

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO IN FISIOPATOLOGIA EPATO-DIGESTIVA

Dipartimento di Scienze Cliniche

Sezione di Gastroenterologia

***PEPSINOGENO I: IMPLICAZIONI NELLA
DIAGNOSI ENDOSCOPICA DI ATROFIA DELLA
MUCOSA GASTRICA***

Coordinatore

Chiar.mo Prof. F. Di Mario

Tutor

Chiar.mo Prof. L. Borghi

Dr.ssa Nadia. Altavilla

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

INDICE

Riassunto	pag.	3
Introduzione	pag.	9
Scopi dello Studio	pag.	18
Materiali e Metodi	pag.	16
• Valutazione Morfologica	pag.	20
• Valutazione Biomorale	pag.	24
• Valutazione endoscopica e istologica	pag.	24
• Analisi Statistica	pag.	27
Risultati	pag.	29
Discussione	pag.	33
Conclusioni	pag.	38
Bibliografia	pag.	39
Tabelle e grafici	pag.	44

RIASSUNTO

Premessa

Ruolo cruciale nello sviluppo del cancro gastrico è svolto dall'infezione da *Helicobacter pylori*. Tale batterio infatti è l'agente causale più comune di gastrite cronica atrofica riconosciuta come importante fattore di rischio nel processo di carcinogenesi gastrica. Mentre appare difficile utilizzare l'endoscopia come metodo di screening dei pazienti con gastrite atrofica, un pannello di quattro parametri sierologici: pepsinogeni sierici I e II, gastrina-17 e anticorpi IgG anti-*H.pylori*, costituenti la cosiddetta "biopsia sierologica gastrica", può fornire importanti informazioni sulle capacità secretorie gastriche e, indirettamente, su quelle morfologiche.

Scopo

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'applicazione clinica e l'accuratezza della biopsia sierologica gastrica, in relazione a quella istologica (gold standard), per individuare la presenza di atrofia in una coorte di pazienti ambulatoriali affetti da disturbi dispeptici.

Materiali e metodi

Presso gli ambulatori della U.C. di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Ospedale "Regina Apostolorum" di Albano Laziale (Roma), sono stati arruolati 213 pazienti consecutivi affetti da sintomi dispeptici (162 femmine, 51 maschi con una media di età di $46,2 \pm 15,6$ anni).

Ciascun paziente veniva sottoposto a:

A) accurata raccolta anamnestica e visita clinica. **B)** valutazione endoscopica ed istologica gastrica **C)** valutazione bioumorale, attraverso il dosaggio di sPGI, sPGII, sG-17 e degli anticorpi anti-*H. pylori* di classe IgG. **D)** C13-UBT in caso di *H. pylori* negatività all'istologia. Si osservavano i seguenti criteri di esclusione: 1) gravi malattie croniche 2) neoplasie gastrointestinali od interventi chirurgici sulle prime vie digestive.

I pazienti sono stati suddivisi in relazione all'assunzione di antisecretori gastrici ed all'*H. pylori* status. Inoltre, gli stessi sono stati suddivisi in due gruppi in funzione della presenza o meno di atrofia del fondo gastrico, diagnosticata con l'esame istologico e con quello sierologico, allo scopo di studiarne la concordanza.

Risultati

Tra i pazienti sottoposti ad esame endoscopico (n=144) 22 presentavano all'istologia gastrite cronica atrofica del fondo gastrico

(15,2%), 58 (41,1%) risultavano Hp positivi e 53 pazienti facevano uso di PPI. La media dei valori di sPGI ($149,8 \pm 88,9$) e di sPGII ($24,4 \pm 15,0$) nei soggetti Hp positivi si presentava significativamente più elevata rispetto a quella appartenente al gruppo di pazienti Hp negativi (sPGI: $117,2 \pm 87,8$ $p < 0,006$; sPGII: $15,7 \pm 9,3$ $p < 0,0001$). Al contrario, la media dei valori della sG17 era maggiore nei pazienti Hp negativi ($8,5 \pm 15,39$) rispetto ai pazienti Hp positivi ($7,9 \pm 10,2$) anche se non in modo significativo ($p = 0,23$). I soggetti in terapia con antisecretori gastrici (gruppo PPI+) presentavano livelli significativamente più elevati della media di sPGI ($199,3 \pm 113,8$), di sPGII ($26,9 \pm 14,8$) e di sG-17 ($16,3 \pm 16,5$) rispetto a quelli appartenenti al gruppo PPI- (sPGI: $108,2 \pm 60,9$, $p < 0,0001$; sPGII: $16,2 \pm 9,8$ $p < 0,0001$; sG-17 $6,0 \pm 12,3$, $p < 0,0001$). I valori di sPGI nei pazienti con atrofia (41,6 mcg/L) erano significativamente più bassi rispetto a quelli dei pazienti che non presentavano all'istologia atrofia del corpo gastrico (124,5 mcg/L) ($p < 0,0001$). Analogamente, i valori di sPGII risultavano significativamente più bassi nei pazienti con atrofia (9,6 mcg/L) in confronto ai soggetti con gastrite cronica senza atrofia (16,7 mcg/L) ($p < 0,0001$). Nessuna differenza statisticamente significativa, invece, è stata documentata tra i due gruppi di pazienti, per quanto riguarda i livelli di G17 ed il titolo delle IgG anti-*H. pylori*.

Infine, confrontando il dato istopatologico con quello sierologico si sono ottenuti i seguenti valori del PGI: sensibilità: 31%, specificità: 100%, VPP: 100%, VPN: 89%.

Conclusioni

La “biopsia sierologica gastrica” può essere proposta come un importante strumento di lavoro. Infatti, essa permette di distinguere il paziente con atrofia del fondo gastrico con discreta accuratezza. Può essere quindi utile nel selezionare, in un primo approccio, il paziente dispeptico più meritevole di esame endoscopico e probabilmente di indirizzare verso controlli endoscopici più ravvicinati e mirati gruppi di pazienti “a rischio”.

ABSTRACT

Background

Infection with *H. pylori* has an important role for the development of gastric cancer. Infact, H.pylori is involved in the induction of atrophic gastritis, that is considered an important risk factor in gastric carcinogenesis. Because screening the patients with atrophic gastritis by endoscopic is not feasible, the “gastric serological biopsy”, that is a

panel including serum pepsinogens, gastrin-17 and antibodies anti-*H.pylori*, could be used to have important informations about gastric secretion and, indirectly, about gastric morphology.

Aim

To assess the utility and the accuracy of the pepsinogen test, compared to istology, for the diagnosis of gastric atrophy in a group of dyspeptic patients.

Material and methods

One hundred and thirteen consecutive patients with dyspeptic symptoms (162 females, mean age $46,2 \pm 15,6$ years, range 14-83 years) referred to our department, were enrolled.

Each patient submitted to clinical examination and upper gastrointestinal endoscopy. A blood sample was token from each subjet for sPGIi,sPGII,sG-17 and IgG-Hp analyses.

Risultati

One hundred and forty-four patients had a complete screening. Of these, 58 (41,1%) resulted positive for H-pylori and showed markedly increased serum PGI and PGII levels respect to Hp negative patients ($p < 0.006$ and $p < 0.0001$). Mean sPGI, sPGII and sG-17 levels were significantly higher in patients ($n=53$) in therapy with PPI ($p < 0.0001$;

p<0.0001; and p<0.0001). Twenty-two patients (15,2%), submitted to endoscopy, showed body gastric atrophy. In these patients sPGI and sPGII levels were significantly lower than non-atrophic gastritis patients (p<0,0001 and p<0,0001). No statistical difference was found between the two groups in relation to sG-17 levels and IgG-Hp titres. Finally, the serologic method was characterized by these values: sensitivity: 31%, specificity: 100%, VPP: 100%, VPN: 89%.

Conclusioni

The “gastric serological biopsy” could be suggested as an important tool of work.. Infact, serum pepsinogen values provide an assessment of the presence of body gastric atrophy with quite accuracy. Therefore, it may exclude patients from endoscopy and probably add useful information about patients at high risk for gastric cancer to submit to endoscopic examination.

INTRODUZIONE

Il carcinoma gastrico rimane una delle maggiori cause di mortalità per cancro nel mondo, anche se la sua prevalenza è assai varia in differenti aree geografiche¹ e la sua incidenza tende ad una progressiva riduzione.

Il calo di incidenza è probabilmente dovuto anche alla identificazione di lesioni e condizioni precancerose dello stomaco, come ad esempio l'atrofia

La gastrite cronica atrofica gioca, infatti, un ruolo cruciale nello sviluppo del carcinoma gastrico di tipo intestinale, il più comune tipo di cancro gastrico. Ed in effetti, il rischio di neoplasia gastrica aumenta con l'estensione dell'atrofia e della sua severità².

