



ROBERT M. GENTA, MAURO CASSARO*, ELIZABETH R. TSCHANZ, MASSIMO RUGGE*

Département de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève

* Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

Gastriti: criteri classificativi

Il testo descrive le alterazioni istologiche elementari che costituiscono il quadro delle gastriti croniche (con o senza atrofia mucosa). Particolare enfasi è posta su quegli aspetti istopatologici che rappresentano il fondamento della classificazione delle gastriti. Tali informazioni costituiscono il razionale per alcune raccomandazioni pratiche sul campionamento biotico della mucosa gastrica e sulla interazione culturale tra patologi e gastroenterologi.

The review summarizes the current view about the histology lesions inscribed in the field of gastric inflammatory diseases (with or without atrophy). It places particular emphasis on the histopathological lesions whose distribution represents the rationale of the gastritis classification. It concludes with practical recommendations for the practicing gastroenterologist on the appropriate biopsy sampling and the optimal interaction with the gastrointestinal pathologist.

Parole chiave: stomaco, gastrite, *Helicobacter pylori*, classificazione, atrofia

Key words: stomach, gastritis, *Helicobacter pylori*, classification, atrophy

DUE SECOLI DI GASTRITE

Fino al XIX secolo, fu "infiammazione catarrale (*i.e. magenkatarr*)" tutta la patologia gastrica non-tumorale. Nel 1870, S. Fenwick (1) pubblicò in *Lancet* la prima descrizione della atrofia della mucosa gastrica e intuì il nesso clinico tra le alterazioni mucose e la anemia perniciosa. Tra il 1940 ed il 1950, I. J. Wood *et al.* (2) usarono un canale semirigido (difficile chiamarlo endoscopio!) per prelevare campioni di mucosa gastrica. In queste biopsie, gli autori descrissero le caratteristiche istologiche della flogosi e la "infiammazione catarrale" divenne "gastrite". Nel 1947 "gastrite" fu il titolo di una monografia firmata da Rudolf Schindler (3). Meno di dieci anni dopo, il fibroendoscopio flessibile di Eder-Palmer (4) aprì l'era della biopsia gastrica e della caratterizzazione della patologia infiammatoria dello stomaco. Nella seconda metà degli anni '50, R. Cheli e M. Dodero (5,6) prima e, successivamente, I. J. Wood e L. I. Taft (7) proposero la prima sistematizzazione della patologia infiammatoria dello stomaco proponendo le definizioni di "gastrite superficiale", "gastrite interstiziale" e "gastrite atrofica". Con le pubblicazioni di R. G. Strickland & I. R. Mackay (8) e di M. Siurala (9) la definizione di "gastrite atrofica" divenne familiare alla comunità scientifica e R. Whitehead (10) arricchì la terminologia diagnostica con la descrizione della "attività" delle lesioni gastritiche. Pochi anni dopo,

appena consolidato, l'impianto nosografico della patologia infiammatoria dello stomaco vacillò alla dimostrazione che un batterio spiraliforme (*Campylobacter pylori*, successivamente denominato *Helicobacter pylori*) era l'agente etiologico della maggioranza delle gastriti (11). Le incertezze nosografiche evocate dal nuovo scenario trovarono una prima stabilizzazione in una nuova proposta classificativa formulata da un gruppo di studiosi internazionali nel corso del *World Congress of Gastroenterology-Sydney*, 1990. La *Sydney Classification matrix* pubblicata da A. Price (12,13) fu largamente accettata ed altrettanto largamente criticata. Pelayo Correa (14) accusò la proposta di Sydney di escludere le esperienze del mondo scientifico americano e asiatico, ignorando quindi la epidemiologia delle gastriti nella più parte del mondo. Una conferenza internazionale di consenso, organizzata in Houston nel 1994 (15-17), esitò in un più condiviso approccio classificativo, ma le raccomandazioni di Houston non produssero un sostanziale miglioramento nella applicazione pratica della classificazione (18), particolarmente per quanto riguarda l'atrofia. L'ultimo atto di questa saga è la recente proposta classificativa di un gruppo internazionale di patologi gastroenterologi che, rivisitando le proposte precedenti, ha formalizzato uno schema classificativo che ha retto ai tests che ne hanno valutato la riproducibilità (19). Gli anni futuri diranno se l'obiettivo è stato colto.



