lenti¹, Emanuela Miceli¹,
Catherine Klersy², Gino Roberto Corazza¹

¹*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e*

²*Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Predittività di due *score* ematochimici nella diagnosi di gastrite atrofica autoimmune

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è gravata da una importante morbilità ed un potenziale neoplastico ma, ciò nonostante, essa è spesso sotto-diagnosticata. In letteratura sono stati proposti molti parametri ematologici, ma finora nessuno di essi si è dimostrato valido. Pertanto, lo scopo dello studio è stato quello di valutare il ruolo predittivo di due *score* biochimici per indirizzare la diagnosi. Entrambi gli *score* proposti si sono dimostrati efficaci nell'identificare i pazienti a rischio di GAA ma il *Simple Score* con un minor costo e una maggiore reperibilità, risultando, quindi, più adatto per un'applicazione estensiva come test di *screening*.

Predictive role of two biochemical scores in the diagnosis of autoimmune atrophic gastritis

Autoimmune atrophic gastritis (AAG) is burdened by high morbidity and neoplastic potential but despite this, it is often underdiagnosed. Many hematological parameters have been proposed as screening tests, but till now none of them have proved to be accurate. Therefore, the aim of our study was to evaluate the predictive role of two biochemical scores to address the diagnosis. Both scores proved to be valid tools to identify patients at increased risk of suffering from AAG. The Simple Score is cheaper and more available than the Global Score and seems suitable for an extensive application as a screening test for AAG.

Introduzione

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è una condizione caratterizzata da atrofia del corpo e del fondo gastrico che riconosce una patogenesi disimmune a tutt'oggi in via di definizione. La distruzione della mucosa gastrica conduce a ipo-acloridria, deficit di fattore intrinseco e iperplasia reattiva delle cellule neuroendocrine. Ciò comporta il malassorbimento di ferro e vitamina B12 e l'esaurimento delle rispettive riserve, con gravi conseguenze sul piano clinico. La GAA, inoltre, è considerata una con-

dizione preneoplastica, responsabile dello sviluppo di adenocarcinoma gastrico [1] o di carcinoidi di tipo I [2]. Nonostante l'alta morbilità e il potenziale neoplastico, questa condizione è sottodiagnosticata. Le ragioni di questa *underdiagnosis* sono molteplici: il quadro clinico-laboratoristico è molto aspecifico e difficilmente dirimente, l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS), unico esame in grado di consentire diagnosi certa, è un esame invasivo, riservato, quindi, a pazienti selezionati, inoltre, spesso l'esame endoscopico viene effettuato senza un campionamento biptico adeguato [3]. Lo spettro clinico della GAA è alquanto indefinito: le manifestazioni gastroenterologiche che sono comuni anche se, da sole, non in grado di indirizzare l'*iter* diagnostico. Il quadro laboratoristico appare anch'esso sfumato. In letteratura ci sono stati molti tentativi di descrivere le alterazioni ematochimiche patognomiche della patologia, ma attualmente non è stata individuato alcun *biomarker* che abbia dimostrato sufficiente sensibilità, specificità e accuratezza. D'altronde, esistono diversi motivi per cui una strategia di *screening* sarebbe auspicabile [3]: i dati epidemiologici suggeriscono che la GAA non sia una patologia rara, né confinata alla popolazione anziana [4]; alcune manifestazioni neurologiche conseguenti al deficit di vitamina B12, quali l'atassia, possono essere severe ed irreversibili; il rischio di trasformazione neoplastica è stato ampiamente dimostrato e la prognosi dell'adenocarcinoma gastrico risente soprattutto dalla precocità di individuazione delle lesioni [5].

Scopo del lavoro

L'obiettivo dello studio è stato, quindi, quello di valutare il valore predittivo di alcuni parametri ematochimici e individuare uno *score* utile nell'*iter* diagnostico.