È stato visto, che il processo di carcinogenesi gastrica è un processo continuo che parte dalla gastrite non atrofica nella maggior parte dei casi *H.pylori* positiva e che attraverso l'atrofia ghiandolare, la metaplasia e la displasia, porta allo sviluppo dell'adenocarcinoma.

Questa serie di eventi venne suggerita nel 1975 da Correa e per questo viene definita come "Cascata di Correa".³

L'infezione da *Helicobacter pylori* è sicuramente il fattore eziologico più frequente delle gastriti, almeno nei paesi industrializzati⁴.

La severità e l'estensione della infiammazione può comunque variare in rapporto alla virulenza del ceppo infettante di *H. pylori* e al tipo e grado di risposta dell'ospite.

L'isolamento di questo batterio Gram negativo, realizzato nel 1982 da Barry Marshall e Robin Warren⁵, ha rappresentato una vera e propria pietra miliare per la comprensione etiopatogenetica delle gastriti croniche.

L'infezione da *H. pylori*, che è universalmente diffusa e sembra essere contratta prevalentemente in età infantile⁶, si caratterizza per la colonizzazione della mucosa gastrica da parte del microrganismo. L'adesione del batterio alle cellule epiteliali gastriche determina, sia attraverso meccanismi diretti che immunomediati, il richiamo di cellule dell'infiammazione in sede mucosale, con conseguente innesco di un quadro flogistico persistente (gastrite cronica)⁷⁻⁸.

Inizialmente l'infezione da *H. pylori* riguarda la regione antropilorica e in un gruppo di pazienti rimane qui confinata, con risparmio parziale o completo della mucosa del corpo-fondo. Questo pattern di infezione può associarsi ad una condizione di ipergastrinemia (probabilmente dovuta ad un'inibizione delle cellule D somatostatina-secernenti da parte di *H.pylori*) ed ipercloridria, con elevato rischio di sviluppare un'ulcera peptica duodenale o pre-pilorica.⁹⁻¹⁰

In un altro gruppo di soggetti, invece, l'infezione batterica tende a progredire in senso prossimale, interessando anche o prevalentemente la mucosa del corpo-fondo. In tali pazienti le alterazioni flogistiche associate possono evolvere verso una condizione di gastrite cronica atrofica, sia essa limitata al corpo-fondo che estesa, in modo diffuso o focale, pressochè a tutta la mucosa gastrica. Questo pattern di infezione, oltre ad aumentare il rischio di ulcera gastrica dell'angulus, può condurre allo sviluppo di metaplasia intestinale e talora a foci di displasia predisponenti all'adenocarcinoma.³⁻¹¹.

La topografia delle alterazioni gastriche, dunque, è un importante marker per identificare pazienti a rischio di sviluppare un carcinoma gastrico¹².

L'indagine esofagogastroduodenoscopica (EGDS) con biopsie della mucosa gastroduodenale rappresenta, ad oggi, il gold standard per la diagnosi della maggior parte delle patologie delle prime vie digestive. Rimane, però, un esame invasivo, fastidioso, costoso, con un rapporto costo-efficacia molto basso nei pazienti giovani con età inferiore ai 45 anni e in assenza di sintomi d'allarme. D'altra parte, i test diretti (13-C Urea Breath Test, ricerca dell'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori*-HpSA)¹³ presentano il limite di fornire unicamente informazioni sulla presenza o assenza dell'infezione da *H. pylori* al

momento dell'esame. C'è dunque necessità di poter utilizzare un test non invasivo che possa identificare soggetti a rischio di sviluppare una patologia neoplastica gastrica e quindi da sottoporre ad esame endoscopico.

Nei primi anni '80, prima della scoperta dell'*H. pylori*, il ricercatore nord-americano, Michael Samloff evidenziava una correlazione tra bassi livelli sierologici di pepsinogeni e atrofia della mucosa gastrica, esprimendo per la prima volta il concetto di “Biopsia Sierologica Gastrica”. Negli anni successivi, tali marcatori sono stati principalmente usati nello screening del cancro gastrico nei paesi ad alta incidenza (ad es. il Giappone), ma hanno avuto una scarsa diffusione nei paesi occidentali.¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ E' probabile che fattore limitante sia anche stato la necessità di tecniche di dosaggio prolungate e costose come quelle radioimmunologiche. L'avvento di tecnologie più economiche e rapide come quella ELISA e nel contempo l'associazione con il dosaggio dell'*H.pylori* e della gastrina-17 in unico pannello potrebbero favorire il diffondersi di questo test nell'approccio al paziente dispeptico e nello studio della fisiopatologia gastrica come riportato peraltro in letteratura.¹⁸

Tale pannello, quindi, è basato sulla determinazione sierica di quattro parametri: Pepsinogeno I (sPGI), Pepsinogeno II (sPGII), Gastrina-17

(sSG-17) e Anticorpi anti-*Helicobacter pylori* di classe IgG (IgG anti-*Hp*).

I **pepsinogeni**, precursori della pepsina, fanno parte della famiglia delle proteasi aspartiche. Tali proteasi, attivate dal pH acido del lume gastrico, sono deputate alla digestione delle proteine attraverso l'idrolisi dei legami peptidici. In base alle caratteristiche chimiche, immunologiche ed istochimiche, i pepsinogeni sono suddivisi in sette componenti; tale suddivisione è stata effettuata attraverso metodiche di elettroforesi su agar-gel. Le sette frazioni proteolitiche sono state numerate da Pg1 a Pg7, in ordine di decrescente mobilità anodale. In base alla differente produzione e secrezione topografica, i sette componenti sono stati classificati in due gruppi immunologici chiamati Pepsinogeno I (sPGI) o Pepsinogeno A (PgA) [comprendente le frazioni Pg1-Pg5] e Pepsinogeno II (sPGII) o Pepsinogeno C (PgC) [comprendente le frazioni Pg6-Pg7].

Il sPGI è esclusivamente prodotto dalle cellule principali e dalle cellule mucopeptiche del colletto del corpo-fondo; il sPGII è prodotto dalle ghiandole di tutta la mucosa gastrica e in minima quantità dalle ghiandole del Brunner situate nel duodeno. Per quanto concerne la distribuzione dei pepsinogeni nei fluidi corporei è stato evidenziato che il siero contiene tutte e sette le componenti, le urine solamente le

frazioni comprese da Pg1 a Pg5, mentre nel liquido seminale sono presenti solo Pg6 e Pg7.

La relazione tra sPGI e sPGII, espressa nel rapporto sPGI/sPGII (ratio), costituisce un ulteriore parametro per la valutazione bio-umorale dello stato della mucosa gastrica.

La **gastrina**, ormone di natura peptidica, in concomitanza ad altri meccanismi neuro-endocrini e paracrini, è deputata alla regolazione della secrezione del succo gastrico. Con il termine gastrina, in realtà, si indica un gruppo di polipeptidi che hanno in comune una sequenza di 17 aminoacidi contenuta nell'estremità carbossiterminale. Tra tutte le forme isolate, soltanto la Gastrina-17 è nel pannello costituente la biopsia sierologica gastrica. Essa è principalmente prodotta dalle cellule G, specifiche cellule neuroendocrine, situate a livello della mucosa antrale e in misura minore da quelle situate a livello dei primi centimetri di mucosa duodenale. Le cellule G rilasciano la gastrina in risposta a specifici stimoli: presenza di peptoni nello stomaco, pH superiore a 5.0, attivazione vagale conseguente alla distensione gastrica, specifici neuropeptidi (bombesina e GRP). La liberazione della gastrina è inibita a valori di pH inferiori a 3.0 e dalla somatostatina, prodotta dalle cellule D, attraverso un controllo paracrino sulle cellule G.

La biopsia sierologica gastrica è, infine, completata dal dosaggio degli **anticorpi anti-*H. pylori* di classe IgG**. Il riscontro di questi anticorpi è specifico di infezione attiva della mucosa gastrica da *H. pylori*, sebbene, talora, possano essere la traccia di pregressa infezione (memoria immunologica).

Molti studi hanno dimostrato la stretta relazione tra le variazioni delle concentrazioni sieriche dei markers esaminati e le alterazioni istologiche della mucosa gastrica.¹⁹⁻²⁰

L'aumento dei valori di sPGI e sPGII, si verifica in corso di gastrite soprattutto causata dall'*H. pylori*. Il processo infiammatorio, infatti, è in grado di modificare la funzione secretoria gastrica (stimolandola od inibendola in relazione alla sede del processo) ed è capace, inoltre, di danneggiare la mucosa stessa, favorendo la retrodiffusione dei pepsinogeni dal lume gastrico al torrente circolatorio.