ANATOMIA DELLA MUCOSA GASTRICA

La sacca gastrica è costituita da tre segmenti, la cui parete è simile in tutto tranne nella struttura della mucosa; tale differenza morfo-funzionale corrisponde a una differente capacità di ammalarsi.

- Nel segmento più craniale (*i.e.* area cardiaca), la mucosa è costituita da ghiandole mucosecarnenti, tubulari composte, che coesistono con strutture ghiandolari proprie del segmento intermedio (ghiandole ossintiche o specializzate).
- Il segmento intermedio (*i.e.* corpo gastrico) è rivestito da mucosa (specializzata) costituita da ghiandole tubulari semplici (ghiandole ossintiche), formate da due tipi di cellule:
 - a) cellule parietali (sinonimo ossintiche: produttori acido, fattore intrinseco e bicarbonati)
 - b) cellule principali (sinonimo zimogeniche: produttori pepsinogeno I e pepsinogeno II).
- Nel terzo distale dello stomaco (*i.e.* antro gastrico), la mucosa è costituita da ghiandole mucosecarnenti tubulari composte. Gli epitelii delle ghiandole antrali producono muco; tra gli epitelii mucosecarnenti sono interposte cellule a secrezione endocrina (*i.e.* cellule-G produttori Gastrina; cellule-EC produttori Serotonina; cellule-D produttori Somatostatina).

LE GASTRITI: LA DEFINIZIONE

Il termine "gastrite" definisce uno spettro di lesioni istologiche caratterizzate dalla presenza di cellule infiammatorie nella mucosa gastrica.

Nella definizione è implicito che la diagnosi di gastrite richiede l'esame istologico di un campione di mucosa gastrica (20).

La sintomatologia clinica, che alla gastrite può accompagnarsi, è definita sindrome dispeptica.

La sindrome dispeptica (dolore epigastrico con o senza pirosi, eruttazione, gonfiore gastrico, disturbi digestivi) può essere associata a infiammazione mucosa, ma la specificità della sindrome è tale che spesso la sua etiologia va ricercata al di fuori dello stomaco.

Le sindromi dispeptiche possono essere acute o croniche, ma non esiste un limite temporale che convenzionalmente distingue l'acuzie dalla cronicità.

LE ALTERAZIONI ELEMENTARI DELLA PATOLOGIA INFIAMMATORIA DELLO STOMACO

Il quadro istologico delle gastriti può essere scomposto nelle singole alterazioni "elementari" che lo compongono. Differenti fenotipi di gastrite derivano dal vario associarsi delle singole lesioni elementari. Ciò realizza quadri morfologici caratterizzati da una loro propria autonomia nosologica.

1. Alterazioni della mucosecrezione
2. Infiltrato infiammatorio:
 - linfociti, plasmacellule, granulociti ed istiociti dispersi nella lamina propria
 - linfociti e granulociti che infiltrano le ghiandole gastriche
 - linfociti organizzati in strutture follicolari
3. Fibrosi della lamina propria
4. Iperplasia degli epitelii ghiandolari
5. Iperplasia delle cellule endocrino-secarnenti
6. Atrofia delle ghiandole (vedi Tabella I)
7. Metaplasia delle ghiandole (vedi Tabella II)
8. Neoplasia (epiteliale) non-invasiva (*i.e.* displasia)

1. Alterazioni della mucosecrezione

La presenza di muco stratificato sulla superficie mucosa è reperto normale nella mucosa gastrica. Il film di muco, costituito da mucine neutre (PAS+ve), è diminuito in presenza di infiammazione della mucosa.

2. Le cellule infiammatorie

L'infiltrato infiammatorio è prevalentemente costituito da linfociti, plasmacellule e granulociti neutrofili. Più rara è la presenza di granulociti eosinofili, che rappresentano popolazione dominante delle cosiddette gastriti eosinofile.

Linfociti e plasmacellule sono dispersi nella lamina propria (tra i canali ghiandolari) e sono più numerosi nella parte più superficiale (area interfoveolare) dello spessore mucoso. In alcuni casi, i linfociti si infiltrano tra gli epitelii ghiandolari senza alterare la continuità dell'epitelio tubulare. Quando tale reperto è diffuso, il quadro è definito "gastrite linfocitaria". Si definisce lesione linfoepiteliale la presenza di agglomerati di linfociti che infiltrano il lume ghiandolare, erodendo la continuità del tubulo delle ghiandole. Reazioni immunoistochimiche per gli epitelii ghiandolari (CAM5.2) aiutano a riconoscere gli epitelii sopravvissuti allo scompaginamento della ghiandola: tale reperto è indicativo dei linfomi primitivi dello stomaco (MALT-Linfomi).