Materiali e metodi

Il presente studio longitudinale retrospettivo di tipo caso-controllo è stato condotto nel periodo compreso tra il gennaio 2007 e il luglio 2011, presso l'ambulatorio divisionale di II livello di Gastroenterologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Sono stati arruolati 118 pazienti consecutivi in cui è stata posta diagnosi *de novo* di GAA (89 femmine, età media pari a 63 ± 16.6 anni; 29 maschi, età media pari a 57 ± 16.9 anni). In accordo con i criteri di Sydney-Houston [6], sono state valutate almeno cinque biopsie gastriche, due a livello dell'antro, due nel corpo e una a livello dell'incisura e la diagnosi è stata posta sulla base del riscontro istologico di atrofia del corpo e del fondo. Come gruppo di controllo, sono stati arruolati 510 pazienti consecutivi (330 femmine, età media pari a 47 ± 16 anni; 180 maschi, età media pari a 47 ± 17 anni), sottoposti ad una EGDS ed il cui quadro anatomopatologico ha escluso la diagnosi di GAA. Per l'esecuzione dell'endoscopia sono stati applicati gli stessi criteri utilizzati per il gruppo dei casi. In tutti i soggetti che hanno preso parte allo studio sono stati valutati i seguenti parametri ematochimici: emoglobina (Hb, patologico <12 g/dl), volume corpuscolare medio (MCV, patologico >98 fl), gastrina-17 basale (patologico >120 pg/ml), vitamina B12 (patologico <240 pg/ml), cromogranina A (CgA, patologico >100 ng/ml).

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale e confrontate tramite il test esatto di Fisher. Media e deviazione standard sono state utilizzate per confrontare le variabili continue mediante il test U di Mann-Whitney. Sono stati costruiti due modelli logistici multivariati in cui le variabili sono state decise a priori. Inoltre, per ognuno di essi, sono stati calcolati la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (+PV) e negativo (-PV) con un intervallo di confidenza (CI) del 95%. La bontà di tali modelli è stata valutata mediante l'area sotto la curva (AUC) dell'analisi ROC.

Ad ogni parametro è stato statisticamente assegnato un punteggio arrotondato per eccesso ai decimali. Successivamente gli *score* sono stati suddivisi in terzili e per ognuno di essi è stata calcolata la probabilità di essere affetti dalla patologia con i relativi intervalli di confidenza.

Risultati

La tabella 1 mostra la media e la deviazione standard dei parametri ematochimici valutati nei casi e nei controlli e le relative significatività. Nella tabella 2 vengono riassunte la prevalenza delle alterazioni di tali parametri nel gruppo dei casi e dei controlli ed i relativi dati di sensibilità e specificità. Sulla base dei parametri ematochimici analizzati, sono stati costruiti 2 diversi modelli logistici: uno ha preso in esame tutte e cinque le variabili (*Global Score*), l'altro ha considerato solo tre parametri (*Simple Score*); successivamente i due modelli sono stati confrontati.

Global Score

Questo modello è basato sui valori di emoglobina, MCV, gastrina, cromogranina A e vitamina B12. Ad ogni parametro alterato è stato attribuito un punteggio (Tabella 3) con un *range* totale dello *score* compreso tra 0 e 10. Lo *score* è stato quindi suddiviso in terzili: il primo terzile per uno *score* di 0, il secondo terzile per uno *score* da 1 a 2, l'ultimo terzile per uno *score* da 3 a 10. La tabella 4 mostra la distribuzione dei casi e dei controlli all'interno dei terzili. La figura 1 mostra la prevalenza di casi di GAA all'interno dei tre terzili con un CI del 95%. La curva ROC, mostrata in figura 2, indica che il migliore *cut-off* dello *score* per discriminare tra pazienti e controlli è >3 [sensibilità 0.9153 (95% CI 0.85-0.959), specificità 0.9431 (95% CI 0.919-0.962), +PV 78.8, -PV 98] e la AUC è 0.949 (95% CI 0.929-0.965) (Figura 3). L'accuratezza di tale test è risultata pari a 0.9378. La figura 4 mostra la probabilità di essere affetto dalla patologia sulla base dello *score* raggiunto: tale probabilità è significativamente più elevata per uno *score* superiore 3 ($p_{50}=0.7770$) rispetto ad uno *score* pari a 1 o 2 ($p_{50}=0.0238$) o pari a 0 ($p_{50}=0.0193$).

