

MÉTABOLISME

Le syndrome thyro-gastrique auto-immun: actualités cliniques et thérapeutiques

Hernan Valdes-Socin¹, Selim Sid², Laurence Lutteri³, Marc Polus⁴, Edouard Louis⁴,
Yves Beguin², Albert Beckers¹

1. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, ULg
2. Service d'Hématologie clinique, CHU de Liège, ULg
3. Service de Biologie clinique, CHU de Liège, ULg
4. Service de gastroentérologie, CHU de Liège, ULg

L'association de gastrite et thyroïdite auto-immunes (syndrome thyro-gastrique auto-immun ou polyendocrinopathie auto-immune de type IIIb) a été remarquée dès les années soixante. Ces patients ont des autoanticorps qui réagissent avec les antigènes des cellules pariétales gastriques (APC) et les antigènes thyroïdiens. Les patients peuvent présenter une maladie de Hashimoto ou de Graves-Basedow, en association avec une gastrite auto-immune (GAI). Ainsi que d'autres auteurs, nous avons décrit des formes familiales thyro-gastriques auto-immunes. La gastrite peut être asymptomatique ou symptomatique, comme dans la maladie de Biermer. Deux modèles de GAI se distinguent alors: avec ou sans *Helicobacter pylori* (HP). Dans les deux cas, la gastrite progresse à partir d'une cascade de lésions histopathologiques bien définies: gastrite chronique, gastrite chronique atrophiante, métaplasie intestinale, dysplasie et enfin une néoplasie (tumeurs neuroendocrines, adénocarcinome gastrique). Le lymphome gastrique de type MALT s'associe à l'HP. L'infection, la malabsorption, la gastrite et certains lymphomes de type MALT sont potentiellement réversibles après éradication bactérienne. Lorsque la gastrite est irréversible, elle conduit à une hypergastrinémie, une hypochlorhydrie et une atrophie gastrique sévère. L'hypochlorhydrie détermine une malabsorption de micronutriments (cations divalents tels que le fer, magnésium, calcium, et l'extraction alimentaire de vitamine B12) et une malabsorption de certains médicaments comme la thyroxine. Des biomarqueurs sérologiques comme un rapport diminué de pepsinogène I/II, une augmentation de la gastrine et la présence d'APC, Ab Facteur intrinsèque et la sérologie pour l'HP peuvent révéler le diagnostic à un stade précoce. L'endoscopie *magnifying narrow band imaging* (NBI) montre une bonne corrélation entre l'observation des lésions muqueuses et leur contrepartie histologique. Appliqué en cas de GAI, le score histologique de OLGA (*Operating Link for Gastritis Assessment*) améliore la prédiction de développer une néoplasie. Dans cet article nous exposons quelques particularités de l'association thyro-gastrique auto-immune et actualisons certains aspects cliniques et thérapeutiques.

Introduction

Le syndrome thyro-gastrique auto-immun (STGA) a été décrit dans les années soixante, en identifiant chez un même groupe de patients avec anémie pernicieuse, la coexistence d'anticorps dirigés

contre des épitopes thyroïdiens et contre la muqueuse gastrique (1). De nos jours, cette association peut être reconnue en tant que polyendocrinopathie de type IIIb (Tableau 1). Sa fréquence reste cependant largement sous-estimée dans la littérature

ainsi que dans la pratique clinique (2-4). Alors que certaines études privilégient la susceptibilité génétique et héréditaire, les aspects environnementaux et particulièrement infectieux de la gastrite et des thyroïdites auto-immunes sont souvent négligés.



Une infection gastrique par *Helicobacter pylori* (HP) est susceptible d'être éradiquée, à condition de pouvoir la diagnostiquer. Les thyroïdites auto-immunes sont considérées comme des maladies de décours bénin, mais lorsqu'elles sont associées à une gastrite auto-immune, il existe le risque de développer des **tumeurs gastriques** (3, 4). Plus généralement, on peut démontrer une **malabsorption de micronutriments** (vitamine B12, fer et cations divalents) favorisant une anémie ou bien une myélopathie par carence en B12 (5). **La malabsorption digestive touche également les médicaments**, tels que la thyroxine, et en conséquence rend difficile l'équilibration d'une hypothyroïdie (6).

tumorigenèse gastrique. Ainsi, un diagnostic précoce, une évaluation précise du stade histologique de la gastrite et l'éradication d'une éventuelle infection par *Helicobacter* peuvent être les clés pour prévenir les complications énoncées précédemment.