I pepsinogeni I e II, tuttavia, hanno un significato sostanzialmente diverso. SPGII è marker di gastrite molto più sensibile e specifico del sPGI. Il suo incremento, in presenza di infiammazione gastrica è, proporzionalmente, molto più elevato del sPGI, con conseguente riduzione del rapporto sPGI/sPGII. A conferma di ciò, l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* determina una caduta di circa il 50% dei valori pre-trattamento, indicando il successo della terapia e la

riduzione/scomparsa dell'infiammazione. Quest'ultimo, inoltre, essendo secreto in modo ubiquitario dalle ghiandole gastriche e talora, da quelle metaplasiche, non è indice di danno atrofico.

sPGI, invece, prodotto esclusivamente nel corpo-fondo è specifico marker dello stato morfo-funzionale di questo distretto. La sSG-17, viceversa, secreta quasi totalmente nell'antro ne valuta specificatamente l'attività. Essendo, inoltre, collegata a "feed-back negativo" con le ghiandole del corpo-fondo, verifica la funzionalità del suddetto "circuito".

Gli anticorpi anti-*Helicobacter pylori*, infine, sono importanti per l'inquadramento etiopatogenetico delle alterazioni riscontrate con l'ausilio degli altri parametri.

La gastrite atrofica predominante al corpo è, pertanto, associata a valori di sPGI e di sPGI/sPGII molto bassi, con incrementati livelli di Gastrina-17

La gastrite cronica atrofica predominante all'antro, invece, presenta valori molto bassi di sSG-17 con livelli di sPGI nei limiti. La gastrite atrofica multifocale, infine, è associata a bassi valori di tutti i parametri costituenti la biopsia sierologica gastrica.

Condizione importante nell'interpretazione del dato sierologico è l'assunzione di antisecretori gastrici da parte del soggetto.

Quest'ultimi, infatti, possono determinare un aumento di livelli di pepsinogeni sierici con un maggiore incremento di sPGL. Il meccanismo fisiopatologico non è chiaro, verosimilmente associato ad un fenomeno di “stasi intragastrica” causata dalla mancata trasformazione in pepsina a sua volta dipendente dal pH acido (inferiore a 4).

SCOPO DELLA TESI

Valutare l'applicazione clinica e l'accuratezza della biopsia sierologica gastrica, in relazione a quella istologica (gold standard), in una coorte di pazienti ambulatoriali affetti da disturbi dispeptici.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati presso gli ambulatori della U.C. di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Ospedale "Regina Apostolorum" di Albano Laziale (Roma) da Gennaio 2006 a Settembre 2007, 213 pazienti consecutivi, affetti da sintomi dispeptici (162 femmine, 51 maschi) con una media di età di $46,2 \pm 15,6$ anni (range 14-21).

Ciascun paziente è stato sottoposto ad una accurata raccolta anamnestica (dati anagrafici, familiarità per patologia ulcerosa peptica o neoplastica) e a visita clinica. I sintomi sono stati distinti in : epigastralgia, pirosi gastrica, pirosi retrosternale, rigurgiti acidi, gonfiore addominale ed eruttazioni. Si raccoglievano, inoltre, informazioni concernenti le abitudini voluttuarie (fumo, bevande alcoliche, caffè) e l'assunzione di farmaci (FANS, antisecretori gastrici).

Sono stati esclusi pazienti con:

- 1) patologie neoplastiche e/o internistiche invalidanti (insufficienza renale, cardiaca, respiratoria ed epatica; diabete mellito scompensato)
- 2) interventi chirurgici sulle prime vie digestive.

Tutti i pazienti sono stati invitati a sottoporsi a valutazione endoscopica ed istologica gastrica, mediante biopsie multiple

prelevate in corso di esofagogastroduodenoscopia (EGDS), e a valutazione bioumorale, attraverso il dosaggio dei pepsinogeni sierici (sPGI, sPGII), della gastrina-17 (sSG-17) e degli anticorpi anti-*H. pylori* di classe IgG.

Inoltre, è stato eseguito il Breath test all'urea (13-C UBT) in caso di negatività istologica del *Helicobacter pylori*.

VALUTAZIONE MORFOLOGICA:

Cinque biopsie sono state prelevate in corso di indagine esofagogastroduodenoscopica, delle quali due a livello della piccola e della grande curvatura in sede antrale a 2-3 cm dallo sfintere pilorico, due presso la piccola e grande curvatura del corpo gastrico, a circa 4 cm prossimalmente all'incisura angolare, ed un campione bioptico da prelevare all'angulus.

I campioni bioptici sono stati fissati in formalina al 10%, inclusi in paraffina, sezionati seriamente in sezioni di 5 μ di spessore e colorati con diverse metodiche di colorazione a seconda del tipo di studio considerato: per la valutazione istologica della mucosa gastrica è stata utilizzata la colorazione standard Ematossilina-Eosina; per l'individuazione della presenza di infezione da *H. pylori* sono state

utilizzate la colorazione argentica di Warthin-Starry, che evidenzia le colonie di microrganismi in nero, la colorazione di Giemsa, che permette lo studio combinato dell'infezione da *H. pylori* e della mucosa gastrica, e colorazioni utilizzando reazioni immunoistochimiche con anticorpi monoclonali.

Per la valutazione di metaplasia intestinale è stata infine utilizzata una colorazione specifica denominata Alcian-PAS.

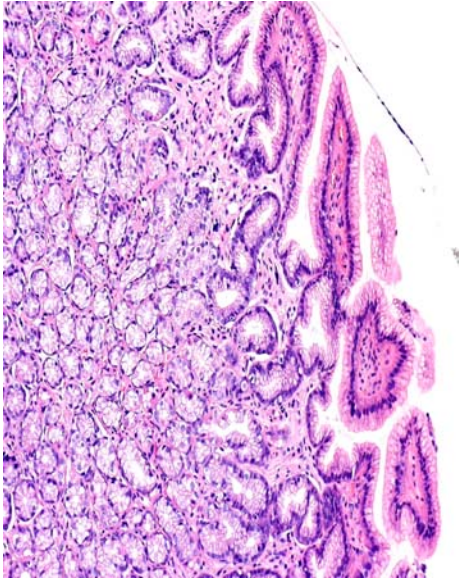
Tutti i campioni biotici della mucosa gastrica sono stati analizzati dallo stesso anatomopatologo e valutati secondo i criteri di Sydney System modificato, codificati a Sydney nel 1990²¹ e successivamente rivisitati a Houston nel 1994²². Per ogni campione biotico vengono valutati cinque parametri principali:

- **Presenza di flogosi cronica:** aumento della quota di linfociti, plasmacellule e macrofagi presenti nella lamina propria (cellule mononucleate); la densità dell'infiltrato viene valutata a distanza da aree occupate da follicoli linfatici. La sua presenza definisce la diagnosi di gastrite cronica.
- **Attività dell'infiammazione:** rappresentata dalla presenza di infiltrato di granulociti nella lamina propria, nelle foveole o

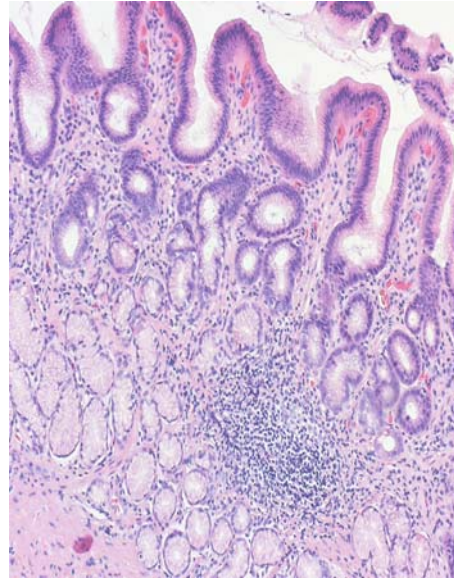
nell'epitelio di superficie. Il suo riconoscimento costituisce la spia più attendibile della colonizzazione da *H. pylori*.

- **Densità di *H. pylori*:** presenza del germe al di sopra dell'epitelio mucoso o nel contesto degli sfondati ghiandolari.
- **Presenza di atrofia:** sostituzione delle ghiandole proprie dell'antro o del corpo da parte di tessuto connettivo fibroso; può presentarsi in maniera multifocale o diffusa. Rappresenta una condizione precancerosa nelle sole forme di grado severo.
- **Presenza di metaplasia intestinale:** sostituzione dell'epitelio superficiale e ghiandolare della mucosa gastrica ad opera di un epitelio simile a quello del piccolo e del grosso intestino. La metaplasia intestinale può coinvolgere singole foveole (unifocale), può essere isolatamente presente in più biopsie (multifocale), può caratterizzare l'intero campione (diffusa). L'associazione con l'adenocarcinoma gastrico (di tipo intestinale) è funzione della sua diffusione.