Simple Score

In questo *score* semplificato sono stati considerati solo i valori dell'emoglobina, dell'MCV e della gastrina. La tabella 5 mostra il punteggio attribuito ad ogni parametro alterato, con un *range* totale dello *score* da 0 a 7. I punteggi sono quindi stati suddivisi in terzili, evidenziando 3 classi: il primo terzile per uno *score* di 0, il secondo terzile per uno *score* da 1 a 2 e l'ultimo terzile per uno *score* da 3 a 7 (Tabella 6). La curva ROC, mostrata in figura 5, indica che il migliore *cut-off* dello *score* (Figura 6) per discriminare tra pazienti e controlli è >2 [sensibilità 0.8814 (95% CI 0.809-0.934), specificità 0.9529 (95% CI 0.931-0.97), +PV 81.2, -PV 97.2] e la AUC è 0.945 (95% CI 0.924-0.962). L'accuratezza di tale test è risultata pari a 0.9394. La figura 7 mostra il comportamento del *Simple Score*, nei casi e nei controlli presi in analisi, rapportato al *cut-off* >2 . La figura 8 mostra la probabilità di essere affetto dalla patologia sulla base allo *score* raggiunto: tale probabilità è significativamente più elevata con uno *score* superiore a 3 ($p_{50}=0.8125$) rispetto ad uno *score* pari a 1 o 2 ($p_{50}=0.0732$) o pari a 0 ($p_{50}=0.0191$).

Discussione

Lo scopo di questo studio caso-controllo è stato quello di valutare il possibile utilizzo di uno *score* basato su parametri ematochimici come predittore di GAA. L'ampio e aspecifico spettro clinico della malattia, infatti, può ritardare l'esecuzione di una EGDS che d'altra parte, a causa dell'invasività e dei costi, non può essere considerata un esame di *screening*. Pertanto, in una prima fase dello studio è stato descritto il profilo ematochimico dei casi e dei controlli, successivamente è stato ideato un sistema di *scoring* che attribuisce un punteggio ad ogni parametro alterato. In accordo con la letteratura, l'anemia è una caratteristica frequente in corso di GAA e può avere un'eziopatogenesi multifattoriale. Nella nostra casistica è presente nel 64.4% dei casi e solo nel 12.5% dei controlli, ciò nonostante, tra tutti i parametri analizzati, l'emoglobina è certamente il meno specifico dal momento che l'anemia, seppur per molteplici cause, è una condizione estremamente comune nella popolazione generale. Al contrario decisamente significativa risulta essere la differenza tra i casi e i controlli per gli altri valori. Riguardo la macrocitosi, la GAA entra in diagnosi differenziale con condizioni quali l'assunzione di alcuni farmaci, l'abuso alcolico e le malattie epatiche croniche, la sindrome da malassorbimento, la carenza di folati, le malattie primitive midollari. Lo MCV è un dato facilmente disponibile in un esame emocromocitometrico, e dovrebbe quindi essere sempre valutato in maniera critica, anche in assenza di anemia. Anche il deficit di vitamina B12 risulta comune in corso di GAA, essendo presente nel 66.9% dei casi contro il 10.6% dei controlli (concentrazione sierica media della cianocobalamina pari a 227 pg/ml vs 445 pg/ml, $p < 0.0001$). Il deficit di cobalamina caratterizza uno stadio sistemico tardivo della patologia, noto come anemia perniziosa, che si manifesta solo quando le riserve di vitamina si esauriscono, in un tempo stimato tra i 6 e i 10 anni [7]. Non stupisce la maggior prevalenza di deficit di vitamina B12 rispetto alla prevalenza della macrocitosi: precedenti studi [8-9] hanno dimostrato l'assenza di alterazioni ematologiche in un contesto di deficit di cobalamina, ipotizzando un utilizzo preferenziale della vitamina residua a fini emopoietici, a discapito dei processi di mielinizzazione. L'ipergastrinemia e l'aumento della cromogranina A, causate dall'iperplasia reattiva delle cellule G e delle cellule neuroendocrine, risultano estremamente specifiche per la GAA: rara infatti è la produzione ectopica di tali ormoni, una volta escluso un prolungato utilizzo di PPI [10].

