Machine Translated by Google

PRIMER

Check for updates

Gastrite autoimmune

Marco Vincenzo Lenti1, Massimo Rugge2, Edith Lahner3, Emanuela Miceli1, Ban-Hock Toh4, Robert M. Genta5, Christophe De Block6, Chaim Hershko7,8 e Antonio Di Sabatino1 ÿ

Riassunto | La gastrite autoimmune (AIG) è una malattia immuno-mediata sempre più diffusa, organo-specifica, caratterizzata dalla distruzione delle cellule parietali gastriche, che porta alla perdita del fattore intrinseco e alla ridotta produzione di acido. Queste alterazioni provocano malassorbimento di ferro, vitamina B12 (anemia perniciosa) e potenzialmente altri micronutrienti. Per diversi anni, la maggior parte degli studi si è concentrata solo sull'anemia perniciosa, generando confusione tra le due entità. In AIG, la pompa protonica gastrica, H+ /K+ ATPasi, è il principale autoantigene riconosciuto dai linfociti T autoreattivi. L'attivazione dei linfociti B dipendente dalle cellule T stimola la produzione di anticorpi anti-cellule parietali, il segno sierologico dell'AIG. Il ruolo dell'infezione da *Helicobacter pylori* nell'attivare o favorire il processo autoimmune è ancora incerto. Recentemente sono state descritte alterazioni istopatologiche precoci che consentono un riconoscimento più preciso e tempestivo. L'AIG è gravata da un sostanziale ritardo diagnostico in quanto può presentarsi con vari segni clinici inclusi, tra gli altri, sintomi gastrointestinali e manifestazioni neuropsichiatriche. Nelle fasi avanzate, l'AIG potrebbe evolvere in tumori neuroendocrini e adenocarcinoma gastrico. La gestione include la diagnosi precoce attraverso una strategia proattiva di individuazione dei casi, l'integrazione di micronutrienti e la sorveglianza endoscopica. Questo Primer descrive in modo completo le intuizioni più importanti riguardanti l'epidemiologia, la fisiopatologia, la diagnosi e la gestione dell'AIG, concentrandosi sulle questioni più controverse e in sospeso e sulle direzioni future.

La gastrite autoimmune (AIG) è una malattia infiammatoria cronica non autolimitante che colpisce la mucosa ossintica (compartimento gastrico acido-secernente), portando a una progressiva atrofia della mucosa1–5 . L'infiammazione è limitata al corpo e alle ghiandole del fondo dello stomaco, risparmiando l'antro, il che distingue l'AIG da altre condizioni che portano alla gastrite atrofica (come l'infezione da Helicobacter pylori) (Fig. 1). L'infiammazione della mucosa oxintica e la sua progressione atrofica sono i tratti distintivi dell'AIG e sono considerati sine qua non (assolutamente necessari) per una diagnosi confermata.

La restrizione topografica risulta dalla posizione ossidativa delle cellule parietali che innescano la reazione autoimmune6–8 . Le cellule parietali (note anche come cellule ossintiche) sono cellule epiteliali che hanno due funzioni principali: la secrezione di acido cloridrico e la produzione del fattore intrinseco (glicoproteina legante la vitamina B12). Solo dopo l'uso diffuso dell'endoscopia gastrointestinale e la scoperta di anticorpi anti-fattore intrinseco (IFA) e anticorpi anti-cellule parietali (PCA) negli anni ' 6010,11 è stata riconosciuta dall'AIG come un disturbo specifico12.

L'AIG è causata dalla distruzione delle cellule parietali, secondaria all'azione della PCA, che riconosce le sottounità della pompa protonica, H+ /K+ ATPasi, che è unica delle cellule parietali. Il processo infiammatorio in AIG sembra essere mediato da cellule T autoreattive, sebbene l'esatto agente causale sia sconosciuto. La distruzione delle cellule parietali porta ad un aumento del pH dello stomaco e ad una perdita del fattore intrinseco, che, a sua volta, porta al malassorbimento di ferro e vitamina B12, causando rispettivamente anemia da carenza di ferro e anemia perniciosa. Una presentazione clinica comune di AIG è infatti l'anemia da carenza di ferro13-15, che potrebbe essere presente fino al 25-50% dei pazienti con AIG13,16, mentre l'anemia perniciosa potrebbe essere riscontrata fino al 15-25% dei pazienti16-19 . I pazienti con AIG possono lamentare sintomi del tratto gastrointestinale superiore sottili o non specifici, in particolare dispepsia, ma la maggior parte dei pazienti è solitamente asintomatica, prima dell'insorgenza dell'anemia o delle manifestazioni neurologiche. Il malassorbimento di micronutrienti nell'AIG è responsabile di un ampio spettro clinico e spesso porta a un sostanziale ritardo diagnostico, favorendo l'insorgenza di complicanze potenzialmente gravi. Inoltre, lo spettro clinico dell'AIG è reso complesso dalla sua frequente associazione con altre malattie autoimmuni, in particolare la tiroidite di Hashimoto e dall'aumentato rischio di sviluppare adenocarcinoma gastrico e tumore neuroendocrino gastrico di tipo 1 (NET)2,20,22. Sfortunatamente, non è attualmente disponibile alcun trattamento curativo per l'AIG e sono in corso studi a lungo termine

ÿe-mail: a.disabatino@smatteo.pv.it

https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8

Machine Translated by Google

Indirizzi dell'autore

[1]Dipartimento di Medicina Interna, IRCCS Fondazione Ospedale San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia.
[2]Dipartimento di Medicina (DIMED), Unità di Patologia Chirurgica e Citopatologia, Università di Padova, Padova, Italia.
[3]Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Unità di Malattie Digestive ed Epatiche, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.
4 Centro per le malattie infiammatorie, Monash Health, Facoltà di Medicina, Scienze infermieristiche e della salute, Monash University, Clayton, Victoria, Australia.
[5]Dipartimento di Medicina, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.
[6]Dipartimento di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Facoltà di Medicina, Ospedale Universitario di Anversa e Università di Anversa, Antwerpen, Belgio.
[7]Dipartimento di Ematologia, Shaare Zedek Medical Center, Università Ebraica di Gerusalemme, Gerusalemme, Israele.
[8]Clinica di ematologia e laboratori clinici centrali, Clalit Health Services, Gerusalemme, Israele.

l'uso della terapia immunosoppressiva nei pazienti con AIG è carente.

Per diversi anni, il termine anemia perniciosa è stato utilizzato come sinonimo di AIG, generando così un rilevante bias di selezione negli studi incentrati sull'AIG, poiché l'anemia perniciosa è solo una parte dello spettro clinico dell'AIG. Ciò potrebbe aver portato a una sottovalutazione della prevalenza di AIG. Inoltre, la classificazione di AIG ha subito nel tempo diversi cambiamenti (Fig. 2). Infatti, prima della scoperta dell'H. pylori, che causa il tipo più comune di gastrite cronica nel mondo, la classificazione della gastrite era basata su una base topografica piuttosto che sull'eziologia, generando una certa confusione tra i diversi tipi di gastrite. La classificazione attualmente accettata della gastrite è la versione aggiornata25 del sistema di classificazione di Sydney26, che distingue la gastrite atrofica e la gastrite non atrofica. Nel 2015, il consenso globale di Kyoto ha proposto una classificazione basata sull'eziologia7 , che fornisce maggiori dettagli sulle eziologie della gastrite, oltre a incorporare la classificazione topografica del sistema di Sydney. Questo consenso ha finalmente armonizzato le caratteristiche istopatologiche e cliniche della gastrite, fornendo uno strumento utile sia per i patologi che per i clinici.

La scoperta relativamente tardiva di H. pylori, le varie classificazioni della gastrite e gli studi che confondono l'AIG con altre forme di gastrite, nonché l'utilizzo di criteri diagnostici diversi, rendono difficile interpretare i dati pubblicati relativi all'epidemiologia e alla fisiopatologia dell'AIG.
Inoltre, il contributo di H. pylori al processo autoimmune nell'AIG è ancora controverso. Numerosi nuovi studi hanno fornito nuove informazioni sulla patogenesi dell'AIG, le sue caratteristiche cliniche, il riconoscimento e la gestione precoci. In questo Primer, forniamo una descrizione completa di questo disturbo multiforme, compresa la sua epidemiologia, fisiopatologia nei modelli murini e nell'uomo, sfide e controversie diagnostiche e gestione generale. Infine, discutiamo le questioni più urgenti nel campo che indirizzeranno la ricerca futura a comprendere e trattare meglio questo disturbo.

Epidemiologia

I dati epidemiologici sull'AIG sono scarsi e di difficile interpretazione. Secondo le prove attuali, è probabile che la prevalenza di AIG sia stata sottovalutata, a causa all'alto tasso di decorso della malattia asintomatica o paucisintomatica e alla mancanza di strategie di screening proattivo. La prevalenza di AIG varia anche a seconda del contesto clinico di arruolamento, dell'etnia e dei criteri diagnostici applicati. Ad esempio, i pazienti con carenza di ferro o vitamina B12 indotta da AIG potrebbero essere asintomatici e l'anemia viene spesso trattata senza ulteriori indagini per determinarne l'eziologia20,27. In questi casi, l'AIG rimane non diagnosticata, sottovalutando quindi la sua reale prevalenza. Allo stesso modo, in quei pazienti sottoposti a gastroscopia, i campioni bioptici non vengono sempre acquisiti o il campionamento non è coerente con i protocolli bioptici raccomandati, precludendo così stime accurate dell'incidenza di AIG20,28. Inoltre, l'infezione concomitante da H. pylori nei pazienti con AIG spesso confonde la corretta classificazione della gastrite a causa del coinvolgimento antrale nella gastrite infettiva. Infine, in molte serie di casi, la diagnosi di AIG si basava solo sui marcatori sierologici29,30, come PCA o IFA, gastrina-17 o pepsinogeno, senza biopsia di conferma. Sia i risultati falsi positivi che quelli falsi negativi possono portare a una diagnosi eccessiva o insufficiente di AIG; quindi, la biopsia di conferma è sempre necessaria per fare una diagnosi.

Mancano studi epidemiologici che forniscano dati sulla AIG istologicamente confermata nella popolazione generale. Dato che l'AIG è spesso indolente nelle fasi iniziali, la sua prevalenza è stata stimata intorno allo 0,5-4,5% a livello globale31, ampiamente variabile a seconda dell'impostazione dell'iscrizione, dell'età, del sesso e dell'etnia (Tabella 1). Pertanto, queste informazioni dovrebbero essere interpretate con cautela alla luce di queste variabili. Per quanto ne sappiamo, non sono disponibili studi ad hoc basati sulla popolazione occidentale (inclusa sia l'Europa che l'America) incentrati sulla prevalenza di AIG istologicamente provata. Tuttavia, stanno emergendo dati epidemiologici AIG dalle giurisdizioni asiatiche. Uno studio retrospettivo cinese ha stimato un tasso di rilevamento annuo dello 0,9% di AIG32 diagnosticata ist
Uno studio giapponese su 6.739 individui sottoposti a controlli medici di routine ha riscontrato una AIG confermata endoscopicamente e sierologicamente nello 0,49% dei pazienti33. Uno studio ha rilevato una maggiore prevalenza di AIG in Italia rispetto alle giurisdizioni asiatiche. Tra i 2.286 pazienti ricoverati in un ambulatorio di gastroenterologia in 4 anni, il 4,3% è stato diagnosticato con AIG sia dall'istologia che dalla sierologia34. Nello studio trasversale sull'isto GERD dell'Europa centrale, tra 1.123 soggetti sottoposti a biopsia gastrica, al 2,3% è stata diagnosticata l'AIG, con un rapporto femmine-maschi di 2,25:1 (rif. 35).

Studi in cui la prevalenza di AIG è stata stimata sulla base della presenza di PCA o IFA hanno riportato una prevalenza maggiore (8–20%) rispetto a studi che stimavano la prevalenza sulla base dell'istologia30. Diverse serie di casi provenienti da varie regioni hanno dimostrato che gli PCA possono essere trovati fino all'85-90% degli adulti con anemia perniciosa e AIG, mentre gli IFA sono presenti nel 35-60% dei pazienti con anemia perniciosa e AIG17,36. La prevalenza di AIG sulla base dei casi di anemia perniciosa è stimata in ~0,1% nella popolazione generale e ~2% negli individui di età >60 anni17,27,37. Un basso livello sierico di vitamina B12 e la presenza di IFA confermano una diagnosi di anemia perniciosa e non devono essere erroneamente diagnosticati come anemia megaloblastica dovuta a insufficiente

Machine Translated by Google

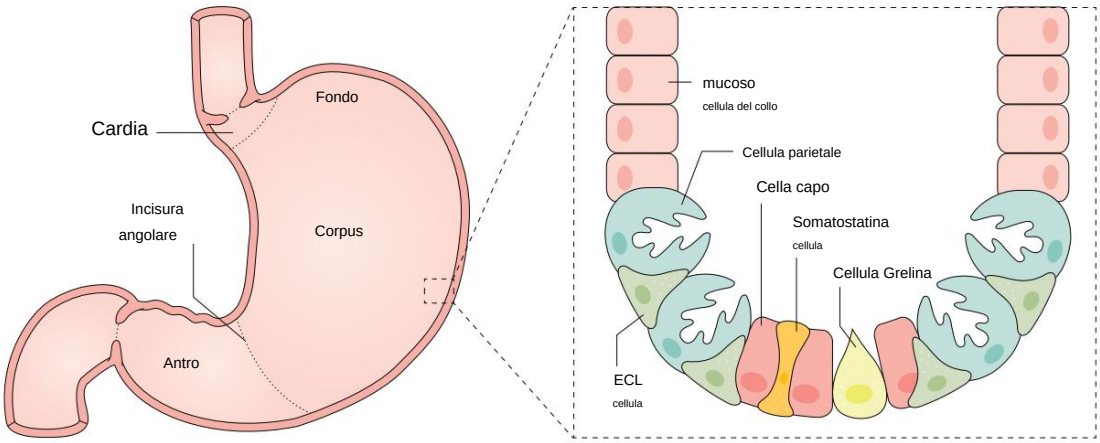

Fig. 1 | **Localizzazione anatomica di AIG.** La mucosa gastrica comprende due compartimenti fenotipici e funzionali, vale a dire, l'ossintico cranico e il mucosecernente distale. I diversi profili biologici della mucosa gastrica ossintica e mucosecernente determinano diverse suscettibilità agli agenti nocivi ambientali o correlati all'ospite. Nello stomaco nativo, la mucosa ossintica copre i due terzi cranici della superficie mucosa (cioè il fondo e il corpo mucoso) e viene gradualmente sostituita distalmente dalle ghiandole mucosecernenti antrali. Il confine tra queste due aree funzionali segue una linea arrotondata, centrata cranialmente all'incisura angularis. La gastrite autoimmune (AIG) colpisce il corpo e il fondo, causando atrofia della mucosa che risparmia l'antro. Le cellule parietali, che sono le principali cellule bersaglio nell'AIG, si trovano solo nella mucosa ossintica e producono acido cloridrico e fattore intrinseco. Le cellule parietali risiedono insieme ad altre cellule comprese le cellule principali (note anche come cellule zimogeniche, che producono principalmente pepsinogeno), cellule del collo mucose (che producono mucine), cellule simili a enterocromaffini (ECL), cellule di grelina e cellule di somatostatina.

assunzione di vitamina B12 , uso a lungo termine di inibitori della pompa protonica e crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue27. Un tempo l'anemia perniciosa era considerata un disturbo che colpiva principalmente le donne anziane di etnia nordeuropea (con un rapporto femmine-maschio di ~2:1), ma studi successivi hanno riscontrato una prevalenza simile di anemia perniciosa in diversi gruppi etnici (bianchi, caucasici, Afroamericani e ispanici non bianchi), che interessano qualsiasi fascia di età20,34,38–41. Infatti, in studi turchi e italiani, l'età media degli uomini con anemia perniciosa era compresa tra 49 e 55 anni e delle donne con anemia perniciosa era compresa tra 40 e 61 anni20,34,40,41.

L'anemia è stata riscontrata in circa il 50% dei pazienti alla diagnosi AIG; l'anemia da carenza di ferro era più comune nelle donne più giovani (<50 anni di età) rispetto alle donne anziane (>65 anni di età) e negli uomini, e l'anemia perniciosa è stata frequentemente osservata negli uomini anziani. Un'elevata prevalenza (57,3%) di carenza di ferro è stata osservata anche in pazienti senza anemia42. I pazienti con anemia da carenza di ferro inspiegabile o quelli con anemia da carenza di ferro refrattaria (cioè quelli che non rispondono alla supplementazione di ferro) dovrebbero essere esaminati per AIG. L'anemia da carenza di ferro refrattaria è presente nel 15–27% dei pazienti, una percentuale di 4–6 volte superiore rispetto ai pazienti con malattia celiaca, una delle cause più comuni di anemia da carenza di ferro13,43–46. Su 160 pazienti con AIG (solo una parte dei quali aveva confermato istologicamente AIG in quanto non tutti erano stati sottoposti a endoscopia), 83 si presentavano con anemia da carenza di ferro, 48 con indici normocitici (nessuna variazione delle dimensioni dei globuli rossi (RBC)) e 29 con anemia macrocitica (aumento della dimensione dei globuli rossi)14. L'età media dei pazienti con anemia sideropenica era di 41 ± 15 anni, ovvero 21 anni in meno rispetto all'età media dei pazienti con macrocitosi. Questa scoperta è in linea con il fatto che la carenza di ferro di solito si verifica prima nella storia naturale dell'AIG. un più grande, uno studio multicentrico che ha coinvolto 654 pazienti con AIG confermata dall'istologia e dalla sierologia ha mostrato un andamento simile nella proporzione di pazienti con anemia microcitica o macrocitica in diversi gruppi di età42.

Con una sorveglianza endoscopica o istologica attiva e regolare in pazienti con AIG e/o anemia perniciosa, si osservano NET gastrici di tipo 1 nel 4-12% dei pazienti47-50. Questi pazienti presentano anche un rischio aumentato di 3–7 volte di adenocarcinoma gastrico, con un'incidenza dello 0,9–9%47,51,52. Infatti, uno studio di coorte prospettico che ha coinvolto 200 pazienti con AIG istologicamente accertata con un follow-up medio di 7,5 anni ha rilevato un'incidenza annuale dello 0,25% per persona-anno per il cancro gastrico (IC 95% 0,07–0,6%), 0,43% per anno-persona per displasia gastrica (IC 95% 0,2–0,9%) e 0,68% per anno/persona per NET gastrico di tipo 1 (IC 95% 0,3–1,2%)50.
Una meta-analisi di 27 studi che includevano 22.417 pazienti con anemia perniciosa ha rilevato un'incidenza aggregata di cancro gastrico (tutti i tipi) dello 0,27% per persona/anno e un tasso di recidiva del cancro gastrico aggregato del 6,8% (IC 95% 2,6–18,1%)52 . Infine, in uno studio prospettico a lungo termine incentrato sulla storia naturale di AIG in 282 individui, l'adenocarcinoma gastrico non è stato rilevato in questi pazienti23. Pertanto, il rischio di sviluppare adenocarcinoma gastrico in particolare nei pazienti con AIG, sebbene non trascurabile, sembra essere inferiore a quello correlato all'infezione da H. pylori53. Uno studio statunitense che ha coinvolto 59 pazienti con AIG ha rilevato un'incidenza di 14,2 per 1.000 persone-anno per cancro gastrico (~6,4 anni dopo la gastroscopia indice)54.

