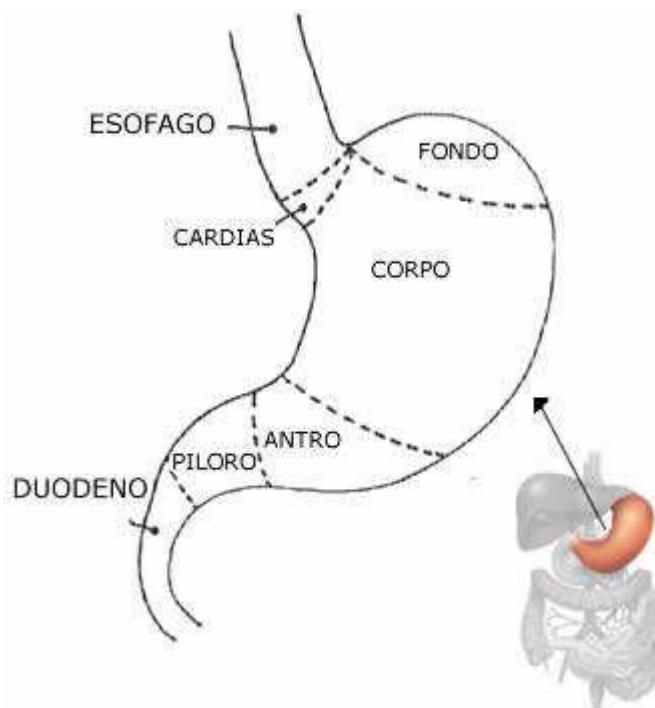


STOMACO

Anatomia funzionale dello stomaco



Dal punto di vista anatomofunzionale lo stomaco può essere suddiviso in cinque differenti distretti: cardias, fondo, corpo, antro e piloro:

Il cardias, la zona di passaggio dall'esofago allo stomaco, concorre a costituire la barriera che ostacola il reflusso del contenuto gastrico verso l'esofago.

La funzione del fondo, occupato dalla bolla gastrica, è quella di accogliere il cibo durante la fase di accomodazione, ostacolarne il reflusso e di regolare la pressione endogastrica.

A livello della zona di transizione tra il fondo e il corpo, sulla grande curvatura, risiede il pacemaker gastrico, cioè il punto da cui la depolarizzazione spontanea del potenziale di membrana a riposo dà origine alla contrazione delle fibre muscolari di tutto l'organo.

Il corpo, che rappresenta la porzione più estesa dello stomaco, è responsabile della secrezione della maggior parte di acido cloridrico (HCl), mentre l'antro, la porzione distale, provvede all'organizzazione del contenuto gastrico e alla sua spinta verso il duodeno ed è la sede delle cellule G che producono gastrina.

Infine, il piloro costituisce una valvola muscolare, muco-secernte, che regola il passaggio del chimo dallo stomaco nel duodeno.

La mucosa gastrica, responsabile dell'attività esocrina ed endocrina dello stomaco, è costituita da un epitelio di tipo colonnare e dalle ghiandole tubulari gastriche. Le ghiandole tubulari gastriche formate da tipi cellulari con funzione secretoria diversa, a seconda della regione gastrica in cui sono localizzate:

- le cellule parietali delle ghiandole ossintiche secernono HCl, essenziale per la digestione delle proteine, l'assorbimento di ferro e calcio e la clearance dei batteri introdotti con gli alimenti. Un ulteriore prodotto della loro secrezione è rappresentato dal fattore intrinseco, indispensabile per l'assorbimento ileale della vitamina B 12 .
- le cellule principali, invece, secernono pepsinogeno, un proenzima che viene convertito nella sua forma proteoliticamente attiva, la pepsina, dall'HCl o da molecole di pepsina preformate. La secrezione di HCl avviene attraverso un meccanismo attivo di scambio di

ioni H^+ / K^+ operato dalla pompa protonica, localizzata sulla membrana apicale delle cellule parietali, e stimolata dall'attivazione dei recettori per l'acetilcolina vagale, l'istamina e la gastrina. Al contrario, un effetto inibente su tale processo è mediato dalla somatostatina prodotta dalle cellule D e dalle prostaglandine (PG) E. Il più potente stimolatore della secrezione acida è rappresentato dall'istamina, che si lega a recettori specifici (H_2 -recettori) presenti sulle cellule parietali e attiva la pompa protonica. Tutti questi meccanismi rappresentano il "target" molecolare dei farmaci in grado di ridurre la secrezione acida; gli H_2 -antagonisti (ranitidina) agiscono legandosi agli H_2 -recettori, mentre gli inibitori della pompa protonica (PPI, Proton Pump Inhibitor), quali omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo, più potenti, inducono il blocco del meccanismo finale di pompa.