Dopo aver valutato i singoli parametri, abbiamo costruito due modelli di *score* predittivi di diagnosi di GAA e messo a confronto le loro *performances*. Entrambi si sono dimostrati affidabili nel discriminare i pazienti con sospetta GAA, mostrando un'AUC molto elevata (0.95 vs 0.94). In particolare, il *Global Score* è risultato più sensibile (91.5% vs 88.14%) compatibilmente con il maggior numero di variabili utilizzate, al contrario il *Simple Score*, presenta una maggiore specificità (95.29% vs 93.92%) e un maggior valore predittivo positivo (81.25% vs 77.7%) a fronte di un numero esiguo di variabili. Entrambi i due *score* hanno evidenziato un'ottima accuratezza (pari a 94% per entrambi), parametro fondamentale per una patologia così clinicamente sfumata come è la GAA. Tra i due modelli, quindi, non vi è una differenza statisticamente significativa, benché vi sia un leggero vantaggio nell'utilizzo del *Simple Score*. Tale vantaggio assume notevole importanza considerando il minor numero di parametri valutati e il conseguente minor costo: il *Simple Score* richiede una spesa di circa 12 euro, mentre il *Global Score* di circa 31 euro. Del resto, i parametri utilizzati per la costruzione del *Simple Score* sono stati selezionati in quanto facilmente accessibili e disponibili anche in ambito non gastroenterologico. Proprio per la scarsa reperibilità sul territorio, in questo studio non è stata presa in analisi la valutazione degli anticorpi nella GAA. Infatti, sia gli APCA che gli anticorpi anti-FI non vengono dosati in tutti i centri laboratoristici, risultando, seppur con buone specificità e sensibilità, poco utili per un'applicazione estensiva come test di *screening* di primo livello per indirizzare i pazienti verso l'esame endoscopico. Dai risultati ottenuti si evince che tali *score* possiedo-

no i requisiti per un'applicazione estensiva di *screening* per selezionare i pazienti candidati alla EGDS, in particolar modo il *Simple Score*, che possiede un miglior rapporto costo-beneficio. Uno studio prospettico mirato alla validazione del *Simple Score* è attualmente in atto.

Tabelle e figure

Tabella 1. Media e deviazione standard dei parametri ematochimici con relative significatività.

Variabili	GAA	Controlli	<i>p</i>
Hb (g/dl)	11.17±2.27	13.42±1.38	<0.0001
MCV (fl)	93.52±13.21	88.58±6.96	<0.0001
Gastrina (pg/ml)	713.55±769.87	62.09±50.26	<0.0001
Vitamina B12 (pg/ml)	227.13±155.66	445.55±185.91	<0.0001
Cromogranina A (ng/ml)	164.81±126	33.27±32.4	<0.0001

Tabella 2. Prevalenza delle alterazioni dei parametri e relativi dati di sensibilità e specificità.

Variabili	GAA (%)	Controlli (%)	Sensibilità	Specificità
Hb <12 g/dl	76 (64.41)	64 (12.5)	64.4	87.5
MCV >98 fl	52 (44.1)	20 (3.9)	44.1	96.2
Gastrina >120 pg/ml	102 (86.4)	24 (4.7)	86.4	95.3
Vitamina B12 <240 pg/ml	79 (66.9)	54 (10.6)	66.9	89.4
Cromogranina A >100 ng/ml	74 (62.7)	18 (3.5)	62.7	96.5

Tabella 3. Assegnazione su base statistica del punteggio relativa ad ogni parametro del *Global Score*.

Parametro	Punteggio
Hb <12 g/dl	+ 2
MCV >98 fl	+ 1
Gastrina >120 pg/ml	+ 4
Vitamina B12 <240 pg/ml	+ 2
Cromogranina A >100 ng/ml	+ 1

Tabella 4. Distribuzione assoluta dei casi e dei controlli all'interno dei terzi del *Global Score*.