Comorbidità

Tutte le malattie nello spettro delle malattie autoimmuni possono essere potenzialmente associate all'autoimmunità gastrica. La prevalenza di AIG è 3-5 volte maggiore nei pazienti con malattia tiroidea autoimmune o diabete mellito di tipo 1

Machine Translated by Google

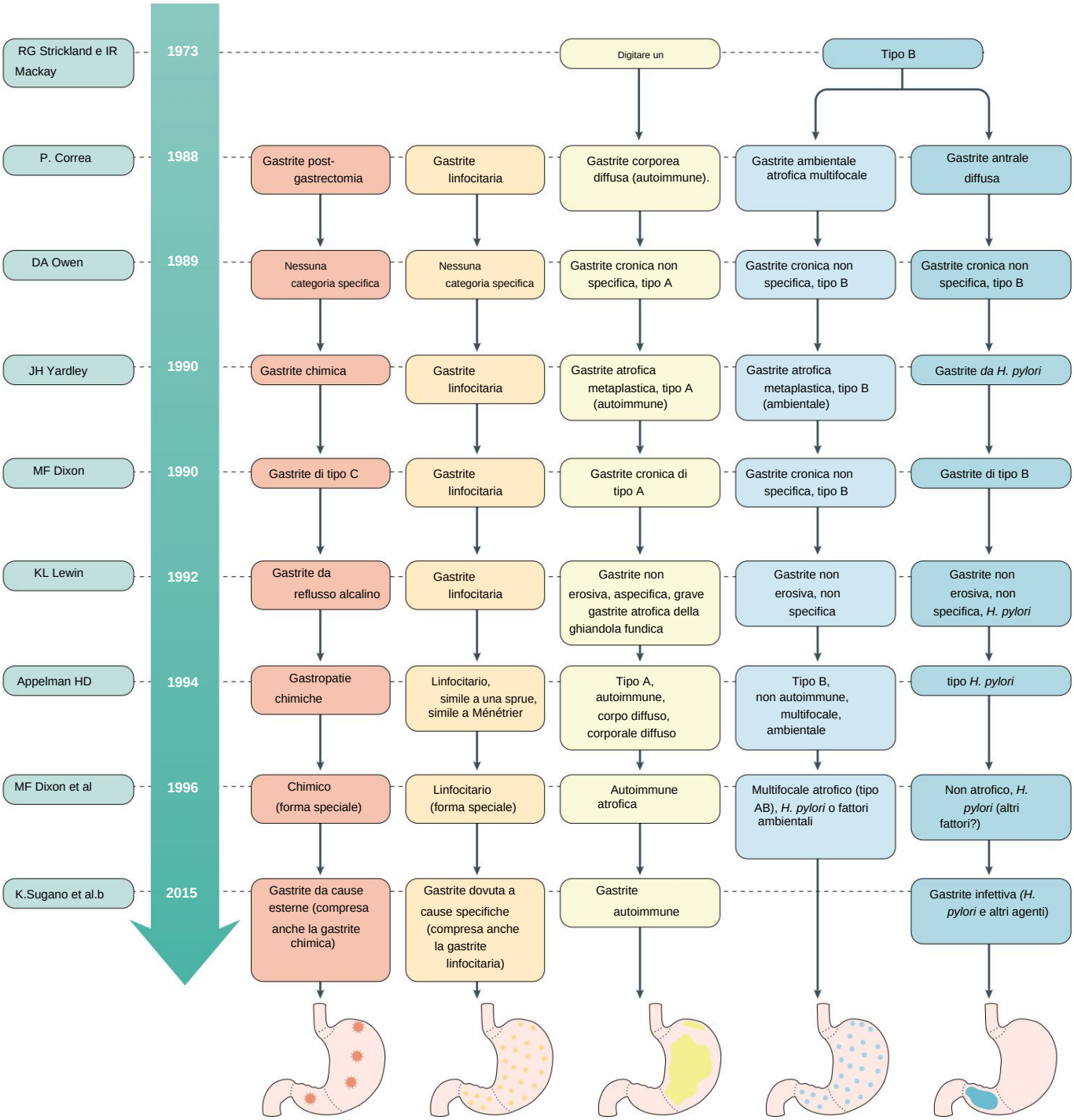

Fig. 2 | **Riassunto delle classificazioni della gastrite.** Le classificazioni della gastrite e la relativa nomenclatura sono cambiate nel tempo e questi cambiamenti riflettono la progressiva conoscenza accumulata su questa malattia. Inizialmente, Strickland e Mackay hanno introdotto il concetto di due forme distinte di gastrite, vale a dire il tipo A (gastrite con restrizione del corpo e del fondo oculare) e il tipo B (gastrite con predominanza dell'antro con alterazioni minori e focali nel corpo mucoso). L'eziologia della gastrite di tipo A e di tipo B è stata identificata dopo alcuni anni e le definizioni di gastrite sono leggermente cambiato nel tempo. La scoperta *dell'Helicobacter pylori* segnò una svolta e portò alle moderne classificazioni. Sia la topografia che l'eziologia sono essenziali per classificare la gastrite. Gli schemi dello stomaco in fondo alla timeline mostrano la distribuzione topografica del danno della mucosa in ogni tipo di gastrite. a Il cosiddetto sistema di Sydney aggiornato, che è una revisione della classificazione di Sydney proposta nel 1991 (non mostrata).
[B]Il consenso globale di Kyoto si è concentrato sull'eziologia della gastrite, raccomandando di classificare la gastrite in base alla localizzazione anatomica gastrica.

(T1DM)29,31 rispetto alla popolazione generale. In una serie di casi che includeva 99 pazienti con AIG, >50% aveva un'altra malattia autoimmune e il 13% aveva due o più malattie autoimmuni34; anche questi risultati sono stati confermati in altre serie. L'associazione tra AIG e tiroidite autoimmune è considerata una sindrome specifica, nota come sindrome tireastrica55. La tiroide di Hashimoto è l'autoimmune più comunemente associata

Machine Translated by Google

Tabella 1 | **Caratteristiche rilevanti degli studi che riportano la prevalenza di AIG**

Regione	Progettazione e impostazione dello studio	Prevalenza (%)	Diagnostico criteri	Età media dei pazienti (anni)	Rif.
Austria, Germania	Studio multicentrico su pazienti sottoposti a gastroscopia	2.3	h	52	35
Canarino Isole	Studio sierologico trasversale basato sulla popolazione nella popolazione generale	7.8	SAb	53	168
Cina	Valutazione retrospettiva dei pazienti sottoposti a gastroscopia	3.1	H, SAb	60	32
Germania	Studio sierologico trasversale basato sulla popolazione nella popolazione generale	19.5	SAb	62	141
Italia	Pazienti indirizzati ad un ambulatorio gastroenterologico	4.3	H, SAb	59	34
Italia	Studio trasversale in donatori di sangue sani	10	SAb	45	169
Giappone	Individui sani sottoposti a gastroscopia come parte del controllo di routine	0,5	E, SAb, Sb	51	33

AIG, gastrite autoimmune; E, endoscopia; H, valutazione istologica delle biopsie gastriche; SAb, test sierologico di anticorpi anti-cellule parietali e/o anticorpi anti-fattore intrinseco; Sb, biopsia sierologica che misura i livelli di gastrina-17 e/o pepsinogeno o rapporto pepsinogeno.

disturbo con AIG, mentre l'associazione tra morbo di Graves e AIG è stata raramente segnalata20,31,34.
Infatti, la prevalenza della tiroidite di Hashimoto è 3-8 volte maggiore nei pazienti con AIG rispetto alla popolazione generale56. Uno studio osservazionale in Italia ha rilevato che il 53% dei pazienti con AIG aveva una malattia tiroidea autoimmune di qualsiasi tipo e i fattori di rischio associati allo sviluppo di tiroidite erano il sesso femminile (OR 5,6), la positività alla PCA (OR 2,5) e la metaplasia intestinale

(O 2.2)57. Inoltre, l'incidenza di altre malattie autoimmuni era maggiore nei pazienti con AIG e tiroidite concomitante rispetto ai pazienti con solo AIG.

Oltre alla tiroidite, le altre malattie autoimmuni frequentemente associate sono il T1DM, il morbo di Addison e la vitiligine. Inoltre, la positività alla PCA si riscontra nel 10–15% dei bambini (<18 anni di età) e nel 15–25% degli adulti (40,8 ± 12,1 anni di età) con T1DM15,58. In uno studio che includeva 88 pazienti con T1DM (di cui 47 PCA-positivi) sottoposti a gastroscopia con biopsia gastrica, l'AIG istologicamente confermata è stata rilevata nel 57% dei pazienti PCA-positivi e nel 10% dei pazienti PCA-negativi48. Questo studio sottolinea la necessità di una valutazione istologica per fare la diagnosi di AIG, dato che la PCA può essere negativa in una percentuale sostanziale di pazienti. Inoltre, nello stesso studio, i pazienti PCA-positivi hanno dimostrato una grave atrofia del corpo rispetto ai pazienti PCA-negativi. Al contrario, uno studio che ha coinvolto 1.072 pazienti con T1DM ha riscontrato una prevalenza di AIG del 7,5% tra i pazienti PCA-positivi, senza conferma istologica59. Inoltre, fino al 20% dei pazienti con malattia di Addison è stata diagnosticata con AIG (basata sulla sola positività PCA)60 e il 10-15% dei pazienti con vitiligine aveva AIG istologicamente confermata61,62. Infine, i dati relativi all'associazione tra AIG e altre malattie autoimmuni tra cui iperparatiroidismo primario63, artrite reumatoide34, miastenia grave64, celiachia34,65, orticaria cronica spontanea66, condizioni autoimmuni cutanee periorale (ad esempio lichen planus orale erosivo)67, malattia infiammatoria intestinale68 , l'anemia emolitica autoimmune68, il lupus eritematoso sistemico68 e la malattia epatica autoimmune69 sono scarsi e frammentari.

Metaplasia
La trasformazione di un tipo specifico di cellula in un altro tipo di cellula matura.

Canalicoli
Canali secretori attraverso i quali l'acido cloridrico viene attivamente trasportato.

Fattori di rischio

Invecchiamento e sesso. La sostanziale latenza tra l'insorgenza asintomatica di AIG e la manifestazione di sintomi clinici (se presenti) potrebbe potenzialmente alterare la forza dell'invecchiamento come fattore di rischio. La prevalenza di AIG aumenta con l'età così come la prevalenza di positività PCA, passando dal 2,5% nel terzo decennio al 12% nell'ottava decade nella popolazione generale37,70 . È interessante notare che, sebbene i dati suggeriscano che l'AIG sia più comune nella popolazione anziana, ciò potrebbe essere dovuto alla relativa scarsità di studi che indagano sull'AIG nella popolazione pediatrica. In alcune serie di casi, l'AIG istologicamente confermata o sierologicamente confermata è stata trovata in pazienti pediatrici, con autoimmunità (soprattutto malattie autoimmuni della tiroide) o anemia da carenza di ferro che sono le cause più comuni di diagnosi71-73.

Tra gli adulti, le donne sono più frequentemente colpite da AIG, con un rapporto medio tra femmine e maschi di 2–3:1.
Diversi studi hanno confermato la predominanza dell'AIG nelle donne di diverse etnie74-83, come osservato anche nelle malattie autoimmuni della tiroide84, ad eccezione di uno studio turco, che ha riscontrato una predominanza negli uomini40, e uno studio giapponese, che non ha riscontrato differenze di sesso significative33 .

Infezione da H. pylori. Il ruolo dell'infezione da H. pylori nell'AIG è ancora incerto. Uno studio ha dimostrato una reattività crociata tra gli anticorpi indotti da H. pylori e la mucosa ossintica umana, in particolare con la superficie luminale delle cellule ghiandolari e con i canalicoli secretori delle cellule parietali85. Inoltre, alcuni studi hanno mostrato un'infezione concomitante da H. pylori in pazienti con AIG86-88.

Allo stesso modo, la PCA può essere presente anche nella gastrite atrofica e non atrofica correlata a H. pylori89. La positività alla PCA è stata riscontrata in tutti i pazienti con gastrite atrofica multifocale H. pylori-positiva90.

Fattori di rischio genetico. Gli studi hanno mostrato un forte raggruppamento familiare per AIG91. La concordanza dell'anemia perniciosa è stata osservata in 12 coppie di gemelli monozigoti, suggerendo una possibile predisposizione genetica a

Machine Translated by Google

AIG92. Sebbene manchino ancora prove certe, una storia familiare di primo grado di AIG è stata riportata fino al 16,5% dei pazienti con AIG20. I parenti di primo grado dei probandi T1DM con PCA avevano una frequenza maggiore di anticorpi tireostatrici rispetto ai parenti dei probandi T1DM PCA-negativi e alla popolazione generale15. Ciò implica che gli individui con positività alla PCA sembrano ospitare una predisposizione genetica allo sviluppo dell'autoimmunità, che può essere presente anche nei parenti di primo grado.

I fattori di rischio genetici che predispongono gli individui all'AIG sono poco conosciuti. È stato riportato che i pazienti con AIG e anemia perniciosa associata a malattie endocrine autoimmuni presentavano una maggiore frequenza dei sierotipi HLA-B8 (rischio relativo 2.2), HLA-B18 (rischio relativo 9.0) e HLA-Bw*15 (rischio relativo 2.0) , mentre quelli senza malattie endocrine autoimmuni hanno mostrato un aumento delle frequenze di HLA-B7 (rischio relativo 1,6) e HLA-B12 (rischio relativo 3,1)93. Tuttavia, dato che questa è solo una singola osservazione, è difficile confrontare i risultati di studi precedentemente pubblicati che indagano su altre malattie autoimmuni. Non è chiaro se questi sierotipi abbiano un effetto predisponente o protettivo sullo sviluppo di AIG e sono necessari ulteriori studi per confermare una possibile relazione causale. Un altro studio ha riscontrato un aumento della frequenza di HLA-DR2 o HLA-DR4 (rischio relativo 6,9) e HLA-DR4 o HLA-DR5 (rischio relativo 5,4) in pazienti con anemia perniciosa senza comorbidità endocrine94. L'eterogeneità negli aplotipi HLA in diversi sottogruppi clinici potrebbe riflettere l'eterogeneità genetica dell'anemia perniciosa e, possibilmente, dell'AIG. Uno studio ha trovato una debole associazione tra AIG e HLA-DR5, in linkage disequilibrium con DQA1*0501:DQB1*0301 (rif. 95).

Finora, due studi si sono concentrati specificamente sugli aplotipi HLA nei pazienti con AIG96,97. In uno studio italiano, la prevalenza degli alleli HLA-DRB1*03 e HLA-DRB1*04 era maggiore (P<0,01) nei pazienti con AIG rispetto al gruppo di controllo (popolazione generale della stessa area geografica)96. Nello stesso studio, anche HLA-DRB1*03 e HLA-DRB1*04 erano per lo più associati a malattie autoimmuni della tiroide (P <0,01) e alla presenza di metaplasia intestinale (P <0,01). Al contrario, HLA-DRB1*01 era più comune negli individui sani (P <0,01). Uno studio finlandese ha trovato un'associazione tra AIG e HLA-DRB1*04 e HLA-DQB1*03, ma non con HLA-DRB1*03 (rif. 97). Questi tre aplotipi HLA sono anche frequentemente associati ad altre condizioni autoimmuni, come T1DM, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico98, supportando così un comune percorso autoimmune HLA-dipendente.

Meccanismi/fisiopatologia

L'eziologia e l'ordine esatto degli eventi che portano allo sviluppo di AIG non sono chiari. I meccanismi alla base dell'AIG sono complessi e, in particolare, il fattore scatenante dell'autoimmunità e gli eventi precoci sottostanti che causano la cascata immunologica e la progressione del danno della mucosa devono ancora essere definiti con chiarezza. Di conseguenza, descriviamo qui le attuali conoscenze sulla fisiopatologia dell'AIG (Fig. 3).

Cambiamenti istologici

Nella storia naturale dell'AIG si possono distinguere due fasi fenotipiche, entrambe tipicamente ristrette alla mucosa ossintica. La fase iniziale (denominata anche fase non atrofica) è caratterizzata da un'infiammazione ossintica che coinvolge una popolazione di cellule polimorfe come linfociti, plasmacellule, mastociti e un numero variabile di polimorfi (cellule infiammatorie acute), tra cui un prominente componente eosinofila. I linfociti possono essere strutturalmente organizzati in follicoli linfoidi nella mucosa gastrica, coerentemente con l'attivazione di un processo infiammatorio. La fase tardiva o fase atrofica è caratterizzata da un'infiammazione di lunga data che provoca importanti alterazioni strutturali del compartimento ghiandolare, con conseguente progressiva perdita delle ghiandole ossintiche native. Questa risultante atrofia della mucosa è promossa da citochine proinfiammatorie, tra cui IL-11 (rif. 99) e IL-17A100. La più semplice modificazione atrofica ("cancellazione ghiandolare") comporta la sostituzione di singole unità ghiandolari con microcicatrici di tessuto fibroso infiammato, a causa dell'infiltrazione di cellule immunitarie. L'evasione ghiandolare coesiste per lo più con trasformazioni metaplastiche, cioè lo sviluppo della metaplasia delle ghiandole ossintiche. Di solito coesistono due tipi di metaplasia della mucosa, vale a dire la metaplasia pseudopilorica e la metaplasia intestinale.

La metaplasia pseudopilorica si riferisce alla presenza di ghiandole di tipo antrale nel corpo o nel fondo dello stomaco, che viene chiamata antralizzazione ossintica, che può verificarsi nell'AIG. Più recentemente, sulla base dei suoi profili molecolari e immunoistochimici, questa trasformazione metaplastica è stata rietichettata come metaplasia spas molytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM). Questo termine riflette meglio il suo profilo molecolare, piuttosto che il suo aspetto istopatologico. La linea cellulare SPEM esprime TFF2 (che codifica per una proteina coinvolta nella protezione della mucosa) e MUC6 (che codifica per una proteina coinvolta nella barriera epiteliale della mucosa). L'origine del lignaggio SPEM è ancora dibattuto e le attuali evidenze sperimentali suggeriscono che abbia origine da una proliferazione «compensatoria» delle cellule del collo, come conseguenza della distruzione delle ghiandole ossintiche101. Negli individui con infezione da H. pylori, l'antalizzazione ossintica consente a H. pylori di espandere la sua nicchia intragastrica102, perpetuando potenzialmente il danno batterico. Con il progredire dell'AIG, sia le ghiandole ossintiche native che quelle trasformate da SPEM potrebbero subire ulteriori cambiamenti metaplastici, che sono caratterizzati dall'emergere di ghiandole metaplastiche che coesprimono TFF2 e MUC2, i primi marcatori dell'impegno intestinale103. Un'ulteriore metaplasia intestinale definitiva è associata all'espressione di CDX2, un fattore di trascrizione della famiglia ParaHox, cruciale per l'organogenesi intestinale104,105. I meccanismi alla base dello sviluppo delle ghiandole intestinali ricche di cellule caliciformi nell'AIG sono solo parzialmente chiariti. Si ipotizza che le cellule caliciformi, che appaiono come cellule pallide con colorazione di ematossilina ed eosina per la presenza di mucina, abbiano origine attraverso uno stadio SPEM precedente o dalle ghiandole ossintiche native106. Diverse varianti di metaplasia intestinale sono state classificate in base alla loro espressione differenziale di sialo-mucine e sulfo-mucine nelle cellule caliciformi (metap

