

## Identificazione casuale di atrofia gastrica severa con macrocitosi complicata da sindrome coronarica acuta

Alberta Caleffi<sup>1</sup>, Mariella Mercadanti<sup>1</sup>, Francesco Di Mario<sup>2</sup>, Giuseppe Lippi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Diagnostica Ematochimica, Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

### ABSTRACT

#### Casual identification of severe gastric atrophy with macrocytosis complicated by acute coronary syndrome.

Chronic atrophic gastritis (CAG) and gastric cancer are leading causes of morbidity and mortality worldwide. Serum pepsinogens have been used as biomarkers of gastric mucosa status, including gastric inflammation, so that they might be useful for detection of gastric atrophy or gastric neoplasm at an early stage. Serum pepsinogen 1 and pepsinogen 2 concentrations are known to increase in the presence of *Helicobacter pylori*-related non-atrophic chronic gastritis, and the eradication of this pathogen is associated with a significant decrease in their values. We describe here the case of an asymptomatic 60 years old man, with a casual serological diagnosis of severe gastric atrophy, macrocytosis and severe complications, culminating in an acute coronary syndrome. This case report raises some important considerations, such as the fact that CAG could not be correctly and early diagnosed and that it may be misleadingly regarded as a rare condition, whereas its prevalence is conversely largely underestimated. This may lead to severe complications that may include gastric malabsorption and vitamin B<sub>12</sub> deficiency, along with gastrointestinal, neurologic, psychiatric, cardiovascular, cerebral and peripheral vascular disorders.

### INTRODUZIONE

La maggior parte delle patologie gastriche sono rappresentate dalle gastriti, convenzionalmente classificate in atrofiche e non atrofiche. Queste patologie possono essere causate da diversi fattori eziologici, approfonditamente studiati negli ultimi 30 anni (1-4).

Un aspetto molto interessante riguarda la valutazione dei segni e dei sintomi, che risultano essere molto eterogenei e caratterizzati da grande variabilità interindividuale (1). Classicamente, i sintomi riferibili a patologia gastrica sono definiti dal termine generico di dispepsia (nausea, vomito, dolore e bruciore epigastrico, bruciore retrosternale, senso di pienezza o peso epigastrico post-prandiale, rigurgiti, eruttazioni, senso di sazietà precoce, raramente tosse). Si rileva tuttavia che, in casi non rari, sono riferibili quadri patologici severi (atrofia gastrica, cancro gastrico) anche in soggetti del tutto asintomatici. La severità del quadro clinico non è quindi sempre correlata all'intensità dei sintomi.

In caso di gastrite atrofica, l'evoluzione verso la completa atrofia e la trasformazione neoplastica è stata ampiamente documentata (1-4). Il ruolo causativo

dell'*Helicobacter pylori* nell'infiammazione acuta e cronica, che evolve verso l'atrofia e il cancro gastrico, è altrettanto riconosciuto (5, 6).

La condizione di gastrite cronica atrofica (CAG) non sempre è diagnosticata per tempo e ciò può causare alla lunga un deficit progressivo di fattore intrinseco dalla mucosa e, contestualmente, un ridotto assorbimento di fattori importanti per l'organismo, quali vitamina B<sub>12</sub> e acido folico. Anche le complicanze da malassorbimento gastrico sono note (7, 8).

Malgrado l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) rimanga il "gold standard" diagnostico per il corretto inquadramento della patologia gastrica, essa può essere utilmente completata o anticipata da un semplice prelievo di sangue, su cui determinare i marcatori sierologici di funzionalità gastrica (Gastropanel®). La valenza clinica dell'esame è data dal supporto che può dare al medico curante al fine di orientare la diagnosi in modo tempestivo, soprattutto nei casi più insidiosi, nei soggetti asintomatici (soprattutto se giovani adulti maschi), in quelli con anemia macrocitica, patologie autoimmuni e, infine, anche nei soggetti pediatrici (9, 10).