Terzile	n. totale	n. GAA	n. controlli
1° (0)	363	7	356
2° (1-2)	126	3	123
3° (3-10)	139	108	31
TOTALE	628	118	510

Tabella 5. Assegnazione su base statistica del punteggio relativa ad ogni parametro del *Simple Score*.

Parametro	Punteggio
Hb <12 g/dl	+ 2
MCV >98 fl	+ 1
Gastrina >120 pg/ml	+ 4

Tabella 7. Distribuzione assoluta dei casi e dei controlli all'interno del *Simple Score*.

Terzile	n. totale	n. GAA	n. controlli
1° (0)	418	8	410
2° (1-2)	82	6	76
3° (3-10)	128	104	24
TOTALE	628	118	510

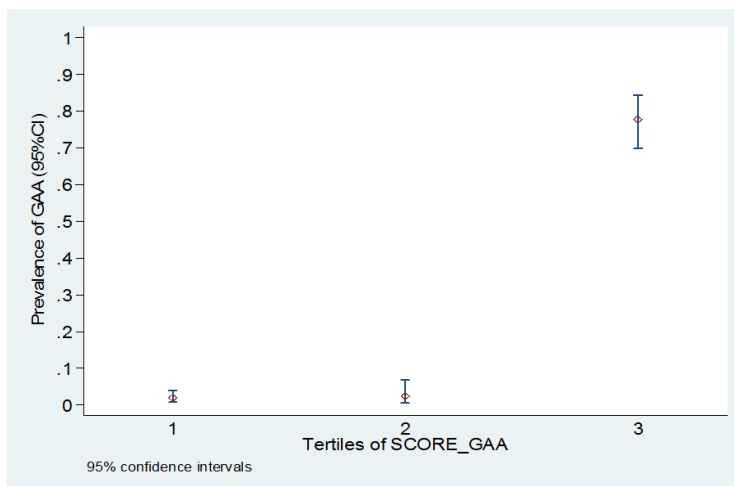


Figura 1. Prevalenza di casi di GAA nei diversi terzili del *Global Score* (CI = 95%).

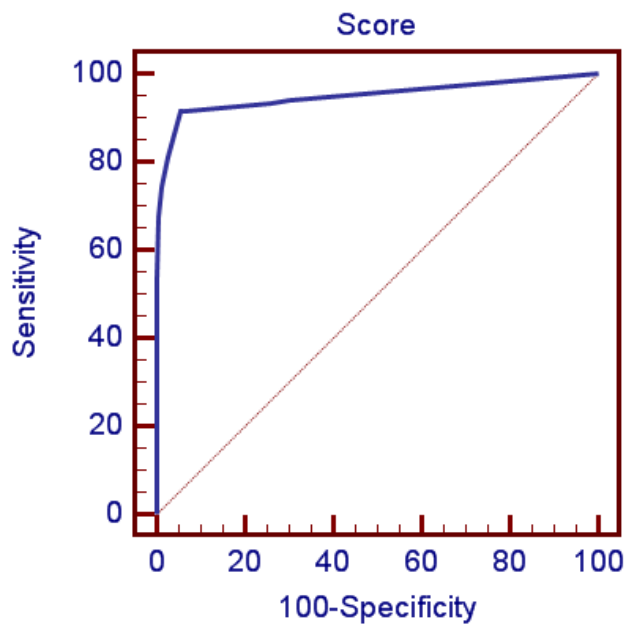


Figura 2. Curva ROC del *Global Score* per un *cut-off* >3.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=0	100,00	96,9 - 100,0	0,00	0,0 - 0,7	1,00		18,8	
>0	94,07	88,2 - 97,6	69,80	65,6 - 73,8	3,12	0,085	41,9	98,1
>1	93,22	87,1 - 97,0	74,12	70,1 - 77,9	3,60	0,091	45,5	97,9
>2	91,53	85,0 - 95,9	93,92	91,5 - 95,8	15,06	0,090	77,7	98,0
>3 *	91,53	85,0 - 95,9	94,31	91,9 - 96,2	16,10	0,090	78,8	98,0
>4	81,36	73,1 - 87,9	97,45	95,7 - 98,6	31,92	0,19	88,1	95,8
>5	74,58	65,7 - 82,1	98,63	97,2 - 99,4	54,33	0,26	92,6	94,4
>6	67,80	58,6 - 76,1	99,41	98,3 - 99,9	115,25	0,32	96,4	93,0
>7	54,24	44,8 - 63,4	99,80	98,9 - 100,0	276,61	0,46	98,5	90,4
>8	44,92	35,7 - 54,3	100,00	99,3 - 100,0		0,55	100,0	88,7
>10	0,00	0,0 - 3,1	100,00	99,3 - 100,0		1,00		81,2

Figura 3. Tabella della probabilità rispetto al *Global Score*.