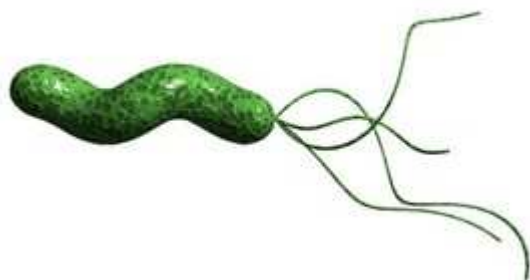
La cellula parietale, diversamente dalle cellule G, non possiede sensori luminari e non è, quindi, informata né della composizione chimico-fisica del contenuto gastrico né dell'arrivo del pasto. È la gastrina, secreta dalle cellule G, in risposta agli aminoacidi e ai peptidi contenuti negli alimenti, a rappresentare uno stimolo positivo alla secrezione cloridrica, mentre l'acetilcolina prodotta dal vago stimola tale secrezione in risposta a impulsi neurosensoriali (fase cefalica della digestione).

La barriera gastrica rappresenta l'insieme di quei meccanismi che contribuiscono alla difesa e al mantenimento dell'integrità della mucosa dello stomaco. Si distinguono in pre-epiteliali (mucine, bicarbonato, fosfolipidi di superficie), epiteliali (giunzioni strette, rinnovamento cellulare, scambio Na^+ / H^+ e Cl^- / HCO_3^-) e postepiteliali (flusso ematico). Il muco, che ricopre la parete gastrica, è prodotto dalle cellule epiteliali e dalle cellule mucipare ed è costituito per il 95% da acqua e per il 5% da glicoproteine. Svolge la sua funzione protettiva creando uno strato continuo di gel contenente bicarbonato (rilasciato dalle cellule epiteliali) che neutralizza gli ioni H^+ , mantenendo un pH neutro. La sua produzione è stimolata dalle PG ed è proprio attraverso la loro inibizione che si attua l'effetto gastrolesivo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Al mantenimento della barriera gastrica concorrono le giunzioni strette che uniscono le cellule epiteliali e che ostacolano la retrodiffusione degli H^+ , la rigenerazione continua dell'epitelio e il flusso sanguigno che ne garantisce l'adeguata ossigenazione.

La vascolarizzazione dello stomaco è costituita da una fitta rete arteriosa che origina dai rami del tronco celiaco. La ricchezza di anastomosi di questi rami, fra di loro e con l'arteria splenica, l'arteria epatica e l'arteria mesenterica superiore, spiega la possibile severità degli eventi emorragici in corso di ulcera peptica e gastrite emorragica e, per contro, la rarità con cui si verificano eventi ischemici a carico dello stomaco.

Per quanto riguarda l'**innervazione dello stomaco** va detto che lo stomaco è innervato dal sistema nervoso parasimpatico (nervo vago), deputato alla stimolazione della secrezione di HCl e gastrina e al controllo della motilità gastrica, e dal sistema nervoso simpatico (nervi splancnici che originano dal ganglio celiaco) che coordina le funzioni inibitorie, secretive e motorie. L'attività motoria gastrica è notevolmente influenzata da stimoli neurali e ormonali provenienti da regioni intestinali anche lontane; la distensione meccanica di duodeno o colon e la presenza di acido, lipidi e proteine nel duodeno inducono un rilasciamento del fondo gastrico e inibiscono la motilità antrale.

Infezione da *Helicobacter pylori* (HP)



L'Hp è un bacillo Gram-, spiraliforme, anaerobio e argirofilo, dotato di flagelli unipolari e di spiccata attività ureasica. La capacità di produrre ureasi è essenziale per la sua sopravvivenza e replicazione nella mucosa gastrica. L'ureasi, infatti, catalizza la scissione dell'urea in CO₂ e ammonio, che, neutralizzando l'HCl, favorisce la creazione di un microambiente alcalino che protegge il microrganismo dal basso pH gastrico e gli consente la produzione degli altri fattori di virulenza.

Dal 1983, anno della sua scoperta, numerosissimi studi hanno chiarito il ruolo patogenetico dell'Hp nella gastrite, nell'ulcera peptica, nell'adenocarcinoma gastrico e nel linfoma gastrico a cellule B. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce nell'Hp un carcinogeno di classe I e stima che, debellando l'infezione, si possa ottenere una riduzione del 60-80% della prevalenza dell'adenocarcinoma gastrico.

Epidemiologia

L'Hp è un batterio ubiquitario, presente nell'acqua e nei fluidi biologici di alcuni animali. La trasmissione avviene da persona a persona attraverso varie modalità, feco-orale, oro-orale o mediante oggetti contaminati. La particolare suscettibilità all'infezione di individui di gruppo O, che presentano una particolare composizione glicoproteica del muco gastrico, e studi su gemelli monozigoti suggeriscono l'importanza di fattori genetici nello sviluppo dell'infezione. Inoltre, l'occorrenza familiare dell'infezione da Hp, dell'ulcera peptica e del cancro gastrico rafforza il ruolo di tali fattori nella patogenesi di queste lesioni. Il principale fattore di rischio all'infezione da Hp è rappresentato da condizioni socioeconomiche scadenti. La scarsità di presidi igienici, il sovraffollamento e l'insufficiente approvvigionamento idrico costituiscono fattori che aumentano la prevalenza dell'infezione nella popolazione generale. Si ritiene che l'infezione venga generalmente contratta nel corso della prima infanzia e studi condotti mediante l'utilizzo di test sierologici hanno documentato un'elevatissima prevalenza infantile (60%) nei Paesi in via di sviluppo, rispetto a un progressivo aumento della prevalenza in funzione dell'età nei Paesi occidentali.