Les thyroïdites auto-immunes sont considérées comme des maladies de décours bénin, mais lorsqu'elles sont associées à une gastrite auto-immune, il existe le risque de développer des tumeurs gastriques.

la présence d'anticorps anti-pariétaux (APC) (7). Une deuxième étude prospective, réalisée chez 50 patients atteints d'une maladie de Basedow avec hyperthyroïdie, confortait les données précédentes: les APC étaient présents chez 16% (8/50) des patients et seulement trois patients avaient des anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque (8). Dans une révision très complète de la littérature, une autre équipe belge estimait, selon les méthodologies employées, que les APC étaient présents chez 15-25% des patients avec un diabète de type 1 (9) alors qu'on peut les retrouver chez 18-30% des patients avec une thyroïdite auto-immune (7-9). Lorsqu'une auto-immunité thyroï-

Tableau 1:
Polyendocrinopathies autoimmunes et syndrome thyrogastrique autoimmune (type 3).

Polyendocrinopathies	Type I*	Type II	Type III
	Hypoparathyroïdie	Addison	3a-Thyroïdite auto-immune + DM1
	Candidiase mucocutanée	Auto-immunité thyroïdienne	3b-Thyroïdite + anémie pernicieuse
	Addison	Diabète type 1(DM1)	3c-Thyroïdite + Vitiligo + Alopecie
	Hypogonadisme	Hypophysite	
Prévalence	1/25.000 (Finlande)	1/20.000	?

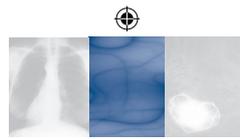
* Le syndrome APECED—*Autoimmune Poly Endocrinopathy Candidiasis and Ectodermal Dystrophy*— ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS-1), est une maladie monogénique associée à une mutation du gène AIRE.

En effet, la complexité de la prise en charge de cette polyendocrinopathie nécessite, à terme, une bonne collaboration entre endocrinologues, gastroentérologues, hématologues, généralistes et anatomopathologues. Le renouveau d'intérêt pour le syndrome thyro-gastrique auto-immun est aussi une opportunité pour améliorer notre compréhension des liens physiopathologiques qui relie l'immunité et l'inflammation à la

Épidémiologie du syndrome thyro-gastrique

Tudhope et Wilson, dans les années 1960, ont décrit chez 166 patients avec hypothyroïdie une incidence de l'anémie de Biermer de presque 8% (1). Plus récemment, dans une étude prospective de 240 patients avec une thyroïdite de Hashimoto, nous avons démontré chez 13% des cas (asymptomatiques et la plupart sans anémie de Biermer établie)

dienne est recherchée, cette fois-ci à partir d'une atteinte auto-immune gastrique déjà présente, cette fréquence est de 24% et elle atteint 53% dans des séries plus modernes (9, 10). **Ainsi, dans la collaboration endocrinologues-gastroentérologues, ces derniers seront amenés à diagnostiquer davantage de thyroïdites auto-immunes que de gastrites auto-immunes seront diagnostiquées par l'endocrinologue.**



MÉTABOLISME

Facteurs génétiques et environnementaux prédisposant au syndrome thyro-gastrique auto-immun

