

Ιστολογικά χαρακτηριστικά των λοιπών γαστριτίδων και γαστροπαθειών

Περικλής Φούκας

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η αυτοάνοση (τύπου Α) γαστριτίδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του βλεννογόνου του σώματος, με παρουσία στον ορό των ασθενών αντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων και του ενδογενούς παράγοντα. Η καταστροφή των εξειδικευμένων αδενίων του σώματος οδηγεί σε κακοήγη αναιμία, σε υποχλωρυδρία – ακλωρυδρία, σε ελάττωση της συγκέντρωσης του πεπτινογόνου Ι και σε αύξηση της συγκέντρωσης της γαστρίνης, στοιχείο το οποίο είναι αποτέλεσμα της αντιδραστικής υπερπλασίας των G κυττάρων του άντρου που παράγουν γαστρίνη.

Ιστοπαθολογία

Στις πρώιμες φάσεις, η αυτοάνοση γαστριτίδα χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονώδη διήθηση του βλεννογόνου του σώματος, η οποία παρουσιάζει την τάση να είναι εντονότερη στις εν τω βάθει μοίρες του βλεννογόνου,

με συχνή λεμφοκυτταρική διήθηση του επιθηλίου των εξειδικευμένων αδενίων. Ενεργός φλεγμονή (πολυμορφοπυρηνική διήθηση) μπορεί να παρατηρηθεί σε λίγες περιπτώσεις ενώ όλες σχεδόν οι περιπτώσεις παρουσιάζουν υπερπλασία [απλή, γραμμοειδή (linear) ή οζώδη] των ECL (Enterochromaffin cell-like) κυττάρων του σώματος, η οποία αναγνωρίζεται στη χρώση H&E, αλλά μπορεί σαφέστερα να αναδειχθεί με ανοσοϊστοχημική χρώση για την χρωμογρανίνη Α. Η υπερπλασία των ECL κυττάρων είναι αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων γαστρίνης, η οποία εκκρίνεται από τα G κύτταρα του άντρου λόγω της υποκλωρυδρίας. Η υπερπλασία των ECL κυττάρων σε συνδυασμό με ψευδοϋπερτροφία (η οποία μπορεί να παρατηρηθεί και σε λήψη PPI) των τοιχωματικών κυττάρων, αποτελούν ιστολογικούς δείκτες αυξημένων επιπέδων γαστρίνης στον ορό.

Η χρονιότης της φλεγμονής οδηγεί σε εντερικού ή πυλωρικού τύπου επιθηλιακή μεταπλασία των εξειδικευμένων αδενίων, η οποία βέβαια περιορίζεται στο βλεννογόνο του σώματος.

Ανοσοπαθολογία

Στους περισσότερους ασθενείς με αυτοάνοση γαστρίτιδα ανιχνεύονται στον ορό αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων. Το αυτοαντιγόνο είναι η αντλία πρωτονίων H^+ , K^+ -ATPase, η οποία εντοπίζεται στα canaliculi των τοιχωματικών κυττάρων.^{1,2} Η H^+ - K^+ -ATPase αποτελεί επίσης στόχο των αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων τα οποία διηθούν το γαστρικό βλεννογόνο των ασθενών.³

Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι και η λοίμωξη από *H. pylori* είναι δυνατόν να πυροδοτήσει αυτοάνοση αντίδραση στο γαστρικό βλεννογόνο. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι ένα ποσοστό ασθενών με *H. pylori* γαστρίτιδα και ατροφία του βλεννογόνου του σώματος, έχει αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων, ο τίτλος των οποίων μειώνεται μετά την εκρίζωση του μικροοργανισμού.^{4,5}

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς παθογόνοι μικροοργανισμοί ενεργοποιούν αυτοδραστικά Β και Τ λεμφοκύτταρα:⁶ α) Η παρουσία ιικών ή βακτηριακών υπεραντιγόνων (superantigens), τα οποία δεσμεύουν κάποια από τα HLA τάξης II μόρια, είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν μεγάλο αριθμό Τ λεμφοκυττάρων, ανεξάρτητα της ειδικότητάς τους,⁷ β) η φλεγμονώδης αντίδραση που επάγει η παρουσία κάποιου παθογόνου παράγοντα, μπορεί να ενεργοποιήσει αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα τα οποία παρουσιάζουν ίδια (self) αντιγόνα και προκαλούν ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων (epitope spreading),⁸ γ) σε έδαφος φλεγμονώδους αντίδρασης, η έκκριση και η παρακρινής δράση παραγόντων ανάπτυξης των Τ λεμφοκυττάρων μπορεί να

οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων των οποίων ο μικρός αρχικός αριθμός και η κατάσταση ηρεμίας δεν επαρκούσαν για την ανάπτυξη αυτοάνοσου αντίδρασης (bystander activation).⁹ Τέλος, δ) ένα μικροβιακό αντιγόνο είναι δυνατόν να εμπεριέχει κάποιον επίτοπο ο οποίος δομικά να είναι όμοιος με έναν επίτοπο κάποιου αυτοαντιγόνου. Η ομοιότης αυτή καλείται μοριακή μίμηση (molecular mimicry)¹⁰ και πρόσφατα δημοσιεύτηκε η παρουσία σε εννέα πρωτεΐνες του *H. pylori* αντιγονικών επιτόπων, οι οποίοι παρουσιάζουν κοινά αμινοξέα με πεπτιδικά τμήματα της H⁺-K⁺-ATPase. Τα τελευταία δεδομένα υποδεικνύουν το μηχανισμό της μοριακής μίμησης ως πιθανό μηχανισμό ενεργοποίησης αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με αυτοάνοση γαστρίτιδα οι οποίοι παρουσίασαν ή παρουσιάζουν και *H. pylori* λοίμωξη.

Αυτοάνοση γαστρίτιδα και νεοπλασία

Περίπου 40 χρόνια πριν δημοσιεύτηκε η πιθανή σχέση της κακοήθους αναιμίας με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου.^{11,12} Οι περισσότερες¹³⁻¹⁷ αλλά όχι όλες οι επόμενες μελέτες^{18,19} έχουν αναδείξει τρεις έως πέντε φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος στους ασθενείς με αυτοάνοση γαστρίτιδα και μάλιστα σε πολλές περιπτώσεις το νεόπλασμα αποκαλύφθηκε μέσα σε λίγα χρόνια από τη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος σε έδαφος αυτοάνοσης γαστρίτιδας – κακοήθους αναιμίας δεν είναι γνωστοί. Πιθανό ρόλο φαίνεται να παίζει η κατά πενήντα φορές αύξηση της συγκέντρωσης των νιτρικών στο γαστρικό περιεχόμενο, η οποία σχετίζεται με την ανάπτυξη βακτηρίων λόγω αύξησης του pH.²⁰ Επίσης, η εντερική μεταπλασία και ατροφία η οποία τελικά παρατηρείται στο βλεννογόνο του σώματος, θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση στην εξέλιξη της γαστρικής καρκινογένεσης σύμφωνα με το μοντέλο Correa, όπως αυτό αναπτύσσεται πληρέστερα στην *H. pylori* γαστρική λοίμωξη.²¹

Πιο πρόσφατα απεδείχθη η σχέση ανάμεσα στην κακοήθη αναιμία και την ανάπτυξη καρκινοειδών στο στομάχο.¹⁴ Μηχανιστικά η ανάπτυξη καρκινοειδών σχετίζεται με υπερπλασία των ECL κυττάρων του σώματος λόγω υπεργαστραιμίας. Τα μοριακά γεγονότα μετάπτωσης από την υπερπλασία στη νεοπλασία δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΗ Ή ΧΗΜΙΚΗ (ΤΥΠΟΥ C) ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Μετά τη γαστρίτιδα λόγω λοίμωξης από *H. pylori*, η αντιδραστική γαστρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή διάγνωση σε γαστρικές βιοψίες. Σαν οντότητα

αναγνωρίστηκε στο βλεννογόνο χειρουργημένων στομάχων και συνδυάστηκε με την παρουσία χολής στο γαστρικό περιεχόμενο.²² Πιο συχνά αναπτύσσεται σε ασθενείς με βαγοτομή και γαστροεντεροαναστόμωση παρά σε ασθενείς με βαγοτομή και πυλωροπλαστική.²³ Στη συνέχεια προστέθηκαν και άλλες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με ανάπτυξη χημικής ή αντιδραστικής γαστρίτιδας και σε όλες παρατηρείται παρουσία ερεθιστικών ουσιών στο γαστρικό περιεχόμενο, όπως η λήψη ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, η ουραιμία, και η λήψη αλκοόλ.

Ενδοσκοπικά συνήθως παρατηρείται ερυθρότητα του βλεννογόνου, ενώ ιστολογικά η φλεγμονή είναι ήπια και ο βλεννογόνος χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων με οίδημα του χορίου, διάταση και συμφορήση των τριχοειδών και υπερπλασία λείων μυϊκών ινών. Εκτός από τις περιπτώσεις βλεννογονικών διαβρώσεων, δεν αναγνωρίζονται ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα.

