

La Gastrite Cronica Atrofica: Up to Date dalla letteratura

La gastrite cronica atrofica è un'entità nosologica meritevole di attenzione e di un approccio multidisciplinare. Un recente position paper pubblicato su Digestive and Liver Disease mette in evidenza diversi punti chiave di ordine diagnostico, gestionale e prognostico.

Rocco Spagnuolo¹ e Alessandro Corea²

1 Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, U.O. di Gastroenterologia, Università Magna Graecia, Catanzaro.

2 Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente, Università Magna Graecia, Catanzaro.

Edith Lahner, Rocco Maurizio Zagari, Angelo Zullo, Antonio Di Sabatino, Alberto Meggio, Paola Cesaro Marco Vincenzo Lenti, Bruno Annibale, Gino Roberto Corazza. **Chronic Atrophic Gastritis: a position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI].** Digestive and Liver Disease, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.

La gastrite cronica atrofica (*chronic atrophic gastritis* - CAG) è una complessa sindrome clinica il cui comune denominatore è dato dalla presenza di atrofia delle ghiandole gastriche. La sola distruzione delle ghiandole oxintiche (atrofia del corpo con o senza coinvolgimento dell'antro) per le conseguenze legate al deficit di micronutrienti, particolarmente ferro e vitamina B12 e, soprattutto, per l'essere di per sé un'importante condizione precancerosa, negli ultimi anni è divenuta un'entità patologica di notevole rilevanza¹.

Nel *position paper* emergono numerosi punti chiave che coinvolgono la definizione, l'eziologia, il percorso diagnostico e il management.

Corroborato da numerose evidenze di letteratura, questo documento mette in discussione l'ormai datata distinzione della (CAG) nelle storiche entità nosologiche (tipo A, autoimmune e tipo B, *Helicobacter pylori*-correlata), sulla base di svariate evidenze che suggeriscono come le due entità siano più interconnesse di quanto si pensasse precedentemente².

Clinicamente, la CAG ha un quadro proteiforme, non sempre di immediata decodifica. In contrasto con la storica percezione della CAG come di una patologia asintomatica, dal punto di vista gastrointestinale, un'evidenza, sebbene riferita solo alla CAG di origine "autoimmune", suggerisce che più della metà (56%) dei soggetti spesso sono

sintomatici, nello specifico, con caratteristiche ascrivibili a disturbi di tipo dispeptico e da reflusso gastro-esofageo³.

I segni più caratteristici rimangono, comunque, le alterazioni ematologiche, in primis l'anemia sideropenica, seguita dall'anemia macrocitica nonché, dato molto interessante, la nota associazione con patologie autoimmuni: diverse evidenze indicano che l'associazione più forte è quella con la tiroidite di Hashimoto, seguita dalla malattia di Basedow-Graves^{4, 5}.

Il complesso *work up* diagnostico vede, come *stakeholders* principali, il gastroenterologo e il patologo, in quanto il *gold standard* per la diagnosi di gastrite atrofica, al momento, rimane l'esame endoscopico con il campionamento bioptico.

E' possibile individuare un'alternativa sierologica atta a ridurre l'utilizzo di una pratica invasiva, costosa come la gastroscopia? Purtroppo l'utilizzo del gastro-panel, caratterizzato dal dosaggio sierologico contemporaneo di pepsinogeni, gastrina 17 e anticorpi anti-*Helicobacter pylori*, dà dei risultati migliori nella stratificazione del rischio rispetto agli stessi marcatori sierologici considerati singolarmente, ciononostante per caratteristiche metodologiche delle metanalisi eseguite fin ora, le evidenze attuali non permettono di individuare marcatori sierologici con la stessa performance dell'endoscopia, soprattutto per gli stadi più avanzati di atrofia, (Operative Link on Gastritis Assessment – OLGA /Operative Link of Gastric Intestinal Metaplasia - OLGIM III e IV) che sono maggiormente suscettibili di trasformazione neoplastica⁶. In aggiunta, è giustificata la strategia endoscopica *case-finding*, nei soggetti con tiroidite di Hashimoto e quelli con diabete mellito di tipo 1, che hanno un rischio 3-5 volte superiore di CAG, così come in quelli con anemia macrocitica e microcitica⁷.