Corrispondenza a: Alberta Caleffi, U.O. Diagnostica Ematochimica, Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Via Gramsci 14, 43126 Parma. Tel. 0521703767, Fax 0521703791, E-mail [acaleffi@ao.pr.it](mailto:acaleffi@ao.pr.it)

Ricevuto: 21.03.2014

Revisionato: 04.06.2014

Accettato: 23.06.2014

**METODI**

Dal 2009 eseguiamo la determinazione di pepsinogeno 1 (PG1), pepsinogeno 2 (PG2), gastrina 17 (G17) e anticorpi anti-*Helicobacter pylori* su campioni di siero provenienti da soggetti ambulatoriali con sintomi dispeptici più o meno evidenti, nell'ambito di un algoritmo diagnostico definito convenzionalmente Gastropanel (Biohit). L'esame è eseguito mediante metodica ELISA in completa automazione su piattaforma strumentale TEK 4 Alifax. I risultati ottenuti sono completati da un'accurata raccolta anamnestica (Figura 1), previo inserimento dei dati in un "database" dedicato, che consente la stesura ed elaborazione del referto,

corredato da commenti interpretativi. Tali commenti sono stati condivisi con gli specialisti gastroenterologi clinici e si basano su dati rilevati sulla popolazione mondiale, oltre che su quella locale, elaborati in un "database" unico.

I livelli decisionali stabiliti sono: 25-100 µg/L per PG1, 2,0-10 µg/L per PG2, >3 per il rapporto P1/P2, 2,0-7,0 pmol/L per G17 e <30 UI/mL per IgG anti-*Helicobacter pylori*. Al di sopra e al di sotto di questi limiti decisionali per ogni marcatore si possono avere quadri correlabili a patologie morfofunzionali della mucosa gastrica (gastrite atrofica, non atrofica, correlata o non correlata a infezione da *Helicobacter pylori*).

Dal 2009 al 2012 i soggetti esaminati per i marcatori

RIENZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PARMA  
Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio  
U.O Diagnostica Ematochimica

CENTRO PRELIEVI – POLIAMBULATORI

**GASTROPANEL**

<b>ANAGRAFICA PAZIENTE</b>											
Data Prelievo					<i>Etichetta paziente</i>						
Cognome											
Nome											
Sesso			M	F							
Data Nascita											
Telefono											
<b>SINTOMATOLOGIA</b>											
Dolore epigastrico			Bruciore epigastrico			Senso di peso epigastrico					
Bruciore retrosternale			Rigurgiti			Gonfiore epigastrico					
Gonfiore addominale			Nausea			Vomito					
Digestione lenta			Tosse			Altro					
<b>PATOLOGIE PREGRESSE</b>											
Gastrite		Ulcera Gastrica		Ulcera Duodenale		Esofagite					
K-gastrico		Gastrorescato totale		Gastrorescato parziale		Pancreas					
Colon		Altro									
<b>FAMILIARITA'</b>											
Gastrite		U.G.		U.D.							
Esofagite		K-gastrico		Altro							
<b>PATOLOGIE TIROIDE</b>											
NO		SI		Tiroidite		Altro					
<b>PATOLOGIE AUTOIMMUNI</b>											
NO		SI		Quali							
<b>PREGRESSA INFEZIONE DA H.PYLORI</b>					<b>PREGRESSA TERAPIA ERADICANTE</b>						
NO		SI			NO		SI			Data terapia=	
<b>STATUS H. PYLORI ATTUALE:</b>											
Test effettuato		Cp		Istologia gastroscopia		UBT/Urea breath test		HpSA microb.		GastroPanel siero	Non noto Data test
<b>(H) ALTEZZA (m)</b>		<b>STILE DI VITA</b>		n. die/ bicchieri /die		<b>FARMACI (ultimi 30 giorni)</b>		NO		SI	
<b>(P) PESO (KG)</b>		caffè				PPI antisecretori				<b>DATA INIZIO/FINE</b>	
H =		fumo				H2 antiacido					
P =		vino				Fans antinfiammatori					
		alcol				Analgesci antifebbri					
						Funzionalità tiroidea					
Data										Firma	
<b>FARMACI in uso</b>											
		<b>DOSE</b>		<b>DATA INIZIO</b>		<b>DATA FINE</b>					
Omeprazen											
Omeprazolo											
Lansox											
Limpidex											
Pantorc											
Pantopan											
Peptazol											
Pariet											
Nexium											
Esopral											
Lucen											