Fattori di virulenza

L'Hp è caratterizzato da un particolare tropismo per l'epitelio gastrico e per aree di metaplasia gastrica al di fuori dello stomaco e la sua presenza determina l'insorgenza di un'importante risposta infiammatoria e immunitaria che si interrompe solo dopo l'eradicazione del batterio. Anche se l'infezione può rimanere asintomatica per tutta la vita, in tutti gli individui infetti è presente una gastrite istologicamente documentabile, che inizialmente coinvolge l'antro e, in seguito, si estende prossimalmente in direzione del corpo. Circa un quinto dei pazienti sviluppa, prima dei 50 anni, un'ulcera duodenale; più tardivamente, l'infezione può associarsi a ulcera gastrica e in rari casi (1-3%), soprattutto quando la gastrite ha una localizzazione multifocale (corpo e antro), può evolvere in adenocarcinoma gastrico o in linfoma gastrico-MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Oltre alla già menzionata attività ureasica che determina la sopravvivenza del batterio in un ambiente ostile, altri fattori che contribuiscono alla sua elevata patogenicità sono rappresentati dalla

marcata motilità conferita dai flagelli, dalla produzione di adesine di parete, che ne impediscono la rapida clearance e favoriscono la colonizzazione della mucosa gastrica, e, infine, dalla produzione di citotossine, quali la vacuolizzante (VacA) e la citotossina associata all'antigene (CagA). Nonostante il gene VacA sia sempre presente, la citotossina è espressa solo nel 50% dei casi; si tratta di una proteina di 90 kD responsabile della vacuolizzazione delle cellule mucosali. Il gene CagA , che codifica per una proteina di 120-140 kD, è presente nel 60% dei casi e sembra essere correlato a gastrite severa, al possibile sviluppo di ulcera e all'evoluzione in cancro gastrico. La sua azione consiste nell'indurre alterazioni del citoscheletro delle cellule colpite. Accanto a queste esotossine, l'Hp è munito, come altri Gram-, di endotossine, quali il lipopolisaccaride capsulare, anch'esse provviste di proprietà citotossiche e capaci di indurre il rilascio di citochine infiammatorie.

Come si è detto, l'infezione da Hp si localizza nella maggior parte dei casi, in forma acuta, nella regione antrale. Attraverso la liberazione di tossine e all'intervento di citochine, stimulate dal lipopolisaccaride, vengono richiamati polimorfonucleati, eosinofili, linfociti T e B con formazione di aggregati linfoidi. Si configura così il quadro di gastrite acuta superficiale. Se il batterio non viene eradicato in questa fase, l'infezione cronicizza assumendo diversi pattern evolutivi.

Diagnosi

Il test diagnostico per definire la presenza di una gastrite cronica attribuibile a un'infezione da Hp è rappresentato dalla valutazione istologica della biopsia gastrica dopo colorazione di Giemsa, che consente l'evidenziazione del batterio a livello della superficie epiteliale. Tale esame richiede l'effettuazione di un'esofagogastroduodenoscopia. In alternativa, campioni di tessuto prelevati endoscopicamente possono essere utilizzati per effettuare il test rapido all'ureasi, che rappresenta un metodo immediato, basato sull'attività ureasica del batterio, la quale determina, in una soluzione campione, l'idrolisi dell'urea in ammonio e CO₂ con incremento del pH e variazione del colore. Quest'indagine può risultare falsamente negativa, se effettuata a breve distanza dall'assunzione di farmaci che inibiscono l'attività metabolica del batterio, quali antibiotici, bismuto o PPI. Per ciò che riguarda i test non invasivi, la presenza di anticorpi circolanti di classe IgG può essere ricercata mediante un test ELISA. Tuttavia, in virtù della memoria immunologica, elevati livelli di IgG specifici che sono rilevabili anche a distanza dall'eradicazione. Il test, di conseguenza, è utile per la ricerca dell'Hp in individui naïve, mentre non consente la verifica dell'eradicazione o la valutazione di eventuali recidive.

L'esame attualmente più utilizzato, provvisto di un'elevata accuratezza diagnostica, è rappresentato dal breath test all'urea, che prevede l'assunzione orale di urea marcata con ¹³C la quale, in presenza di attività batterica ureasica, rilascia ¹³CO₂ a livello gastrico. Il gas diffonde nel circolo ematico, viene eliminato nell'aria espirata e in essa quantizzato mediante spettrometria di massa. Anche il breath test all'urea può risultare falsamente negativo, se effettuato a breve distanza da terapie con farmaci che inibiscono l'attività metabolica del batterio.