La presenza di follicoli linfatici con centro chiaro è reperto frequente nelle gastriti. Il follicolo neoformato nella lamina propria occupa spazio tra le strutture delle ghiandole, che appaiono diastosate. Colorazioni immunoistochimiche per le cellule linfocitarie della linea B consentono di identificare, nella struttura del follicolo neoformato, tutti i costituenti cellulari di un follicolo normale, che appare pertanto simile a quello presente in un linfonodo "attivato".

In alcuni casi, l'infiltrato linfomonocitario (disperso e/o organizzato in follicoli) è così ricco da non consentire di valutare se la espansione infiammatoria della lamina propria sostituisca (=perdita di ghiandole) o sia interposta (=dislocazione di ghiandole) alla normale popolazione delle



unità ghiandolari. Tale reperto può indurre il sospetto di atrofia mucosa (*i.e.* perdita di ghiandole appropriate).

I granulociti partecipano alla realizzazione del quadro morfologico della gastrite e, nella maggioranza dei casi, la loro presenza è ristretta agli strati più superficiali della mucosa. La presenza di granulociti neutrofili qualifica la gastrite come "attiva". I granulociti possono essere dispersi nella mucosa e/o infiltrare il lume ghiandolare e/o stratificarsi al di sopra dell'epitelio superficiale. Queste ultime localizzazioni caratterizzano i gradi più alti della "attività" di una lesione gastrica.

3. Fibrosi della lamina propria

Nella mucosa gastrica normale, lo spazio interghiandolare (lamina propria) è meno rappresentato nella mucosa di tipo ossintico rispetto a quella cardiaca o antrale. Fibrosi della lamina propria può conseguire a processi infiammatori o alla guarigione cicatriziale di lesioni ulcero-necrotiche. Con la eccezione di queste ultime forme di fibrosi focale (=localizzata), la fibrosi della lamina propria si associa a perdita di unità ghiandolari e pertanto realizza un quadro di atrofia mucosa.

4. Alterazioni iperplastiche/rigenerative degli epitelii ghiandolari

In condizioni normali, il *turnover* degli epitelii ghiandolari è assicurato dalla rigenerazione delle cellule del colletto ghiandolare (*i.e.* compartimento proliferativo). In tale area, la colorazione con ematossilina-eosina (E&E) evidenzia numerose mitosi; la vocazione rigenerativa di tale segmento è confermata da tecniche (istochimiche e/o immunoistochimiche) che consentono di identificare le cellule nelle fasi S+G2M del ciclo cellulare. La iperplasia delle ghiandole gastriche consiste nell'aumento della attività rigenerativa che non rimane confinata alla area del colletto, ma si estende verso l'alto e verso il basso interessando, nei casi estremi, tutta la struttura ghiandolare.

5. Iperplasia delle cellule endocrine

Le cellule endocrine sono interposte tra gli epitelii ghiandolari e, benché siano riconoscibili anche con E&E, sono meglio visibili con colorazioni immunoistochimiche che usino anticorpi contro i peptidi che esse producono (vedi mucosa normale). L'iperplasia delle cellule endocrine è eccezionalmente primitiva. Più frequentemente, essa è secondaria a deficit dei prodotti di secrezione che sono sotto il controllo endocrino. Ne costituisce esempio tipico la iperplasia delle cellule-G in situazione di ipocloridria. La iperplasia può assumere aspetto diffuso (*i.e.* iperplasia lineare) o focale (*i.e.* iperplasia micronodulare), sino a costituire noduli neoplastici di cellule endocrine dispersi nel contesto della tonaca propria (*i.e.* microcarcinoidi).

6. Atrofia ghiandolare

Nella mucosa gastrica la atrofia è definita "perdita di strutture ghiandolari appropriate" (19,21). La aggettivazione "appropriate" trova ragione:

- nella eterogeneità morfologica della mucosa gastrica (corpo vs. antro)
- nel fatto che non necessariamente il numero delle ghiandole per unità di area è diminuito.