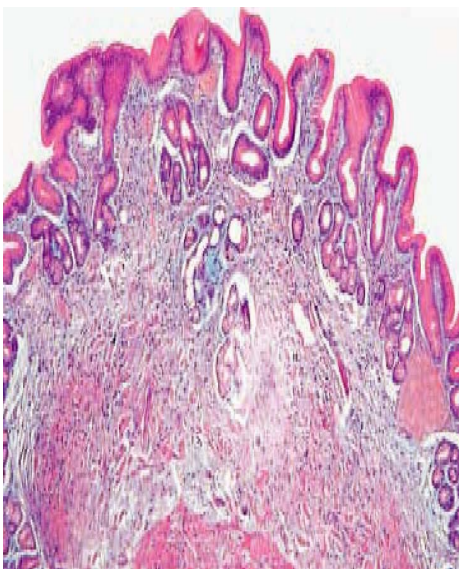
Le quattro tavole istologiche a colori, di seguito riportate, offrono alcuni esempi di tale valutazione morfologica.



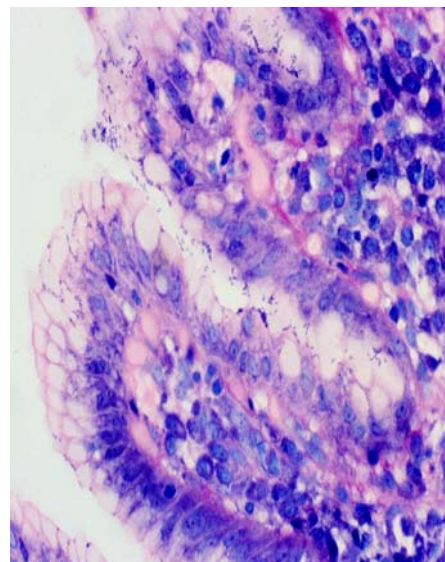
Mucosa gastrica istologicamente normale



Gastrite cronica con infiammazione di grado lieve



Gastrite atrofica antrale di grado severo



Epitelio superficiale gastrico con infezione da *H. pylori*

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI

Ad ogni paziente, a digiuno, sono stati prelevati, nel corso di un unico prelievo ematico, 5 ml di sangue intero.

Il campione ottenuto è stato quindi sottoposto a centrifugazione per 10 minuti ad una velocità di 3000 rpm e conservato a -20 gradi centigradi. Il siero ottenuto è stato utilizzato per la determinazione dei pepsinogeni sierici (sPGI, sPGII), della gastrina 17 (sG-17) e degli anticorpi anti-Hp (IgG-Hp) attraverso uno specifico kit fornito dalla BIOHIT Diagnostic, basato su una metodica di indagine quantitativa immunoenzimatica su micropiastra : Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

La determinazione delle concentrazioni sieriche dei pepsinogeni è stata raggiunta attraverso i seguenti passaggi:

1. Un anticorpo monoclonale specifico per sPGI o sPGII oppure per sG17 si ritrova adeso alla superficie delle piastre e lega le molecole di pepsinogeno presenti nel siero ottenuto dal sangue prelevato dal paziente e deposto nel pozzetto.
2. I pozzetti delle piastre vengono successivamente sottoposti a lavatura allo scopo di rimuovere residui di campione nonché legami non specifici di altre frazioni proteiche.

3. Un anticorpo coniugato con un enzima perossidasi (HRP) viene aggiunto nei pozzetti, ove è in grado di legarsi alle molecole di pepsinogeno già adese alla piastra.
4. I coniugati aspecifici vengono poi rimossi con ulteriore risciacquo e viene quindi aggiunto un substrato di tetrametilbenzidina (TMB). Tale substrato viene ossigenato dall'enzima perossidasi e da tale reazione scaturisce un effetto cromatico in relazione al prodotto finale (concentrazione di sPGI, sPGII o sG17 nel campione sierico).
5. Viene infine aggiunta una *stop solution* a base di acido solforico che blocca la reazione enzimatica.

Il kit diagnostico fornisce, per ogni dosaggio, dei calibratori a concentrazione nota crescente (0,12.5, 25, 50 e 100 mcg/L) di siero umano contenente sPGI o sPGII per la determinazione della curva di taratura.

Con l'utilizzo di uno spettrofotometro viene misurata ad una lunghezza d'onda di 450 nm l'assorbanza dei calibratori, ricavandone una relazione matematica con cui determinare, partendo dall'assorbanza dei campioni da analizzare, la relativa concentrazione dei pepsinogeni espressa in mcg/L.

Il medesimo kit fornisce un controllo positivo in grado di verificare la corretta riuscita della curva di calibrazione.

Anche per la determinazione delle concentrazioni sieriche delle **IgG anti-*H. pylori*** è stata utilizzata una metodica di indagine immunoenzimatica, che differisce però dalla precedente per l'assenza, nel contesto dell'iter procedurale, dell'utilizzo di anticorpi monoclonali su micropiastra (test ELISA semplice).

I valori normali di questi parametri sierici, in accordo con l'azienda produttrice del kit (Cellbio, Milano s.p.a) sono :

sPGI: 25-100 mcg/L

sPGII: 2-10 mcg/L

Gastrina-17: 2-10 pmol/L

IgG anti *H. pylori*: < 44 UI/L

VALUTAZIONE ENDOSCOPICA ED ISTOPATOLOGICA DELLA MUCOSA GASTRICA

145 pazienti sono stati sottoposti ad esofago-gastro-duodenoscopia, con biopsie. Queste ultime sono state effettuate seguendo le direttive della “**Updated Sydney System**” (USS), che prevede l'attuazione di cinque prelievi biotici: due all'antro, due al corpo (ciascuno rispettivamente nella grande e piccola curvatura), ed uno nell'angulus.

I prelievi sono stati poi fissati in formalina al 10% e inclusi in paraffina, sezionati in porzioni di 5 µm di spessore e colorati con Ematossilina-Eosina per l'analisi istologica, con la colorazione di Giemsa per identificare *H. pylori* e con quella Alcian-Pas per evidenziare l'eventuale presenza di metaplasia intestinale.

I campioni sono stati valutati in accordo con i seguenti parametri:

- infiammazione: infiltrato mucosale di linfociti e monociti;
- attività: infiltrato mucosale di neutrofilii;
- *H. pylori*: presenza o meno del batterio;
- atrofia : perdita di ghiandole appropriate della mucosa;
- metaplasia intestinale: sostituzione di epitelio differenziato con quello intestinale.

Per quanto riguarda l'atrofia, non è stata fatta una gradazione della severità.

ANALISI STATISTICA

I dati in esame, non essendo distribuiti in modo normale (Skewness Test), sono stati confrontati tra due gruppi tramite test non parametrici (Mann Whitney U-test).

La significatività statistica si è constatata per probabilità inferiori al 5% ($p < 0.05$).

I pazienti, istologicamente senza e con presenza di atrofia del fondo gastrico, sono stati classificati sulla base del test (“biopsia sierologica gastrica”) in: a) vero positivo, b) falso positivo, c) falso negativo, d) vero negativo. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) ed accuratezza sono state calcolate come segue: sensibilità: $a/a+c$; specificità: $d/b+d$; VPP: $a/a+b$; VPN: $d/c+d$; accuratezza: $a+d/a+b+c+d$.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

Dei 213 pazienti arruolati, 158 (74,5%) non avevano assunto, nell'ultimo mese, alcun farmaco in grado di alterare la secrezione gastrica e 53 (25%) erano in terapia con antisecretori gastrici (inibitori di pompa protonica o PPI). Un paziente (0,47%) assumeva PPI in modo saltuario. I pazienti in esame non presentavano, per la maggior parte, importante introito etilico o di caffè, né fumavano più di 20 sigarette die. Nessuno, inoltre, era in trattamento con antinfiammatori non steroidei e/o corticosteroidi in acuto e solo una minoranza in trattamento cronico. La distribuzione e la frequenza dei vari sintomi è illustrato nel Grafico 1. Dei 213 pazienti, solo 145 sono stati sottoposti ad EGDS presso il nostro ospedale. In un paziente, peraltro, è stata fatta diagnosi di linfoma MALT e quindi non è stato tenuto in considerazione nell'analisi statistica. Dei restanti 67 pazienti, 25 hanno eseguito l'esame presso altra sede (in alcuni casi senza biopsie), 12 pazienti non si sono presentati il giorno dell'esame, 30 pazienti si sono rifiutati di eseguire l'endoscopia. Nei soggetti studiati non è stata documentata alcuna lesione focale gastroduodenale all'esame endoscopico. Tre dei pazienti studiati presentavano anche

un quadro di tiroidite cronica associata ad anticorpi anti-cellule parietali gastriche ed un paziente, tra questi, è stato sottoposto a polipectomia per un polipo del fondo gastrico che all'istologia presentava displasia di grado moderato.

