



## Tipizzazione dell'HLA in pazienti con gastrite atrofica autoimmune e *Helicobacter pylori*-relata

Marco Vincenzo Lenti<sup>1</sup>, Donatella Padula<sup>1</sup>, Emanuela Miceli<sup>1</sup>, Carla Badulli<sup>2</sup>,  
Miryam Martinetti<sup>2</sup>, Gino Roberto Corazza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica I e <sup>2</sup>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

---

### *Tipizzazione dell'HLA in pazienti con gastrite atrofica autoimmune e Helicobacter pylori-relata*

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è una patologia caratterizzata dall'aggressione autoimmune delle cellule parietali gastriche. La gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata invece è il risultato di una patologia infettiva. Alcuni studiosi sostengono che i geni HLA possano avere un ruolo nello scatenare l'aggressione autoimmune nella GAA. Scopo dello studio è stato quello di valutare gli HLA in pazienti con GAA, gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata e in donatori di sangue sani. Otto alleli HLA (B\*38, Cw\*12, Cw\*14, Cw\*16, Cw\*17, DRB1\*04, DQA1\*0301, DQB1\*0302) sono risultati statisticamente associati alla GAA rispetto ai donatori di sangue, mentre nessuna significatività è stata riscontrata tra i pazienti con GAA e i pazienti con gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata.

### *HLA typing in patients with autoimmune atrophic gastritis and Helicobacter pylori-related atrophic gastritis*

Autoimmune atrophic gastritis (AAG) is an autoimmune disease characterized by the aggression of the gastric parietal cells. *Helicobacter pylori*-related atrophic gastritis instead is the result of an infectious disease. Some scholars argue that HLA genes may play a role in triggering autoimmune aggression in AAG. The purpose of this study was to evaluate the HLA genes in patients with AAG, *Helicobacter pylori*-related atrophic gastritis and in healthy blood donors. Eight HLA alleles (B\*38, Cw\*12, Cw\*14, Cw\*16, Cw\*17, DRB1\*04, DQA1\*0301, DQB1\*0302) were statistically associated with AAG compared to blood donors, whereas no significant difference was found between patients with AAG and patients with *Helicobacter pylori*-related atrophic gastritis.

---

## Introduzione

La gastrite atrofica autoimmune (GAA) è il risultato di una distruzione immunomediata delle ghiandole ossintiche del corpo e del fondo gastrico e si associa ad una caratteristica iperplasia delle cellule neuroendocrine [1]. Inoltre è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-cellule parietali gastriche circolanti ed è più frequente in pazienti già affetti da altre patologie autoimmuni (tiroidite di Hashimo-

to [2,3], diabete mellito di tipo I [4], morbo di Graves [1], morbo di Addison [5], vitiligine [6], ipoparatiroidismo [1]). Al contrario, la gastrite atrofica associata all'infezione persistente dell'*Helicobacter pylori* coinvolge prevalentemente l'antro e la mucosa della zona di transizione [7].

È noto come determinati alplotipi di HLA predispongano ad alcune malattie autoimmuni. Sono disponibili pochi studi relativi all'associazione tra GAA e HLA. Lo studio italiano condotto da Lahner [8] ha dimostrato che, rispetto al gruppo di controllo, la prevalenza di HLA-DRB1\*03 e di HLA-DRB1\*04 è maggiore ( $p<0.01$ ) nei soggetti con atrofia gastrica, conferendo un *Odds Ratio* di 2.05 e 2.07, rispettivamente. Al contrario, l'HLA-DRB1\*01 è più comune nei soggetti sani ( $p<0.01$ ) conferendo un *Odds Ratio* di 0.27. Infine, gli HLA-DRB1\*03 e HLA-DRB1\*04 si associano maggiormente alle tireopatie autoimmuni ( $p<0.01$ ) e alla presenza di metaplasia intestinale ( $p<0.01$ ). Un altro importante studio è quello di Oksanen [9] che ha dimostrato un'associazione tra GAA e HLA-DRB1\*04 e HLA-DQB1\*03, ma non con HLA-DRB1\*03. Entrambi gli studi risentono però della ristrettezza del campione (89 pazienti nel primo e 12 nel secondo) e della mancanza di dati prospettici.