Machine Translated by Google

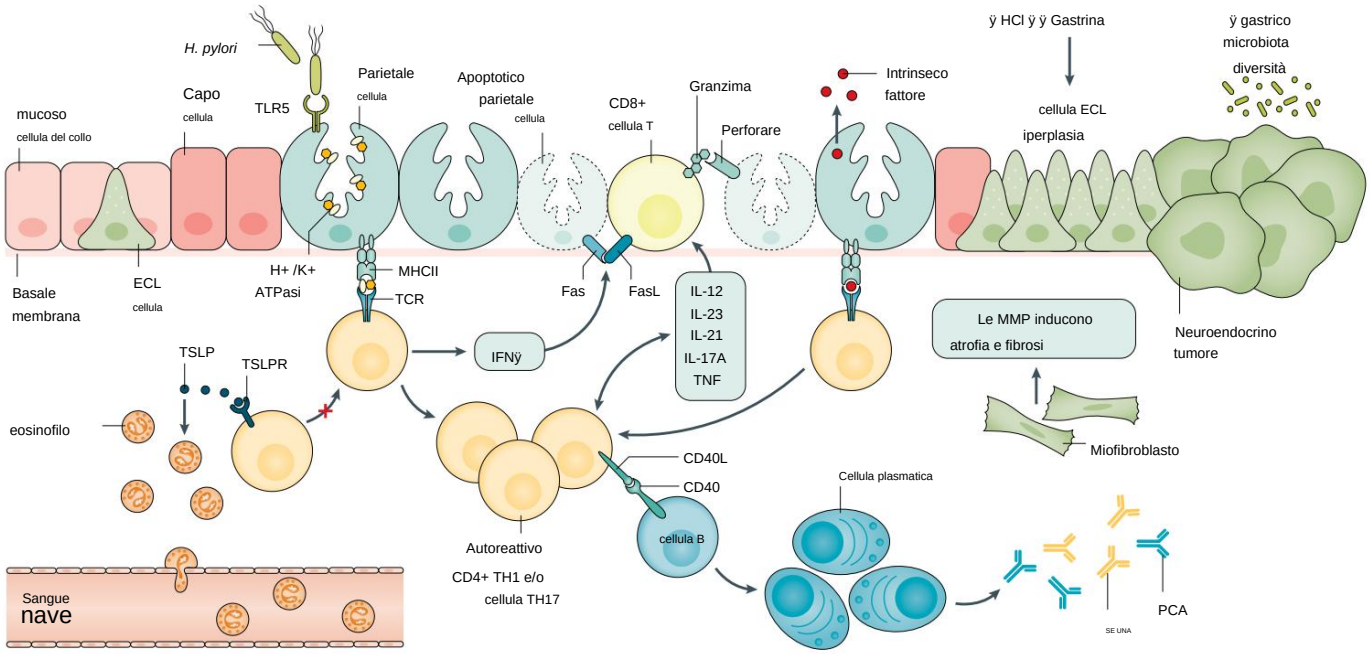

Fig. 3 | **Meccanismi patogenetici dell'AIG.** La mucosa ossintica è costituita da molte cellule, comprese le cellule principali, le cellule del collo della mucosa, le cellule simili a enterocromaffini (ECL) e le cellule parietali. La pompa protonica gastrica, H+ /K+ ATPasi, sulle cellule parietali è il principale autoantigene bersaglio riconosciuto dagli anticorpi anti-cellule parietali (PCA). La PCA prende di mira sia le subunità ÿ che le subunità ÿ della pompa protonica. Gli anticorpi anti-fattore intrinseco (IFA) si trovano anche nei pazienti con AIG. Un certo numero di citochine pro-infiammatorie sono prodotte dalle cellule T autoreattive attivate, amplificando la risposta immunitaria e favorendo l'apoptosi delle cellule parietali, attraverso un ligando Fas-Fas (FasL) e un meccanismo perforina-granzima. Il conseguente ampio rimodellamento tissutale, eventualmente sostenuto da miofibroblasti gastrici e cospicua infiltrazione di eosinofili, può portare all'atrofia della mucosa ossintica. *Helicobacter pylori* potrebbe promuovere il processo autoimmune (attraverso il mimetismo molecolare) in un sottogruppo di pazienti, specialmente in quelli portatori di specifici recettori toll-like (TLR), come l'allele C TLR5 rs5744174. La linfopoietina stromale timica (TSLP) sembra regolare negativamente l'insorgenza di AIG, almeno in modelli sperimentali. Infine, lo stato acloridrico potrebbe aumentare i livelli di gastrina-17 e favorire alterazioni del microbiota gastrico, che entrambi promuovono lo sviluppo di lesioni neoplastiche gastriche, in particolare tumori neuroendocrini gastrici di tipo 1 (NET). IFN, interferone; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; MMP, metalloproteinasi di matrice; cellula TH, cellula T helper; TSLPR, recettore della linfopoietina stromale del timo.

cellule colonnari (metaplasia intestinale incompleta), rispettivamente107–111. Da notare, si sa molto poco sull'esatta prevalenza della metaplasia intestinale nei pazienti con AIG a vari stadi. Nei pazienti con AIG con precedente o concomitante infezione da H. pylori, le lesioni metaplastiche atrofiche possono coinvolgere sia le ghiandole antrali mucosecernenti (mediate da H. pylori) sia la mucosa del corpo o del fondo ossintico (immuno-mediata). Il rischio di sviluppo di adenocarcinoma gastrico è maggiore in un ambiente atrofico così esteso rispetto al danno autoimmune singolo o puro limitato dalla ghiandola ossintica112-114 .

Percorsi immunitari

I meccanismi patogenetici che innescano la distruzione delle cellule parietali nell'AIG sono ancora poco conosciuti e la maggior parte delle nostre conoscenze deriva da studi preliminari che hanno coinvolto pochi pazienti e risultati da modelli animali sperimentali di AIG115-125 (Riquadro 1). L'ATPasi H+/K+ della pompa protonica gastrica situata sulle cellule parietali è il principale autoantigene bersaglio riconosciuto dal PCA126. L'epitopo principale si trova tra i residui 360 e 525 sul lato citosolico della membrana secretoria127 e sono mirate sia la subunità ÿ (100kDa, catalitica) che la subunità ÿ (60–90 kDa, glicoproteina). dalla PCA128. In studi in vitro, la PCA ha dimostrato un'attività citotossica complemento-dipendente contro le cellule parietali gastriche129. Tuttavia, è improbabile che i soli PCA circolanti abbiano un ruolo patogenetico diretto, come è stato dimostrato in altri studi sull'AIG sperimentale (Riquadro 1).
Inoltre, i pazienti con AIG possono essere PCA-negativi20.130 e, infatti, l'AIG è stata riscontrata anche in una proporzione relativamente alta di pazienti con immunodeficienza comune variabile (un disturbo immunitario caratterizzato da infezioni ricorrenti e bassi livelli di immunoglobuline), la maggior parte dei quali sono PCA-negativi131. In questi pazienti, si ritiene che l'immunità cellulo-mediata svolga un ruolo importante nello sviluppo dell'AIG e può essere diagnosticata solo mediante istologia. Le plasmacellule produttrici di IgG4 sono state trovate anche nella mucosa dei pazienti con AIG, ma solo in quelli che avevano sviluppato anemia perniciosa, senza dimostrare un possibile effetto patogenetico132. Pertanto, nonostante siano considerati il segno distintivo dell'autoimmunità nell'AIG, PCA e IFA sembrano non avere alcun ruolo diretto nell'apoptosi delle cellule parietali nell'uomo e non sono costantemente presenti nell'AIG.

Il ruolo patogenetico principale nell'AIG è invece attribuito ai linfociti T helper 1 (TH1) autoreattivi e ai linfociti T citotossici, che si trovano nella mucosa dei pazienti con

Machine Translated by Google

Riquadro 1 | **Modelli animali di AIG**

Sono stati sviluppati quattro diversi modelli murini sperimentali di gastrite autoimmune (AIG), linfopenici, non linfopenici, transgenici e spontanei115,116. Nei topi albini BALB/c, la timectomia neonatale induce AIG fino al 70% dei topi, ma l'autoimmunità può anche essere provocata dall'immunizzazione con estratti della mucosa gastrica in topi non timectomizzati115,117,118 . L'AIG può essere indotta nello 0-77% dei topi di ceppi diversi, suggerendo che diversi background genetici potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo dell'AIG119.

Uno studio ha studiato il ruolo degli anticorpi anti-cellule parietali (PCA) nella patogenesi dell'AIG in un modello sperimentale120. Un gruppo di topi è stato trattato con PCA dal siero di pazienti con AIG. I topi hanno dimostrato una marcata riduzione delle cellule parietali, senza infiammazione della mucosa gastrica. Questa scoperta supporta l'ipotesi che l'immunità umorale da sola non sia sufficiente a causare AIG in vivo.

Un'altra importante pietra miliare nell'AIG sperimentale è stata raggiunta in uno studio studiare il ruolo della linfopoietina stromale timica (TSLP), una citochina antinfiammatoria chiave, derivata dall'epitelio, coinvolta nella maturazione delle cellule T121,122. I topi carenti del recettore TSLP avevano una forma precoce e più aggressiva di gastrite atrofica, con una predominanza di cellule T CD4+ e livelli elevati di PCA. Quindi, TSLP sembra regolare negativamente lo sviluppo di AIG.

Altre citochine pro-infiammatorie risultate sovraespresse nell'AIG sperimentale includono TNF, IL-21 e IL-17A123–125.

AIG133. Tuttavia, i fattori scatenanti per l'espansione di questi cloni sono sconosciuti. Secondo uno studio fondamentale, l'ATPasi H+ /K+ è stata in grado di indurre la proliferazione ex vivo di cloni di cellule T CD4+ della mucosa gastrica , la maggior parte dei quali erano cellule TH1133 (Fig. 3). Inoltre, queste cellule hanno prodotto TNF e IFNÿ, confermando così un tipico profilo di citochine TH1 . I linfociti T autoreattivi H+/K+ ATPasi specifici attivano anche la produzione di immunoglobuline da parte dei linfociti B. La maggior parte delle cellule T autoreattive ha dimostrato citotossicità mediata dalla perforina, diretta contro cellule B autologhe trasformate dal virus Epstein-Barr pulsate H+/K+ ATPasi (che agiscono come cellule presentanti l'antigene) e apoptosi mediata dalla via del ligando Fas-Fas. I linfociti B trasformati dal virus di Epstein-Barr sono comunemente usati come modello di cellule presentanti l'antigene autologhe; quindi, sono perfettamente adatti allo studio dell'AIG. Un nuovo studio si è concentrato sulla risposta immunitaria provocata dal fattore intrinseco in sette pazienti con anemia perniciosa134. Cellule T CD4+ attivate autoreattive che riconoscevano il fattore intrinseco sono state trovate nella mucosa gastrica dei pazienti e la maggior parte di queste cellule mostrava un fenotipo TH17 o TH1 e TNF e IL-21 secreti. Il fattore intrinseco è stato anche in grado di attivare le cellule T citotossiche contro le cellule parietali.
In particolare, questi cloni di cellule T autoreattivi non sono stati trovati in pazienti con infezione da H. pylori.

Nel 55% dei pazienti con AIG135 è stata riscontrata una funzione difettosa della milza (iposplenismo), definita da una conta eritrocitaria snocciolata >4% . Ciò potrebbe promuovere o mantenere i processi infiammatori alla base dell'AIG. Tuttavia, questa possibilità deve ancora essere confermata. Allo stesso modo, l'iposplenismo è anche implicato in una certa misura nella patogenesi di altre condizioni gastrointestinali immuno-mediate, come la celiachia e la malattia infiammatoria intestinale136,137 .

Ruolo di H. pylori

Gli studi hanno dimostrato che fino al 30% degli individui con infezione da H. pylori mostra autoanticorpi contro i cana liculi delle cellule parietali. Questi autoanticorpi scompaiono dopo l'eradicazione dell'infezione. Quindi un'associazione tra l'infezione da H. pylori e lo sviluppo di AIG è stato ipotizzato. Tuttavia, resta da chiarire se H. pylori può avviare il processo immunologico che porta allo sviluppo di AIG138. Secondo uno studio che ha coinvolto quattro donne con AIG e concomitante infezione da H. pylori, CD4+ gastrico attivato in vivo

I linfociti T dei pazienti hanno mostrato una reattività crociata con gli antigeni H+/K+ ATPasi e H. pylori139. Più in profondità, campioni bioptici della loro mucosa gastrica sono stati coltivati in terreno condizionato con IL-2 per espandere le cellule T, che sono state isolate e clonate. Queste cellule T sono state quindi coltivate con H+/K+ ATPasi, antigeni H. pylori o entrambi. Ogni clone è stato ritestato per la proliferazione ai singoli componenti peptidici del pool che avevano indotto un alto indice mitogenico. Lo studio ha identificato nove epitopi cross-reattivi appartenenti a H. pylori

proteine, che hanno indotto la proliferazione delle cellule T in vitro e l'espressione di un profilo TH1 , possibilmente tramite il mimetismo molecolare. Questa scoperta potrebbe evidenziare due diversi meccanismi di patogenesi dell'AIG, uno dipendente da un puro processo autoimmune diretto contro le cellule parietali e l'altro favorito dall'infezione da H. pylori. Sebbene intriganti, questi risultati non dovrebbero essere interpretati in modo eccessivo, poiché sono stati inclusi solo pochi pazienti e non spiegano perché l'infezione da H. pylori (attiva o pregressa) è meno comune nei pazienti con AIG20,34.

Inoltre, la prevalenza di AIG sembra essere diminuita nelle aree geografiche ad alta prevalenza di infezione da H. pylori, come il Sud America e l'Africa140. Uno studio giapponese ha rilevato una tendenza inversa tra la prevalenza diminuita complessiva di H. pylori
e la maggiore prevalenza di AIG75. Inoltre, in un ampio studio epidemiologico in Germania, la PCA era inversamente correlata con l'anti-H. pylori anticorpi141.
Prendendo insieme questi dati, fattori diversi dall'infezione di per sé potrebbero potenzialmente spiegare queste apparenti discrepanze. Ad esempio, la dimostrazione che i pazienti con AIG avevano maggiori probabilità di esprimere specifici recettori Toll-like (TLR), come l'allele TLR5 rs5744174 C (citosina) o l'allele T (timina), potrebbe spiegare le diverse risposte immunitarie contro H. pylori e diversa suscettibilità allo sviluppo del cancro gastrico142. I TLR sono proteine che hanno un ruolo chiave nelle risposte immunitarie dirette contro le infezioni, ma sono state anche implicate in altri processi infiammatori e nella carcinogenesi. I TLR sono espressi principalmente sulla superficie delle cellule immunitarie, in particolare macrofagi e cellule dendritiche, ma possono essere espressi anche su altre cellule, come linfociti e cellule endoteliali. Diverse varianti di TLR C o T sono state associate a diversi disturbi. In questo studio, i pazienti con H. pylori

l'infezione che ha sviluppato il cancro gastrico ha mostrato il genotipo TLR5 T/T più frequentemente rispetto ai pazienti con AIG e nessun cancro gastrico, ed entrambi i gruppi hanno mostrato una tendenza verso un aumento dell'anti-H. pylori titolo anticorpale confrontato con individui con genotipi C/C o C/T. La valutazione dei genotipi TLR5 potrebbe essere utile per stratificare i pazienti per il rischio di sviluppare il cancro gastrico.

Si ipotizza che anche batteri nell'intestino diversi da H. pylori abbiano un ruolo nella patogenesi dell'AIG, in particolare nella cancerogenesi gastrica. Un modello microbico più diversificato

Machine Translated by Google

è stato riscontrato in pazienti con AIG rispetto a pazienti con gastrite atrofica indotta da H. pylori o in quelli trattati con inibitori della pompa protonica, ma l'implicazione di questo risultato deve ancora essere chiarita143.

Acloridria e sue conseguenze

Le cellule parietali hanno una struttura unica e una delle più alte densità di mitocondri nel corpo umano a causa dell'elevata richiesta di ATP, utilizzato dalla pompa protonica per generare il tipico ambiente acido che si trova nello stomaco durante la digestione del cibo. La presenza di numerosi canalicoli secretori conferisce alle cellule parietali un'elevata area superficiale144 . La funzione delle cellule parietali è strettamente regolata dalla stimolazione sia endocrina che neuronale attraverso il nervo vago. La secrezione di acido cloridrico e fattore intrinseco è stimolata dall'istamina, prodotta dalle cellule enterocromaffini (ECL) nel corpo o dalle ghiandole del fondo, e dalla gastrina, secreta dalle cellule produttrici di gastrina nell'antro. Con la progressiva distruzione delle cellule parietali, la produzione di acido cloridrico e di fattore intrinseco diminuisce, insieme a una progressiva iperplasia simultanea delle cellule produttrici di gastrina e delle cellule ECL, che caratterizzano tutte le fasi iniziali dell'AIG. Con il progredire della malattia, l'atrofia del corpo e del fungo diventa estesa, il pH intragastrico aumenta (acloridria) e l'iperplasia delle cellule ECL che inizialmente era lineare, diventa micronodulare e, in stadi più avanzati, può avanzare al NET gastrico di tipo 1.

La mancanza di acidità gastrica nell'AIG è il fattore causale chiave dell'assorbimento anomalo del ferro145. Infatti, la riduzione del ferro ferrico in ferro ferroso è favorita da un ambiente acido, che si trova tipicamente in uno stomaco normale. Allo stesso modo, anche altri studi hanno dimostrato che l'assorbimento del ferro dipende dalla normale secrezione gastrica di acido cloridrico, che è essenziale per dissolvere e ridurre il ferro alimentare146,147. Il ferro viene immagazzinato principalmente nel fegato e le riserve di ferro di solito si esauriscono nell'arco di pochi mesi in presenza di un aumentato fabbisogno, di una ridotta assunzione o di malassorbimento. Al contrario, le riserve di vitamina B12 nel fegato si esauriscono nel corso di diversi anni. Di conseguenza, l'anemia da carenza di ferro si manifesta prima dell'anemia perniciosa.

Altre carenze di micronutrienti

È stata segnalata carenza di molte altre vitamine e micronutrienti in pazienti con AIG148. Tuttavia, collettivamente, le attuali conoscenze sulla relazione tra AIG e vitamina C (acido ascorbico), vitamina D e omeostasi del calcio sono limitate e controverse.

Pertanto, sono necessari ulteriori studi per stabilire la relazione, se del caso, tra AIG e una carenza di questi micronutrienti.

La prevalenza della carenza di vitamina C negli individui con AIG non è nota. Uno studio sulle interrelazioni metaboliche in pazienti con anemia perniciosa ha rilevato concentrazioni plasmatiche di ascorbato subnormali prima della terapia con vitamina B12149 . Le basse concentrazioni plasmatiche di ascorbato sono migliorate in seguito alla somministrazione di vitamina B12 e alla normalizzazione dell'escrezione di metilmalonato (un indice biochimico indicativo della carenza di vitamina B12), che potrebbe essere alla base di una potenziale interconnessione tra la vitamina B12 e metabolismo della vitamina C.

L'assorbimento del calcio inizia nell'ambiente acido dello stomaco con la dissoluzione dei sali di calcio per formare cloruro di calcio, che si dissocia ulteriormente in Ca2+ (rif. 150). Uno studio ha riportato che l'assorbimento di carbonato di calcio e citrato di calcio, misurato mediante una procedura modificata con doppio isotopo, era inferiore nei pazienti con acloridria rispetto agli individui sani151.
Tuttavia, altri studi hanno riscontrato un normale assorbimento del calcio nei pazienti con AIG e, pertanto, la questione del malassorbimento del calcio nei pazienti con AIG rimane controversa152.

Inoltre, uno studio ha riscontrato livelli di 25-idrossivitamina D significativamente più bassi nei pazienti con AIG rispetto ai pazienti con gastrite non atrofica o nella popolazione generale153. Gli autori hanno ipotizzato che la carenza di vitamina D nell'AIG potrebbe portare a una perdita delle funzioni immunoregolatorie e antinfiammatorie della 1,25-diidrossivitamina D e potrebbe essere un fattore di rischio nello sviluppo dell'autoimmunità. Infine, gli studi hanno riscontrato una maggiore prevalenza di iperparatiroidismo secondario a carenza di vitamina D nei pazienti con AIG76.

Diagnosi, screening e prevenzione

Caratteristiche cliniche

L'AIG è solitamente sottodiagnosticata; la presentazione clinica è solitamente aspecifica e sfumata, il che porta a un notevole ritardo diagnostico20. Fino a quando non si manifesteranno carenze di micronutrienti, i pazienti potrebbero essere asintomatici poiché la maggior parte dei sintomi è lieve o potrebbe lamentare sintomi gastrointestinali, in particolare dispepsia, come riscontrato in molte serie20,34,41,74,154.