In base al referto istologico, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo 1: 122 pazienti con gastrite cronica senza atrofia (84,7%) e gruppo 2: 22 pazienti con gastrite cronica atrofica del fondo gastrico (15,2%) (Grafico 2).

Tra i 144 pazienti sottoposti ad EGDS, 83 erano Hp negativi (58,8%) e 58 pazienti erano Hp positivi (41,1%) (Grafico 3).

Inoltre, tra i 22 pazienti con atrofia, 8 presentavano infezione da Hp (36,3%).

La media del PGI di tutti i pazienti era di $131,0 \pm 86,5$, la media del PGII era pari a $18,9 \pm 12,1$, quella della G17 $8,5 \pm 14,1$ e la media delle IgG Hp pari a $37,8 \pm 40,7$. I valori più bassi di pepsinogeno I erano presenti nei pazienti con patologia autoimmune.

Valutazione dei parametri sierologici in funzione dell' H. pylori status e dell'assunzione di inibitori di pompa protonica.

La media dei valori di sPGI ($149,8 \pm 88,9$) e di sPGII ($24,4 \pm 15,0$) nei soggetti Hp positivi si presentava significativamente più elevata

rispetto a quella appartenente al gruppo di pazienti Hp negativo (sPGI: $117,2 \pm 87,8$ $p=0.006$; sPGII: $15,7 \pm 9,3$ $p<0.001$). Al contrario, la media dei valori della sG17 era maggiore nei pazienti Hp negativi ($8,5 \pm 15,39$) rispetto ai pazienti Hp positivi ($7,9 \pm 10,2$) anche se non in modo significativo ($p=0,23$) (Tabella2).

I soggetti in terapia con antisecretori gastrici (gruppo PPI+) presentavano livelli significativamente più elevati della media di sPGI ($199,3 \pm 113,8$), di sPGII ($26,9 \pm 14,8$) e di G-17 ($16,3 \pm 16,5$) rispetto a quelli appartenenti al gruppo PPI- (sPGI: $108,2 \pm 60,9$, $p<0.001$; sPGII: $16,2 \pm 9,8$ $p<0.001$; G-17 $6,0 \pm 12,3$, $p<0.001$) (Tabella 3).

Valutazione dei parametri sierologici in funzione delle caratteristiche istologiche della mucosa gastrica.

La valutazione dei livelli dei parametri sierologici in funzione dello status della mucosa gastrica, è indicata nella Tabella 1. Le mediane del parametro sPGI nei pazienti appartenenti al gruppo con atrofia ($41,6$ mcg/L) erano significativamente più basse rispetto a quella dei pazienti che non presentavano atrofia del corpo gastrico all'istologia ($124,5$ mcg/L ; $p<0,0001$). (Fig. 4a). Analogamente, i valori di sPGII risultavano significativamente più bassi nel Gruppo 2 ($9,6$ mcg/L) in confronto al Gruppo 1 ($16,7$ mcg/L; $p<0,0001$). (Fig. 4b)

Viceversa, i livelli di sG17 erano maggiori nel gruppo di pazienti con presenza di atrofia (9,3 pmol/L) rispetto al gruppo senza atrofia,(2,8 pmol/L), ma non in maniera significativa ($p=24$). (Fig. 4c)

Infine, le mediane IgG anti-H. pylori relative ai pazienti appartenenti al gruppo con presenza di atrofia (23,8 UI/L) sono risultate più elevate, ma non in modo significativo, rispetto a quella dei pazienti del gruppo 1, cioè senza atrofia (19,1 UI/L; $p=77$). (Fig. 4d)

Nella valutazione dei livelli dei parametri sierologici in relazione ai sintomi (Grafici 5, 6 e 7) è stato evidenziato un incremento statisticamente significativo della sG-17 nei pazienti che presentavano rispettivamente epigastralgia ($p<0,002$), gonfiore ($p<0,002$) ed eruttazioni ($p<0,001$) rispetto ai pazienti senza questi sintomi.

Accuratezza della biopsia sierologica gastrica

Come illustrato nella Tabella 4, dividendo i pazienti in atrofici e non atrofici, si è confrontato il dato istopatologico con il PG-test ottenendo i seguenti valori della “biopsia sierologia gastrica”: sensibilità: 31%, specificità: 100%, VPP: 100%, VPN: 89% con una discreta accuratezza (89%).

DISCUSSIONE

Questo nostro studio è stato finalizzato alla valutazione dell'accuratezza diagnostica di un pannello di test sierologici (in particolare del pepsinogeno I) come eventuale screening per pazienti affetti da gastrite cronica atrofica.

Sappiamo bene come le biopsie in corso di endoscopia siano considerate il gold standard per la diagnosi di atrofia della mucosa gastrica, ma in realtà esiste spesso una scarsa compliance da parte dei pazienti ad essere sottoposti ad un esame che si presenta comunque invasivo.

D'altra parte, mentre la fattibilità di uno screening endoscopico ad ampia scala è stata dimostrata in paesi ad alto rischio per cancro gastrico come l'Iran, la Cina e la Columbia, in altre paesi dell'Occidente dove il rischio è sicuramente più basso, uno screening di massa è molto meno realizzabile.

Molti studi hanno dimostrato che la determinazione di sPGI, sPGII, gastrina-17 e IgG anti-Hp, con tecnica ELISA, può essere proposta come una serie di marker non invasivi per la valutazione dello status funzionale e, indirettamente, morfologico della mucosa gastrica .

I pepsinogeni sierici correlano con i parametri di funzione gastrica, quali la secrezione peptica e la secrezione acida, entrambe modificate dall'assunzione di antisecretori gastrici e dall'infezione da *Helicobacter pylori*.

In effetti i pazienti del nostro campione, in terapia con antisecretori gastrici (PPI+), presentavano livelli di sPGI, sPGII e gastrina 17 significativamente più elevati rispetto ai pazienti non in terapia con antisecretori gastrici (PPI-). Gli antisecretori gastrici, infatti, possono determinare un aumento di livelli di pepsinogeni sierici, con un maggiore incremento di sPGI. Il meccanismo fisiopatologico non è chiaro, verosimilmente è associato ad un fenomeno di “stasi intragastrica” causata dalla mancata trasformazione in pepsina a sua volta dipendente dal pH acido (inferiore a 4).

I pepsinogeni I e II, inoltre, erano significativamente più alti nei pazienti *H. pylori* positivi, indipendentemente dall'assunzione di antisecretori gastrici. Possiamo affermare che alti livelli di pepsinogeni, soprattutto di sPGII, combinati con positività sierica di anticorpi anti-*H. pylori* di classe IgG, supportano la diagnosi di gastrite cronica associata a infezione da *H. pylori*. Infatti, il sPGII costituisce il parametro statisticamente più sensibile e specifico, rispetto agli altri parametri della Biopsia Sierologica Gastrica, per

valutare il grado di infiammazione della mucosa gastrica e l'efficacia della terapia eradicante l'infezione da *H. pylori*.

Nel nostro studio, peraltro, la sensibilità diagnostica di questo panel nei confronti dell'atrofia, non è incrementata dalla conoscenza dell'*Helicobacter pylori* status, come è stato dimostrato anche dal lavoro di Hartleb e coll.²³

Una parte rilevante dello studio è indubbiamente rappresentata dall'evidenza che i parametri sierologici gastrici costituiscono un valido strumento per distinguere i pazienti normali dai pazienti con gastrite atrofica e dalla capacità degli stessi di identificare una correlazione con la distribuzione topografica dell'atrofia cioè al corpo gastrico.

Si riscontrava in particolare che i livelli di sPGI risultavano significativamente più bassi nel gruppo di pazienti con gastrite atrofica del corpo.

Sappiamo che la gastrina-17 fornisce informazioni funzionali e indirettamente morfologiche circa la regione antrale, dalla quale viene quasi esclusivamente prodotta. Infatti, i pazienti con gastrite atrofica predominante al corpo presentano valori significativamente aumentati della stessa, a riprova del collegamento a “feed back negativo” con il corpo. Anche nei pazienti del nostro studio i valori della sG17

risultavano più elevati nei soggetti con atrofia del corpo gastrico rispetto ai soggetti senza atrofia anche se tale incremento non è stato statisticamente significativo. Da segnalare che la tendenza è comunque un aumento della stessa soprattutto se viene analizzata la media dei valori. Questo peraltro potrebbe essere messo in relazione al fatto che il test sierologico potrebbe fornire informazioni aggiuntive e complementari all'esame istologico. In alcuni dei pazienti del nostro studio in cui si è osservata atrofia del fondo gastrico all'istologia, sono stati evidenziati, infatti, valori della gastrina praticamente nella norma e valori del pepsinogeno I bassi ma comunque al di sopra del cut-off di 25 mcg/L. Quest'ultimo dato, spiegherebbe la elevatissima specificità (100%) e il VPN altrettanto elevato (89%), del pepsinogeno I nella diagnosi e quindi nella esclusione di atrofia del fondo gastrico. Il dato sierologico potrebbe costituire lo spartiacque per la richiesta di un'ulteriore gastroscopia con biopsie a conferma del dubbio di laboratorio sulla base del test sierologico.