Un ulteriore esame, di accuratezza paragonabile al breath test all'urea, è rappresentato dalla ricerca di antigeni specifici dell'Hp nelle feci. Si tratta di un test immunoenzimatico che, a differenza dei precedenti, non subisce interferenze da eventuali terapie in atto e può, quindi, essere utilizzato per la valutazione dell'avvenuta eradicazione o di possibili recidive dell'infezione.

Terapia

Le linee guida di Maastricht III prevedono la somministrazione combinata di antisecretori (PPI o H₂-antagonisti) e antibiotici. La prima linea di terapia prevede l'utilizzo di amoxicillina e claritromicina o metronidazolo in combinazione con PPI per un periodo variabile da 7 a 14 giorni e in grado di conseguire un tasso di eradicazione superiore all'80%. Recentemente, in Italia, si è assistito a un declino dell'efficacia terapeutica di tale schema ed è stato, di conseguenza, suggerito un trattamento cosiddetto sequenziale, che prevede la somministrazione di un solo antibiotico per i primi 5 giorni (amoxicillina) insieme a un PPI e l'associazione claritromicina-tinidazolo per

ulteriori 5 giorni. Tale schema è provvisto di un'efficacia pari al 90% e, soprattutto, si è dimostrato efficace contro infezioni da ceppi resistenti alla claritromicina. Gli schemi di seconda linea sono rappresentati dalla quadruplica terapia, consistente nell'associazione tra bismuto, metronidazolo, tetraciclina e un PPI, caratterizzata da un tasso di eradicazione compreso tra il 70 e l'80% dei casi non eradicati con trattamenti di prima linea e uno schema di triplice terapia basato sulla combinazione di levofloxacina, amoxicillina e un PPI provvisto di efficacia comparabile, ma minori effetti collaterali. Purtroppo, la possibilità di una rapida comparsa di resistenza al chinolonico limita l'applicazione di tale schema. Schemi terapeutici di terza linea prevedono l'associazione tra rifabutina, un antitubercolare o rifamicina e amoxicillina e un PPI. Questi ultimi mostrano un tasso di eradicazione dell'ordine del 70% in pazienti non eradicati con due dei precedenti schemi terapeutici. Nel caso di ulteriori insuccessi terapeutici, la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dall'effettuazione dell'antibiogramma.

La gastrite atrofica

La Gastrite cronica è una condizione infiammatoria della mucosa gastrica caratterizzata da lesioni elementari, la cui gravità e distribuzione sono legate alla loro eziologia e alle risposte dell'ospite. L'infezione da *Helicobacter pylori* è di gran lunga la causa più frequente di gastrite cronica attiva a livello mondiale, agenti chimici e fenomeni autoimmuni sono responsabili invece di una piccola percentuale di gastriti croniche, di solito non attive. La gastrite cronica è epidemiologicamente e biologicamente legata allo sviluppo di adenocarcinoma gastrico e *H. pylori* è classificato come cancerogeno di classe I. Tuttavia, la valutazione del rischio di cancro nei singoli pazienti è difficile, in parte perché la carcinogenesi gastrica è modulata da diversi fattori tra cui l'ambiente, il ceppo batterico e le risposte dell'ospite. I dati epidemiologici suggeriscono che l'incidenza di cancro è legata all'intensità e alla distribuzione di infiammazione gastrica e, soprattutto, dell'atrofia in una popolazione. Anche se questi fenomeni possono essere facilmente valutati attraverso l'esame istopatologico di biopsie gastriche fino a non molto tempo fa mancava un modo per tradurre tali informazioni in un rapporto patologico standardizzato per veicolare informazioni complete sulle condizioni della mucosa gastrica e per fornire un'analisi del rischio di cancro. Nel tentativo di risolvere il problema, un gruppo internazionale di patologi (Atrofia Club 2000) ha rivisitato i concetti di atrofia gastrica e metaplasia intestinale (IM) e una nuova definizione di atrofia è stata proposta, che include una categoria metaplasica e una categoria non-metaplasica, e sono stati istituiti nuovi criteri per i 2 fenotipi principali della gastrite cronica (nonatrofica e atrofica).

Le gastrite autolimitanti (indicate anche come gastriti o gastropatie acute) sono un gruppo di condizioni generalmente caratterizzato da limitate risposte infiammatorie e variabili lesioni erosive ed emorragiche. Il più delle volte causate da lesioni ambientali (ad esempio, chimica), tendono a subire un rapido recupero dopo che gli agenti dannosi sono stati rimossi. Tali gastropatie non hanno alcun rapporto noto con il cancro, e quindi, non sono incluse in questa discussione.

I fenotipi della gastrite cronica comprendono la gastrite atrofica e la gastrite non atrofica. Ognuna di queste due categorie principali comprende diverse entità; clinico-patologiche con diversi tipi di alterazioni infiammatorie ed epiteliali.