Sintomi gastrointestinali. I sintomi gastrointestinali sono molto comuni nei pazienti con AIG. L'acloridria può compromettere la motilità gastrica e favorire la proliferazione batterica nell'intestino tenue, che, a sua volta, è responsabile dei sintomi gastrointestinali155. Sorprendentemente, la presenza di dispepsia è associata a un ritardo diagnostico AIG più lungo (>24 mesi), soprattutto se il paziente aveva una precedente diagnosi errata di dispepsia funzionale20.
Infatti, nei pazienti con sintomi dispeptici senza caratteristiche di allarme, oltre a escludere l'infezione da H. pylori con test non invasivi, non vengono eseguite ulteriori indagini per la presenza di altre condizioni organiche, come l'AIG, e i pazienti rimangono non diagnosticati.
Pienezza postprandiale, sazietà precoce, nausea e perdita di peso sono tra i sintomi più comuni sperimentati dai pazienti con AIG20,34,41,154. Da notare, i risultati di due serie indicano che la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo non dovrebbe escludere una diagnosi concomitante di AIG78,156. Il reflusso non acido è risultato essere la causa della malattia da reflusso gastroesofageo nella maggior parte dei pazienti con AIG.

Manifestazioni ematologiche. L'anemia (di qualsiasi tipo) è la caratteristica più caratteristica dell'AIG che spesso porta alla sua diagnosi157. L'anemia perniciosa è una forma di anemia megaloblastica caratterizzata da carenza di vitamina B12 , macroovalociti, anisocitosi, neutrofili ipersegmentati e, in alcuni casi, pancitopenia. Prima dell'inizio dell'anemia conclamata, possono verificarsi alcune alterazioni ematologiche

Macro-ovalociti
Globuli rossi anormalmente grandi.

Anisocitosi
La compresenza di eritrociti di diverse dimensioni nel sangue periferico.

Neutrofili ipersegmentati
Neutrofili che presentano più di tre segmenti nucleari.

Pancitopenia
Bassi livelli di emoglobina, piastrine e globuli bianchi nel sangue periferico.

Machine Translated by Google

Volume corpuscolare medio
Il volume medio di eritrociti nel sangue periferico.

Parestesie
Una sensazione anormale che può includere bruciore, formicolio o formicolio.

Propriocezione
Il senso della posizione e del movimento del corpo.

Atassia
Una condizione che causa movimenti anormali del corpo e perdita di coordinazione.

Iperomocisteinemia
Aumento dei livelli sierici di omocisteina.

essere presente, compreso il volume corpuscolare medio isolato solo alterazioni e/o anisocitosi20,34 . Soprattutto nelle giovani donne in cui le mestruazioni e la gravidanza aggiungono uno sforzo al fabbisogno nutrizionale, la carenza di ferro di solito si sviluppa anni prima dell'esaurimento delle riserve minime di cobala14,44. I pazienti con vitamina B12 combinata e carenza di ferro, come comunemente osservato negli stadi avanzati di AIG, potrebbero avere anemia dimorfica, che di solito è caratterizzata da volume corpuscolare medio normale e anisocitosi. L'anemia dimorfica è stata trovata in circa il 30% dei pazienti con AIG42. Nell'anemia perniciosa e nell'anemia da carenza di ferro possono essere presenti affaticamento e dispnea (respiro affannoso). Nei pazienti più gravemente colpiti, l'anemia potrebbe precipitare la cardiopatia ischemica.

Manifestazioni neurologiche. La carenza di vitamina B12 può causare danni neurologici a causa della ridotta produzione di succinil coenzima A, essenziale per la formazione della guaina mielinica158. Potrebbero essere colpiti sia il sistema nervoso centrale che il sistema nervoso periferico159.
La degenerazione combinata subacuta delle colonne dorsali del midollo spinale può verificarsi a causa della demielinizzazione. Da un punto di vista clinico, i pazienti possono lamentare un'ampia varietà di sintomi tra cui alterata funzione dei nervi sensoriali e periferici, parestesie, intorpidimento, propriocezione anormale , atassia, deterioramento cognitivo, disturbi dell'umore e psicosi franca (ovvero psicosi conclamata)20 ,34.159. Le alterazioni neurologiche devono essere tempestivamente riconosciute, in quanto potrebbero non essere nemmeno reversibili dopo la terapia integrativa.

Altre manifestazioni. Altre manifestazioni rare di AIG includono iperomocisteinemia, infertilità e aborto spontaneo ricorrente. L'iperomocisteinemia (un fattore di rischio per l'aterosclerosi) è un'altra conseguenza della carenza di vitamina B12 nei pazienti con AIG20,160. In una piccola frazione di questi pazienti, la malattia cardiovascolare ischemica è stata segnalata come il principale sintomo di presentazione di AIG20,160. La carenza di vitamina B12 è un fattore di rischio ben consolidato per infertilità, aborto spontaneo molto precoce (cioè prima che un sacco gestazionale venga osservato all'ecografia), fallimento del concepimento con l'uso di tecnologie di riproduzione assistita, complicazioni della gravidanza (come nascita o aborto spontaneo) e difetti del tubo neurale161,162. Gli esiti della gravidanza nelle donne con AIG sono scarsamente documentati, sebbene stiano emergendo dati su questo argomento20,21.

Diagnosi

Diagnosi di laboratorio. Numerosi esami di laboratorio sono utili per indicare la diagnosi di AIG e per determinare quali pazienti necessitano di un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore con biopsia gastrica per conferma.
L'immunofluorescenza per identificare la PCA continua ad essere utilizzata nei laboratori di immunologia diagnostica. L' identificazione dell'ATPasi H+/K+ come autoantigene bersaglio ha portato allo sviluppo di un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) per la rilevazione di PCA163. Sebbene sia stata inizialmente riportata una sensibilità del test dell'82% e una specificità del 90%, gli studi attuali hanno mostrato un'eccellente concordanza tra ELISA e immunofluorescenza (75% per AIG e 100% per anemia perniciosa)164.
Tuttavia, gli studi osservazionali hanno prodotto risultati discrepanti: l'ELISA ha dimostrato di essere circa il 30% più sensibile dell'immunofluorescenza e i test ELISA positivi e quelli negativi all'immunofluorescenza si sono entrambi dimostrati veri positivi mediante immunoblotting con membrane gastriche165.

In un ulteriore studio che ha coinvolto 165 pazienti con AIG testato da biopsia e 113 controlli dispeptici, ELISA è stato utilizzato per rilevare PCA e IFA. I PCA sono stati rilevati nell'81% dei pazienti con AIG e nel 10% dei controlli (secondo la raccomandazione di soglia del produttore), mentre gli IFA sono stati rilevati solo nel 27% dei pazienti con AIG. L'identificazione di PCA e IFA negli stessi individui ha aumentato significativamente le prestazioni diagnostiche dell'ELISA, ottenendo una sensibilità del 73%36. Tuttavia, questi risultati non sono coerenti con quelli di uno studio che valuta la frequenza della positività anticorpale (PCA e/o IFA) in un periodo di 3 anni e l'utilità dell'IFA in 91 pazienti PCA-negativi con bassi livelli di vitamina B12166 .

In questo studio, l'IFA aveva una sensibilità complessiva del 60% e una specificità del 98% nella diagnosi di anemia perniciosa e AIG. In uno studio prospettico di 5 anni che ha coinvolto 208 adulti con malattia tiroidea autoimmune, la PCA identificata mediante ELISA ha predetto il successivo sviluppo di AIG167.
L'analisi ha rivelato una tendenza in cui i livelli di autoanticorpi aumentavano progressivamente nel tempo, raggiungevano il picco e poi si riducevano, in seguito alla progressiva scomparsa dell'autoantigene bersaglio. Tuttavia, questa tendenza non è stata confermata in uno studio successivo; i livelli di PCA nei pazienti con AIG non erano correlati alla gravità dell'atrofia23.
In uno studio tedesco che ha coinvolto la popolazione generale (50-74 anni di età), la positività alla PCA è stata riscontrata in circa il 20% degli individui141. In un altro studio che ha coinvolto la popolazione generale delle Isole Canarie, il tasso di positività alla PCA è stato del 7,8%168. Inoltre, uno studio italiano ha rilevato la PCA nel 10,3% dei donatori di sangue sani169. Pertanto, permangono alcune preoccupazioni sull'uso dello screening sierologico con PCA senza conferma istologica e questo approccio da solo non può essere utilizzato come strumento diagnostico nell'AIG. In effetti, la vera accuratezza diagnostica della PCA in AIG non è nota170.

La prevalenza di PCA negli individui sani dipende dal metodo di rilevamento169,170 . In diverse serie, il 2-9% degli adulti sani ha dimostrato positività alla PCA29,30 e la PCA potrebbe essere trovata nel siero di individui con altre malattie autoimmuni o con gastrite atrofica multifocale30,36. Inoltre, la sola presenza di PCA in assenza di atrofia potrebbe potenzialmente rappresentare una fase molto precoce dell'AIG e, pertanto, questi individui dovrebbero essere seguiti23. In uno studio prospettico di 5 anni che ha coinvolto 186 pazienti con T1DM, l'associazione tra PCA e basso pepsinogeno I ha identificato i pazienti con un rischio più elevato di sviluppare carenza di vitamina B12171 .

Attualmente, è stato proposto un nuovo sistema di immunoprecipitazione luminescente per il rilevamento della PCA in pazienti con AIG90,172, ma è ancora attesa la sua convalida nella pratica clinica.

Uno studio ha suggerito che i test per il pepsinogeno I, il pepsinogeno II, il rapporto tra pepsinogeno I e pepsinogeno II e la gastrina-17 possono diagnosticare qualsiasi tipo di gastrite atrofica173. Questi test dei biomarcatori sierici sono comunemente indicati

Machine Translated by Google

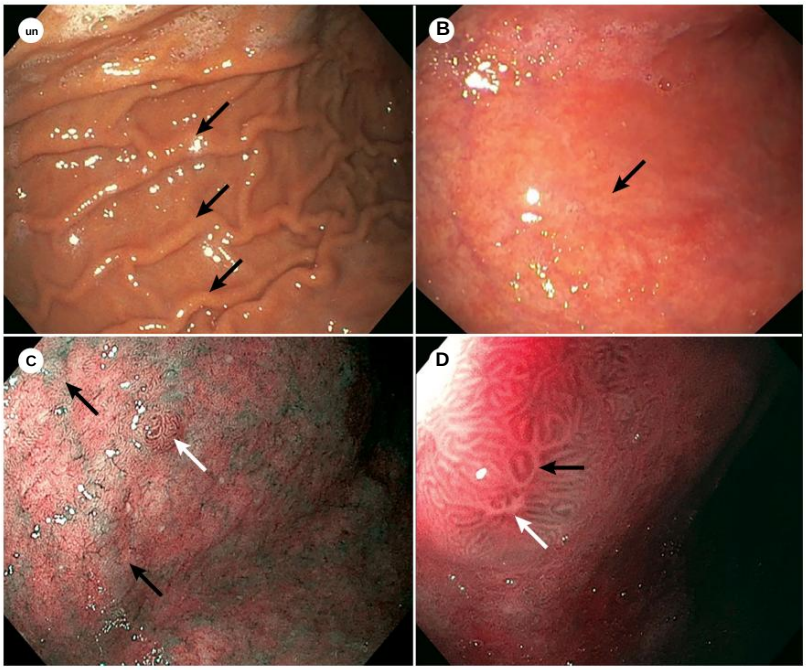

Fig. 4 | **Immagini endoscopiche dello stomaco.** Immagini endoscopiche a luce bianca ad alta risoluzione mostrano il corpo gastrico (vista frontale; pannello a) di uno stomaco normale confrontato con il corpo gastrico (vista frontale; pannello b) di un paziente con gastrite autoimmune conclamata (AIG); imaging ad alta risoluzione a banda stretta (NBI; noto anche come cromoendoscopia elettronica), le immagini endoscopiche mostrano il corpo gastrico (vista frontale; pannello c) in un paziente con AIG evidente e un polipo sessile (un polipo piatto che non ha un peduncolo; classificazione di Parigi 0–Is) che mostra metaplasia intestinale senza displasia, rispetto a un polipo sessile con erosione centrale (vista frontale; pannello d), che si è rivelato essere un tumore neuroendocrino gastrico di tipo 1 (NET). Da notare, le pieghe gastriche sono facilmente riconoscibili in uno stomaco sano (frecce nere; pannello a). Le caratteristiche endoscopiche tipiche, che potrebbero non essere presenti in tutti i pazienti con AIG (soprattutto quando l'atrofia è solo lieve e a chiazze) includono la perdita delle pieghe del corpo gastrico che mostrano una mucosa appiattita (freccia nera; pannello b) e prominenza dei vasi (frecce nere; pannello C). Caratteristiche simili possono essere osservate nella mucosa del fondo.
Altri reperti possono includere arrossamento diffuso oa chiazze, gonfiore della mucosa e aree di metaplasia intestinale (che sono meglio visualizzate con cromoendoscopia, freccia bianca; pannello c). In questo caso, l'intera superficie del polipo è ricoperta da un andamento tubulovillo (increspato) regolare, senza alterazioni vascolari. Lo stesso andamento è riscontrabile nel polipo rappresentato nel pannello **d** (freccia nera), ad eccezione di una zona centrale leggermente depressa interessata da un'erosione (freccia bianca). La presenza di polipi nei pazienti con AIG dovrebbe far sospettare un NET gastrico di tipo 1.

come biopsia gastrica sierologica. Il pepsinogeno I è secreto dalle cellule principali della mucosa ossintica, mentre il pepsinogeno II è prodotto dalle ghiandole piloriche. Quindi, il pepsinogeno I diminuisce nei pazienti con AIG, mentre il pepsinogeno II diminuisce nei pazienti con atrofia antrale. Combinazioni di questi test con anticorpi contro H. pylori può anche identificare l'esposizione a questo microrganismo. Il rapporto pepsinogeno I/pepsinogeno II ha dato la migliore sensibilità (96,1%) e valore predittivo negativo (97,7%), pepsinogeno I ha dimostrato la specificità più alta (94,6%) e pepsinogeno II un valore predittivo negativo elevato (90,7%) per la diagnosi atrofia gastrica. Tuttavia, gli anticorpi IgG contro H. pylori hanno mostrato scarsa sensibilità e specificità (58,8% e 26,5%, rispettivamente) per rilevare i pazienti che erano stati esposti a H. pylori. Gli autori hanno concluso che il rapporto tra pepsinogeno I e pepsinogeno II è la singola misurazione più adatta per lo screening della gastrite atrofica. Tuttavia, la concordanza tra questi biomarcatori sierici e la biopsia gastrica è molto alta la discriminazione tra atrofia dell'antro e del corpo potrebbe essere meno accurata174. Tuttavia, l'analisi istopatologica è ancora necessaria per confermare la diagnosi di AIG. La grelina sierica, un ormone prodotto principalmente dalle cellule endocrine della mucosa gastrica ossintica, è un nuovo biomarcatore emergente e promettente per l'atrofia gastrica. In uno studio la grelina sierica era associata alla più alta sensibilità e specificità (97,3 e 100%, rispettivamente) nel rilevare l'atrofia gastrica in generale ed era superiore al rapporto pepsinogeno I/pepsinogeno II e gastrina-17, indipendentemente dall'infezione da H. pylori175.

Infine, un punteggio di laboratorio semplice ed economico che prende in considerazione i livelli di emoglobina (1,5 punti se <12 g/dl), il volume cellulare medio (1 punto se >98 fl) e i livelli di gastrina-17 (4 punti se >120 pg/ml) ha mostrato un'elevata precisione (86% di sensibilità, 84% di specificità) nel rilevare l'AIG utilizzando un punteggio ÿ2 (rif. 176). In quasi tutti i pazienti che non assumono un inibitore della pompa protonica e nei quali Zollinger–La sindrome di Ellison (un gastrinoma che porta a un'eccessiva produzione di acido gastrico) è esclusa, il livello di gastrina-17 da solo può rilevare i pazienti con AIG, specialmente nella fase atrofica. Infine, un marcato aumento del livello di gastrina-17 rispetto a un livello precedentemente misurato può predire lo sviluppo del NET23 gastrico di tipo 1.

Endoscopia. L'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore viene eseguita per ottenere biopsie gastriche, necessarie per stabilire una diagnosi accurata di gastrite. Nella fase iniziale, non atrofica o lievemente atrofica, la mucosa gastrica non presenta alterazioni morfologiche specifiche, ad eccezione del pattern ossintico-ristretto delle lesioni infiammatorie, che potrebbe non essere evidente all'esame endoscopico. Lo sviluppo di un'atrofia franca altera notevolmente l'aspetto della mucosa grossolana (Fig. 4).
La mucosa ossintica nativa si appiattisce a causa della progressiva perdita del suo schema ripiegato e potrebbe apparire pallida con vasi sanguigni prominenti. In questi pazienti devono essere prelevati campioni gastrici per valutare la presenza, il grado e l'eziologia della gastrite.

Istologia. Lo spettro istopatologico delle lesioni atrofiche comprende caratteristiche e gradi differenti5,177,178 (Riquadro 2). Il protocollo di biopsia suggerito dal sistema aggiornato di Sydney raccomanda due campioni di biopsia antrale, un campione dall'incisura angularis e due campioni ottenuti cranialmente fino al bordo ossintico del piloro, che consente il confronto delle caratteristiche istologiche tra i compartimenti25.

I campioni bioptici ottenuti dalla mucosa antrale distale di solito non mostrano alterazioni infiammatorie o atrofiche. Solitamente campioni dell'incisura angularis

Riquadro 2 | **Atrofia della mucosa gastrica**

Possono coesistere diversi sottotipi di atrofia. Il punteggio finale di gravità dell'atrofia (grado 0, 1, 2 o 3) assegnato all'antro e al corpo è il punteggio medio delle lesioni atrofiche. Ciascun compartimento è valutato globalmente come segue: 1, atrofia che copre l'1–30% dell'area di ciascun campione bioptico; 2, atrofia che copre il 31–60% dell'area di ciascun campione bioptico; e 3, atrofia che copre >60% dell'area di ciascun campione bioptico.

Machine Translated by Google

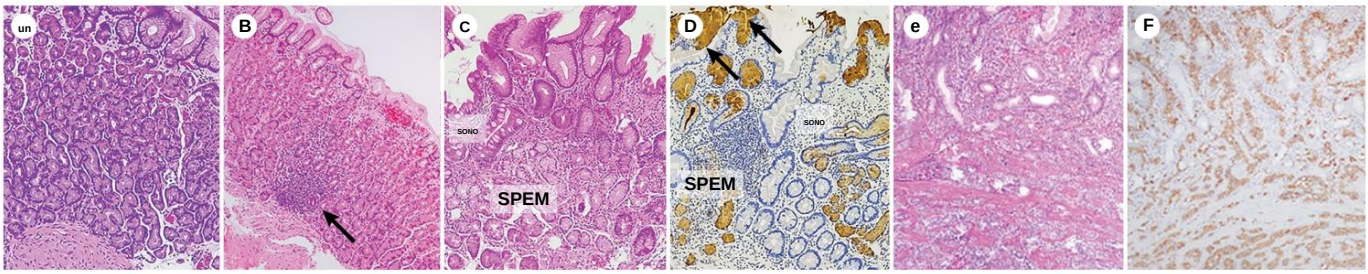

Fig. 5 | **Spettro istopatologico dell'AIG. un** | Mucosa ossintica nativa di uno stomaco normale. Le cellule parietali e principali sono disseminate nelle ghiandole tubulari. Il campione comprende lo strato di mucosa muscolare (colorazione con ematossilina ed eosina; ingrandimento originale ×10). **b** | Gastrite autoimmune non atrofica (AIG). L'infiltrato infiammatorio è costituito da cellule mononucleate (linfociti che sono anche organizzati in strutture nodulari, coesistenti con plasmacellule sparse; freccia) che espandono la lamina propria. L'infiltrato è chiaramente evidente anche all'interno dello strato interfoveolare. La struttura della ghiandola viene mantenuta, senza perdita di ghiandole native (colorazione di ematossilina ed eosina; ingrandimento originale ×10). **c** | AIG metaplastica atrofica. Le ghiandole metaplastiche hanno completamente sostituito la popolazione ghiandolare nativa, il che si traduce nella perdita di unità ghiandolari appropriate. Le ghiandole metaplastiche comprendono entrambi i sottotipi di metaplasia (IM, metaplasia intestinale; SPEM, metaplasia pseudopilorica; colorazione ematossilina ed eosina; ingrandimento originale ×10). **d** | Una sezione seriale ottenuta dallo stesso campione bioptico incluso in paraffina del pannello **c** che mostra chiaramente l'immunoreattività del TFF2 (marrone chiaro) sia nell'epitelio foveolare superficiale che nell'epitelio metaplastico. Da notare che le ghiandole trasformate dalla metaplasia intestinale non mostrano immunopositività TFF2. Come controllo interno, l'epitelio foveolare mostra l'espressione nativa di TFF2 (frecce nere; il campione mostra l'immunocolorazione del TFF2; ingrandimento originale × 10). **e** | Tumore neuroendocrino gastrico di tipo 1 (NET) che si sviluppa nella mucosa del corpo gastrico in un paziente con AIG con grave atrofia (colorazione con ematossilina ed eosina; ingrandimento originale ×100). **f** | Una sezione seriale ottenuta dallo stesso campione bioptico incluso in paraffina del pannello **e** che mostra NET gastrico di tipo 1, con immunopositività alla cromogranina-A forte e diffusa (immunocolorazione con cromogranina-A; ingrandimento originale × 100). Immagini parti **e** e **f** per gentile concessione di F. Capuano e A. Vanoli, IRCCS Fondazione Ospedale San Matteo, Università di Pavia, Italia.

non mostrano lesioni prominenti se i campioni sono ottenuti dal compartimento antrale mucosecernente. Campioni bioptici provenienti da aree di transizione in cui coesistono mucosecernenti e ghiandole ossintiche potrebbero mostrare lesioni infiammatorie, incluso un denso infiltrato monocitico (Fig. 5).