L'association de plusieurs atteintes auto-immunes (diabète de type 1, vitiligo, etc.) est, certes, un facteur prédisposant pour le syndrome thyro-gastrique auto-immun (9). Une prédisposition génétique est suspectée en raison de la description de formes familiales. Ainsi, Boelaert et al., en étudiant une population de 3.286 patients anglais souffrant d'une thyroïdite auto-immune (495 Hashimoto/2.791 Basedow), ont remarqué que le risque de développer une anémie pernicieuse était supérieur à 10 fois (11). Ils décrivaient également des groupes familiaux avec, comme forme prédominante, la maladie de Hashimoto ou la maladie de Basedow. Enfin, chez les membres d'une même famille, le risque de présenter une autre atteinte que la thyroïdite était élevé. À l'instar de ces auteurs, nous avons identifié huit familles avec un syndrome thyro-gastrique auto-immun, dont sept avec la maladie de Hashimoto et l'autre, atteinte d'une maladie de Basedow (12). La généalogie de nos familles incluait six familles (frères/sœurs), une autre famille (mère, enfant) et enfin une famille intégrée par des jumeaux homozygotes (12).

La rupture de la tolérance du soi dans les maladies auto-immunes est favorisée non seulement par des éléments génétiques, mais aussi environnementaux, particulièrement les infections. *Helicobacter pylori* (HP) est une bactérie Gram négative spiralée qui colonise la surface de la muqueuse gastrique, sans l'envahir. L'infection digestive par HP déclenche une réponse immunitaire intense chez l'humain. On peut suspecter un lien épidémiologique entre l'infection par HP et les thyroïdites auto-immunes. En effet,

l'infection par HP est fréquente chez les patients avec une thyroïdite atrophique (13). Deuxièmement, les souches de HP exprimant CagA (antigène de la capsid qui lui confère une certaine agressivité) sont davantage présentes chez les femmes avec une auto-immunité thyroïdienne (3, 4, 14). Troisièmement, les souches avec CagA ont des séquences nucléotidiques communes avec la thyroperoxydase (TPO), enzyme essentielle à la synthèse des hormones thyroïdiennes (14). Ainsi, un mimétisme moléculaire avec réaction croisée entre les anticorps anti-HP et anti-TPO suggère un lien possible de causalité entre infection par HP et les thyroïdites. Par ailleurs, HP partage des séquences nucléotidiques communes avec la H⁺/K⁺ ATPase de la muqueuse gastrique: il y a également un mimétisme moléculaire entre la bactérie et la muqueuse de l'estomac, expliquant la présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique en cas d'infection par HP. L'histoire naturelle de l'infection gastrique par HP commence par une colonisation et une inflammation de l'antré, pouvant ensuite s'étendre vers le corps gastrique. La gastrite auto-immune chronique classique, quant à elle, se caractérise par une atteinte de la muqueuse souvent limitée au corps gastrique, et ce en absence de HP (15).

Focus sur la gastrite auto-immune

Alors qu'une thyroïdite auto-immune peut se décliner d'un point de vue clinique sous forme d'une hypothyroïdie ou maladie de Hakaru Hashimoto (1881-1934) ou encore d'une hyperthyroïdie, connue comme maladie de Carl von Basedow (1799-1854), la gastrite auto-immune est, de prime abord, asymptomatique (3-5). Au fur et à mesure que surviennent les changements histologiques de la muqueuse de l'estomac, ils

s'accompagnent d'une destruction des cellules pariétales et d'une hypochlorhydrie. On peut observer alors une malabsorption de micronutriments tels que la vitamine B12, le fer, le calcium et, dans notre expérience, le sélénium aussi. L'anémie pernicieuse ou encore la myélopathie de la moelle épinière avec des troubles de la sensibilité proprioceptive sont deux complications survenant à un stade très avancé de la gastrite auto-immune (1, 3-5). La progression de la gastrite auto-immune se fait à partir d'une cascade de lésions histopathologiques bien définies: gastrite chronique, gastrite chronique atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie et enfin néoplasie. **L'enjeu pour le clinicien est de pouvoir dépister précocement les marqueurs d'auto-immunité gastrique pour éviter ainsi ses complications** (16).