Παλινδρόμηση χολής και εντερική μεταπλασία

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει σχέση μεταξύ της παρουσίας χολής στο γαστρικό περιεχόμενο και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού επιθηλίου, η οποία μάλιστα είναι ατελής (τύπου III).²⁴ Επίσης έχει δειχθεί ότι αντιδραστική γαστρίτιδα στο άντρο λόγω παλινδρόμησης χολής σχετίζεται με εντερικού τύπου μεταπλασία στην καρδιά αλλά και με οισοφάγο Barrett, στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν πιθανή συμμετοχή της παρουσίας χολής στα αρχικά στάδια καρκινογένεσης στον κατώτερο στόμαχο και την καρδιά.^{25,26}

Παθοφυσιολογία

Στις περιπτώσεις *παλινδρόμησης χολής*, τόσο το σχετικά αλκαλικό δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο, όσο και η ίδια η χολή προκαλούν βλάβες στο γαστρικό βλεννογόνο. Τα χολικά άλατα αυξάνουν τη διαπερατότητα του βλεννογόνου στα ιόντα υδρογόνου^{27,28} με αποτέλεσμα τη διάχυση ιόντων ενδοβλεννογονικά.

Στους ασθενείς με *χρόνια νεφρική ανεπάρκεια*, οι βλεννογονικές αλλοιώσεις προκύπτουν από την άμεση επίδραση της ουρίας αλλά και άλλων τοξινών.

Η *λήψη ασπιρίνης ή/και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ)* προκαλεί σοβαρές βλεννογονικές αλλοιώσεις. Η λήψη μιας και μόνο ασπιρίνης προκαλεί εντός μιας ώρας υποεπιθηλιακές μικροαιμορραγίες στο γαστρικό βλεννογόνο, ενώ η θεραπευτική χορήγησή της για ένα εικοσιτετράωρο οδηγεί στην ανάπτυξη διαβρώσεων στους περισσότερους ασθενείς.

Έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών αλλοιώσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνιας ΜΣΑΦ κυμαίνεται από 31-68%.²⁹

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στο γαστρικό βλεννογόνο είναι πολλές, μεταξύ των οποίων: διαταραχή στον βλεννογονικό φραγμό και αυξημένη διαπερατότητα της επιθηλιακής κυτταρικής μεμβράνης στα ιόντα υδρογόνου, καταστροφή επιθηλιακών κυττάρων (απόπτωση), αναστολή της έκκρισης βλεννών καθώς και αναστολή σύνθεσης προσταγλανδινών λόγω αναστολής της κυκλοοξυγενάσης.³⁰

Ιστολογικά ο βλεννογόνος παρουσιάζει διαβρώσεις ή έλκη όπως αυτά που παρατηρούνται σε καταστάσεις stress ή μορφολογικούς χαρακτήρες χημικής, αντιδραστικής γαστρίτιδος. Σε σχέση με τις υπόλοιπες αιτίες, συνήθως παρατηρείται σχετικά εντονότερη φλεγμονώδης διήθηση στις εν τω βάθει μοίρες του βλεννογόνου καθώς και ηωσινοφιλία.

ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένου αριθμού ώριμων λεμφοκυττάρων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του επιφανειακού επιθηλίου και του επιθηλίου των βοθρίων. Πρωτοπεριγράφηκε το 1988³¹ και για τη διάγνωση απαιτούνται > από 25 ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα/100 επιθηλιακά κύτταρα. Αναγνωρίζεται στο 1% περίπου των βιοψιών από ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία δυσπεψίας³² και στο 4,5% αυτών με χρόνια γαστρίτιδα.³³

Ενδοσκοπικά ο βλεννογόνος είτε είναι φυσιολογικός ή χαρακτηρίζεται από ερύθημα και διαβρώσεις ή από παρουσία υπερτροφικών πτυχών (varioliform gastritis).