Eosinofili e mastociti potrebbero essere presenti in quantità variabili nella lamina propria in AIG. I neutrofili sparsi, generalmente considerati un marker di infezione da H. pylori, sono rilevabili anche all'interno della lamina propria e nei lumi ghiandolari dilatati nella gastrite non associata a H. pylori, con distruzione a chiazze delle ghiandole ossintiche108,110,178. Sebbene nessuna di queste caratteristiche sia specifica per la malattia in un singolo campione bioptico, un antro normale rispetto a una mucosa ossintica infiammata dovrebbe indicare l'AIG allo stadio iniziale. Al contrario, la presenza di gastrite attiva e metaplasia intestinale che interessa prevalentemente l'antro è indicativa di un'infezione da H. pylori110.

Tutte le lesioni infiammatorie descritte nella fase iniziale persistono nella fase atrofica florida. Il modello istologico, tuttavia, è dominato dall'avvento dell'intero spettro della trasformazione atrofica.

Lo SPEM è spesso esteso, la metaplasia intestinale diventa sempre più prominente e può essere presente metaplasia pancreatica (Fig. 5). La restrizione di queste lesioni metaplastiche alla mucosa ossintica supporta ulteriormente la diagnosi di AIG. I cambiamenti atrofici possono coesistere con polipi iperplastici. L'immunoistochimica può facilitare la diagnosi identificando le cellule ECL iperplastiche tramite l'immunoreattività della cromogranina o della sinaptofisina.

Queste lesioni in stadio avanzato coesistono principalmente con l'iperplasia delle cellule ECL prominente, inclusa l'iperplasia lineare e nodulare, o la displasia delle cellule ECL (cioè il vero NET).

Distinguere la gastrite non atrofica dalla gastrite atrofica si traduce in un'identificazione precoce della patogenesi dell'ezio e in un appropriato follow-up endoscopico, se necessario. Un adeguato follow-up è fondamentale, come di solito l'atrofia peggiora nel tempo e i pazienti PCA-positivi senza atrofia gastrica (potenziale AIG) possono sviluppare atrofia nel tempo23. Inoltre, esistono altre cause di atrofia, come la diffusione di H. pylori dalla zona antrale alla mucosa ossintica, con conseguente gastrite del corpo sia non atrofica che atrofica180 (Tabella 2). Nella maggior parte di questi pazienti, il coinvolgimento ossintico è associato a un'infiammazione simile o più grave dell'antro (pangastrite).

Tuttavia, in alcuni pazienti, l'infiammazione nell'antro potrebbe essere scarsa, generando confusione e potrebbe far sospettare un'eziologia autoimmune. In tali pazienti non è sempre possibile stabilire una diagnosi chiara. Infatti, se sono presenti più eziologie, alcune caratteristiche potrebbero sovrapporsi all'interno dello stesso paziente (Tabella 2).

Classificazione istopatologica

La diagnosi e la classificazione dell'AIG si basano su caratteristiche istopatologiche distintive. Prima della scoperta di H. pylori, i primi studi classificavano la gastrite in due forme distinte, vale a dire di tipo A e di tipo B. La gastrite di tipo A è caratterizzata da atrofia del corpo che risparmia l'antro, positività alla PCA e marcata compromissione della secrezione acida, mentre il tipo B la gastrite dimostra il coinvolgimento dell'antro con alterazioni minori e focali del corpo mucoso, negatività della PCA e lieve compromissione della secrezione acida12. A seguito della distinzione tra gastrite di tipo A e di tipo B, sono state proposte diverse classificazioni istopatologiche, alcune delle quali ancora in uso25,181–186 (Fig. 2). Ad esempio, i termini gastrite di tipo A, gastrite metaplastica atrofica, gastrite atrofica autoimmune e AIG sono spesso usati in modo intercambiabile, sebbene la raccomandazione sia di utilizzare le classificazioni attualmente accettate, vale a dire il sistema aggiornato di Sydney e il consenso globale di Kyoto7,25.

Il sistema aggiornato di Sydney tiene conto di diverse caratteristiche della gastrite, inclusa la topografia

Polipi iperplastici
Un tipo di polipo caratterizzato da poco potenziale maligno.

Machine Translated by Google

Tabella 2 | **Diagnosi differenziale di AIG**

Caratteristiche	AIG	HpAG	HpNAG	DG
Caratteristiche cliniche				
Carenza di ferro con o senza anemia	++	++	+	+
Carenza di vitamina B12 con o senza anemia	++	++		
Sindrome da distress postprandiale	++	++	+	+
Sindrome del dolore epigastrico	+	+	++	++
Comorbidità autoimmuni	++	+		
Biomarcatori sierologici				
Basso pepsinogeno	++	++		
I Gastrina-17 ad alto	++	++		
digiuno Positività agli anticorpi anti-cellule	++	+	+	
parietali Positività agli anticorpi anti-fattore	+			
intrinseco Positività agli anticorpi anti-H. *pylori* anticorpia		++	++	
Caratteristiche endoscopiche				
Nessun reperto endoscopico	+	+	+	
Erosioni mucose o ulcera peptica			+	++
Succo gastrico ridotto e/o aumento del pH	++	+		
Perdita del pattern ripiegato della mucosa del corpo (mucosa del corpo appiattita)	++	+		
Pallore del corpo o della mucosa del fondo	++	+		
Vasi sanguigni prominenti	++	+		
Metaplasia intestinale del corpo (cromoendoscopia)	++	++		
Polipi	+	+	+	
Tumore gastrico	+	+	+	
Tumore neuroendocrino gastrico di tipo 1	++	+		
Caratteristiche istopatologiche: corpo mucoso				
Infiltrazione di cellule mononucleate	++	++	+	
Infiltrazione di neutrofili	+	+	+	+
Atrofia della mucosa	++	++		
Metaplasia intestinale	++	++	+	
Metaplasia pseudopilorica	++	+		
Iperplasia a cellule simili a enterocromaffini	++	+		
H. pylori		+	+	
Caratteristiche istopatologiche — mucosa antrale				
Infiltrazione di cellule mononucleate		++	++	
Infiltrazione di neutrofili		+	++	+
Atrofia della mucosa		++		
Metaplasia intestinale		++	+	
Iperplasia delle cellule G	++	+		
H. pylori		++	++	

Alcune caratteristiche possono sovrapporsi se nello stesso paziente sono presenti più eziologie. ++, comunemente associato; +, a volte associato; ý, non associato; AIG, gastrite autoimmune; DG, gastropatia indotta da farmaci; HpAG, pangastrite correlata *all'Helicobacter* pylori (nota anche come gastrite atrofica multifocale); HpNAG, gastrite non atrofica correlata a *H.* pylori (predominante nell'antro). a Potrebbe essere positivo anche dopo l'eradicazione di *H. pylori* , in qualsiasi tipo di gastrite.

(antro o incisura angularis o corpus), morfologia (atrofica vs non atrofica, presenza o assenza di infiammazione, metaplastica o non metaplastica) ed eziologia (autoimmune, H. pylori o altre cause). È stata proposta una scala analogica visiva (alterazione normale, lieve, moderata e marcata) per la valutazione del presenza di H. pylori, grado di infiltrazione di neutrofili e cellule mononucleate, grado di atrofia e presenza di metaplasia. La posizione dell'infiammazione e dell'atrofia, insieme alla presenza o assenza di H. pylori, sono utilizzate per classificare la gastrite e come indicatore della sua eziologia.

Il collegamento operativo sulla valutazione della gastrite (OLGA) è

Machine Translated by Google

Riquadro 3 | **Classificazione OLGA per la gastrite**

Il collegamento operativo sulla valutazione della gastrite (OLGA) è uno strumento che stratifica i pazienti in base al rischio di sviluppare neoplasie gastriche. A livello di ogni singola biopsia, l'atrofia (qualsiasi sottotipo) è valutata come percentuale dell'area interessata dall'atrofia. Il 'punteggio compartimentale' (0, 1, 2 o 3) è calcolato come la media dei punteggi dell'intero set di campioni ottenuti dallo stesso compartimento (campioni ottenuti dall'antrum o angularis incisura rispetto a campioni ottenuti dalla mucosa ossintica) . Lo stadio della gastrite si ottiene sommando i valori di atrofia dell'antro e del corpo. In AIG, l'antro non è atrofico per definizione.

un altro sistema di punteggio proposto specificatamente per classificare l'atrofia5 . Il punteggio OLGA tiene conto sia dell'atrofia dell'antro che del corpo (Riquadro 3). Il vantaggio di questo sistema di punteggio è la sua capacità di stratificare i pazienti in base al rischio di sviluppare adenocarcinoma gastrico; il rischio di sviluppo del cancro è maggiore per i pazienti con OLGA stadio IV. Infine, il consenso globale di Kyoto aveva l'obiettivo di raggiungere un consenso globale sull'H. pylori gas tritis e tentare modifiche concettuali nella classificazione complessiva della gastrite, anche alla luce della Classificazione internazionale delle malattie. Secondo il consenso di Kyoto, il sistema aggiornato di Sydney dovrebbe essere ancora utilizzato per la diagnosi istologica della gastrite, proponendo al contempo una classificazione eziologica.

Proiezione per AIG

L'efficacia in termini di costi di ampi programmi di screening per AIG non è stata finora studiata. Raccomandiamo una strategia proattiva di individuazione dei casi negli individui ad alto rischio di AIG per mezzo dei test di laboratorio disponibili. La misurazione di PCA e gastrina-17 e il rapporto pepsinogeno I/pepsinogeno II sembrano essere i test più accurati per lo screening di prima linea dell'AIG. Lo screening per la sola PCA mancherebbe di quei pazienti che sono negativi per questo anticorpo, mentre i livelli di gastrina-17 sono aumentati in quasi tutti i pazienti con AIG che hanno sviluppato un'atrofia conclamata176. Pertanto, è molto probabile che una misura combinata sia più efficace. Gli individui ad alto rischio includono quelli con malattie autoimmuni, anemia da carenza di ferro inspiegabile, anemia perniciosa, una famiglia di primo grado con storia di AIG, alterazioni ematologiche, disturbi gastrointestinali, alterazioni neuropsichiatriche inspiegabili e infertilità o aborto spontaneo ricorrente. È probabile che questi individui traggano beneficio da una strategia di screening.

Screening per alterazioni neoplastiche

L'AIG predispone i pazienti a sviluppare sia il NET trico gassoso di tipo 1 che l'adenocarcinoma gastrico19. Livelli costantemente aumentati di gastrina-17 è un noto fattore di rischio per l'iperplasia, la displasia delle cellule ECL e il NET187 gastrico di tipo 1. Inoltre, la ridotta secrezione acida probabilmente altera la composizione del microbiota gastrico, sebbene il loro ruolo nella cancerogenesi gastrica sia ancora dibattuto188. H. pylori dovrebbe essere eradicato ogni volta che viene rilevato189 poiché la sua eradicazione potrebbe ridurre il rischio di adenocarcinoma190.

La distribuzione intragastrica delle alterazioni premaligne (metaplasia, atrofia e displasia) è una determinante del rischio di cancro gastrico. Il pattern multifocale descritto come gastrite atrofica estesa è stato associato al più alto rischio di cancro gastrico, nonché alla presenza di metaplasia intestinale191-193. La maggior parte delle prove disponibili sul rischio di cancro gastrico associato all'AIG è stata ottenuta in pazienti con anemia perniciosa e derivata da studi di coorte43,50,51,194-199 e caso-controllo200,201 .

Resta ancora da definire l'intervallo ottimale di follow-up endoscopico dei pazienti con AIG. Uno studio ha confrontato l'intervallo di follow-up più efficace nei pazienti con AIG assegnando casualmente 22 e 20 pazienti a un follow-up endoscopico rispettivamente di 24 o 48 mesi202.
Il cancro gastrico non è stato riscontrato in nessuno dei due gruppi e un follow-up di 4 anni dopo la diagnosi sembrava essere sicuro e sufficiente per la diagnosi precoce di potenziali lesioni neoplastiche202. Secondo le linee guida europee MAPS (gestione delle condizioni precancerose e lesioni epiteliali) riviste, l'AIG è considerata una condizione precancerosa nonostante l'eterogeneità delle prove attuali e le linee guida raccomandano la sorveglianza endoscopica con conferma istologica a un intervallo di 3-5 anni203.

Nei pazienti con atrofia estesa o metaplasia intestinale e una storia familiare di primo grado di cancro gastrico, si raccomanda un follow-up più frequente.

È stato dimostrato che la cromoendoscopia con ingrandimento e l'imaging a banda stretta, con o senza ingrandimento, migliorano il rilevamento delle condizioni preneoplastiche gastriche204,205. L'imaging endoscopico a banda stretta può essere utilizzato per classificare la metaplasia intestinale gastrica, passando da biopsie casuali a biopsie mirate della mucosa con un alto sospetto di metaplasia intestinale, aumentando l'accuratezza diagnostica, con elevata concordanza con l'istologia gastrica204,205.

Il profilo costi-benefici di un ipotetico programma di sorveglianza endoscopica per AIG non è stato valutato.
I costi dell'endoscopia di sorveglianza sono stati stimati in una coorte di pazienti con gastrite atrofica predominante nel corpo, seguiti per 7,5 anni, dimostrando che 19 esami endoscopici di sorveglianza ogni 4 anni devono essere eseguiti per rilevare un tumore gastrico. Limitando la sorveglianza ai soli pazienti con anemia perniciosa, si otterrebbe una riduzione del costo per lesione, rilevando comunque il 74% delle neoplasie206.

Prevenzione

Al momento non sono disponibili strategie per prevenire la progressione dell'AIG in fase iniziale verso l'AIG in stadio avanzato (lesioni più gravi). Secondo un ampio studio incentrato sulla storia naturale dell'AIG, in tutti i pazienti l'atrofia lieve progredisce verso l'atrofia grave entro una mediana di 3 anni dal momento della diagnosi23. Non è mai stata notata una regressione dell'atrofia. L'unica strategia disponibile per prevenire i sintomi ematologici o neurologici è il riconoscimento precoce dell'AIG e un'adeguata integrazione di vitamina B12 e ferro.

Gestione

L'integrazione di micronutrienti è il cardine della terapia per i pazienti con AIG. Le alterazioni ematologiche sono generalmente reversibili dopo il trattamento, ma le alterazioni neurologiche potrebbero non essere reversibili. Gestione

Cromoendoscopia
Una tecnica endoscopica che utilizza coloranti specifici (sia elettronici che coloranti) per evidenziare le lesioni della mucosa.

Imaging a banda stretta
Una tecnica di imaging utilizzata durante gli esami endoscopici in cui possono essere visualizzate solo due lunghezze d'onda, ovvero la luce blu e la luce verde.

Machine Translated by Google

dei sintomi gastrointestinali è impegnativo a causa della mancanza di opzioni terapeutiche specifiche per il trattamento di questi sintomi. Secondo un documento di sintesi relativo all'AIG22, l'uso di inibitori della pompa protonica dovrebbe essere scoraggiato, poiché mancano prove della loro efficacia nell'AIG e possono teoricamente peggiorare l'iperplasia delle cellule ECL.

Nonostante l'AIG sia una condizione immuno-mediata, non è disponibile alcuna terapia antinfiammatoria, immunosoppressiva o biologica per il suo trattamento, principalmente a causa della mancanza di studi che testano diversi farmaci. In uno studio che includeva sette pazienti con anemia perniciosa, il trattamento con prednisolone orale per almeno 2 mesi non ha comportato un miglioramento delle lesioni gastriche207. Tuttavia, uno studio ha riscontrato un effetto modesto sul recupero della mucosa con l'azatioprina in pazienti con diversi tipi di gastrite208. Non sono disponibili studi o studi clinici randomizzati sull'uso di anticorpi monoclonali diretti contro le citochine pro-infiammatorie nell'AIG.

Supplemento di ferro

L'anemia da carenza di ferro e il suo trattamento sono stati oggetto di numerose revisioni approfondite negli ultimi 10 anni209-211. Il ferro orale è paragonabile in efficacia al ferro per via endovenosa nel trattamento dell'anemia da carenza di ferro associata a un certo numero di condizioni cliniche212,213.

Per il trattamento della carenza di ferro sono disponibili una varietà di composti ferrosi efficaci per via orale come solfato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso e glicina-solfato ferroso e complesso proteina ferrica-succinilato, mannitolo ferrico-ovalbumina e polimaltosio ferrico. I preparati a base di solfato ferroso a lento rilascio offrono una buona biodisponibilità, efficacia e tollerabilità accettabile. Il ferro orale viene assorbito meglio se assunto a stomaco vuoto, ma ciò può aumentare gli effetti collaterali gastrointestinali, come sintomi dispeptici, dolore addominale, costipazione e diarrea.

L'evidenza clinica a sostegno dell'uso della terapia con ferro orale prima della terapia con ferro per via endovenosa non è attualmente disponibile e mancano informazioni su quando passare da una via all'altra. È stato suggerito che i pazienti con anemia da carenza di ferro che mostrano aumenti dell'emoglobina <1 g/dl a 2 settimane dopo l'integrazione orale di ferro siano passati al trattamento endovenoso214.
Tuttavia, in molti pazienti, può essere preferibile un periodo di prova di 8 settimane prima di passare dalla somministrazione orale a quella endovenosa46. La supplementazione di ferro migliora anche la qualità della vita, sebbene la superiorità del ferro per via endovenosa rispetto a quella orale non sia stata dimostrata a questo proposito215.
I pazienti che non rispondono alla supplementazione orale richiedono una terapia con ferro parenterale. Nei pazienti con AIG, la trasfusione di sangue potrebbe essere necessaria solo in situazioni eccezionali, poiché l'anemia grave in questi pazienti è rara. Reazioni di ipersensibilità gravi sono rare, ma potenzialmente pericolose per la vita e possono essere osservate con tutti i preparati a base di ferro216.