Nel nostro studio, solo il 36,3% dei pazienti con atrofia del fondo gastrico era Hp positivo. Questo dato sembra essere in linea con la letteratura. Anche il lavoro di Oksanen e coll.²⁴, ad esempio, metteva in evidenza l'assenza di segni di infezione da Hp nei pazienti con severa atrofia del corpo gastrico.

Nello studio di Kokkola e coll.²⁵ veniva suggerito anche come possa essere difficile a volte dimostrare l'infezione nei pazienti con atrofia perché probabilmente il batterio scompare spontaneamente non trovando più le condizioni ottimali in un ambiente scarsamente acido. In questo caso anche gli anticorpi si riducono fino ad arrivare a livelli di normalità. Nei pazienti con atrofia, del nostro studio i livelli degli anticorpi anti Hp erano aumentati, anche se non in modo significativo, rispetto al gruppo di pazienti senza atrofia, in accordo con quanto descritto nello studio di Annibale e coll.²⁶ L'autore infatti documentava la presenza di Hp positività in almeno due terzi dei pazienti con atrofia e suggeriva come l'Hp sia capace di determinare tali alterazioni della mucosa in parte anche di tipo autoimmune.

CONCLUSIONI

La “Biopsia Sierologica Gastrica” può essere proposta, quindi, come un importante strumento di lavoro nell’approccio al paziente dispeptico. I livelli sierici dei pepsinogeni I e II, della gastrina-17 e degli anticorpi anti-*H. pylori* di classe IgG sono in grado di fornire, con soddisfacente accuratezza, importanti informazioni circa la presenza di gastrite cronica o di atrofia della mucosa gastrica. Nell’ambito dell’atrofia riesce ad evidenziare, con buona approssimazione quella localizzata al corpo, da quella diffusa, da quella prevalentemente antrale.

Considerata inoltre la sua elevatissima specificità e il valore predittivo negativo, la biopsia sierologia potrebbe essere molto utile per escludere la presenza di atrofia in linea anche con il lavoro di Ribeiro e coll.²⁷

Da quanto si evince dai nostri dati, anche se in forma ancora preliminare, e d’accordo con studi recenti, a riguardo cioè quello di Yoshihara e coll.²⁸ e quello di Miki²⁹ e Urita, lo screening di alterazioni della mucosa gastrica in senso atrofico, utilizzando i pepsinogeni, potrebbe probabilmente indirizzare verso controlli endoscopici più ravvicinati e mirati in pazienti a rischio e quindi ridurre la mortalità per cancro gastrico.

BIBLIOGRAFIA

1) Weck M. N. and Brenner H.

“Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world”.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 2006; 15 (6) : 1083-1094

2) Sipponem P, Kekki M, Haapakoski J et al.

“Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data”

Int J Cancer 1985; 35: 173-7

3) Correa P.

“Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process”.

Cancer Research 1992; 52: 6735-6740

4) Malfertheiner, P. et al.

“Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection” The Maastricht 2-2000 Consensus Report.

Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16:167-18

5) Warren, J.R.; Marshall, B.

“Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis”.

Lancet 1983; 1:1273-74.

6) Parsonnet J

“The incidence of *Helicobacter Pylori* infection”.

Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 45-51

7) Kagi T, Ishihara S, Ashizawa N and Hamamoto N

“Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation”.

Journal of Lab Clin Med 2002; 139: 244-250

8) Smoot DT.

“How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms”

Gastroenterology 1997; 113: 31-34.

9) Nomura A, Stermemman G, Chyon PH et al.

“*Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration”.

Ann Intern Med 1994; 120: 997-981

10) Sipponem P, Seppala K, Aaryen M et al.

“Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with chronic gastritis”

Gut 1989, 30: 922-929

11) International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.

“Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*.” IARC Monographs.

Evaluation of carcinogenic risks in humans. 1994; 61: 177-240

12) Imagawa S, Yoshihara M, Ito M et al.

“Evaluation of gastric cancer risk using topography of histological gastritis: a large-scaled cross-sectional study”

Dig Dis Sci. 2007 Nov 13 Epub ahead of print

13) Gatta L, Ricci C, Tampieri A and Vaira D

“Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection”

Clin Microbiol Infect 2003; 9: 489-496

14) Miki K, Ichinose M, Kawamura N et al.

“The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects”

Jpn J Cancer Res 1989, 80:11-4

15) Miki K, Ichinose M, Shimizu A et al.

“Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis”

Gastroenterol Jpn 1987; 22(2): 133-41

16) Kato I, Miki K, Munoz N et al.

“Determinants of plasma pepsinogen levels in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela”

Int J Cancer 1995; 62: 512-8

17) Wu MS, Lee W-C, Lin J-T et al.

“A novel tree-structured analysis for non-invasive diagnosis of gastric adenocarcinoma”

Anticancer Res 1995; 15: 2739-43

18) Rembiasz K, Konturek PC, Karcz D et al.

“Biomarkers in various types of atrophic gastritis and their diagnostic usefulness”.

Dig Dis Sci. 2005 Mar; 50(3): 474-82

19) Korstanje A, den Hertog G, Biemond I, Lamers CBHW.

“The serological gastric biopsy: a non-endoscopical diagnostic approach in management of the dyspeptic patient. Significance for primary care based on a survey of literature”

Scand. J Gastroenterol. 2002; 37 Suppl. 236: 22-26

20) Kiyohira K, Yoshihara M, Ito . et al.

“Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels”

J Gastroenterol. 2003; 38(4): 332-8

21) Price AB.

“The Sydney system: histological division”

J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-222

22) Genta RM, Dixon MF

“The Sydney system revisited. The Houston International Gastritis Workshop”

Am J Gastroenterol 1995; 90: 1039-1041.

23) Hartleb M, Wandzel P, Waluga M et al.

“Non endoscopic diagnosis of multifocal atrophic gastritis; efficacy of serum gastrin-17, pepsinogens and Helicobacter pylori antibodies”

Acta Gastroenterol Belg. 2004 Oct-Dec; 67(4): 320-6

24) Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R et al.

“Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in outpatients referred for gastroscopy”

Gut 2000; 46: 460-463

25) Kokkola A, Louhimo J, Puolakkainen P et al.

“Helicobacter Pylori infection and low serum pepsinogen I level as risk factors for gastric carcinoma”

World Gastroenterol 2005; 11(7): 1032-1036

26) Annibale B, Negrini R, Caruana P et al

“Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection”

Helicobacter 2001 Sep; 6(3): 225-33

27) Ribeiro M.D.et al.

“ Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma”

Neoplasia 2004 Sep/Oct; 6(5): 449-456

28) Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S et al.

“Reduction I gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study”

Scand J Gastroenterol. 2007 Jun; 42(6): 760-4

29) Miki K and Urita Y

“Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice”