**Figura 1**  
Scheda anamnestica utilizzata nel caso di richiesta di Gastropanel.

**Tabella 1**

Stato funzionale della mucosa gastrica in una popolazione adulta di 1467 soggetti studiata presso l'AO-Universitaria di Parma dal 2009 al 2012

	Classe 1 (Mucosa normale)	Classe 2 (Gastrite non atrofica)		Classe 3 (Gastrite atrofica)		
		<i>Helicobacter pylori</i> +	<i>Helicobacter pylori</i> -	Gastrite atrofica corpo-fondo	Gastrite atrofica diffusa	Alterazioni della mucosa
Numero osservazioni	839 (57,2%)	182 (12,4%)	266 (18,1%)	51 (3,5%)	24 (1,6%)	105 (7,2%)
Pepsinogeno 1 <sup>a</sup> (µg/L)	66,6 (43,6-127,0)	112,0 (65,3-244,4)	153,5 (63,0-256,9)	15,7 (2,3-38,4)	25,7 (1,4-37,8)	34,4 (20,2-39,4)
Pepsinogeno 2 <sup>a</sup> (µg/L)	6,1 (3,2-9,5)	16,3 (10,4-42,7)	14,4 (10,3-47,3)	8,2 (3,0-10,0)	2,0 (0,1-2,4)	3,7 (2,6-8,4)
Gastrina 17 <sup>a</sup> (pmol/L)	1,5 (0,2-17,3)	7,9 (0,5-40,0)	4,7 (0,5-40,0)	40,0 (13,8-72,8)	0,5 (0,03-8,1)	0,5 (0,2-7,3)
IgG anti- <i>Helicobacter pylori</i> <sup>a</sup> (UI/mL)	6,0 (0,5-89,3)	83,7 (37,2-170,3)	6,0 (0,5-30,0)	12,1 (1,5-98,7)	2,2 (0,1-72,6)	5,9 (0,4-90,6)

<sup>a</sup>Mediana (5-95° percentile).

Esame	Risultato	Unità	Livelli decisionali
<b>FUNZIONE SECRETORIA GASTRICA E STATO DELLA MUCOSA</b>			
PEPSINOGENO I	< 10	µg/L	25 - 100
PEPSINOGENO II	9,6	µg/L	2,0 - 10,0
Rapp. PEPSINOGENO I / PEPSINOGENO II	1,0		> 3,0
GASTRINA 17	22,8	pmol/L	2,0 - 7,0
Ab anti HELICOBACTER PYLORI IgG	< 6	UI/mL	< 30
Commento			

Quadro compatibile con possibili alterazioni atrofiche della mucosa gastrica. Si consiglia esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie multiple se non eseguita negli ultimi due anni.

Se soggetto in terapia con farmaci antisecretori si consiglia riesecuzione del test previa sospensione, se possibile, della terapia con antisecretori per almeno 20 giorni.

**Figura 2**

Referto dell'esame sierologico di funzionalità gastrica eseguito il 16.07.2012.

di funzionalità gastrica a Parma sono stati 1467, con una distribuzione in tre classi principali ottenuta dai risultati correlanti con lo stato funzionale della mucosa gastrica. I valori dei pepsinogeni, G17 e anticorpi anti-*Helicobacter pylori* più frequentemente ottenuti dalla popolazione in esame sono riportati nella Tabella 1.