Integrazione di vitamina B12

Nei pazienti con carenza di vitamina B12 di nuova diagnosi , si raccomanda l'integrazione parenterale per ottenere una correzione rapida e ottimale. Il rapido ripristino della carenza di vitamina B12 è particolarmente importante quando sono presenti sintomi neurologici. La vitamina B12 per via parenterale può essere somministrata come idrossicobalamina, cianocobalamina o metilcobalamina, ma la disponibilità commerciale delle tre forme varia tra le diverse parti del mondo. Per il mantenimento, la supplementazione orale con cianocobalamina e la somministrazione parenterale possono teoricamente essere ugualmente efficaci, perché la vitamina B12 orale
l'assorbimento avviene per semplice diffusione attraverso la parete intestinale, ma solo quando vengono somministrate alte dosi di vitamina. Una revisione Cochrane che ha confrontato gli effetti del trattamento orale e intramuscolare con vitamina B12 ha trovato prove di bassa qualità che dimostrano che la vitamina B12 orale e intramuscolare hanno effetti simili nella normalizzazione dei livelli sierici di vitamina B12 , sebbene il trattamento orale costi meno217. Da notare, di tutti gli studi considerati in questa revisione, solo pochi con una piccola dimensione del campione si sono concentrati specificamente sull'anemia perniciosa e hanno mostrato benefici clinici solo in una frazione di questi pazienti. La sostituzione orale è stata sviluppata per evitare il disagio, l'inconveniente e il costo delle iniezioni mensili che devono essere somministrate da un infermiere218. Tuttavia, l'integrazione orale richiede una rigorosa osservanza del trattamento da parte del paziente e un'assunzione giornaliera di dosi elevate, che potrebbe influenzare l'aderenza al trattamento rispetto a una iniezione al mese o anche a meno somministrazioni. I pazienti con carenza sintomatica di vitamina B12 , in particolare quelli con deficit neurologici, o con livelli sierici di vitamina B12 criticamente bassi, devono sempre essere trattati con vitamina B12 per via intramuscolare. L'integrazione di acido folico durante la concomitante carenza di vitamina B12 potrebbe temporaneamente ripristinare le alterazioni ematologiche, ma potrebbe paradossalmente peggiorare il danno neurologico attraverso il meccanismo della "trappola dei folati"158. La vitamina B12 e l'acido folico condividono una via metabolica comune e la carenza di vitamina B12 può ridurre i livelli di metionina sintetasi, causando una carenza funzionale di folato intrappolando il folato come un derivato 5-metilico. La supplementazione di acido folico compenserebbe questa carenza funzionale, peggiorando al contempo altre manifestazioni correlate alla carenza di vitamina B12 .

Qualità della vita

Mancano studi ad hoc che esplorano la qualità della vita nei pazienti con AIG. L'unico studio riportato ha rilevato che il 58% dei pazienti con AIG aveva un profilo psicologico compromesso, inclusi ansia e depressione78.

L'impatto della dispepsia sulla qualità della vita nei pazienti con AIG non è mai stato affrontato, sebbene questi sintomi possano costituire un onere importante per questi pazienti, come osservato in quelli con dispepsia funzionale che hanno maggiori probabilità di subire interruzioni nelle loro attività quotidiane e sono stati dimostrato di avere una salute mentale, un funzionamento sociale e una percezione della salute più poveri219. Inoltre, le carenze di micronutrienti e l'anemia causano una varietà di sintomi come affaticamento, diminuzione dell'attenzione, unghie fragili, caduta dei capelli e ridotta guarigione delle ferite. Pelle pallida, dispnea, tachicardia e mal di testa sono comuni negli stadi AIG più gravi. Nella popolazione anziana possono verificarsi anche dolore toracico e palpitazioni27.220 . Una grave anemia può anche precipitare o causare una cardiopatia ischemica. Se non tempestivamente riconosciuti e trattati, questi sintomi possono sostanzialmente

Machine Translated by Google

compromettere la qualità della vita dei pazienti prima di una diagnosi AIG confermata.

I sintomi neurologici possono manifestarsi come risultato della demielinizzazione con successiva degenerazione vacuolare e gliosi reattiva. Il midollo spinale è la principale regione interessata da demielinizzazione e atrofia, eventualmente seguita da perdita assonale, che può causare paraparesi spastica, andatura instabile atassica, riflessi nervosi alterati e disturbi visivi221,222. La polineuropatia sensoriale si manifesta con intorpidimento simmetrico di guanti e calze, parestesia e sensazione di spilli e aghi222. I sintomi dovuti a compromissione del sistema nervoso autonomo o extrapiramidale (ad esempio, disfunzione erettile e incontinenza vescicale e fecale) sono rari ma influiscono gravemente sulla qualità della vita27,221,222. L'evidenza dalla letteratura suggerisce che la carenza di vitamina B12 può essere associata all'insorgenza di deficit cognitivi e perdita di memoria, specialmente nei pazienti anziani, ponendo una sfida particolare nella diagnosi differenziale con la demenza221. Infine, si possono osservare frequentemente disturbi psichiatrici come episodi maniacali e depressivi, sindrome da stanchezza cronica e psicosi, cioè la cosiddetta follia megaloblastica17.

Diversi studi hanno mostrato un'associazione tra carenza di vitamina B12 e infertilità, complicanze della gravidanza e malformazioni fetali21,161,162. È stato dimostrato che un'adeguata integrazione di vitamina B12 prima della gravidanza riduce le complicanze ostetriche e migliora il successo della riproduzione assistita162. Finora è stato segnalato solo un caso di infertilità e aborto spontaneo ricorrente in una donna con AIG21. Dopo l'integrazione di vitamina B12 , la donna ha partorito un bambino sano. Tuttavia, aspetti importanti relativi alla gravidanza e ai problemi di fertilità nelle pazienti con AIG, come un'adeguata integrazione di micronutrienti, le preoccupazioni dei pazienti di avere una gravidanza complicata o malformazioni fetali, assenza di figli volontari e stigmatizzazione della malattia non sono stati finora studiati.

Veduta

Nonostante i recenti progressi nella comprensione di questa condizione complessa e sfaccettata, esistono ancora molte esigenze e incertezze non soddisfatte, tra cui l'esistenza di patogeni della malattia, la prevenzione, il trattamento e la diagnosi precoce. Sebbene negli ultimi decenni siano state fatte importanti scoperte e una migliore caratterizzazione delle caratteristiche cliniche dell'AIG, la nostra conoscenza dei meccanismi patogenetici e dell'eziologia dell'AIG è ancora molto limitata.

In particolare, non è noto l'esatto innesco del processo autoimmune diretto contro le cellule parietali e il ruolo potenziale dell'infezione da H. pylori e della predisposizione genetica sono incerti. Inoltre, il ruolo esatto delle risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate nell'insorgenza dell'AIG non è del tutto chiaro. Inoltre, la trasferibilità dei risultati dei modelli murini di AIG sperimentale che forniscono importanti informazioni sull'AIG umana sembra essere limitata e sono giustificati nuovi modelli animali di AIG.

Ad esempio, contrariamente ai modelli murini, una percentuale di pazienti con AIG non mostra autoanticorpi specifici per la malattia in nessuna fase della malattia, il che sembra paradossale.
Allo stesso modo, sono ancora sconosciuti i principali attori cellulari e i processi di rimodellamento dei tessuti. A parte la supplementazione di micronutrienti per tutta la vita, non è attualmente disponibile alcuna terapia per prevenire, far regredire o almeno migliorare le lesioni gastriche istopatologiche che di solito peggiorano nel tempo23,50. Gli immunomodulatori o le terapie biologiche potrebbero essere utilizzati per prendere di mira gli attori cellulari chiave come le cellule T autoreattive e le citochine come il TNF nell'AIG.
Tuttavia, in questa fase, la comprensione meccanicistica dell'AIG sembra essere più convincente rispetto alla progettazione di nuove terapie. Le complicazioni pericolose per la vita dell'AIG supportano la necessità di un'adeguata strategia di individuazione dei casi per la diagnosi precoce. Si attendono con impazienza studi che valutino l'efficacia in termini di costi di tale strategia, nonché studi che indaghino sulle vie migliori (orale contro parenterale) di integrazione di micronutrienti, fattori predittivi di decorso sfavorevole della malattia e qualità di vita dei pazienti. Inoltre, la diagnosi precoce è fondamentale per prevenire le manifestazioni legate alla carenza di vitamina B12 e ferro e per programmare un'adeguata sorveglianza endoscopica. Il ritardo diagnostico è stato attribuito all'inconsapevolezza sia dei pazienti che dei medici dell'AIG20. Pertanto, l'applicazione di una strategia proattiva di individuazione dei casi, l'uso di tecniche endoscopiche avanzate, un adeguato campionamento della biopsia gastrica e la valutazione istopatologica da parte di un patologo esperto sono certamente garantite per ridurre il ritardo diagnostico, soprattutto nella AIG precoce.

Quindi l'AIG, un disturbo comune con caratteristiche distinte, è meglio gestito all'interno di un team multidisciplinare che coinvolge patologi, gastroenterologi, internisti, oncologi, neurologi e altri specialisti a seconda delle manifestazioni cliniche. Prevediamo che nel prossimo futuro AIG attirerà maggiore attenzione scientifica per affrontare tutti i suddetti problemi irrisolti.

Pubblicato in linea xx xx xxxx
Published online: 09 July 2020

1. Solcia, E. et al. Modelli distinti di gastrite cronica associata a carcinoide e cancro e il loro ruolo nel tumorigenesi. *Yale J. Biol. Med.* **65,** 793–804 (1992). **Questo articolo descrive la caratterizzazione patologica della gastrite autoimmune.**
2. Neumann, WL, Coss, E., Rugge, M. & Genta, RM Gastrite atrofica autoimmune: patogenesi, patologia e gestione. *Nat. Rev. Gastroenterol. Epatolo.* **10,** 529–541 (2013).
3. Di Sabatino, A., Lenti, MV, Giuffrida, P., Vanoli, A. & Corazza, GR Nuove intuizioni sui meccanismi immunitari alla base delle malattie autoimmuni del tratto gastrointestinale. *Autoimmune. Rev.* **14,** 1161–1169 (2015).
4. Hunt, RH et al. Lo stomaco in salute e malattia. *Gut* **64,** 1650–1668 (2015).
5. Rugge, M. et al. Atrofia della mucosa gastrica: coerenza tra osservatori utilizzando nuovi criteri per classificazione e classificazione. *alimento. Farmaco. Là.* **16,** 1249–1259 (2002).
6. Graham, DY & Rugge, M. Pratica clinica: diagnosi e valutazione della dispepsia. *J.Clin. Gastroenterolo.* **44,** 167–172 (2010).
7. Sugano, K. et al. Rapporto di consenso globale di Kyoto sulla gastrite da Helicobacter pylori. *Gut* **64,** 1353–1367 (2015). **Questo è l'ultimo consenso sulla classificazione di gastrite.**
8. Fox, JG & Wang, TC Infiammazione, atrofia e cancro gastrico. *J.Clin. Investire.* **117,** 60–69 (2007).
9. Acord, JL & Muthusamy, VR in *Clinical Gastrointestinal Endoscopy* 3a edizione (a cura di Chandrasekhara, V., Elmunzer, BJ, Khashab, M. & Muthusamy, VR) 2–11 (Elsevier, 2019).
10. Taylor, KB Inibizione del fattore intrinseco da sieri di anemia perniciosa. *Lancetta* 2, 106–108 (1959).
11. Taylor, KB, Roitt, IM, Doniach, D., Couchman, KG & Shapland, C. Fenomeni autoimmuni nell'anemia perniciosa: anticorpi gastrici. *BMJ* 2, 1347–1352 (1962).
12. Strickland, RG & Mackay, IR Una rivalutazione della natura e del significato della gastrite atrofica cronica. *Sono. J. Dig. Dis.* **18,** 426–440 (1973).
13. De Block, CEM et al. Livello solubile del recettore della transferrina: un nuovo marker di anemia da carenza di ferro, una manifestazione comune di autoimmunità gastrica nel diabete di tipo 1. *Cura del diabete* **23,** 1384–1388 (2000).
14. Hershko, C. et al. Presentazione ematologica variabile di gastrite autoimmune: progressione legata all'età da carenza di ferro a deplezione di cobalamina. *Sangue* **107,** 1673–1679 (2006).
15. De Block, CE, De Leeuw, IH e Van Gaal, LF Gastrite autoimmune nel diabete di tipo 1: a clinicamente

Machine Translated by Google

revisione orientata. *J.Clin. Endocrinolo. Metab.* **93,** 363–371 (2008).
16. Marignani, M. et al. Alta prevalenza di gastrite corporea atrofica in pazienti con anemia microcitica e macrocitica inspiegabile: uno studio di screening prospettico. *Sono. J. Gastroenterolo.* **94,** 766–772 (1999).
17. Toh, BH, van Driel, IR e Gleeson, PA Pernicious anemia. *N. ingl. J. Med.* **337,** 1441–1448 (1997).
18. Toh, BH & Alderuccio, F. Anemia perniciosa. *Autoimmunità* **37,** 357–361 (2004).
19. Lahner, E. & Annibale, B. Anemia perniciosa: nuove intuizioni da un punto di vista gastroenterologico. *Mondo J. Gastroenterol.* **15,** 5121–5128 (2009).
20. Lenti, MV et al. Determinanti del ritardo diagnostico nella gastrite atrofica autoimmune. *alimento. Farmaco. Là.* **50,** 167–175 (2019).
Questo è il primo studio che esplora il ritardo diagnostico nella gastrite autoimmune.
21. Lenti, MV et al. Infertilità e aborto spontaneo ricorrente in un paziente con gastrite atrofica autoimmune. *Stagista. emergere Med.* **13,** 815–816 (2018).
22. Lahner, E. et al. La gastrite atrofica cronica: storia naturale, diagnosi e gestione terapeutica. Un documento di sintesi della Società Italiana di Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri (AIGO), della Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED), della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE) e della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI). *Scavare. Fegato Dis.* **51,** 1621–1632 (2019).
Questo è un documento di sintesi sulla corretta diagnosi e gestione della gastrite atrofica.
23. Miceli, E. et al. Storia naturale dell'autoimmune gastrite atrofica: un'esperienza prospettica, mono-istituto, a lungo termine. *alimento. Farmaco. Là.* **50,** 1172–1180 (2019).
Questo documento descrive la storia naturale a lungo termine della gastrite autoimmune, con una descrizione della potenziale gastrite autoimmune.
24. Lenti, MV, Miceli, E., Corazza, GR & Di Sabatino, A. Editoriale: determinanti del ritardo diagnostico nella gastrite atrofica autoimmune: una lezione salutare. Risposta degli autori. *alimento. Farmaco. Là.* **50,** 459–460 (2019).
25. Dixon, MF, Genta, RM, Yardley, JH & Correa, P. Classificazione e grading della gastrite. Il sistema aggiornato di Sydney. Workshop internazionale sull'istopatologia della gastrite, Houston 1994. *Am. J. Surg. Patolo.* **20,** 1161–1181 (1996).
Questo articolo discute la classificazione più utilizzata della gastrite.
26. Misiewicz, JJ Il sistema di Sydney: una nuova classificazione della gastrite. Introduzione. *J. Gastroenterolo. Epatolo.* 6, 207–208 (1991).
27. Verde, R. et al. Carenza di vitamina B12. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3, 17040 (2017).
28. Lahner, E. et al. Rilevazione di condizioni precancerose gastriche nella pratica clinica quotidiana: un'indagine a livello nazionale. *Helicobacter* **19,** 417–424 (2014).
29. Toh, BH Diagnosi e classificazione della gastrite autoimmune. *Autoimmune. Rev.* **13,** 459–462 (2014).
30. Rusak, E., Chobot, A., Krzywicka, A. & Wenzlau, J. Anticorpi anti-cellule parietali: significato diagnostico. *avv. Med. Sci.* **61,** 175–179 (2016).
31. Massironi, S. et al. Il volto mutevole della gastrite atrofica autoimmune cronica: una prospettiva globale aggiornata. *Autoimmune. Rev.* **18,** 215–222 (2019).
32. Zhang, H. et al. Atrofica metaplastica autoimmune gastrite in cinese: uno studio su 320 pazienti in un grande centro medico terziario. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **52,** 150–156 (2017).
33. Notsu, T. et al. Prevalenza di gastrite autoimmune in soggetti sottoposti a controlli medici in Giappone. *Stagista. Med.* **58,** 1817–1823 (2019).
34. Miceli, E. et al. Caratteristiche comuni dei pazienti con gastrite atrofica autoimmune. *Clin. Gastroenterolo. Epatolo.* **10,** 812–814 (2012).
35. Lupo, EM et al. Cambiare i modelli di prevalenza nella diagnosi endoscopica e istologica della gastrite? Dati da uno studio multicentrico trasversale dell'Europa centrale. *Scavare. Fegato Dis.* **46,** 412–418 (2014).
36. Lahner, E. et al. Rivalutazione del fattore intrinseco e degli autoanticorpi delle cellule parietali nella gastrite atrofica rispetto al deficit di cobalamina. *Sono. J. Gastroenterolo.* **104,** 2071–2079 (2009).
37. Carmel, R. Prevalenza di anemia perniciosa non diagnosticata negli anziani. *Arco. Stagista. Med.* **156,** 1097–1100 (1996).
38. Carmel, R. & Johnson, CS Modelli razziali in anemia perniciosa. Età precoce all'esordio e aumentata frequenza degli anticorpi del fattore intrinseco nelle donne di colore. *N. ingl. J. Med.* **298,** 647–650 (1978).
39. Carmel, R., Johnson, CS & Weiner, JM L'anemia perniciosa nei latinoamericani non è una malattia degli anziani. *Arco. Stagista. Med.* **147,** 1995–1996 (1987).
40. Kocak, R. & Paydas, S. Anemia perniciosa in Turchia. *int. J. Hematol.* **55,** 117–119 (1992).
41. Carabotti, M. et al. Sintomi del tratto gastrointestinale superiore nella gastrite autoimmune: uno studio trasversale. *Medicina* **96,** e5784 (2017).
42. Lenti, MV et al. Alterazioni dell'emocromo cellulare e modelli di anemia nella gastrite atrofica autoimmune alla diagnosi: uno studio multicentrico. *J.Clin. Med.* 8, 1992 (2019).
43. Dickey, W. et al. Le biopsie gastriche e duodenali possono essere utili nello studio dell'anemia da carenza di ferro. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **32,** 469–472 (1997).
44. Annibale, B. et al. Cause gastrointestinali di anemia da carenza di ferro refrattaria in pazienti senza sintomi gastrointestinali. *Sono. J. Med.* **111,** 439–445 (2001).
45. Kulnigg-Dabsch, S., Resch, M., Gasche, A. & Gasche, C. La gastrite autoimmune è comune nei pazienti con carenza di ferro: valutazione non invasiva della carenza di ferro a parte le raccomandazioni delle linee guida [abstract Sa2034]. *Gastroenterologia* **148** (4 Suppl. 1), S-389 (2015).
46. Hershko, C. et al. Ruolo della gastrite autoimmune, Helicobacter pylori e celiachia nell'anemia da carenza di ferro refrattaria o inspiegabile. *Ematologico* **90,** 585–595 (2005).
47. Kokkola, A. et al. Il rischio di carcinoma gastrico e tumori carcinoidi in pazienti con anemia perniciosa: uno studio prospettico di follow-up. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **33,** 88–92 (1998).
48. De Block, CE et al. Gastropatia autoimmune in pazienti diabetici di tipo 1 con anticorpi parietali: riscontri istologici e clinici. *Cura del diabete* **26,** 82–88 (2003).
49. Grozinsky-Glasberg, S. et al. Carcinoidi gastrici. *Endocrinolo. Metab. Clin. N. Am.* **47,** 645–660 (2018).
50. Lahner, E. et al. Presenza di cancro gastrico e carcinoidi nella gastrite atrofica durante il follow up prospettico a lungo termine. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **50,** 856–865 (2015).
51. Hsing, A. et al. Anemia perniciosa e successive cancro: uno studio di coorte basato sulla popolazione. *Cancro* **71,** 745–750 (1993).
52. Vannella, L. et al. Revisione sistematica: cancro gastrico incidenza nell'anemia perniciosa. *alimento. Farmaco. Là.* **37,** 375–382 (2013).
53. Correa, P. & Piazuelo, MB Infezione da Helicobacter pylori e adenocarcinoma gastrico. *Gastroenterolo americano. Epatolo. Apocalisse* 7, 59–64 (2011).
54. Mahmud, N. et al. L'incidenza della neoplasia nei pazienti con gastrite atrofica metaplastica autoimmune: una rinnovata richiesta di sorveglianza. *Anna. Gastroenterolo.* **32,** 67–72 (2019).
55. Husebye, ES, Anderson, MS & Kämpe, O. Sindromi poliendocrine autoimmuni. *N. ingl. J. Med.* **378,** 2543–2544 (2018).
56. Hughes, JW et al. Patologia gastrica ad alto rischio e malattie autoimmuni prevalenti in pazienti con anemia perniciosa. *Endocr. Pratico.* **23,** 1297–1303 (2017).
57. Lahner, E. et al. Evento e fattori di rischio per la malattia autoimmune della tiroide in pazienti con gastrite corporea atrofica. *Sono. J. Med.* **121,** 136–141 (2008).
58. De Block, CE, De Leeuw, IH e Van Gaal, LF Elevata prevalenza di manifestazioni di autoimmunità gastrica nei pazienti diabetici di tipo 1 (insulino-dipendenti) positivi agli anticorpi delle cellule parietali. Il registro belga del diabete. *J.Clin. Endocrinolo. Metab.* **84,** 4062–4067 (1999).
59. Kozhakhmetova, A. et al. Un quarto dei pazienti con diabete di tipo 1 ha un'autoimmunità non insulare coesistente: i risultati di uno studio familiare basato sulla popolazione del Regno Unito. *Clin. esp. Immunolo.* **192,** 251–258 (2018).
60. Zelissen, MJ, Bast, EJEG & Croughs, RJM Autoimmunità associata nel morbo di Addison. *J. Autoimmune.* 8, 121–130 (1995).
61. Zauli, D. et al. Prevalenza della gastrite atrofica autoimmune nella vitiligine. *Digestione* **34,** 169–172 (1986).
62. Dahir, AM & Thomsen, SF Comorbidità nella vitiligine: revisione completa. *int. J. Dermatol.* **57,** 1157–1164 (2018).
63. Massironi, S. et al. Atrofica autoimmune cronica gastrite associata a iperparatiroidismo primario: uno studio prospettico trasversale. *Euro. J. Endocrinolo.* **168,** 755–761 (2013).
64. Chang, KH, Lyu, RK, Ro, LS, Wu, YR e Chen, CM Coesistenza di anemia perniciosa e miastenia grave, una rara combinazione di malattie autoimmuni a Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* **105,** 946–949 (2006).
65. Nenna, R. et al. Lesioni gastriche endoscopiche e istologiche nei bambini celiaci: il coinvolgimento della mucosa non è limitato al solo duodeno. *J. Pediatr. Gastroenterolo. Nutr.* **55,** 728–732 (2012).
66. Kolkhir, P. et al. Comorbidità autoimmune in cronico orticaria spontanea: una revisione sistematica. *Autoimmune. Rev.* **16,** 1196–1208 (2017).
67. Rodriguez-Castro, KI et al. Malattie autoimmuni nella gastrite atrofica autoimmune. *Acta Biomed.* **89,** 100–103 (2018).
68. Jevremovic, D., Torbenson, M., Murray, JA, Burgart, LJ & Abraham, SC Pangastrite autoimmune atrofica: una forma distintiva di gastrite antrale e fundica associata a malattia autoimmune sistemica. *Sono. J. Surg. Patolo.* **30,** 1412–1419 (2006).
69. Vanderlocht, J., van der Cruys, M., Stals, F., Bakker-Jonges, L. & Damoiseaux, J. Rilevamento di autoanticorpi multiplex per malattie epatiche autoimmuni e gastrite autoimmune. *J. Immunol. Metodi* **448,** 21–25 (2017).
70. Jacobson, DL, Gange, SJ, Rose, NR & Graham, NM Epidemiologia e carico di popolazione stimato di malattie autoimmuni selezionate negli Stati Uniti. *Clin. Immunolo. Immunopatolo.* **84,** 223–243 (1997).
71. Pogoriler, J., Kamin, D. & Goldsmith, JD Gastrite atrofica non Helicobacter pylori pediatrica: una serie di casi. *Sono. J. Surg. Patolo.* **39,** 786–792 (2015).
72. Saglietti, C. et al. Gastrite autoimmune nel età pediatrica: rapporto di condizione sottostimato di due casi e revisione. *Davanti. Pediatr.* 6, 123 (2018).
73. Calcaterra, V. et al. Anticorpi anti-cellule parietali gastriche per lo screening della gastrite autoimmune nella malattia tiroidea autoimmune giovanile. *J. Endocrinolo. Investire.* **43,** 81–86 (2020).
74. Soykan, I., Yakut, M., Keskin, O. & Bektaÿ, M. Profili clinici, caratteristiche endoscopiche e di laboratorio e fattori associati in pazienti con gastrite autoimmune. *Digestione* **86,** 20–26 (2012).
75. Terao, S. et al. Studio multicentrico della gastrite autoimmune in Giappone: caratteristiche cliniche ed endoscopiche. *Scavare. Endosc.* **32,** 364–372 (2020).
76. Massironi, S. et al. Rilevanza della carenza di vitamina D nei pazienti con gastrite atrofica autoimmune cronica: uno studio prospettico. *BMC Gastroenterolo.* **18,** 172 (2018).
77. Zilli, A., Cavalcoli, F., Ciafardini, C. & Massironi, S. Carenza di micronutrienti nei pazienti affetti da gastrite autoimmune atrofica cronica: uno studio osservazionale di un'unica istituzione. *Scavare. Fegato Dis.* **51,** 505–509 (2019).
78. Tenca, A. et al. Reflusso gastroesofageo e uso di farmaci antisecretori tra pazienti con gastrite atrofica autoimmune cronica: uno studio con monitoraggio dell'impedenza del pH. *Neurogastroenterolo. Motivo.* **28,** 274–280 (2016).
79. Villanacci, V. et al. Gastrite autoimmune: relazioni con anemia e stato di Helicobacter pylori. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **52,** 674–677 (2017).
80. Kalkan, Ç. & Soykan, I. Poliautoimmunità in gastrite autoimmune. *Euro. J. Stagista. Med.* **31,** 79–83 (2016).
81. Kalkan, Ç., Soykan, I., Soydal, Ç., Özkan, E. & Kalkan, E. Valutazione dello svuotamento gastrico in pazienti con gastrite autoimmune. *Scavare. Dis. Sci.* **61,** 1597–1602 (2016).
82. Kalkan, Ç. & Soykan, I. Differenze tra pazienti anziani e giovani con gastrite autoimmune. *Geriatr. Gerontolo. int.* **17,** 1090–1095 (2017).
83. Rugge, M. et al. Gastrite autoimmune: istologia fenotipo e stadiazione OLGA. *alimento. Farmaco. Là.* **35,** 1460–1466 (2012).
Questo documento descrive il metodo per valutare il rischio di sviluppare il cancro gastrico a seconda dell'estensione e della gravità dell'atrofia gastrica.
84. Shoenfeld, Y., Tincani, A. & Gershwin, ME Sesso sessuale e autoimmunità. *J. Autoimmune.* **38,** 71–73 (2012).
85. Negrini, R. et al. Mimetismo antigenico tra Helicobacter pylori e mucosa gastrica nella patogenesi della gastrite atrofica corporea. *Gastroenterologia* **111,** 655–665 (1996).
86. Fong, TL et al. Infezione da Helicobacter pylori in anemia perniciosa: uno studio prospettico controllato. *Gastroenterologia* **100,** 328–332 (1991).
87. Presotto, F. et al. Infezione da Helicobacter pylori e malattie autoimmuni gastriche: c'è un collegamento? *Helicobacter* 8, 578–584 (2003).