In taluni casi, infatti, il numero delle unità ghiandolari è normale o paradossalmente aumentato, ma le ghiandole sono morfologicamente (e funzionalmente) diverse da quelle native della zona indagata (ghiandole metaplasiche). Quanto detto, propone una distinzione, non solo semantica, tra due principali tipi di atrofia della mucosa gastrica:

- atrofia con perdita di ghiandole sostituite da fibrosi
- atrofia con perdita di ghiandole native (*i.e.* originali; *i.e.* appropriate) sostituite da ghiandole metaplasiche (Tab. I e II).

Tabella I:
I fenotipi della atrofia della mucosa gastrica

ATROFIA						
Perdita di unità ghiandolari appropriate	Lesione chiave: Fibrosi della lamina propria					
	Topografia: <table border="1"> <tr> <td>Mucosa antrale</td> </tr> <tr> <td>Mucosa ossintica</td> </tr> </table>	Mucosa antrale	Mucosa ossintica			
Mucosa antrale						
Mucosa ossintica						
Sostituzione di unità ghiandolari appropriate	Lesione chiave: Metaplasia delle ghiandole					
	Topografia: <table border="1"> <tr> <td>Mucosa antrale:</td> </tr> <tr> <td>Metaplasia intestinale</td> </tr> <tr> <td>Mucosa ossintica:</td> </tr> <tr> <td>Metaplasia pseudopilorica</td> </tr> <tr> <td>Metaplasia intestinale</td> </tr> </table>	Mucosa antrale:	Metaplasia intestinale	Mucosa ossintica:	Metaplasia pseudopilorica	Metaplasia intestinale
	Mucosa antrale:					
	Metaplasia intestinale					
Mucosa ossintica:						
Metaplasia pseudopilorica						
Metaplasia intestinale						

Tabella II:
Classificazione e grading della atrofia della mucosa gastrica (19)

0. Atrofia assente
1. Atrofia indefinita
2. Atrofia presente
2.1 Senza metaplasia degli epitelii ghiandolari
2.1.1 Grado lieve (<i>i.e.</i> G1)
2.1.2 Grado moderato (<i>i.e.</i> G2)
2.1.3 Grado elevato (<i>i.e.</i> G3)
2.2 Con metaplasia degli epitelii ghiandolari (intestinale e/o pseudopilorica)
2.2.1 Grado lieve (<i>i.e.</i> G1)
2.2.2 Grado moderato (<i>i.e.</i> G2)
2.2.3 Grado elevato (<i>i.e.</i> G3)

La diminuzione del numero delle ghiandole appropriate sostituite da fibrosi della lamina propria si realizza in modo simile sia nel compartimento antrale, sia nel cor-



po/fondo. La atrofia-metaplasica può realizzarsi con fenotipi diversi nei due compartimenti gastrici:

- nell'antro, la intestinalizzazione mucosa coincide con lo *status* atrofico e, semplificando, non esiste metaplasia intestinale che non sia associata ad atrofia;
- nella mucosa ossintica, la perdita di ghiandole appropriate può realizzarsi con trasformazioni metaplasiche di tipo pseudo-pilorico e/o intestinale.

Il grado di atrofia mucosa (sia di tipo metaplasico che non-metaplasico) può essere graduato in livelli crescenti da lieve a severo. A tal fine, costituiscono utile riferimento analogico le rappresentazioni schematiche proposte dalla letteratura (16). La definizione di atrofia prescinde dallo spessore mucoso; è utile ricordare che, paradossalmente, lo spessore di una mucosa atrofica può apparire aumentato a causa di una sclerosi (*i.e.* fibrosi) associata e spesso conseguente alla infiammazione.