Gastrite non atrofica

Questo tipo di gastrite (sinonimo di gastrite ipersecretiva, gastrite diffusa antrale, o superficiale antrale) è l'espressione più comune della gastrite da *Helicobacter pylori* nel mondo occidentale. È caratterizzata da (1) assenza di atrofia, (2) un antro da moderatamente a gravemente infiammato e (3) una corpo normale o leggermente infiammato. Questa condizione è associata con la secrezione di acido normale o aumentata. La maggior parte dei pazienti con gastrite antro-predominante non presenta sintomi, ma, tuttavia, hanno un rischio stimato di ulcera duodenale nell'arco della vita del 20%, e probabilmente un seppur minimo rischio aumentato di adenocarcinoma dello stomaco distale rispetto alla popolazione dei non infetti.

Pangastrite nonatrofica

In alcuni soggetti infettati da *H. pylori*, l'infiammazione è distribuita in tutto lo stomaco, con poca o nessuna differenza tra antro e corpo. La pangastrite è particolarmente frequente in zone povere del mondo dove *H. pylori* è altamente endemica, ed è ritenuta essere lo sfondo sul quale si sviluppa l'atrofia. Anche se questa ipotesi è fondata su motivi ragionevoli, non siamo a conoscenza di studi che sostanziano questa proposizione.

Gastrite cronica atrofica

L'atrofia della mucosa gastrica è definita come la perdita delle ghiandole appropriate. Questa perdita si verifica quando le ghiandole danneggiate dall'infiammazione sono sostituite da tessuto connettivo (cicatrizzazione) o da strutture ghiandolari inadeguate per la posizione (metaplasia). Il più delle volte la trasformazione metaplasica assume il fenotipo delle ghiandole rivestita da epitelio di tipo intestinale (IM), ma nella mucosa ossintica, può anche assumere la forma di ghiandole secernenti mucina-antrale (metaplasia pseudopilorica).

Gastrite atrofica ristretta all'antro

Nel mondo occidentale, quando l'atrofia viene rilevata in campioni biopsici di pazienti dispeptici, si trova più frequentemente nei campioni di biopsie antrali. In tali pazienti, le modifiche atrofico-metaplasiche sono la conseguenza di infezione da *Helicobacter pylori* in atto o pregressa. Il set di biopsie mostra (1) atrofia metaplasica limitata alla mucosa mucina-secernente distale (compreso l'angulus) che coesiste a una moderata a grave infiammazione e (2) un corpus normale o leggermente infiammato, senza atrofia.

Gastrite atrofica corpo-predominante

Le alterazioni atrofico-metaplasiche possono essere evidenziate solo nella mucosa ossintica in assenza di qualsiasi atrofia dello stomaco distale o in associazione con isolati focolai atrofici della mucosa antrale. Tale condizione è considerata praticamente patognomonica di una eziologia autoimmune ed è caratterizzata dalla distruzione delle cellule parietali e della pompa idrogeno-potassio ATPasi presenti nella mucosa del corpo-fondo gastrico.

Nei soggetti con questa forma di gastrite è spesso (50%) possibile rilevare pattern anticorpali diretti verso le cellule parietali gastriche, fisiologicamente deputate alla produzione di acido cloridrico e di fattore intrinseco. Questo pattern anticorpale è composto da anticorpi diretti verso:

- La pompa protonica (H⁺, K⁺ ATPasi)
- Il recettore per la gastrica
- Il fattore intrinseco

Mentre gli anticorpi diretti verso la pompa protonica inibiscono la secrezione intraluminale di acido cloridrico, gli anticorpi diretti verso il fattore intrinseco alterano la capacità di questa proteina di legare la vitamina B12, fattore indispensabile per la sintesi dell'emoglobina, del DNA e di alcuni neurotrasmettitori. Il quadro clinico connesso con il deficit di vitamina B12 è denominato malattia di Biermer ed è caratterizzato dalla triade anemia perniziosa, disturbi gastrointestinali (stipsi) e disturbi neurologici (paresi, atassia, disturbi delle sensibilità tattile/propriocettiva e parestesie, presenza di riflessi patologici come il segno di Babinski e il segno di Rossolimo). Tuttavia la presenza di questi anticorpi è sovente accompagnata da un'infiltrazione di linfocitaria (linfociti T) a carico della mucosa gastrica e che può giustificare la presenza delle caratteristiche modificazioni in senso atrofico.

Studi recenti hanno ridimensionato il rischio di associazione della gastrite atrofica autoimmune con l'adenocarcinoma gastrico mentre nello stomaco dei soggetti affetti si può sviluppare un carcinomatoide, soprattutto nei pazienti con riscontro di proliferazione delle cellule ECL (cellule enterocromaffin-like).

Raramente la gastrite atrofica autoimmune (che, per definizione, colpisce solo le ghiandole ossintiche) può coesistere con atrofia antrale derivante da una concomitante infezione da *Helicobacter pylori*. In questi casi, le alterazioni atrofiche patogeneticamente e topograficamente diverse possono fondersi tra loro (autoimmune del corpo e gastrite atrofica *H.pylori* correlata), con conseguente rischio di cancro notevolmente aumentato.