Machine Translated by Google

88. Annibale, B. et al. CagA e VacA sono immunoblot marcatori di una passata infezione da Helicobacter pylori nella gastrite corporea atrofica. *Helicobacter* **12,** 23–30 (2007).
89. Negrini, R. et al. L'infezione da Helicobacter pylori induce anticorpi che reagiscono in modo incrociato con la mucosa gastrica umana. *Gastroenterologia* **101,** 437–445 (1991).
90. Lahner, E. et al. Immunoprecipitazione luminescente sistema (LIPS) per il rilevamento di autoanticorpi contro le subunità ATP4A e ATP4B della pompa protonica gastrica H+,K+-ATPasi in pazienti con gastrite corporea atrofica. *Clin. Transl Gastroenterol.* 8, e215 (2017).
91. Baxter, AG, Giordania, MA, Silveira, Pennsylvania, Wilson, WE & Van Driel, IR Controllo genetico della suscettibilità alla gastrite autoimmune. *int. Rev. Immunolo.* **24,** 55–62 (2005).
92. Delva, PL, MacDonell, JE & MacIntosh, OC Anemia megaloblastica che si verifica simultaneamente in gemelli monozigoti femminili bianchi. *Potere. Med. Assoc. J.* **92,** 1129–1131 (1965).
93. Ungar, B., Mathews, JD, Tait, BD & Cowling, DC Pattern HLA nell'anemia perniciosa. *fr. Med. J.* 1, 798–800 (1977).
94. Ungar, B., Mathews, JD, Tait, BD & Cowling, DC Pattern HLA-DR nell'anemia perniciosa. *fr. Med. J.* **282,** 768–770 (1981).
95. De Block, CEM et al. il registro belga del diabete. Gli anticorpi delle cellule parietali gastriche sono associati agli anticorpi della decarbossilasi-65 dell'acido glutammico e all'aplotipo HLA DQA1*0501-DQB1*0301 nel diabete di tipo 1. *Diabeto. Med.* **17,** 618–622 (2000).
96. Lahner, E. et al. HLA-DRB1*03 e DRB1*04 sono associati a gastrite atrofica in una popolazione italiana. *Scavare. Fegato Dis.* **42,** 854–859 (2010).
97. Oksanen, AM, Haimila, KE, Rautelin, HI & Partanen, JA Caratteristiche immunogenetiche dei pazienti con gastrite autoimmune. *mondo J. Gastroenterolo.* **16,** 354–358 (2010).
98. Arango, MT et al. HLA-DRB1 il famigerato gene nel mosaico dell'autoimmunità. *Immunolo. ris.* **65,** 82–98 (2017).
99. Howlett, M. et al. IL-11 è una citochina delle cellule parietali che provoca gastrite atrofica. *Gut* **61,** 1398–1409 (2012).
100. Bockerstett, KA et al. L'interleuchina-17A promuove atrofia delle cellule parietali inducendo apoptosi. *Cellula. Mol. Gastroenterolo. Epatolo.* 5, 678–690 (2018).
101. Hata, M. et al. Le cellule principali gastriche che esprimono GPR30 lo fanno non si differenziano ma vengono eliminati tramite la competizione cellulare dipendente dal PDK durante lo sviluppo della metaplasia. *Gastroenterologia* **158,** 1650–1666.e15 (2020).
102. Sáenz, JB, Vargas, N. & Mills, JC Tropismo per la metaplasia spasmolitica che esprime il polipeptide consente all'Helicobacter pylori di espandere la sua nicchia intragastrica. *Gastroenterologia* **156,** 160–174 (2019).
103. Yoshizawa, N. et al. Emersione di spasmolytic metaplasia che esprime il polipeptide nei gerbilli mongoli infettati da Helicobacter pylori. *Laboratorio. Investire.* **87,** 1265–1276 (2007).
104. Silberg, DG et al. L'espressione ectopica di Cdx2 induce metaplasia intestinale gastrica nei topi transgenici. *Gastroenterologia* **122,** 689–696 (2002).
105. Mutoh, H. et al. Conversione della mucosa gastrica in metaplasia intestinale in topi transgenici che esprimono Cdx2. *Biochimica. Biofis. ris. Comune.* **294,** 470–479 (2002).
106. Giroux, V. & Rustgi, AK Metaplasia: adattamento della lesione tissutale e precursore della sequenza displasia-cancro. *Nat. Rev. Cancro* **17,** 594–604 (2017).
107. Rugge, M., Capelle, LG, Cappellesso, R., Nitti, D. & Kuipers, EJ Lesioni precancerose nello stomaco: dalla biologia alla gestione clinica del paziente. *Migliore. Pratico. ris. Clin. Gastroenterolo.* **27,** 205–223 (2013).
108. Rugge, M. et al. Collegamento operativo per la gastrite La valutazione della stadiazione della gastrite incorpora la sottotipizzazione della metaplasia intestinale. *Ronzio. Patolo.* **42,** 1539–1544 (2011).
109. Fassan, M. et al. Lesioni indefinite per neoplasia intraepiteliale e stadiazione OLGA per atrofia gastrica. *Sono. J.Clin. Patolo.* **137,** 727–732 (2012).
110. Coati, I. et al. Gastrite autoimmune: il patologo punto di vista. *Mondo J. Gastroenterol.* **21,** 12179–12189 (2015).
111. El-Zimaity, H., Choi, WT, Lauwers, GY & Riddell, R. La diagnosi differenziale della gastrite negativa da Helicobacter pylori. *Arco di Virchow.* **473,** 533–550 (2018).
112. Graham, DY, Rugge, M. & Genta, RM Diagnosi: metaplasia intestinale gastrica: cosa fare dopo? *Corr. Opin. Gastroenterolo.* **35,** 535–543 (2019).
113. Rugge, M. et al. Lettera: cancro gastrico e anemia perniciosa, spesso Helicobacter pylori sotto mentite spoglie. *alimento. Farmaco. Là.* **37,** 764–765 (2013).
114. Zambon, CF et al. I geni della virulenza dell'Helicobacter pylori ei geni dell'ospite IL-1RN e IL-1ÿ interagiscono nel favorire lo sviluppo dell'ulcera peptica e della metaplasia intestinale. *Citochina* **18,** 242–251 (2002).
115. Alderuccio, F., Sentinella, JW, Marshall, AC, Biondo, M. & Toh, BH Modelli animali di malattie umane: gastrite autoimmune sperimentale, un modello per gastrite autoimmune e anemia perniciosa. *Clin. Immunolo.* **102,** 48–58 (2002).
116. Field, J., Biondo, MA, Murphy, K., Alderuccio, F. & Toh, BH Gastrite autoimmune sperimentale: modelli murini di malattie autoimmuni organo-specifiche umane. *int. Rev. Immunol.* **24,** 93–110 (2005).
117. Kobayashi, Y., Murakami, H., Akbar, SM, Matsui, H. & Onji, M. Un approccio nuovo ed efficace allo sviluppo di gastrite autoimmune sperimentale aggressiva nel topo BALB/c timectomizzato neonatale da poliinosinico: acido policitidilico. *Clin. esp. Immunolo.* **136,** 423–431 (2004).
118. Scarff, KJ, Pettitt, JM, Van Driel, IR, Gleeson, PA & Toh, BH Immunizzazione con H+/K(+)-ATPasi gastrica induce una gastrite autoimmune reversibile. *Immunologia* **92,** 91–98 (1997).
119. Silveira, Pennsylvania, Baxter, AG, Cain, WE & van Driel, IR Un'importante regione di collegamento sul cromosoma 4 distale conferisce suscettibilità alla gastrite autoimmune del topo. *J. Immunol.* **162,** 5106–5111 (1999).
120. Tanaka, N. & Glass, VB Effetto prolungato somministrazione di anticorpi delle cellule parietali da pazienti con gastrite atrofica e anemia perniciosa sulla massa cellulare parietale e produzione di acido cloridrico nei ratti. *Gastroenterologia* **58,** 482–494 (1970).
121. Nishiura, H. et al. Maggiore suscettibilità a gastrite autoimmune in topi con deficit del recettore della linfopoietina stromale del timo. *J. Immunol.* **188,** 190–197 (2012).
122. Rochman, Y. & Leonard, WJ Il ruolo del timico linfopoietina stromale nell'omeostasi dei linfociti T CD8+. *J. Immunol.* **181,** 7699–7705 (2008).
123. Martinelli, TM, van Driel, IR, Alderuccio, F., Gleeson, PA & Toh, BH Analisi dell'infiltrato di cellule mononucleate e della produzione di citochine nella gastrite autoimmune murina. *Gastroenterologia* **110,** 1791–1802 (1996).
124. Nishiura, H. et al. Interleuchina-21 e necrosi tumorale fattore-ÿ sono fondamentali per lo sviluppo della gastrite autoimmune nei topi. *J. Gastroenterolo. Epatolo.* **28,** 982–991 (2013).
125. Tu, E. et al. Sia l'IFN-ÿ che l'IL-17 sono necessari per lo sviluppo di una grave gastrite autoimmune. *Euro. J. Immunolo.* **42,** 2574–2583 (2012).
126. Karlsson, FA, Burman, P., Lööf, L. & Mårdh, S. Il principale antigene delle cellule parietali nella gastrite autoimmune con anemia perniciosa è l'H+,K+- che produce acido adenosina trifosfatasi dello stomaco. *J.Clin. Investire.* **81,** 475–479 (1988).
Questo articolo riporta la scoperta dell'autoantigene bersaglio degli anticorpi anti-cellule parietali.
127. Canzone, YH et al. Localizzazione di un epitopo autoanticorpale per l'anemia perniciosa sulla subunità ÿ dell'H umano, K-adenosina trifosfatasi. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **29,** 122–127 (1994).
128. Callaghan, JM et al. subunità ÿ e ÿ del gastrico H+/K(+)-ATPasi sono concordemente presi di mira da autoanticorpi delle cellule parietali associati alla gastrite autoimmune. *Autoimmunità* **16,** 289–295 (1993).
129. De Aizpurua, HJ, Cosgrove, LJ, Ungar, B. & Toh, BH Autoanticorpi citotossici contro le cellule parietali gastriche nel siero di pazienti con anemia perniciosa. *N. ingl. J. Med.* **309,** 625–629 (1983).
130. Lenti, MV, Miceli, E., Padula, D., Di Sabatino, A. & Corazza, GR La difficile diagnosi di gastrite atrofica autoimmune. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **52,** 471–472 (2017).
131. Pikkarainen, S. et al. Un'alta prevalenza di manifestazioni gastrointestinali nell'immunodeficienza comune variabile. *Sono. J. Gastroenterolo.* **114,** 648–655 (2019).
132. Bedeir, AS, Lash, RH, Lash, JG & Ray, MB Aumento significativo delle plasmacellule IgG4+ nei campioni di biopsia gastrica di pazienti con anemia perniciosa. *J.Clin. Patolo.* **63,** 999–1001 (2010).
133. D'Elios, MM et al. H(+), K(+)-ATPasi (pompa protonica) è l'autoantigene bersaglio delle cellule T citotossiche di tipo Th1 nella gastrite autoimmune. *Gastroenterologia* **120,** 377–386 (2001).
134. Troilo, A. et al. Il riconoscimento intrinseco del fattore promuove l'infiammazione gastrica autoimmune T helper 17/T helper 1 nei pazienti con anemia perniciosa. *Oncotarget* **10,** 2921–2929 (2019).
135. Giuffrida, P. et al. Funzionalità della milza difettosa disturbi gastrointestinali autoimmuni. *Stagista. emergere Med.* **15,** 225–229 (2020).
136. Di Sabatino, A. et al. Associazione tra funzione della milza difettosa e disturbi gastrointestinali eosinofili primari. *J. Allergia Clinica. Immunolo. Pratico.* 6, 1056–1058 (2018).
137. Riva, MA, Ferraina, F., Paleari, A., Lenti, MV & Di Sabatino, A. Dalla tristezza alla rigidità: il progresso della milza. *Stagista. emergere Med.* **14,** 739–743 (2019).
138. Faller, G. et al. Diminuzione degli autoanticorpi antigastrici nella gastrite da Helicobacter pylori dopo la cura dell'infezione. *Patolo. ris. Pratico.* **195,** 243–246 (1999).
139. Amedei, A. et al. Mimetismo molecolare tra Antigeni di Helicobacter pylori e H+,K+-adenosintrifosfatasi nell'autoimmunità gastrica umana. *J. esp. Med.* **198,** 1147–1156 (2003).
140. Hooi, JKY et al. Prevalenza globale dell'infezione da Helicobacter pylori: revisione sistematica e meta-analisi. *Gastroenterologia* **153,** 420–429 (2017).
141. Zhang, Y., Weck, MN, Schöttker, B., Rothenbacher, D. & Brenner, H. Anticorpi delle cellule parietali gastriche, infezione da Helicobacter pylori e gastrite atrofica cronica: prove da un ampio studio basato sulla popolazione in Germania. *Epidemia di cancro. Biomarcatori Prec.* **22,** 821–826 (2013).
142. De, Re, V. et al. Polimorfismo nei recettori toll-like e motilità di *Helicobacter pylori* nella gastrite atrofica autoimmune e nel cancro gastrico. *Cancro* **11,** 648 (2019).
143. Parsons, BN et al. Confronto del microbiota gastrico umano in stati ipocloridrici derivanti da gastrite atrofica indotta da Helicobacter pylori, gastrite atrofica autoimmune e uso di inibitori della pompa protonica. *PLoS Pathog.* **13,** e1006653 (2017).
144. Kopic, S., Murek, M. & Geibel, JP Rivisitazione della cellula parietale. *Sono. J. Physiol. Fisiolo cellulare.* **298,** C1–C10 (2010).
145. Cook, JD, Brown, GM & Valberg, LS L'effetto di Achylia gastrica sull'assorbimento del ferro. *J.Clin. Investire.* **43,** 1185–1191 (1964).
146. Schade, SG, Cohen, RJ & Conrad, ME L'effetto dell'acido cloridrico sull'assorbimento del ferro. *N. Ing. J. Med.* **279,** 621–624 (1968).
147. Bezwoda, W. et al. L'importanza dello stomaco acido cloridrico nell'assorbimento del ferro alimentare non eme. *J.Lab. Clin. Med.* **92,** 108–116 (1978).
148. Cavalcoli, F., Zilli, A., Conte, D. & Massironi, S. Carenze di micronutrienti nei pazienti con gastrite autoimmune atrofica cronica. *Mondo J. Gastroenterol.* **23,** 563–572 (2017).
149. Kahn, SB & Brodsky, I. Interrelazione metabolica tra vitamina B12 e acido ascorbico nell'anemia perniciosa. *Sangue* **31,** 55–65 (1968).
150. Sipponen, P. & Härkönen, M. Ipocloridrico stomaco: una condizione di rischio per il malassorbimento del calcio e l'osteoporosi? *Scanda. J. Gastroenterolo.* **45,** 133–138 (2010).
151. Recker, RR Assorbimento di calcio e acloridria. *N. ingl. J. Med.* **313,** 70–73 (1985).
152. Eastell, R. et al. Anemia perniciosa come fattore di rischio per osteoporosi. *Clin. Sci.* **82,** 681–685 (1992).
153. Antico, A., Tozzoli, R., Giavarina, D., Tonutti, E. & Bizzaro, N. L'ipovitaminosi D come fattore predisponente per la gastrite atrofica di tipo A: studio caso-controllo e revisione della letteratura sull'interazione della vitamina D con il sistema immunitario. *Clin. Rev. Immunolo allergico.* **42,** 355–364 (2012).
154. Lahner, E. et al. Presenza e predittori di gastrite atrofica metaplastica in una popolazione endoscopica consecutiva a livello nazionale che presenta sintomi del tratto gastrointestinale superiore. *Euro. J. Gastroenterolo. Epatolo.* **30,** 1291–1296 (2018).
155. Russell, RM et al. Malassorbimento di acido folico in gastrite atrofica. Possibile compensazione della sintesi di folati batterici. *Gastroenterologia* **91,** 1476–1482 (1986).
156. Carabotti, M. et al. Reflusso gastroesofageo sintomi ed esofagite microscopica in una coorte di pazienti consecutivi affetti da gastrite corporea atrofica: uno studio pilota. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **13,** 1–6 (2019).
157. Bergamaschi, G., Di Sabatino, A. & Corazza, GR Patogenesi, diagnosi e trattamento dell'anemia nei disturbi gastrointestinali immuno-mediati. *fr. J. Ematolo.* **182,** 319–329 (2018).
158. Hammond, N., Wang, Y., Dimachkie, MM & Barohn, RJ Neuropatie nutrizionali. *Neurolo. Clin.* **31,** 477–489 (2013).
159. Lindenbaum, J. et al. Disturbi neuropsichiatrici causati da carenza di cobalamina in assenza di anemia o macrocitosi. *N. ingl. J. Med.* **318,** 1720–1728 (1988).