7. Metaplasia (intestinale e pseudopilorica)

Tra le lesioni metaplasiche delle ghiandole gastriche, la più frequente è la metaplasia intestinale (MI). La presenza di metaplasia intestinale corrisponde a perdita di ghiandole appropriate alla sede gastrica ed è pertanto sinonimo di atrofia. Sia le ghiandole mucosecarnenti della mucosa antrale, sia quelle ossintiche della mucosa specializzata del corpo possono assumere il fenotipo delle ghiandole intestinali. Nella area ossintica, la intestinalizzazione può essere associata/preceduta da metaplasia pseudo-pilorica (trasformazione delle ghiandole ossintiche in ghiandole mucosecarnenti di tipo antro-pilorico; *i.e.* metaplasia pseudo-pilorica). Anche la metaplasia pseudo-pilorica ha come effetto una perdita di ghiandole appropriate e pertanto (coerentemente con la definizione proposta) realizza uno stato di atrofia mucosa. Il fenotipo della MI varia a seconda delle attitudini mucosecarnenti delle ghiandole intestinalizzate (Tab. III). Il mucosecreto delle ghiandole intestinalizzate può essere costituito da mucine a basso (sialomucine; MI ma-

tura o tipo piccolo intestino) o ad alto grado di acidità (sulfomucine; MI immatura o tipo grosso intestino). La eterogeneità della MI è svelabile con reazioni istochimiche quali la High Iron Diamine (HID). La reazione-HID consente di categorizzare la MI in tre sottotipi (MI tipo I, MI tipo II, MI tipo III) caratterizzati da rischio crescente di degenerazione carcinomatosa (22). In generale, può essere affermato che più estesa è la intestinalizzazione gastrica più rappresentata è la MI tipo III, caratterizzata dal più elevato rischio di neoplasia.

8. Neoplasia non-invasiva

La neoplasia non-invasiva dello stomaco è la trasformazione fenotipica della mucosa gastrica a più alto rischio di adenocarcinoma. La aggettivazione "non-invasiva" è motivata dal fatto che la presenza di cellule atipiche è confinata all'interno della membrana basale nella quale le ghiandole sono accolte (23,24).

Le alterazioni elementari sopra descritte costituiscono lo spettro delle lesioni che possono (non necessariamente devono) concorrere a realizzare il quadro gastrico: il vario ricombinarsi di tali alterazioni realizza diversi fenotipi di gastrite.

I FENOTIPI DELLE GASTRITI

Gastrite non-atrofica autolimitata (*i.e.* acuta)

Agenti chimici endogeni (reflusso biliare duodeno-gastrico), esogeni (farmaci, alcol, acidi e basi forti), infettivi (agenti batterici o virali) o fisici (radiazioni) provocano modificazioni della mucosa gastrica che si realizzano con infiltrazione di cellule infiammatorie, edema della lamina propria e soluzioni di continuo complete (ulcere) o incomplete (erosioni) del rivestimento mucoso. L'infiltrato infiammatorio è prevalentemente costituito da granulociti e la eliminazione dell'agente patogeno comporta regressione delle lesioni morfologiche e *restituito ad integrum*. Il rapido regredire della sindrome dispeptica (se presente) e la presenza dominante dei gra-

Tabella III: I fenotipi della metaplasia intestinale nello stomaco

	ISTOLOGIA colorazione con Ematossilina-Eosina	ISTOCHEMICA reazioni PAS ed HID
Metaplasia intestinale tipo I (MI completa, MI matura, MI tipo piccolo intestino)	Cellule colonnari non-secarnenti, mature, assorbenti	Mucine neutre PAS-positive
	Cellule goblet	Sialomucine
Metaplasia intestinale tipo II (MI incompleta, MI immatura, MI tipo grosso intestino)	Cellule colonnari secarnenti, immature, non-assorbenti	Mucine neutre PAS-positive Sulfomucine
	Cellule goblet	Sialomucine + Sulfomucine
Metaplasia intestinale tipo III (MI incompleta, MI immatura, MI tipo grosso intestino)	Cellule colonnari secarnenti, immature, non-assorbenti	Sulfomucine
	Cellule goblet	Sialomucine + Sulfomucine



nulociti nella popolazione infiammatoria hanno giustificato per tali forme la definizione di gastriti acute. Va annotato, a tal proposito, che i granulociti costituiscono cellule spesso presenti, ed in gran numero, anche in gastriti a decorso protratto (non-autolimitate).

Gastriti non-atrofiche e atrofiche, non-autolimitate (i.e. croniche)

Le gastriti non-autolimitate si protraggono (sintomatiche o non-sintomatiche) per anni e, talvolta, per tutta la vita. La durata della infiammazione consente di definire “croniche” queste forme gastritiche che, in molti casi, hanno l’aspetto istologico di una infiammazione con ricca partecipazione di granulociti (cellule altrimenti tipiche delle infiammazioni a rapida risoluzione). Queste forme di gastrite comprendono malattie infiammatorie diverse per etiologia, aspetti istologici e storia naturale. Tutte hanno in comune la infiltrazione infiammatoria della mucosa gastrica. Nella maggioranza delle gastriti non-autolimitate, la infiammazione mucosa si realizza con la contemporanea presenza di linfociti, istiociti e plasmacellule. La presenza di granulociti è quantitativamente variabile e dipende dalla etiologia della infiammazione.