## CASO CLINICO

Nell'ambito della nostra attività per la diagnostica sierologica delle patologie gastriche, descriviamo un caso clinico riferibile a un maschio adulto di 60 anni, pervenuto alla nostra attenzione nel luglio 2012. Su un campione di siero del paziente è stata eseguita la determinazione di PG1, PG2, G17 e anticorpi anti-*Helicobacter pylori*. I risultati ottenuti sono stati interpretati alla luce dei dati anamnestici, raccolti al momento del prelievo, che non segnalavano sintomi particolari riferibili a patologia gastrica. Nel soggetto si sono tuttavia riscontrate concentrazioni di PG1 molto

basse, al limite della sensibilità analitica del metodo (Figura 2). Questo quadro è compatibile con un grado severo di atrofia gastrica.

Siccome non è stato possibile mettersi in contatto con il medico curante, si è deciso di contattare lo stesso paziente, al fine di segnalare tempestivamente la necessità di riconfermare il risultato con un secondo esame sierologico. Essendo il soggetto lontano da casa, si è concordato di ripetere il prelievo al suo rientro, spiegando i risultati del primo esame e indagando in modo approfondito le possibili motivazioni per la richiesta del Gastropanel. Dal colloquio telefonico con l'interessato si è appreso che il soggetto era uno sportivo in ottima salute. Nondimeno, 5 mesi prima della richiesta del Gastropanel (marzo 2012) riferiva una condizione di pesante prostrazione fisica e psichica, calo ponderale importante, con disturbi intestinali (prevalentemente diarrea), inappetenza, forte astenia, difficoltà a camminare, parestesie, perdita di memoria, disorientamento e sindrome depressiva. Alla luce di

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Unità</i>	<i>Valori di riferimento</i>
<b>ESAME EMOCROMOCITOMETRICO</b>			
WBC globuli bianchi	<b>5,95</b>	x10 <sup>3</sup> /L	4,00 - 10,00
RBC globuli rossi	<b>3,88</b>	x10 <sup>6</sup> /L	4,30 - 5,90
Hb emoglobina	<b>14,3</b>	g/dL	13,5 - 17,5
Ht ematocrito	<b>41,5</b>	%	37,0 - 53,0
MCV volume cellulare medio	<b>107,0</b>	fL	80,0 - 95,0
MCH conten. cellul. medio	<b>36,9</b>	pg	26,0 - 34,0
MCHC conc. cell. media	<b>34,5</b>	g/dL	31,0 - 38,0
RDW/SD curva distr. emazie	<b>53,4</b>	fL	
RDW/CV curva distrib. emazie	<b>13,7</b>	%	
PLT piastrine	<b>217</b>	x10 <sup>3</sup> /L	150 - 400

**Figura 3**

Referto dell'esame emocromocitometrico eseguito nel soggetto un anno prima.

questa sintomatologia progressiva, si è così consigliato al soggetto, al rientro dalle ferie, di consultare il curante per chiarire e approfondire i risultati del Gastropanel.

Incuriositi dall'anamnesi remota così importante, abbiamo verificato se vi fossero stati altri esami richiesti prima del luglio 2012. Indagando nell'archivio storico del laboratorio, erano stati in precedenza richiesti: esame emocromocitometrico, ormoni tiroidei, anticorpi anti-gliadina, sierologia epatite, transaminasi e colesterolemia/trigliceridemia, non risultati significativi ai fini diagnostici o non orientanti, fatta eccezione per un quadro di macrocitosi, di verosimile origine megaloblastica, riscontrato in due successive valutazioni (2010 e 2011). La Figura 3 riporta i dati del 2011.