Machine Translated by Google

160. Santarelli, L. et al. La gastrite atrofica come causa di iperomocisteinemia. *alimento. Farmaco. Là.* **19,** 107–111 (2004).
161. Reznikoff-Etiévant, MF, Zittoun, J., Vaylet, C., Pernet, P. & Milliez, J. Basso livello di vitamina B(12) come fattore di rischio per aborto ricorrente molto precoce. *Euro. J. Obstet. ginecolo. Riprod. Biol.* **104,** 156–159 (2002).
162. Gaskins, AJ et al. Associazione tra folati sierici e vitamina B-12 e risultati delle tecnologie di riproduzione assistita. *Sono. J.Clin. Nutr.* **102,** 943–950 (2015).
163. Chuang, JS et al. ELISA diagnostico per autoanticorpi delle cellule parietali utilizzando H+/K(+)-ATPasi gastrica purificata con lectina di pomodoro (pompa protonica). *Autoimmunità* **12,** 1–7 (1992).
164. Sugiu, K. et al. Valutazione di un ELISA per il rilevamento di anticorpi anti-cellule parietali. *Epatogastroenterologia* **53,** 11–14 (2006).
165. Toh, BH, Kyaw, T., Taylor, R., Pollock, W. & Schlumberger, W. L'anticorpo delle cellule parietali identificato mediante ELISA è superiore all'immunofluorescenza, aumenta con l'età ed è associato all'anticorpo del fattore intrinseco. *Autoimmunità* **45,** 527–532 (2012).
Questo documento discute la valutazione dell'accuratezza di diversi metodi di rilevamento degli anticorpi anti-cellule parietali.
166. Khan, S. et al. Valore limitato del test per gli anticorpi del fattore intrinseco con anticorpi negativi contro le cellule parietali gastriche nell'anemia perniciosa. *J.Clin. Patolo.* **62,** 439–441 (2009).
167. Tozzoli, R. et al. Autoanticorpi contro le cellule parietali come predittori di gastrite corporea atrofica: uno studio prospettico di cinque anni in pazienti con malattie autoimmuni della tiroide. *Automm. Rev.* **10,** 80–83 (2010).
168. Cabrera de Leon, A. et al. Fattori associati autoanticorpi parietali nella popolazione generale. *Immunolo. Lett.* **147,** 63–66 (2012).
169. Bagnasco, M. et al. La stima della prevalenza degli autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche negli individui sani dipende dal metodo. *Sono. J.Clin. Patolo.* **150,** 285–292 (2018).
170. Di Sabatino, A. et al. Utilità clinica del siero anticorpi come biomarcatori di malattie gastrointestinali ed epatiche. *Scavare. Fegato Dis.* **49,** 947–956 (2017).
171. Alonso, N. et al. Marcatori sierici di gastrite autoimmune, pepsinogeno I e anticorpi delle cellule parietali, in pazienti con diabete mellito di tipo 1: uno studio prospettico a 5 anni. *J. Endocrinolo. Investire.* **34,** 340–344 (2011).
172. Lahner, E. et al. Misurazione degli autoanticorpi contro H+,K+-ATPasi gastrica (ATP4A/B) utilizzando un sistema di immunoprecipitazione della luciferasi (LIPS). *Metodi Mol. Biol.* **1901,** 113–131 (2019).
173. Korstanje, A., den Hartog, G., Biemond, I. & Lamers, CB La biopsia gastrica sierologica: un approccio diagnostico non endoscopico nella gestione del paziente dispeptico: significato per le cure primarie sulla base di un'indagine della letteratura. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **37,** 22–26 (2002).
174. Zagari, RM et al. Revisione sistematica con meta analisi: prestazioni diagnostiche della combinazione di pepsinogeno, gastrina-17 e saggi sierici di anticorpi anti-Helicobacter pylori per la diagnosi di gastrite atrofica. *alimento. Farmaco. Là.* **46,** 657–667 (2017).
175. Checchi, S. et al. Grelina sierica come marker di gastrite corporea atrofica in pazienti con anticorpi delle cellule parietali. *J.Clin. Endocrinolo. Metab.* **92,** 4346–4351 (2007).
176. Miceli, E. et al. Un punteggio di laboratorio nella diagnosi di gastrite atrofica autoimmune: uno studio prospettico. *J.Clin. Gastroenterolo.* **49,** e1–e5 (2015).
177. Ruiz, B. et al. Valutazione morfometrica dell'atrofia gastrica antrale: confronto con valutazione visiva. *Istopatologia* **39,** 235–242 (2001).
178. Rugge, M. et al. Cronache di un cancro preannunciato: 35 anni di valutazione del rischio di cancro gastrico. *Gut* **65,** 721–725 (2016).
179. Carmack, SW, Lash, RH, Gulizia, JM & Genta, RM Disturbi linfocitici del tratto gastrointestinale: una rassegna per il patologo praticante. *avv. Anat. Patolo.* **16,** 290–306 (2009).
180. Rugge, M. et al. Patologia dell'antro gastrico e del corpo associata a infezione da Helicobacter pylori in pazienti non ulcerosi: il batterio è un promotore di metaplasia intestinale? *Istopatologia* **22,** 9–15 (1993).
181. Correa, P. Gastrite cronica: un clinico-patologico classificazione. *Sono. J. Gastroenterolo.* **83,** 504–509 (1988).
182. Owen, DA in *Patologia Chirurgica Diagnostica* cap. 29. (a cura di Sternberg SS) 939–948 (Raven Press, 1989).
183. Yardley, JH Patologia della gastrite cronica e duodenite. *Monogr. Patolo.* **31,** 69–143 (1990).
184. Dixon, MF in *Patologia gastrointestinale* (ed. Williams GT) 1–40 (Springer, 1990).
185. Lewin, KL, Riddell, RH, Weinstein, WM *Patologia gastrointestinale e sue implicazioni cliniche* 508–537 (Igaku-Shoin, 1992).
186. Appelman, Gastrite HD: terminologia, eziologia e correlazioni clinicopatologiche: un'altra visione distorta. *Ronzio. Patolo.* **25,** 1006–1019 (1994).
187. Annibale, B. et al. I pazienti con gastrite corporea atrofica con displasia a cellule simili a enterocromaffini sono ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoide gastrico di tipo I. *Euro. J. Gastroenterolo. Epatolo.* **13,** 1449–1456 (2001).
188. Capurso, G. & Lahner, E. L'interazione tra fumo, alcol e microbioma intestinale. *Migliore. Pratico. ris. Clin. Gastroenterolo.* **31,** 579–588 (2017).
189. Lahner, E. et al. Ruolo dei test non invasivi (C-urea test del respiro e test dell'antigene delle feci) come strumenti aggiuntivi nella diagnosi dell'infezione da Helicobacter pylori in pazienti con gastrite corporea atrofica. *Helicobacter* 9, 436–442 (2004).
190. Doorakkers, E., Lagergren, J., Engstrand, L. & Brusselaers, N. Trattamento di eradicazione di Helicobacter pylori e rischio di adenocarcinoma gastrico in una popolazione occidentale. *Gut* **67,** 2092–2096 (2018).
191. Banche, M. et al. Linee guida della British Society of Gastroenterology sulla diagnosi e la gestione dei pazienti a rischio di adenocarcinoma gastrico. *Gut* **68,** 1545–1575 (2019).
192. Rugge, M. et al. Messa in scena della gastrite OLGA per il previsione del rischio di cancro gastrico: uno studio di follow-up a lungo termine su 7436 pazienti. *Sono. J. Gastroenterolo.* **113,** 1621–1628 (2018).
193. Cappelle, LG et al. La stadiazione della gastrite con il sistema OLGA utilizzando la metaplasia intestinale come un'alternativa accurata per la gastrite atrofica. *Gastrointestinale. Endosc.* **71,** 1150–1158 (2010).
194. Hemminki, K. et al. Malattia autoimmune e successivo cancro del tratto digerente dall'istologia. *Anna. Oncol.* **23,** 927–933 (2012).
195. Ye, W. & Nyren, O. Rischio di cancro dell'esofago e dello stomaco per istologia o sottosito in pazienti ricoverati in ospedale per anemia perniciosa. *Gut* **52,** 938–941 (2003).
196. Mellemkjoer, L. et al. [Anemia perniciosa e rischio di cancro in Danimarca]. *Ugeskr. Laeger* **159,** 4850–4853 (1997).
197. Armbrecht, U. et al. Sviluppo della displasia gastrica nell'anemia perniciosa: uno studio clinico ed endoscopico di follow-up su 80 pazienti. *Gut* **31,** 1105–1109 (1990).
198. Brinton, LA et al. Rischio di cancro a seguito di anemia perniciosa. *fr. J. Cancro* **59,** 810–813 (1989).
199. Svendsen, JH et al. Rischio di cancro gastrico in pazienti acloridrici. Uno studio di follow-up a lungo termine. *Scanda. J. Gastroenterolo.* **21,** 16–20 (1986).
200. Murphy, G. et al. Rischio di cancro dopo anemia perniciosa nella popolazione anziana degli Stati Uniti. *Clin. Gastroenterolo. Epatolo.* **13,** 2282–2289 (2015).
201. Landgren, AM et al. Malattia autoimmune e conseguente rischio di sviluppare tumori del tratto alimentare tra 4,5 milioni di veterani maschi statunitensi. *Cancro* **117,** 1163–1171 (2011).
202. Lahner, E. et al. Primo follow-up endoscopico-istologico in pazienti con gastrite atrofica a predominanza corporea: quando dovrebbe essere fatto? *Gastrointestinale. Endosc.* **53,** 443–448 (2001).
203. Pimentel-Nunes, P. et al. Gestione delle condizioni epiteliali precancerose e lesioni nello stomaco (MAPS II): Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE), Gruppo Europeo di Studio sull'Elicobacter e sul Microbiota (EHMSG), Società Europea di Patologia (ESP) e Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)) aggiornamento delle linee guida 2019.
Endoscopia **51,** 365–388 (2019).
Questo documento discute le ultime linee guida per la sorveglianza endoscopica delle lesioni precancerose gastriche.
204. Pimentel-Nunes, P. et al. Una prospettiva multicentrica studio dell'uso in tempo reale dell'imaging a banda stretta nella diagnosi di condizioni e lesioni gastriche premaligne. *Endoscopia* **48,** 723–730 (2016).
205. Esposito, G. et al. Grading endoscopico della metaplasia intestinale gastrica (EGGIM): uno studio di validazione multicentrico. *Endoscopia* **51,** 515–521 (2019).
206. Lahner, E. et al. Costo della diagnosi di neoplasia gastrica mediante endoscopia di sorveglianza nella gastrite atrofica in Italia: un paese a basso rischio. *Scavare. Fegato Dis.* **49,** 291–296 (2017).
207. Strickland, RG, Fisher, JM, Lewin, K. & Taylor, KB La risposta al prednisolone nella gastrite atrofica: un possibile effetto sull'assorbimento della vitamina B12 non mediato da fattori intrinseci. *Gut* **14,** 13–19 (1973).
208. Jorge, AD & Sanchez, D. L'effetto dell'azatioprina sull'istologia della mucosa gastrica e sulla secrezione acida nella gastrite cronica. *Gut* **14,** 104–106 (1973).
209. Camaschella, C. Anemia da carenza di ferro. *N. ingl. J. Med.* **372,** 1832–1843 (2015).
210. Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S. & Bhandari, S. Il sicurezza delle opzioni di trattamento disponibili per l'anemia da carenza di ferro. *esp. Operazione. Droga. Sicuro.* **17,** 149–159 (2018).
211. Hershko, C. & Camaschella, C. Come tratto anemia da carenza di ferro refrattaria inspiegabile. *Sangue* **123,** 326–333 (2014).
212. Pisani, A. et al. Effetto del ferro liposomiale orale rispetto al ferro endovenoso per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro nei pazienti con insufficienza renale cronica: uno studio randomizzato. *nefrolo. Comporre. Trapianto.* **30,** 645–652 (2015).
213. Birgegard, G. et al. Uno studio randomizzato di non inferiorità dell'isomaltoside di ferro per via endovenosa rispetto al solfato di ferro orale in pazienti con neoplasie maligne non mieloidi e anemia sottoposti a chemioterapia: lo studio PROFOUND. *Farmacoterapia* **36,** 402–414 (2016).
214. Okam, MM, Koch, TA e Tran, MH Iron supplementazione, risposta nell'anemia da carenza di ferro: analisi di cinque prove. *Sono. J. Med.* **130,** 991. e1–991.e8 (2017).
215. Evstatiev, R. et al. Gruppo di Studio FERGI. FERGIcor, a studio randomizzato controllato sul carbossimaltosio ferrico per l'anemia da carenza di ferro nella malattia infiammatoria intestinale. *Gastroenterologia* **141,** 846–853 (2011).
216. Agenzia europea per i medicinali. Nuove raccomandazioni per gestire il rischio di reazioni allergiche con medicinali contenenti ferro per via endovenosa. EMA/579491/2013. *EMA* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf (2013).
217. Wang, H. et al. Vitamina B12 orale contro vitamina B12 intramuscolare per carenza di vitamina B12. *Database Cochrane Syst. Rev.* 3, CD004655 (2018).
218. Andres, E., Fothergill, H. & Mecili, M. Efficacia dell'orale terapia con cobalamina (vitamina B12). *esp. Operazione. Farmacotera.* **11,** 249–256 (2010).
219. Talley, NJ, Weaver, AL & Zinsmeister, AR Impatto della dispepsia funzionale sulla qualità della vita. *Scavare. Dis. Sci.* **40,** 584–589 (1995).
220. Yang, GT, Zhao, HY, Kong, Y., Sun, NN e Dong, AQ Correlazione tra livello sierico di vitamina B12 e neuropatia periferica nella gastrite atrofica. *Mondo J. Gastroenterol.* **24,** 1343–1352 (2018).
221. Kumar, N. Presentazioni neurologiche di carenze nutrizionali. *Neurolo. Clin.* **28,** 107–170 (2010).
222. Morita, S., Miwa, H., Kihira, T. & Kondo, T. Atassia cerebellare e leucoencefalopatia associate a carenza di cobalamina. *J. Neurol. Sci.* **216,** 183–184 (2003).

Ringraziamenti

MVL ringrazia l'Università di Pavia per aver sostenuto i suoi progetti di ricerca. Gli autori ringraziano A. Vanoli e F. Capuano (entrambi IRCCS Fondazione Ospedale San Matteo, Università di Pavia) per aver fornito immagini istopatologiche del tumore neuroendocrino gastrico.

Contributi dell'autore

Introduzione (MVL e EL); Epidemiologia (CDB e EL); Meccanismi/fisiopatologia (MVL, B.-HT e ADS); Diagnosi, screening e prevenzione (MR, RMG, B.-HT, ADS e MVL); Gestione (CH, EL ed EM); Qualità della vita (EM, CDB e MVL); Prospettive (MVL e ADS); Panoramica di Primer (MVL e ADS). Tutti gli autori hanno partecipato alla stesura del manoscritto o alla revisione critica del manoscritto per importanti contenuti intellettuali e hanno fornito l'approvazione della versione finale presentata.

Interessi conflittuali

Gli autori non dichiarano interessi concorrenti.

Informazioni sulla revisione tra pari

Nature Reviews Disease Primers ringrazia C. Gasche, P. Malfertheiner, K. Sugano, M. Vieth e gli altri revisori anonimi per il loro contributo alla revisione tra pari di questo lavoro.

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

© Springer Nature Limited 2020