La classificazione in uso distingue due principali categorie di gastriti non-autolimitate (croniche):

1) Gastrite non-atrofica

(presenza di infiltrato infiammatorio, assenza di perdita di ghiandole gastriche appropriate)

2) Gastriti atrofiche

(presenza di infiltrato infiammatorio associato a perdita di ghiandole gastriche appropriate).

Le gastriti atrofiche si distinguono in due sottotipi (15,25):

- gastrite atrofica autoimmune (o ristretta alla mucosa ossintica)
- gastrite atrofica multifocale

Una categoria diagnostica aggiuntiva è stata recentemente introdotta e definita “gastrite indefinita per atrofia” (19). Essa consiste in una infiammazione della mucosa gastrica, caratterizzata da un infiltrato infiammatorio così ricco da non consentire di escludere con certezza che la infiammazione coesista con la perdita di strutture ghiandolari (appropriate). In tali casi, piuttosto che diagnosticare una lesione come atrofica (attribuendo al paziente il rischio neoplastico associato alla diagnosi di atrofia), può essere più prudente rimandare il giudizio diagnostico ad un successivo esame istologico che, dopo opportuna terapia, possa stimare con maggiore accuratezza lo stato della mucosa.

Gastrite non-atrofica

La gastrite non-atrofica è una infiammazione mucosa non associata a modificazioni quantitative (numero di ghiandole) o qualitative (metaplasia degli epitelii ghiandolari) delle ghiandole gastrite originarie (15). L’infiltrato flogistico localizzato nella lamina propria è polimorfo ed è costituito sia dalle cellule infiammatorie tipiche della flogosi cronica (linfociti, istiociti, plasmacellule, follicoli linfatici neoformati), sia da quelle associate alla infiammazione acuta (polimorfonucleati, prevalentemente neutrofili). La maggior parte delle gastriti non-atrofiche è secondaria ad infezione di *Helicobacter pylori*. La gastrite non-atrofica associata ad *Helicobacter pylori* ha elettiva localizzazione nello stomaco distale e può associarsi a ulcera duodenale. In tale regione, l’infiltrato di mononucleati e di granulociti (i.e. attività) è più rappresentato. La prevalente regionalizzazione della flogosi alla mucosa gastrica distale giustifica la dizione di “gastrite non-atrofica antro-predominante”. Il batterio è istologicamente rilevabile (colorazioni: Genta, Giemsa modificato, Warthin-Starry) (26) sia nella mucosa antrale che in quella ossintica, ma l’antro costituisce:

a) il microambiente più favorevole alla localizzazione batterica;

b) la sede ove la popolazione batterica è maggiore;

c) la sede elettiva delle alterazioni infiammatorie.

In presenza di *Helicobacter pylori*, il quadro morfologico è sempre caratterizzato da granulociti localizzati nella lamina propria e nel lume ghiandolare.

Gastrite atrofica

Gastrite atrofica multifocale (15,25)

La gastrite atrofica multifocale è caratterizzata da:

- perdita di unità ghiandolari appropriate (sostituite da sclerosi della lamina propria e/o da ghiandole metaplasiche)
- infiammazione (quantitativamente variabile) della lamina propria.

Le lesioni atrofico-metaplasiche hanno la loro sede iniziale nella mucosa dell’*angulus* gastrico (i.e. incisura angularis) (15,27,28). Foci di atrofia sono localizzati alla mucosa antrale e a quella ossintica. Con il tempo, i focolai di atrofia tendono a confluire in aree sempre più vaste. La estensione topografica della gastrite atrofica è tempo-dipendente ed è eziologicamente riconducibile alla persistenza del/degli agenti eziologici della malattia. La gastrite atrofica multifocale è più frequente nel sesso maschile e nei soggetti in età adulto-anziana. La sua etiologia è legata a fattori ambientali e alla infezione da *Helicobacter pylori* in particolare. Tanto più è estesa la intestinalizzazione della mucosa tanto più è elevato il rischio di carcinoma gastrico (di tipo intestinale) (29-31).