Ιστολογικά, η ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση συνοδεύεται από ποικίλου βαθμού χρόνια φλεγμονή του χορίου. Ανοσοφαινοτυπικά, τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα είναι σχεδόν αποκλειστικά CD3⁺ T λεμφοκύτταρα και περίπου 80-90% αυτών είναι CD8⁺TIA-1⁺ κυτταροτοξικά κύτταρα.³⁴ Επίσης η παρουσία Granzyme B στο κυτταρόπλασμα των ενδοεπιθηλιακών T λεμφοκυττάρων είναι δείκτης ενεργοποίησης των κυττάρων αυτών.³⁵ Περίπου το 15% των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων φέρουν τον γδ T-κυτταρικό υποδοχέα, ο οποίος ανευρίσκεται σε πολύ μικρότερο ποσοστό (περίπου 3%) επί του συνόλου των T λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος.

Το παθογενετικό ερέθισμα που επάγει τον τροπισμό και την ενεργοποίηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων δεν είναι γνωστό, αιτιολογικά όμως μορφολογικές αλλοιώσεις λεμφοκυτταρικής γαστρίτιδας απαντώνται σε περιπτώσεις λοίμωξης από *H. pylori*, αλλά και σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (περίπου

το 50% των περιπτώσεων κοιλιοκάκης παρουσιάζει λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα).³⁶ Άλλες αιτίες αποτελούν η λεμφοκυτταρική γαστροεντεροκολίτιδα, η νόσος Crohn, η λοίμωξη με HIV, το λέμφωμα στομάχου, το καρκίνωμα του οισοφάγου, ενώ περίπου στο 20% των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθής.³⁷

Με βάση την ποικίλη αιτιολογία η πλήρης κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς με λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα είναι επιβεβλημένη. Σίγουρα είναι απαραίτητος ο έλεγχος του δωδεκαδακτύλου ακόμη και σε *Hp+* γαστρίτιδα, δεδομένου ότι έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις λεμφοκυτταρικής γαστρίτιδος σε έδαφος κοιλιοκάκη με συνύπαρξη μικροοργανισμών *H. pylori*.

ΚΟΛΛΑΓΟΝΩΔΗΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η κολλαγονώδης γαστρίτιδα είναι σπάνια οντότητα αγνώστου αιτιολογίας και παθογένειας, η οποία χαρακτηρίζεται όπως η κολλαγονώδης κολίτιδα από υποεπιθηλιακή παρουσία ζώνης κολλαγόνου πάχους >10μm. Μπορεί να συνυπάρχει με κολλαγονώδη κολίτιδα, κολλαγονώδη δωδεκαδακτυλίτιδα, λεμφοκυτταρική κολίτιδα και κοιλιοκάκη.³⁸⁻⁴⁰

Η κολλαγονώδης γαστρίτιδα σε έδαφος κολλαγονώδους κολίτιδος είναι εξαιρετικά σπάνια. Από 924 ασθενείς με κολλαγονώδη κολίτιδα, εκτιμήθηκε ιστολογικά ο γαστρικός βλεννογόνος στους 340 και η διάγνωση κολλαγονώδους γαστρίτιδος ετέθη σε 18 από αυτούς (1,9%).⁴¹

Παθογενετικά έχουν διατυπωθεί ορισμένες θεωρίες για τους μηχανισμούς που πιθανά εμπλέκονται στην υποεπιθηλιακή εναπόθεση κολλαγόνου: α) χρόνια φλεγμονή και αυτοανοσία, με επακόλουθο την απελευθέρωση κυτταροκινών οι οποίες ενεργοποιούν μυοϊνοβλάστες, β) διαταραχές στο περικρυπτικό μυοϊνοβλαστικό επένδυμα και γ) απελευθέρωση πρωτεϊνών του πλάσματος και ινωδογόνου και επακόλουθη αντικατάσταση από κολλαγόνο.

Αναφέρεται επίσης ότι οι ασθενείς νεαρότερης ηλικίας παρουσιάζουν πιο έντονη συμπτωματολογία από το ανώτερο πεπτικό ενώ οι ενήλικες έχουν πιο συχνή εκδήλωση τις χρόνιες υδαρείς διάρροιες.^{42,43}

ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η αναγνώριση επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων οπουδήποτε αλλά και στο γαστρικό βλεννογόνο δεν αποτελεί διαγνωστική ιστοπαθολογική πρόκληση. Ο σχολιασμός όμως σχετικά με την αιτιοπαθογένεια αποτελεί το πιο σημαντικό στοιχείο της ιστολογικής έκθεσης και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει όλες τις κλινικοεργαστηριακές πληροφορίες και τη συζήτηση με τον κλινικό ιατρό.