I risultati del Gastropanel, ripetuto su un secondo campione prelevato 41 giorni dopo il primo, confermavano la stessa diagnosi sierologica del primo. Dopo questa conferma, era contattato il medico curante e suggerito di eseguire l'EGDS con urgenza. L'esame confermava la presenza di atrofia gastrica, permettendo di iniziare la terapia con folati e vitamina B<sub>12</sub> (settembre 2012).

Nell'ottobre 2012, il curante ci segnalava che il paziente aveva subito un grave episodio di ischemia cardiaca, con intervento d'urgenza per inserimento di tre "stent" coronarici. Un controllo a 6 mesi di distanza dall'episodio (aprile 2013) rivelava un netto miglioramento della macrocitosi (volume cellulare medio, 95,5 fL).

## DISCUSSIONE

La presentazione di questo caso si presta ad alcune importanti considerazioni di natura clinica. La segnalazione tempestiva al curante di risultati anomali del Gastropanel ha consentito di orientarsi verso una patologia di tipo gastrico, con la richiesta urgente di EGDS, consentendo quindi di evidenziare un caso inconsueto di atrofia gastrica severa paucisintomatica (se riferita al quadro classico di dispepsia), ma associata

a un precedente stato cronico di macrocitosi (senza anemia), con successiva severa complicanza di tipo cardiaco ischemico.

È interessante osservare come l'esame accurato del percorso del paziente e l'analisi dei risultati pregressi degli esami di laboratorio evidenziassero già da almeno 3 anni (2010) un chiaro quadro di macrocitosi. Di fatto, la macrocitosi rappresentava l'unico importante segnale premonitore, che avrebbe dovuto probabilmente essere indagato per tempo. Da sottolineare anche il fatto che, sebbene nel 2012 fossero stati richiesti alcuni esami di laboratorio, non ci risulta fossero stati eseguiti il dosaggio del fattore intrinseco, della vitamina B<sub>12</sub> e dell'omocisteina. Questi esami avrebbero probabilmente potuto fornire indicazioni più orientanti e allertanti sulla prognosi del soggetto (rischio elevato di ischemia cardiovascolare).

Si può quindi concludere che i sintomi del paziente, inizialmente poco dirimenti né tipici di una patologia gastrica, non hanno orientato il curante verso l'esecuzione immediata della gastroscopia. La ricerca dei marcatori sierologici di funzionalità gastrica avrebbe potuto segnalare precocemente il sospetto di lesione atrofica, consentendo di iniziare tempestivamente la terapia corretta ed evitando quindi le insidiose e drammatiche complicanze dell'anemia megaloblastica perniciose. La valenza clinica del test emerge soprattutto nei casi più insidiosi, quali quelli di asintomatici (soprattutto se giovani adulti maschi), con anemia macrocitica, ma anche nei pazienti con patologie autoimmuni o multiendocrinopatie e, infine, persino nei soggetti pediatrici. Alla luce di questa esperienza, si evince anche che una macrocitosi (con o senza anemia) dovrebbe essere sempre indagata per un'origine gastrica, soprattutto se in soggetti asintomatici o paucisintomatici, come nel nostro caso.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Di Mario F, Cavallaro LG. Non invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008;40:523-30.
2. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-43.
3. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105:493-8.
4. Correa P. A new paradigm for human carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:341-2.
5. Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, et al. Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2498-504.
6. Caleffi A. Serological markers of gastric pathology. In: Renz H, Tauber R, eds. *Advance in clinical laboratory*. Berlin: De Gruyter, 2012:50-3.
7. Schiller LR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:481-502.
8. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;91:1506-11.
9. Guariso G, Basso D, Bortoluzzi CF, et al. Gastropanel: evaluation of the usefulness in the diagnosis of gastroduodenal mucosa alteration in children. *Clin Chim Acta* 2009;402:54-60.
10. De Angelis GL, Cavallaro LG, Maffini V, et al. Useful of a serological panel test in the assessment of gastritis in symptomatic children. *Dig Dis* 2007;25:206-13.