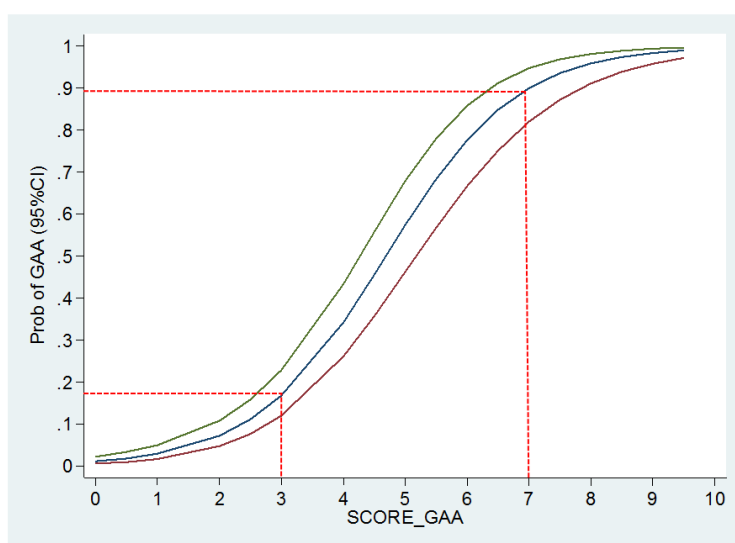


Figura 4. *Cut-off* ideale per il *Global Score*.