Gastrite chronique auto-immune et les néoplasies gastriques

La gastrite chronique auto-immune est un modèle qui permet de mettre en relief les liens physiopathologiques qui se tissent entre l'inflammation chronique et la tumorigénèse gastrique. Dans des circonstances particulières que nous développerons, la gastrite chronique auto-immune peut s'associer à une tumeur neuroendocrinienne (NET), un adénocarcinome gastrique ou encore un lymphome de type MALT (3, 4). Ainsi, dans la maladie de Biermer, certaines séries scandinaves font état de 10% des patients avec anémie pernicieuse qui développent des carcinoïdes ou tumeurs neuroendocriniennes (NETs) dépendantes de l'hypergastrinémie, après une dizaine d'années de suivi. Dans notre série prospective, cette complication survient chez moins de 3% des patients avec gastrite auto-immune sur une période d'observation de 4 ans (2-4).



Figure 1:
Diagnostic du syndrome thyrogastrique.

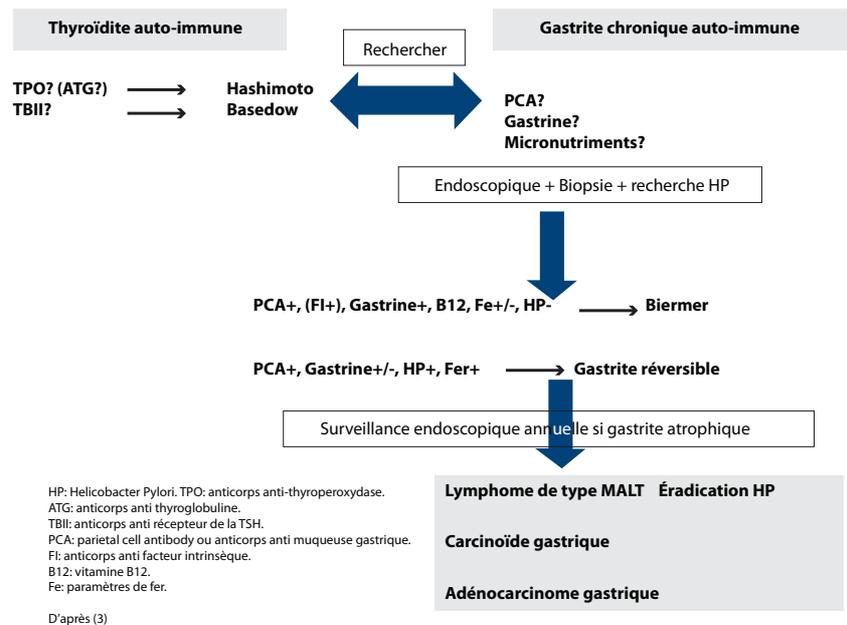
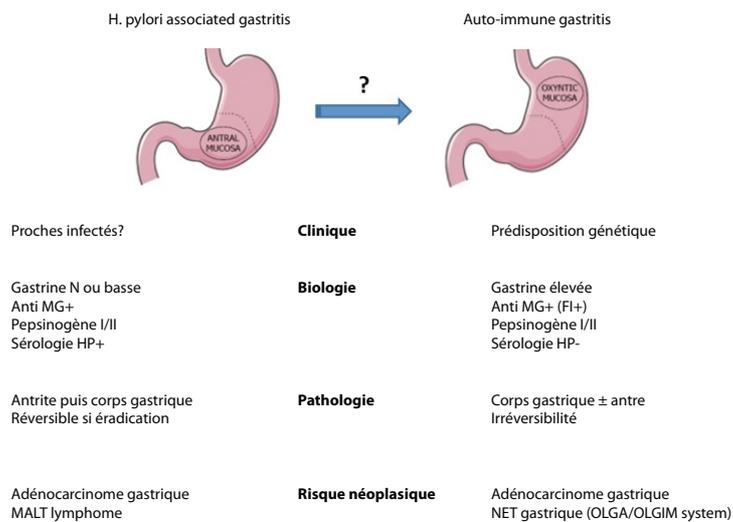
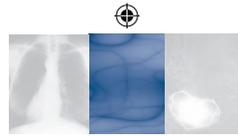


Figure 2:
Les deux modèles physiopathologiques actuels de gastrite chronique auto-immune.