Gastrite atrofica autoimmune (15,25)

La gastrite atrofica autoimmune è causata da una reazione immunologica contro antigeni espressi dalle cellule parietali del corpo-fondo. La localizzazione della atrofia è, pertanto, la mucosa ossintica. Le ghiandole ossintiche



mostrano modificazioni metaplasiche. Inizialmente, le ghiandole ossintiche assumono un fenotipo simile a quello delle ghiandole antro/piloriche (metaplasia pseudo-pilorica). In una fase più avanzata, la mucosa ossintica è progressivamente sostituita da ghiandole fenotipicamente simili a quelle intestinali (metaplasia intestinale). Mentre la atrofia-metaplasica della gastrite atrofica multifocale si diffonde progredendo dall'area antro-piloro a quella ossintica, la atrofia associata a patogenesi autoimmune resta localizzata alla mucosa dello stomaco prossimale. La estesa intestinalizzazione della mucosa si associa ad incrementato rischio di carcinoma gastrico (di tipo intestinale) (29-31).

LA DIAGNOSI ISTOLOGICA DI GASTRITE: IL CAMPIONAMENTO BIOPTICO

L'endoscopia gastrica è un esame invasivo e per tale motivo va eseguita secondo indicazioni cliniche precise. Non esiste indicazione clinica alla indagine endoscopica che non sia anche indicazione all'esame istologico (20). Se si escludono i casi di lesione focale, la maggioranza delle lesioni istologiche della mucosa gastrica non ha corrispettivo macroscopico univocamente riconosciuto ed il consenso inter-*observer* nella categorizzazione delle lesioni endoscopiche è ancor più basso di quello dei patologi. Ricorre spesso l'affermazione che il campionamento biptico è trascurato "per non appesantire il carico diagnostico dei dipartimenti di Anatomia Patologica". Piuttosto che eseguire una procedura diagnosticamente incompleta, suggeriamo:

- di limitare le endoscopie ai casi in cui esista la indicazione clinica;
- di concertare con il patologo il panorama organizzativo delle competenze diagnostiche endoscopiche ed istologiche.

Il campionamento biptico richiesto per la diagnosi di gastrite prevede la acquisizione di campioni di mucosa antrale e del corpo. La elevata sensibilità dei campioni di mucosa angolare nella identificazione della atrofia gastrica costituisce il motivo per il quale i patologi ritengono indispensabile una biopsia dell'*angulus* gastrico. Cinque campioni biptici (due della mucosa ossintica, due della mucosa antrale ed uno della mucosa angolare) sono quelli richiesti per considerare clinicamente utile/attendibile il messaggio diagnostico derivabile da un test endoscopico-biptico (15,28,32). In contesti selezionati (patologia preneoplastica), le attese diagnostiche sono diverse e diverse sono le strategie di campionamento (33,34). Senza entrare nel merito di ciascuna di esse, si può affermare che la focalità delle lesioni ricercate (neoplasia non-invasiva, MALT-linfoma, etc.) costituisce indicazione ad un numero di campioni biptici che cresce parallelamente all'obiettivo di *mapping* della mucosa.

Corrispondenza:

Robert M. Genta,
Division de Pathologie Clinique,
Hôpitaux Universitaires de Genève,
rue Micheli-du-Crest 24 - 1211 Genève - CH