Per l'esecuzione del campionamento bioptico, al momento, ottime evidenze vengono fuori dall'utilizzo del protocollo standard con 5 biopsie su corpo-fondo, antro ed incisura angolare sebbene i sistemi di elaborazione dell'immagine, come la *Narrow Band Imaging*, al momento poco diffusi, permettano già oggi, di ottenere, con buona concordanza con l'istologia, un campionamento *target*⁸. Recenti metanalisi mostrano come i sistemi di stadiazione istologica OLGA-OLGIM, basandosi sullo score delle alterazioni atrofico-metaplastiche della mucosa, identifichino in maniera puntuale il rischio di cancro gastrico, con livelli di evidenza di tipo A e di grado 1, ma sfortunatamente, solo pochi specialisti, endoscopisti e patologi, applicano tale sistema di stadiazione nella pratica clinica che, pertanto, necessita di essere incentivato e incoraggiato^{9, 10}. Non è sufficiente, quindi, un corretto campionamento

bioptico nello stomaco, ma occorre uno specifico *cross talk* bidirezionale tra l'endoscopista e il patologo¹¹.

Infine, quali pazienti occorre identificare per la sorveglianza endoscopica? Al momento, le linee guida europee sulle condizioni precancerose gastriche raccomandano l'endoscopia di sorveglianza ogni 3 anni nei soggetti CAG di antro e corpo, con o senza metaplasia intestinale, la scelta di questo intervallo merita una rivalutazione che sia corroborata da studi prospettici¹². Alcuni lavori hanno valutato un intervallo di sorveglianza endoscopica di 2 anni, mostrando come alcune lesioni neoplastiche siano insorte in un periodo inferiore a 3 anni. Gli autori suggeriscono che potrebbe essere considerato, con le dovute cautele, un intervallo endoscopico di 2 anni nei soggetti con stadio OLGA-OLGIM III/IV e in soggetti con familiarità per cancro gastrico^{8, 9}.

Gli autori condividono che il trattamento eradicante per l'infezione da *Helicobacter Pylori*, sia corretto e necessario, sulla base dell'aumentato rischio di cancro gastrico, con diverse evidenze a supporto. La terapia eradicante potrebbe indurre una regressione della atrofia, ma non la metaplasia: tuttavia, è indicato il trattamento eradicante anche nei soggetti con metaplasia per prevenirne la progressione del rischio neoplastico¹³.

Le carenti evidenze a supporto di altra terapia farmacologica e comportamentale per la dispepsia indicano la necessità di maggiore attenzione scientifica al riguardo¹⁴.

In conclusione, possiamo affermare che in ambito clinico la presenza della CAG è ormai ampiamente riconosciuta come una sindrome dal potenziale benigno, ma con un peso clinico e complicanze a lungo termine da non trascurare. L'obiettivo principale sarà quello di definire specifici criteri diagnostici che tengano conto del ruolo della autoimmunità e dell'*Helicobacter pylori*, definire il management ottimale per trattare il deficit di micronutrienti e la sintomatologia dispeptica. Di notevole importanza è la stratificazione del rischio al fine di identificare sottogruppi per meglio orientare l'utilizzo dell'endoscopia per la diagnosi precoce delle lesioni pre e neoplastiche.

Bibliografia

1. Varbanova M, Frauenschlager K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2014;28:1031-42.
2. Lahner E, Brigatti C, Marzinotto I, et al. Luminescent immunoprecipitation system (LIPS) for detection of autoantibodies against ATP4A and ATP4B sub-units of gastric proton pump H⁺-K⁺-ATPase in atrophic body gastritis patients. *ClinTranslGastroenterol* 2017;8:e215.
3. Carabotti M, Lahner E, Esposito G et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96 e5784.
4. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15:5121-8.
5. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111:439-45.
6. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment PharmacolTher* 2017;46:657-67.
7. Miceli E, Lenti MV, Padula D, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *ClinGastroenterolHepatol* 2012;10:812-4.
8. Zullo A, Hassan C, Repici A, et. Al. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the roadmap. *World J Gastroenterol* 2013;19:1523-6.
9. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2018;68:11-7.
10. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579-87.
11. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis* 2008;40:650-8
12. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) and Sociedade Portuguesa de EndoscopiaDigestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-88.
13. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12(Suppl.2):32-8.
14. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12.CD010623.