MÉTABOLISME

Helicobacter pylori, quant à lui, est un cancérogène gastrique reconnu chez l'humain et il a un rôle clé dans la pathogenèse du cancer gastrique et dans celle du lymphome de type MALT (14-16). Curieusement, la survenue des tumeurs neuroendocrines gastriques n'a pas été corrélée à HP chez l'humain, en dehors de quelques rapports isolés (16). Par contre, chez le rongeur de Mongolie infecté par HP, un lien entre l'infection et la pathogenèse des tumeurs neuroendocrines de l'estomac est bien démontré. Lorsque l'expérimentateur inocule ces animaux avec *Helicobacter pylori*, ils développent une gastrite auto-immune, puis une hyperplasie des ECL et enfin des tumeurs neuroendocrines. Dans ce modèle murin, mais pas chez l'homme, l'éradication de HP s'associe à une régression des tumeurs neuroendocrines (19, 20). Le chien norvégien de macareux (*lundehund*) est un autre modèle animal qui développe fréquemment, semble-t-il, une gastrite atrophique avec hypergastrinémie. Celle-ci favorise ultérieurement le développement de tumeurs neuroendocriniennes.

Quel est l'apport de l'endoscopie digestive et les biopsies gastriques étagées?

Le score de Sidney d'après Houston (21) détermine à partir des biopsies gastriques, le risque de développer un adénocarcinome gastrique chez un patient porteur d'une gastrite sur HP. Il fait appel à cinq biopsies faites par gastroscopie (deux au niveau de l'antrum, une dans la courbature mineure de l'estomac et deux dans le corps gastrique). La lecture de la biopsie tient en compte cinq autres paramètres: atrophie, métaplasie intestinale, la présence de neutrophiles, de mononucléaires et la présence de *Helicobacter pylori*. Le score de OLGA (Operating Link for Gastritis Assessment) est plus récent: il nécessite également cinq

biopsies étagées de l'estomac. C'est une mesure histologique de la sévérité et topographique (score antrum + Score du corps gastrique) de l'atrophie de la muqueuse alors que le système OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia) est une mesure de la sévérité de la métaplasie (22). Cette métaplasie intestinale est donc considérée comme un facteur de risque pour développer un cancer gastrique, lorsque le score dépasse 3 sur une échelle de 5. Le Japon est un pays pionnier dans le développement de systèmes optiques pour l'endoscopie. Dès lors, les efforts sont voués à améliorer la capacité de prédiction de cancer gastrique dans la gastrite atrophique, à partir de la *narrow band imaging magnifying endoscopy*. C'est une approche par imagerie endoscopique de la muqueuse gastrique qui fait appel à une substance de contraste et de la lumière bleue. Quelques études ont montré une bonne corrélation et reproductibilité entre l'observation des lésions muqueuses et leur contrepartie histologique.

La «biopsie gastrique» sérique: les biomarqueurs de la gastrite auto-immune peuvent-ils remplacer la gastroscopie avec biopsies étagées?

L'endoscopie digestive est une méthode diagnostique invasive qui, en permettant de réaliser des biopsies de la muqueuse gastrique en cas de gastrite, reste la méthode de référence pour sa stadification. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré l'utilité de biomarqueurs non invasifs tels que les pepsinogènes I et II, la gastrine-17 et la sérologie pour *Helicobacter pylori*. L'inflammation chronique de la muqueuse gastrique induit une perte progressive de cellules glandulaires. Ainsi, l'atrophie antrale réduit la sécrétion de gas-

trine-17 (G17). L'atrophie de la muqueuse du corps de l'estomac, par contre, diminue la sécrétion du pepsinogène I, tout en augmentant la sécrétion de gastrine dans le but de stimuler la sécrétion acide. Le pepsinogène II (PGI), quant à lui, est synthétisé dans les glandes de la région antrale et fundique de l'estomac. Le PGI est surtout diminué chez les patients avec une atrophie multifocale. Sipponen et al. (24) ont proposé un «gastropanel» incluant les précédents marqueurs plus la détermination des anticorps anti-HP (Hp-ab) pour identifier la gastrite chronique modérée à sévère. Dans les régions à forte prévalence d'infection à *Helicobacter* comme le Japon ou l'Iran, la fiabilité de cette méthode par rapport aux données histologiques est bien établie, alors qu'elle serait moindre pour d'autres régions à prévalence de HP moins importante.