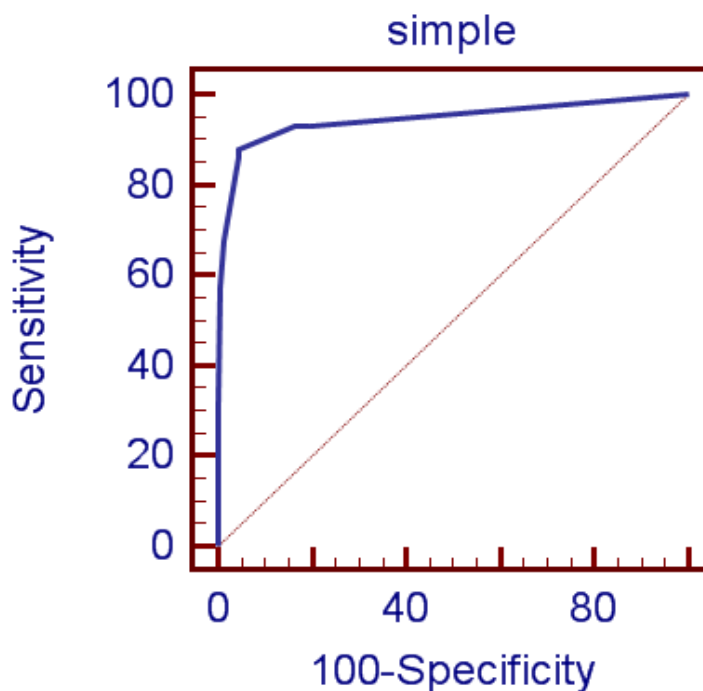


Figura 5. Curva ROC del *Simple Score* per un *cut-off* >2.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=0	100,00	96,9 - 100,0	0,00	0,0 - 0,7	1,00		18,8	
>0	93,22	87,1 - 97,0	80,39	76,7 - 83,8	4,75	0,084	52,4	98,1
>1	93,22	87,1 - 97,0	83,53	80,0 - 86,6	5,66	0,081	56,7	98,2
>2 *	88,14	80,9 - 93,4	95,29	93,1 - 97,0	18,73	0,12	81,2	97,2
>3	86,44	78,9 - 92,0	95,29	93,1 - 97,0	18,37	0,14	81,0	96,8
>4	67,80	58,6 - 76,1	98,43	96,9 - 99,3	43,22	0,33	90,9	93,0
>5	57,63	48,2 - 66,7	99,22	98,0 - 99,8	73,47	0,43	94,4	91,0
>6	32,20	23,9 - 41,4	100,00	99,3 - 100,0		0,68	100,0	86,4
>7	0,00	0,0 - 3,1	100,00	99,3 - 100,0		1,00		81,2

Figura 6. Cut-off ideale per il Simple Score.

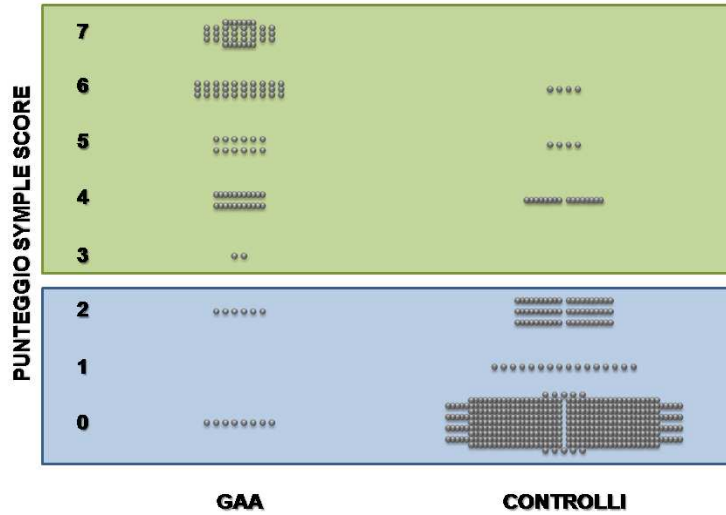


Figura 7. Distribuzione del Simple Score rapportato al cut-off >2.

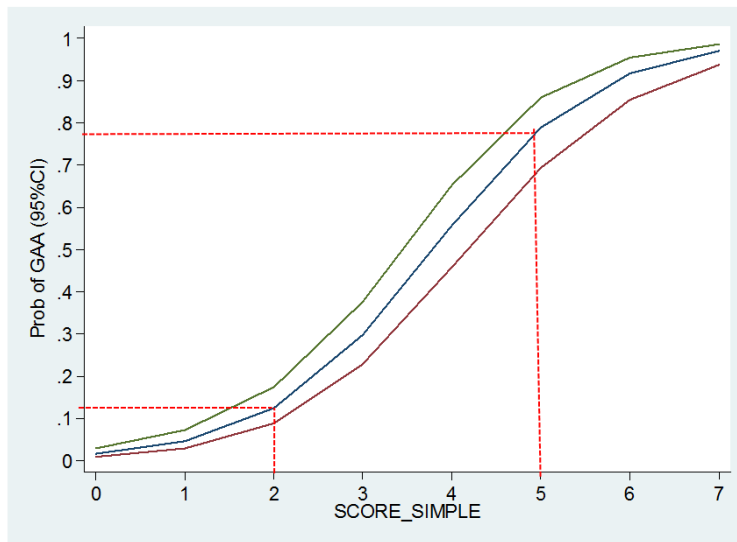


Figura 7. Curva della probabilità rispetto al Simple Score.

Bibliografia

1. Miki K, Ichinose M, Shimizu A et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
2. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-1320.
3. Sipponen G. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers *Scand J Gastroenterol* 2007;42:2-10.
4. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:1097-1100.
5. Craanen ME, Blok P, Dekker W et al. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig Dis Sci* 1991;36:1529-1536.
6. 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.
7. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
8. Stabler SP, Allen RH, Savage DG et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-881.
9. Carmel R. Pernicious anaemia. The expected findings of very low Serum cobalamin levels, anaemia, and macrocytosis are often lacking. *ArchIntern Med* 1988;148:1712-1714.
10. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-2330.