Journal of Digestive Disease 2007; 8: 8-14

TABELLE E GRAFICI

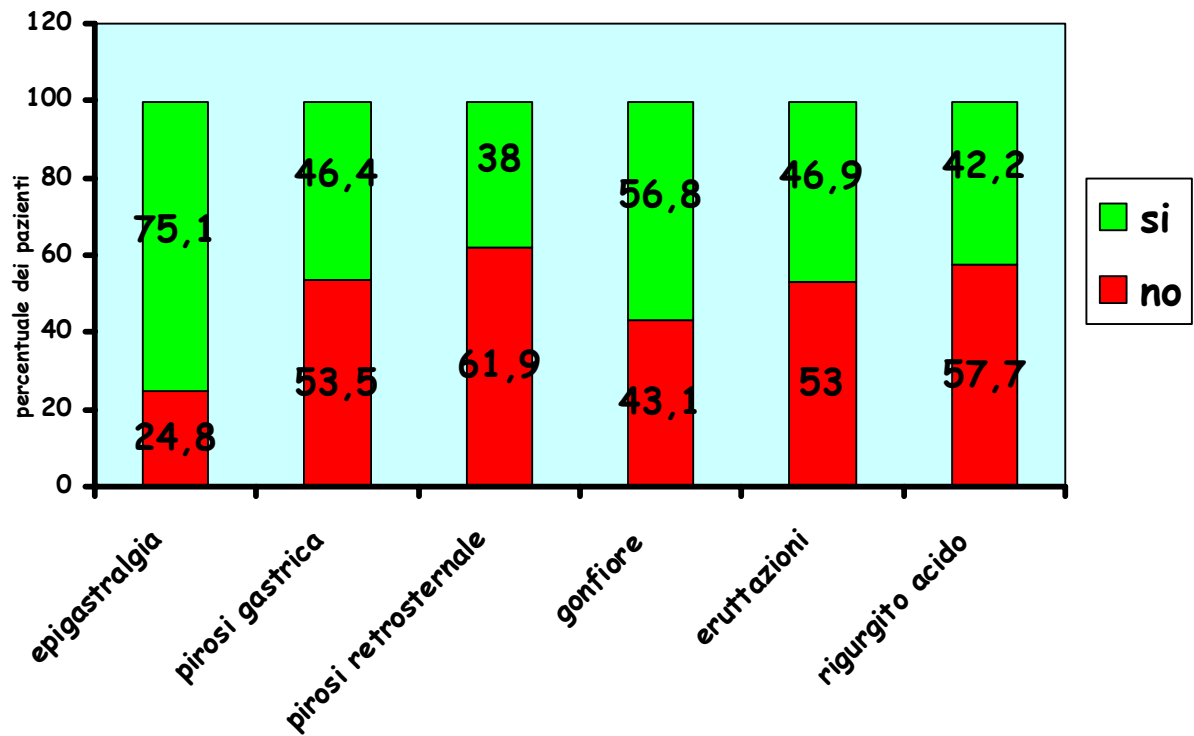


Grafico 1

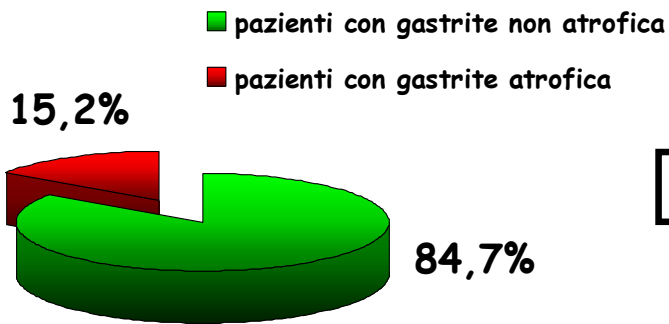
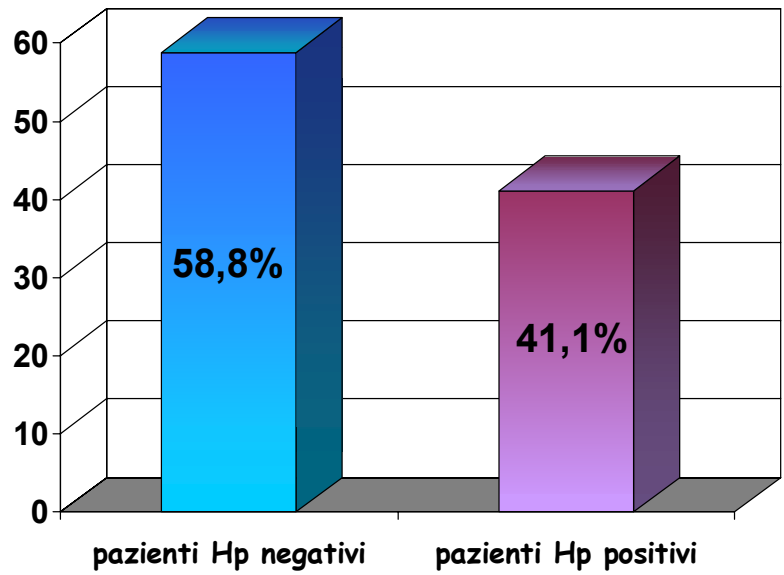


Grafico 2

Grafico 3



CONFRONTO DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE DELLA PRESENZA O MENO DI HELICOBACTER PILORI

	<i>Hp negativo</i> <i>n=83</i>	<i>Hp positivo</i> <i>n=58</i>	<i>p</i>
<i>sPGI(mcg/L)</i>	117±87,85	149±88,93	=0,006
<i>sPGII(mcg/L)</i>	15±9,37	24±15,02	<0,001
<i>sG17(pmol/L)</i>	8±15,39	7±10,24	=0,23
<i>IgG Hp(UI/L)</i>	15±17,98	79±42,80	<0,001

Tabella 2

CONFRONTO DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE
DELL'ASSUNZIONE O MENO DI PPI

	<i>PPI no</i> <i>n=158</i>	<i>PPI si</i> <i>n=53</i>	<i>p</i>
<i>PGI(mcg/L)</i>	108,2±60,9	199,3±113,8	<0,001
<i>PGII(mcg/L)</i>	16,2±9,8	26,9±14,8	<0,001
<i>G17(pmol/L)</i>	6,0±12,3	16,3±16,5	<0,001
<i>IgG Hp(UI/L)</i>	38,0±41,7	38,5±38,1	=0,24

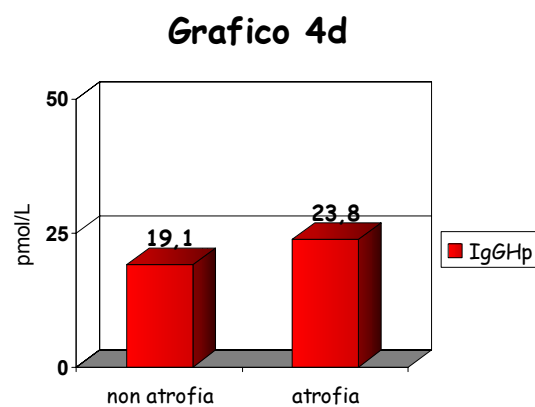
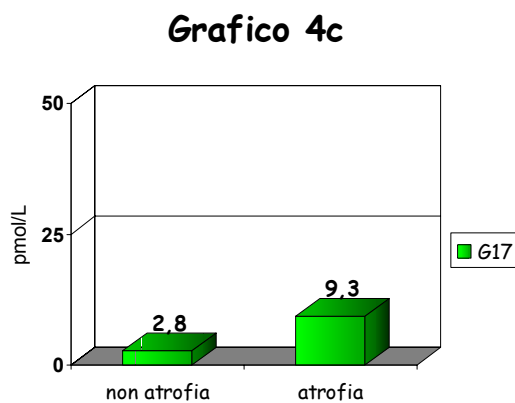
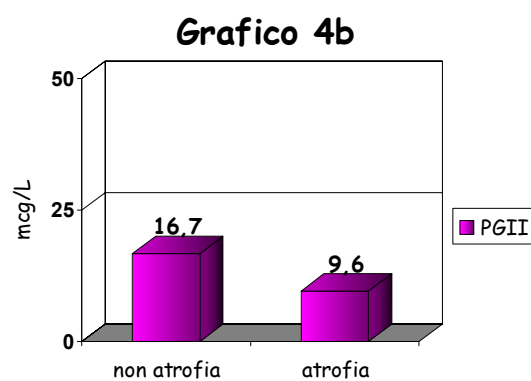
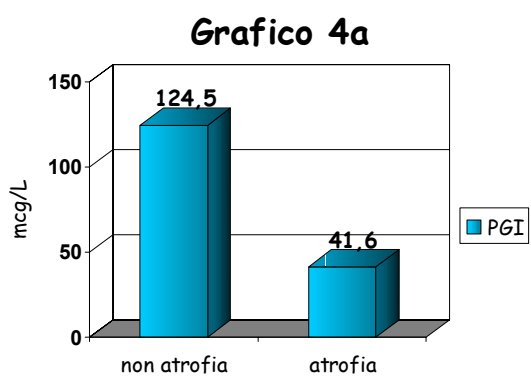
Tabella 3

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE
DELLA PRESENZA O MENO DI ATROFIA

	<i>Atrofia assente</i> <i>n=122</i>	<i>Atrofia presente</i> <i>n=22</i>	<i>p</i>
<i>PGI (mcg/L)</i> <i>median (range)</i>	124,5 (39,8-518,8)	41,6 (2,9-137,3)	<0,0001
<i>PGII(mcg/L)</i> <i>median (range)</i>	16,7 (4,9-70,2)	9,6 (4,4-39)	<0,0001
<i>G17(pmol/L)</i> <i>median (range)</i>	2,8 (0,1-59,6)	9,3 (0-81,4)	=0,24
<i>IgG Hp (UI/L)</i> <i>median (range)</i>	19,1 (1,3-186,3)	23,8 (2,3-85,8)	=0,77