Gastrite atrofica multifocale (MAG)

È la più diffusa nelle popolazioni che vivono (o sono vissute fino a poco tempo) in condizioni sanitarie non ottimali, tra cui gran parte del sud ed est del mondo e in particolare l'America Latina, e diverse parti dell'Europa centrale, orientale e meridionale. I fattori socio-economici possono essere un surrogato di altri agenti sconosciuti o di situazioni biologiche che modulano l'evoluzione della gastrite, perché ci sono notevoli eccezioni epidemiologiche per questa associazione. Per esempio il Giappone, una potenza economica con alti livelli di igiene, è uno dei paesi con più alta prevalenza del mondo di gastrite atrofica e una elevata incidenza di adenocarcinoma gastrico. Al contrario, l'Africa equatoriale, nonostante la sua struttura socio-economiche precarie e inadeguate norme sanitarie, e una prevalenza di *H. pylori* vicino al 90%, ha una bassa prevalenza di gastrite atrofica e una bassa incidenza di adenocarcinoma gastrico.

La gastrite atrofica multifocale, è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia gastrica non invasiva (displasia) e adenocarcinoma di tipo intestinale oltre che l'insorgenza di ulcera gastrica. Alcuni dati suggeriscono che nella gastrite atrofica *H.pylori*, correlata, la fase di atrofia limitata all'antra precede la diffusione multifocale.

Pangastrite atrofica (simile per diffusione di atrofia e infiammazione all'antra e al corpo)

Può rappresentare uno stadio avanzato di MAC, con cui condivide le caratteristiche epidemiologiche. La pangastrite atrofica è il terreno più comune ove si sviluppa sia la neoplasia non invasiva (displasia) che l'adenocarcinoma gastrico. Nello stomaco infatti il processo di cancerizzazione avviene nella mucosa atrofica: le aree atrofiche con le loro ghiandole metaplasiche sono le strutture anatomiche più incline alle alterazioni fenotipiche e genotipiche che portano al cancro. La teoria del campo di cancerizzazione fornisce il razionale per la relazione lineare tra la portata dei cambiamenti atrofici e il rischio di cancro. Sono stati ampiamente descritti diversi criteri istologici per dare un punteggio alle modificazioni atrofico-metaplasiche sia nella mucosa antrale e ossintiche. Anche quando vengono utilizzati estesi protocolli biotipici, sono inevitabili errori di campionamento che possono influenzare la documentazione dei focolai di atrofia. È evidente tuttavia che maggiore è l'estensione del campionamento biotipico e più probabile è che l'esame istologico possa essere una valida rappresentazione del grado e dell'estensione dell'atrofia della mucosa.

Questo è il motivo per cui oggi si ritiene necessario la standardizzazione del campionamento biotipico che, come raccomandato nel Sistema di Sydney, deve essere di almeno 5 biopsie rappresentative di antra (2), angulus (1) e corpo (2).

In questo contesto, un gruppo internazionale di patologi e gastroenterologi (Link Operativo per la valutazione gastrite [OLGA]) ha proposto un sistema per la stadiazione della gastrite atrofica chiamato OLGA Staging System: questo sistema pone il fenotipo istologico di gastrite su di una scala progressivamente crescente di rischio di cancro gastrico, dal più basso (fase 0) al più alto (stadio IV). L'OLGA Staging System è stato sviluppato per fornire ai medici semplici informazioni sulla gastrite prognosticamente utili ai fini del rischio di adenocarcinoma gastrico. Studi trasversali hanno dimostrato la correlazione tra basso stadio gastrite (0, I, II), e basso rischio di GC. Al contrario, l'associazione coerente di GC solo con stadi OLGA III / IV identifica solo questa popolazione come un target elettivo per la sorveglianza endoscopia. In un recente studio italiano di follow-up a lungo termine, l'impatto prognostico di OLGA è stato testato in una serie consecutiva di pazienti ambulatoriali dispeptici sia al momento dell'arruolamento (T1) che alla fine del follow-up

(T2), la vasta maggioranza dei pazienti (89% e 86% rispettivamente) presentava un basso stadio (O-I-II) di gastrite. In entrambi i time-points, tutte le lesioni neoplastiche (sic IEN e GC) riscontrate erano raggruppate nella minoranza molto bassa di pazienti con stadi ad alto rischio (III e IV).

FOLLOW-UP ENDOSCOPICO E GASTRITE ATROFICA

GASTRITE ATROFICA SENZA DISPLASIA

Per quanto non vi siano linee guida condivise a tal proposito si ritiene che le fasi più avanzate di gastrite atrofica e quindi quanto meno lo stadio III e IV di Olga necessitano di un follow-up con EGDS ogni due anni. Nonostante questo e l'espansione delle conoscenze circa le caratteristiche endoscopiche del cancro gastrico, la diagnosi precoce delle neoplasie superficiali durante EGDS di routine rimane difficile, perché ci sono pochi cambiamenti morfologici e tumori in stadio iniziale possono essere non rilevabili con l'endoscopia convenzionale con luce bianca.