## Scopo del lavoro

Lo scopo del lavoro è stato quello di tipizzare i polimorfismi dei geni HLA nei pazienti affetti da GAA e nei pazienti affetti da gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati 28 pazienti affetti da GAA, APCA positivi e *Helicobacter pylori* negativi (23 donne, età media  $65\pm 10$ ) e 23 pazienti affetti da gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata, APCA negativi e non affetti da patologie autoimmuni note (11 donne, età media  $57\pm 12$ ). 119 donatori di sangue (54 donne, età media  $46\pm 8$ ) comparabili col gruppo dei casi sono stati arruolati come gruppo di controllo. Ogni paziente è stato sottoposto a esofagogastroduodenoscopia con biopsie gastriche secondo i criteri di Sydney-Houston. Per ogni paziente sono stati identificati gli alleli degli HLA di classe I e classe II a bassa risoluzione, mentre DQA1 e DQB1 sono stati valutati ad alta risoluzione con *primers* sequenza-specifici e PCR utilizzando dei kit commerciali (Olerup SSP AB, Sweden). Le frequenze geniche ottenute dai tre gruppi di soggetti sono state comparate utilizzando un test t di Fisher.

## Risultati

Otto alleli HLA si sono dimostrati significativamente più frequenti nei pazienti con GAA rispetto ai volontari sani. La tabella 1 mostra i risultati ottenuti dall'analisi.

## Discussione

I risultati ottenuti mostrano una significatività per gli otto alleli esposti nella tabella 1 tra i pazienti affetti da GAA e i volontari sani. Purtroppo, a causa della ristrettezza del campione, non è stato possibile verificare delle differenze significative tra i pazienti con gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata e i pazienti con GAA. Gli alleli che attribuiscono il maggior OR sono quelli di classe prima e in

particolare il Cw\*14, Cw\*16 e Cw\*17. Il Cw\*14 e il Cw\*16 sono stati associati alla malattia di Behçet in due piccoli studi [10-11], mentre il Cw\*17 apparentemente non si associa ad alcuna predisposizione. L'allele DRB1\*04 è un allele ben noto [12-13] per essere associato a numerose malattie autoimmuni, soprattutto al diabete mellito di tipo I e all'artrite reumatoide. Inoltre, questo allele attualmente sembra quello più correlato alla GAA dal momento che gli altri due studi [8-9] pubblicati sull'HLA e la GAA danno lo stesso risultato in popolazioni diverse. Infine, da notare che gli alleli DQA1\*0301 e DQB1\*0302 sono gli alleli codificanti per il DQ8, noto HLA predisponente allo sviluppo della malattia celiaca [14]. Ulteriori studi sono necessari per chiarire meglio il significato di questi riscontri, per comprendere meglio le possibili altre associazioni tra GAA e malattie autoimmuni e per dimostrare la differente eziologia tra la GAA e la gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Alleli HLA riscontrati nella casistica oggetto di studio. Hp, pazienti affetti da gastrite atrofica *Helicobacter pylori*-relata (Abbreviazioni: HV=*healthy volunteers* (volontari sani, donatori di sangue); OR=*Odds Ratio*; Hp=*Helicobacter pylori*; \*=confronto tra GAA e HV).**

Alleli	GAA (%)	Hp (%)	HV (%)	p*	OR*
B*38	5 (6.8)	0 (0)	3 (1.3)	0.0204	5.676
Cw*12	7 (9.5)	4 (8.7)	6 (2.5)	0.0161	4.040
Cw*14	3 (4.1)	1 (2.2)	1 (0.4)	0.0428	10.014
Cw*16	3 (4.1)	0 (0)	1 (0.4)	0.0428	10.014
Cw*17	3 (4.1)	0 (0)	1 (0.4)	0.0428	10.014
DRB1*04	8 (10.8)	2 (4.3)	8 (3.4)	0.0288	3.485
DQA1*0301	7 (9.5)	2 (4.3)	7 (2.9)	0.0261	3.448
DQB1*0302	8 (10.8)	2 (4.3)	8 (3.4)	0.0288	3.485

## Bibliografia

- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
- Centanni M, Marignani M, Gargano L et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999;159:1726-1730.
- Lahner E, Centanni M, Agnello G et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* 2008;121:136-141.
- De Block C, De Leeuw I, Van Gaal L. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocr Metab* 1999;84:4062-4067.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-364.
- Zauli D, Tosti A, Biasco G et al. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. *Digestion* 1986;34:169-172.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
- Lahner E, Spoletini M, Buzzetti R et al. HLA-DRB1\*03 and DRB1\*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population. *Dig Liver Dis* 2010;42:854-859.
- Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HI et al. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. *World J Gastroenterol* 2010;16:354-358.
- Mizuki N, Ohno S, Ando H et al. HLA-C genotyping of patient with Behçet's disease in the Japanese population. *Hum Immunol* 1996;15:50:47-53.
- Bettencourt A, Pereira C, Carvalho L et al. New insights of HLA class I association to Behçet's disease in Portuguese patients. *Tissue Antigens* 2008;72:379-382.

12. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2011;11:533-542.
13. Azzouz DF, Rak JM, Balandraud N et al. How microchimerism can impart HLA susceptibility to rheumatoid arthritis. *Chimerism* 2010;1:23-25.
14. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in celiac disease. *Clin Exp Immunol* 2005;140:408-416.