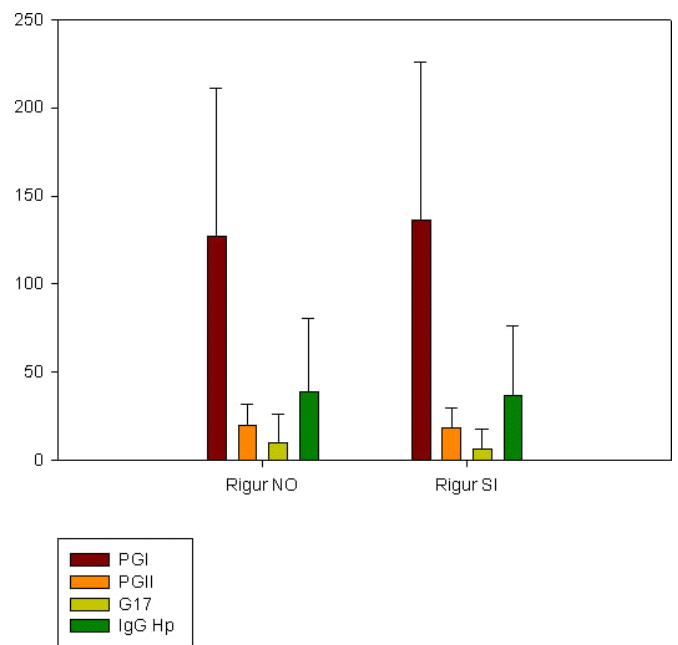
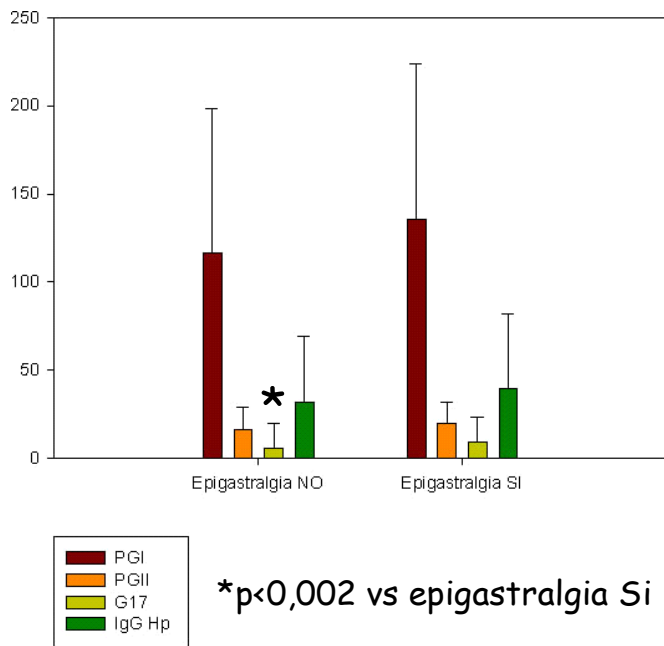
Tabella 1

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE DELLA PRESENZA O MENO DI ATROFIA



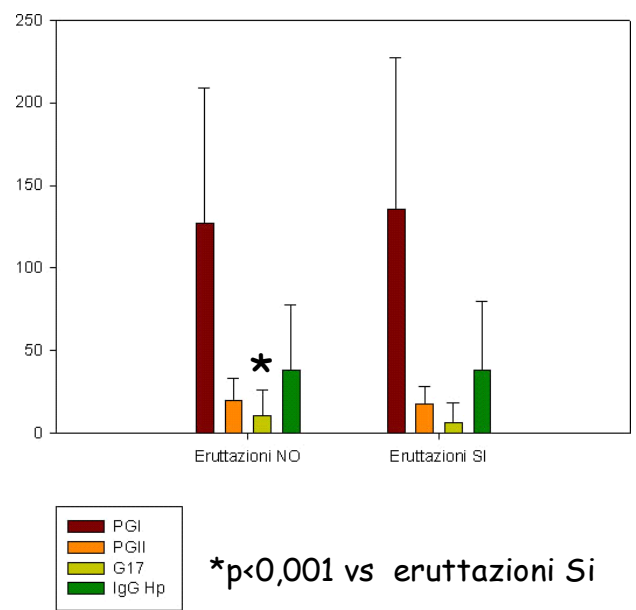
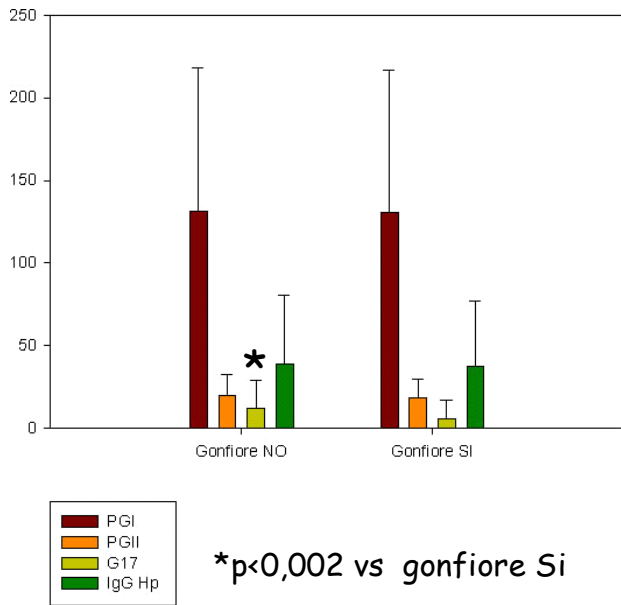
VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE DEI SINTOMI

Grafico 5



VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE DEI SINTOMI

Grafico 7



VALUTAZIONE DEI PARAMETRI SIEROLOGICI IN FUNZIONE DEI SINTOMI

Grafico 7

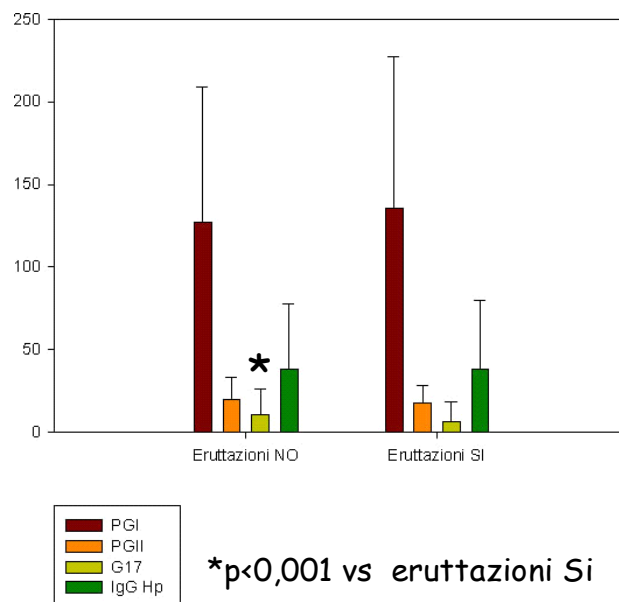
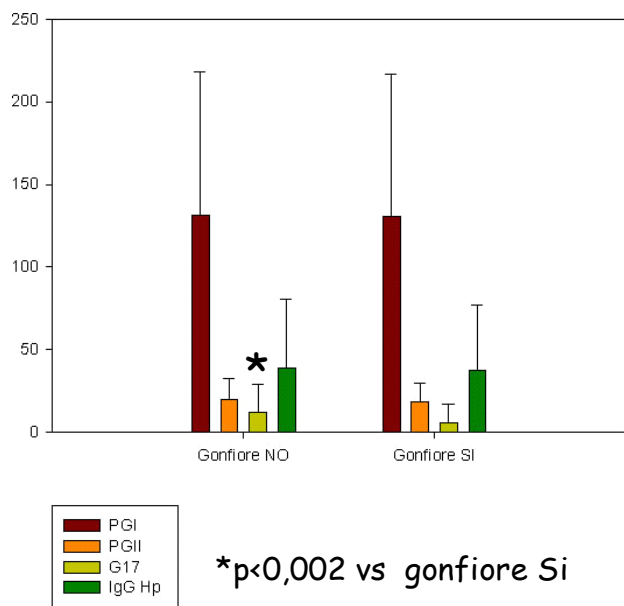


Tabella 4

<i>PG - test</i>	<i>Istologia</i>		<i>totale</i>
	(+)	(-)	
(+)	7(a)	0(b)	7
(-)	15(c)	122(d)	137
<i>totale</i>	22	122	144

**PG-test cut-off= (+) se <25
(-) se >25**

**Istologia = (+) se atrofia
(-) se non atrofia**

VPP: $a/(a+b) = 100\%$

VPN: $d/(b+d) = 89\%$

Se: $a/(a+c) = 31\%$

Sp: $d/(b+d) = 100\%$