L'Autofluorescenza Imaging (AFI) videoendoscopy è stata recentemente introdotta nella pratica clinica: produce immagini in tempo reale di pseudocolore sulla base della quantificazione della fluorescenza naturale dei tessuti grazie all'emissione dei fluorofori endogeni (collagene, nicotinamide, adenina dinucleotide, flavina, e porfirine) dopo eccitazione con luce di eccitazione blu.

L'AFI è da alcuni anni utilizzato in Giappone per la diagnosi precoce delle neoplasie dello stomaco. La capacità diagnostica dell'AFI differisce da quelle della endoscopia standard con luce bianca dal momento che ha dimostrato di essere più accurata per la diagnosi di lesioni neoplastiche. L'AFI ha dimostrato inoltre nei pazienti giapponesi di essere in grado di diagnosticare l'entità della diffusione della gastrite atrofica (che viene identificata come zona di intensa auto fluorescenza verde) nel corpo gastrico con maggior precisione rispetto alla endoscopia con luce bianca. Anche se la stadiazione della gastrite atrofica AFI guidata non è stata ancora confrontato con la stadiazione OLGA può essere un utile complemento per l'identificare dei pazienti ad alto rischio di sviluppare il cancro gastrico. È stato infatti dimostrato che l'entità dell'estensione della gastrite atrofica diagnosticato con l'AFI in pazienti giapponesi era un predittore significativo di insorgenza di tumori metacroni dopo eradicazione di Hp. L'AFI è stata dimostrata essere in grado di rilevare almeno il 10% in più di lesioni cancerose precoci rispetto all'endoscopia tradizionale.

Presso il nostro centro da circa un anno tutti i follow-up dei pazienti con gastrite atrofica vengono effettuati con endoscopia AFI che ci ha già permesso di identificare alcune lesioni displastiche o francamente neoplastiche altrimenti non visibili.

GASTRITE ATROFICA CON DISPLASIA

Attualmente il follow-up più adeguato per i pazienti con gastrite atrofica e riscontro di displasia (= neoplasia non invasiva) è il seguente:

DIAGNOSI INIZIALE (1° BIOPSIA)	2° BIOPSIA		3° BIOPSIA		FOLLOW-UP
GAM	24 MESI		24 MESI		24 MESI
Indefinito per NiN (Indef-NiN)	3 MESI (DOPO ERADICAZ. SE hp+)	GAM	6 MESI	GAM	24 MESI
		Indef-NiN	6 MESI	Indef-NiN	6 MESI
		LG-NiN	6 MESI	LG-NiN	6 MESI
		HG-NiN	< 3 MESI	HG-NiN	RESEZIONE
NiN-Basso Grado (LG-NiN)	6 MESI	GAM	6 MESI	GAM	24 MESI
		Indef-NiN	6 MESI	Indef-NiN	6 MESI
		LG-NiN	6 MESI	LG-NiN	6 MESI
		HG-NiN	< 3 MESI	HG-NiN	RESEZIONE
NiN-Alto Grado (HG-NiN)	< 3 MESI	GAM	< 3 MESI	GAM	< 3 MESI
		Indef-NiN	< 3 MESI	Indef-NiN	< 3 MESI
		LG-NiN	< 3 MESI	LG-NiN	< 3 MESI
		HG-NiN	RESEZIONE	FOLLOW-UP DEI RESECATI	
		K	RESEZIONE		

Recenti studi hanno tuttavia evidenziato che in circa il 30 % dei pazienti con diagnosi biotica di LG-NiN, se sottoposti a mucosectomia endoscopica, si era in grado di evidenziare una patologia sottostante ben più grave (HG-NiN o franco adenocarcinoma). Per tale ragione e, grazie alla metodica AFI, siamo in grado di evidenziare anche delle lesioni altrimenti non visibili, è ora prassi presso il nostro istituto procedere a trattamento endoscopico di tutte le lesioni gastriche displastiche identificate nel contesto di una mucosa atrofica.

Tumori dello stomaco

Tab. 1 Classificazione delle neoplasie dello stomaco		
	Benigne	Maligne
Epiteliali	Polipi iperplastici Adenomatosi	Adenocarcinoma Carcinoma squamoso
Non epiteliali	Leiomiomi	Leiomiiosarcomi Leiomioblastomi
	Lipoma Fibroma	Liposarcoma Fibrosarcoma
		Linfomi Plasmocitomi Carcinoidi Sarcoma di Kaposi Tumore a cellule granulose Emangiopericitoma
Misti	Emangioma Schwannoma Neurofibroma	Carcinosarcomi
Disembriogenetici	Pancreas ectopico Teratomi Cisti enteroidi	
GIST	A comportamento incerto Tumori stromali gastrointestinali	
Carcinoidi	Tumori derivanti dalle cellule enterocromaffini	