BIBLIOGRAFIA

1. FENWICK S. On atrophy of the stomach. *Lancet* 1870;2:78-80.
2. WOOD IJ, DOIG RK, MOTTERAM R, HUGHES A. Gastric biopsy: report on fifty-five biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. *Lancet* 1949;1:18-22.
3. SHINDLER R. *Gastritis*. London: Heinemann 1947.
4. PALMER ED. Clinical benefits of routine combined esophagogastroscopy with the help of the two transesophagogoscopic gastroscopes. *Bull Am gastrosc Soc* 1956;4:7-11.
5. CHELI R, DODERO M. Sulle alterazioni ghiandolari fundiche nelle gastriti croniche. Ricerche bioetiche e correlazioni anatomo-secretorie. *Minerva Gastroenterolo* 1956;4:1-6.
6. CHELI R, DODERO M. Etude biopsique et sécrétoire de la muqueuse gastrique au corse de l'urémie chronique. *Acta gastroenterol Belg* 1958;21:193-9.
7. WOOD IJ, TAFT LI. Diffuse lesions of the stomach. London: Arnold 1958.
8. STRICKLAND RG, MACKAY IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973;18:426-40.
9. SIURALA M, VARIS K, KEKKI M, ISOKOSKI M. Epidemiology of gastritis. In: Gregor O, Reiedel O (eds). *Modern gastroenterology. Proceedings VIII International Congress of Gastroenterology Prague*. Stuttgart: Schattauer 1968.
10. WHITEHEAD R, TRUELOVE SC, GEAR MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopy specimens. *J Clin Pathol* 1972;25:1-11.
11. MARSHALL BJ, WARREN JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;16:1311-5.
12. PRICE AB, MISIEWICZ JJ. Sydney classification for gastritis. *Lancet* 1991;337:174.
13. PRICE AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:609-22.
14. CORREA P, YARDLEY JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992;102:355-9.
15. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, CORREA P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
16. GENTA RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20(suppl1):S23-30.
17. GENTA RM, DIXON MF. The Sydney System revisited: the Houston International Gastritis Workshop. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1039-41.
18. OFFERHAUS GJ, PRICE AB, HAOT J, KATE FJ, SIPPONEN P, FIOCCA R, STOLTE M, DIXON MF. Observer agreement on the



- grading of gastric atrophy. *Histopathology* 1999;34:320-5.
19. RUGGE M, CORREA P, DIXON MF, FIOCCA R, HATTORI T, LECHAGO J, LEANDRO G, PRICE AB, SIPPONEN P, SOLCIA E, WATANABE H, GENTA RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249-59.
 20. CARPENTER HA, TALLEY NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995;109(2):664-5.
 21. RUIZ B, GARAY J, JOHNSON W, LI D, RUGGE M, DIXON MF, FIOCCA R, GENTA RM, HATTORI T, LECHAGO J, PRICE AB, SIPPONEN P, SOLCIA E, WATANABE H, CORREA P. Morphometric assessment of gastric antral atrophy: comparison with visual evaluation. *Histopathology* 2001;39:235-42.
 22. JASS JR, FILIPE MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981;13:931-939.
 23. RUGGE M, CORREA P, DIXON MF, HATTORI T, LEANDRO G, LEWIN K, RIDDELL RH, SIPPONEN P, WATANABE H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-76.
 24. FENOGLIO-PREISER C, CARNEIRO F, CORREA P, GUILFORD P, LAMBERT R, MEGRAUD F, MUNOZ N, POWELL SM, RUGGE M, SASAKO M, STOLTE M, WATANABE H. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *WHO Classification of Tumors Pathology & Genetics-Tumors of the Digestive System*. Lyon 2000.
 25. CORREA P. Chronic Gastritis: a clinico pathologic classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504-509.
 26. GENTA RM, ROBASON GO, GRAHAM DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum Pathol* 1994;25(3):221-6.
 27. KIMURA K, SATOH K, IDO K, TANIGUCHI Y, TAKIMOTO T, TAKEMOTO T. Gastritis in the Japanese stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;214:17-20.
 28. RUGGE M, CASSARO M, LEANDRO G, PENNELLI G, DI MARIO F, FARINATI F. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut* 2003;52:1387-8.
 29. FILIPE MI, MUNOZ N, MATKO I, KATO I, POMPE-KIRN V, JUTERSEK A, TEUCHMANN S, BENZ M, PRIJON T. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-9.
 30. SIPPONEN P, STOLTE M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy* 1997;29:671-8.
 31. CASSARO M, RUGGE M, GUTIERREZ O, LEANDRO G, GRAHAM DY, GENTA RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-8.
 32. CARUSO ML, FIOCCA R. Chronic gastritis. Guidelines and minimum diagnostic criteria. Italian Digestive System Pathologists Group. *Pathologica* 1997;89(6):592-7.
 33. RUGGE M, FARINATI F, BAFFA R, SONEGO F, DI MARIO F, LEANDRO G, VALIANTE F. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994;107:1288-96.
 34. RUGGE M, CASSARO M, DI MARIO F, LEO G, LEANDRO G, RUSSO VM, PENNELLI G, FARINATI F. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52(8):1111-1116.