Κοκκιώματα στο γαστρικό βλεννογόνο μπορούν να παρατηρηθούν σε έδαφος ποικίλων καταστάσεων:

- α) **Λοιμώξεις:** όπως φυματίωση, σύφιλη, *H. pylori* γαστρίτιδα (περίπου στο 1,1% των περιπτώσεων).
- β) **Νόσος Crohn:** τα κοκκιώματα είναι σαρκοειδικού τύπου και συνήθως περιβάλλονται από πυκνό λεμφοπλασματοκυτταρικό διήθημα. Εκτός των κοκκιωμάτων συνυπάρχουν και άλλα φλεγμονώδη στοιχεία συνηγορητικά νόσου Crohn όπως η εστιακή χρόνια φλεγμονώδη διήθηση του χορίου με θέσεις οξείας (ενεργού) φλεγμονής, τόσο στα γαστρικά βοθρία όσο και στα αδένια.
- γ) **Σαρκοείδωση:** Παρουσία γαστρικών κοκκιωμάτων αναγνωρίζεται περίπου στο 10% των ασθενών με σαρκοείδωση. Τα κοκκιώματα συνδυάζονται με μικρότερου βαθμού λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση εκτός αν συνυπάρχει χρόνια γαστρίτιδα.
- δ) **Κοκκιώματα ξένου σώματος και υπολειμμάτων τροφής:** Η ανεξήγητη παρουσία κοκκιωμάτων στο γαστρικό βλεννογόνο οφείλει να οδηγήσει τη διαγνωστική σκέψη στην πιθανότητα ξένου σώματος, συνήθως υπολειμμάτων τροφών. Τα τελευταία μπορούν να διαπεράσουν τον επιθηλιακό φραγμό σε θέσεις διαβρώσεων ή εξελκώσεων. Κοκκιώματα στο γαστρικό βλεννογόνο έχουν αναφερθεί και σε χρήστες κοκαΐνης.
- ε) **Κοκκιωματώδη γαστρίτιδα σχετιζόμενη με κακοήθεια:** Παρουσία κοκκιωμάτων στο βλεννογόνο μπορεί να αναγνωριστεί παρακείμενα σε αδενοκαρκίνωμα ή MALT λέμφωμα στομάχου και πιθανά είναι εκδήλωση ανοσολογικής αντίδρασης προς το νεόπλασμα. Στις περιπτώσεις αυτές κοκκιώματα αναγνωρίζονται και στους επιχώριους λεμφαδένες.⁴⁴
- στ) **Ιδιοπαθείς κοκκιωματώδεις γαστρίτιδες:** Χαρακτηρίζονται περιπτώσεις οι οποίες δεν συνδυάζονται με κάποια αιτιολογία ή υποκείμενο νόσημα (περίπου 20%).

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η ηωσινοφιλική γαστρίτιδα είναι επίσης σπάνια οντότητα, για τη διάγνωση της οποίας απαιτείται αποκλεισμός συμμετοχής του λεπτού ή/και του παχέος εντέρου.⁴¹

Η διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου από ηωσινόφιλα φαίνεται να σχετίζεται με τύπου I αντίδραση προς διάφορα αλλεργιογόνα μεταξύ των οποίων η φαρμακευτική λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέως. Διαφοροδιαγνωστικά θα πρέπει να αποκλειστεί το σύνδρομο Churg- Strauss και η ανισακίαση.

Για την ιστολογική διάγνωση δεν αρκεί ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων αλλά θα πρέπει ο κυτταρικός αυτός τύπος να είναι ο προέχων, με μικρή ή καθόλου αύξηση των υπολοίπων φλεγμονωδών κυττάρων. Αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων μπορεί να παρατηρηθεί στο γαστρικό βλεννογόνο και σε

έδαφος άλλων καταστάσεων όπως νόσος Crohn, καθώς και παρακείμενα καλοήθων ελκών και καρκινώματος. Αξίζει να σημειώσουμε ότι ενδοσκοπικά η ηωσινοφιλική γαστρίτιδα μπορεί να παρουσιάσει εικόνα χρόνιου έλκους ή και καρκινώματος.^{45,46}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Karlsson FA, Burman P, Loof L, Mardh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase of the stomach. *J Clin Invest* 1988;81:475-9.
2. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Autoimmune gastritis: tolerance and autoimmunity to the gastric H⁺/K⁺ ATPase (proton pump). *Autoimmunity* 1992;13:165-72.
3. D'Elis MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ, Cianchi F, Vandenbroucke-Grauls CM, Romagnani S, Appelmelk BJ, Del Prete G. H⁺(+),K⁺(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001;120:377-86.
4. Appelmelk BJ, Faller G, Claeys D, Kirchner T, Vandenbroucke-Grauls CM. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today* 1998;19:296-9.
5. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdorffer E, Kirchner T. Decrease of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract* 1999;195:243-6.
6. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-104.
7. Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol* 1993;9:101-28.
8. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, Pao W, Yauch RL, Neville KL, Katz-Levy Y, Carrizosa A, Kim BS. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med* 1997;3:1133-6.
9. Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD, Slansky J, Ahmed R. Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity* 1998;8:177-87.
10. Rose NR, Mackay IR. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:542-51.
11. Siurala M, Eramaa E, Tapiovaara J. Pernicious anemia and gastric carcinoma. *Acta Med Scand* 1959;164:431-6.
12. Siurala M, Seppala K. Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia. Results of follow-up examinations. *Acta Med Scand* 1960;166:455-74.

13. Sjoblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993;34:28-32.
14. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:88-92.
15. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, Fraumeni JF, Jr. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993;71:745-50.
16. Elsborg L, Mosbech J. Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand* 1979;206:315-8.
17. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, Hoover R, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer* 1989;59:810-3.
18. Eriksson S, Clase L, Moquist-Olsson I. Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer. The extent of the problem. *Acta Med Scand* 1981;210:481-4.
19. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ, 3rd, Higgins JA, Zinsmeister AR. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985;60:444-8.
20. Ruddell WS, Bone ES, Hill MJ, Walters CL. Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet* 1978;1:521-3.
21. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
22. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 1986;39:524-30.
23. Charitopoulos NC, Karkanas GG, Dimitraki TV, Papadimitriou C, Golematas BC. Postoperative alkaline reflux gastritis following vagotomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:542-5.
24. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-40.
25. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001;49:359-63.
26. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002;51:351-5.
27. Birkett D, Silen W. Alteration of the physical pathways through the gastric mucosa by sodium taurocholate. *Gastroenterology* 1974;67:1131-8.
28. Bushnell L, Bjorkman D, McGreevy J. Ultrastructural changes in gastric epithelium caused by bile salt. *J Surg Res* 1990;49:280-6.
29. Langman MJ. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989;96:640-6.
30. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989;86:449-58.

31. Haot J, Hamichi L, Wallez L, Mainguet P. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. *Gut* 1988;29:1258-64.
32. Jaskiewicz K, Price SK, Zak J, Louwrens HD. Lymphocytic gastritis in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1079-83.
33. Dixon MF, Wyatt JL, Burke DA, Rathbone BJ. Lymphocytic gastritis—relationship to *Campylobacter pylori* infection. *J Pathol* 1988;154:125-32.
34. Abreu-Martin MT, Targan SR. Regulation of immune responses of the intestinal mucosa. *Crit Rev Immunol* 1996;16:277-309.
35. Oberhuber G, Bodingbauer M, Mosberger I, Stolte M, Vogelsang H. High proportion of granzyme B-positive (activated) intraepithelial and lamina propria lymphocytes in lymphocytic gastritis. *Am J Surg Pathol* 1998;22:450-8.
36. Wolber R, Owen D, DelBuono L, Appelman H, Freeman H. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or spruelike intestinal disease. *Gastroenterology* 1990;98:310-5.
37. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol* 1999;23:153-8.
38. Castellano VM, Munoz MT, Colina F, Nevado M, Casis B, Solis-Herruzo JA. Collagenous gastrobulbitis and collagenous colitis. Case report and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:632-8.
39. Groisman GM, Meyers S, Harpaz N. Collagenous gastritis associated with lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:134-7.
40. Vesoulis Z, Lozanski G, Ravichandran P, Esber E. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol* 2000;13:591-6.
41. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;15:591-8.
42. Stancu M, De Petris G, Palumbo TP, Lev R. Collagenous gastritis associated with lymphocytic gastritis and celiac disease. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1579-84.
43. Lagorce-Pages C, Fabiani B, Bouvier R, Scoazec JY, Durand L, Flejou JF. Collagenous gastritis: a report of six cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1174-9.
44. Leach IH, MacLennan KA. Gastric lymphoma associated with mucosal and nodal granulomas: a new differential diagnosis in granulomatous gastritis. *Histopathology* 1990;17:87-9.
45. Scolapio JS, DeVault K, Wolfe JT. Eosinophilic gastroenteritis presenting as a giant gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:804-5.
46. Ormeci N, Bayramoglu F, Tulunay O, Yerdel MA, Onbayrak A, Uzunalimoglu O. Cancer-like eosinophilic gastritis. *Endoscopy* 1994;26:509.