INQUADRAMENTO NOSOLOGICO

I tumori dello stomaco sono di origine ghiandolare o connettivale e vengono suddivisi in tumori di tipo benigno e maligno (Tab. 1). La maggior parte dei tumori dello stomaco è di tipo maligno, e tra questi il più frequente (90%) è l'adenocarcinoma gastrico che presenta prevalenza assai varia in differenti aree geografiche, con incidenza tendente a una progressiva riduzione in tutto il mondo. Contribuisce a questa riduzione anche la capacità di riconoscimento delle condizioni e delle lesioni precancerose, con la possibilità di poterne modificare la storia naturale visto che la diagnosi è fatta spesso in fase avanzata senza possibilità di incidere sulla mortalità. Gli adenocarcinomi possono essere suddivisi istologicamente in due categorie (Tab. 2): Intestinale o Espansivo e Diffuso o Infiltrato.

Tab. 2 Classificazione Istologica del carcinoma gastrico		
Lauren (1965)	Ming (1977)	Descrizione
Intestinale	Espansivo	Ben differenziato con strutture ghiandolari che mantengono polarità e aggregazione
Diffuso	Infiltrativo	Scarsamente differenziato caratterizzato da cellule non coese e infiltranti

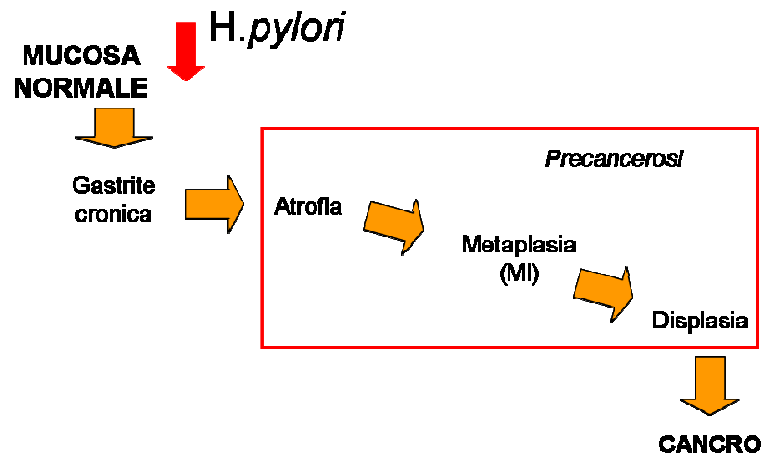
PATOGENESI

I fattori favorevoli lo sviluppo nella neoplasia gastrica sono:

- fattori ambientali e dietetici (consumo di pesci e carni salate o affumicate, eccessivo consumo di sale, utilizzo di acque con anomalo contenuto di nitriti e/o nitrati, esposizione ad alcuni tossici);
- infezione da *Helicobacter pylori*
- fattori genetici (gruppo sanguigno A o con specifico alplotipo HLA, forma ereditaria a trasmissione autosomica dominante per mutazione del gene della E-caderina).

L'azione concatenata dei fattori sopra elencati induce nello stomaco una serie di modificazioni progressive della mucosa gastrica che nel tempo, passa da uno stato di totale normalità ad alterazioni sempre più gravi e più vicine alla trasformazione neoplastica conclamata. È opportuno ricordare come esistano una serie di situazioni cliniche che più frequentemente si associano a neoplasia gastrica e una serie di modificazioni istologiche, sulle quali direttamente il tumore può svilupparsi, che sono state definite dall'OMS rispettivamente come condizioni e lesioni precancerose.

Su questi presupposti si basa l'ipotesi di cascata carcinogenetica proposta da Correa (1984)



ALTRI TUMORI DELLO STOMACO

Linfoma gastrico (Malt-linfoma)

Neoplasia meno frequente dell'adenocarcinoma (circa il 5% di tutte le neoplasie gastriche), legato alla presenza di HP. Il linfoma gastrico correlato all'infezione da Hp è di tipo B, non Hodgkin, a basso grado di malignità. Più frequente nella popolazione maschile e nell'età avanzata. La diagnostica si basa sull'indagine endoscopica associata a biopsie multiple. La lesione precancerosa che lo caratterizza è rappresentata da lesioni linfoepiteliali (LeL) che necessitano di follow-up endoscopico ogni 6 mesi; dopo 2 mappaggi bioptici negativi per LeL, l'EGDS può essere effettuata ogni 2 anni.

Carcinoide gastrico

Tumore derivato dalle cellule enterocromaffin-like (cellule ECL) dello stomaco. La localizzazione gastrica è di solito associata alla presenza di gastrite autoimmune. È in dipendenza dell'ipergastrinismo che esercita uno stimolo cronico alla proliferazione delle cellule ECL (iperplasia lineare carcinoidale) (Tipo I). Esistono tuttavia casi associati a sindrome di Zollinger Ellison (tipo II) o sporadici (Tipo III). Il riscontro di iperplasia ECL richiede controlli EGDS ogni 6 mesi; dopo 2 mappaggi bioptici negativi, il controllo endoscopico può essere effettuato ogni 2 anni.