Dans notre pratique (Figure 1), nous dépistons la gastrite auto-immune chez nos patients avec une thyroïdite auto-immune. Nous dosons ainsi les anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique, la gastrine et demandons une sérologie pour *Helicobacter* (25-27). Nous recherchons par ailleurs une malabsorption en fer et en vitamine B12. Cette approche nous permet en principe de suspecter deux tableaux différents (Figure 2).

La gastrite associée à une infection active par *Helicobacter* peut se décliner avec ou sans anticorps anti pariétaux et avec un taux de gastrine normal ou élevé. La gastrite auto-immune sans *Helicobacter*, quant à elle, se caractérise par des anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique et un taux de gastrine généralement élevé. La gastrine est d'autant plus élevée que l'atrophie de la muqueuse gastrique s'étend dans le corps gastrique et que l'on retrouve une



hyperplasie/dysplasie des cellules entérochromaphines (ECL). Un taux de gastrine > 1.000ng/ml est en général attribuable à une maladie de Biermer bien établie. Dans ces deux cas de figure, nous proposons la réalisation d'une gastroscopie digestive avec biopsies étagées pour documenter l'infection et le stade de la gastrite chronique (Figure 1).

Prise en charge du STGA et perspectives thérapeutiques

La surveillance sérologique et des micronutriments (paramètres de fer, vitamine B12) des patients atteints d'une thyroïdite auto-immune permet de diagnostiquer une gastrite à un stade souvent asymptomatique.

L'éradication de HP s'accompagne d'une décroissance des anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique, allant de 26% à 9% après un an (21). On observe également une amélioration de l'inflammation de la muqueuse gastrique. D'autre part, on observe une diminution des taux des anticorps anti-thyroïdiens dirigés contre la peroxydase (TPO) (13). Enfin, on sait que HP peut interagir avec le microbiome digestif. Chez le rat par exemple, l'inoculation de HP diminue certains *phyla* bactériens tels que *Bacteroides* et *Clostridium* et augmentent la concentration d'autres tels que *Lactobacillus* (28). L'éradication précoce de HP peut diminuer, par ailleurs, le risque à long terme de développer un adénocarcinome gastrique. Chez les patients infectés et atteints d'un lymphome gastrique de type MALT à un stade précoce, l'éradication de HP s'associe souvent à la rémission du lymphome. Chez l'humain, l'éradication n'a pas d'effets sensibles sur le déroulement des NETs gastriques, mais une certaine réversibilité des lésions carcinomateuses a été obser-

vée dans le modèle animal des rongeurs de Mongolie (*Mongolian gerbils*). Si, lors de l'endoscopie, on retrouve la présence de lésions précancéreuses (dysplasies, hyperplasie ECL), un suivi endoscopique annuel sera conseillé. Les carcinomes gastriques développés sur un GAI (carcinomes de type I) ont généralement un bon pronostic et peuvent être réséqués lors de l'endoscopie. Signalons enfin que dans l'armement thérapeutique des NETs gastriques est venue s'ajouter la nétazépine, un antagoniste du récepteur de la gastrine/CCK-2. La nétazépine (YF476) a démontré chez le rongeur et chez des patients une réduction tumorale des NETs gastriques et une diminution des taux de chromogranine A, lorsqu'administrée par voie orale (29).

La surveillance sérologique et des micronutriments (paramètres de fer, vitamine B12) des patients atteints d'une thyroïdite auto-immune permet de diagnostiquer une gastrite à un stade souvent asymptomatique.

Remerciements: Les auteurs souhaitent remercier Mme Véronique GATZWEILER pour la relecture du manuscrit. Ils remercient également le Dr T Mesureur, le Dr P. Gast, le Dr C. Reenaers, le Pr J. Delvaux (Service de Gastroentérologie, CHU de Liège) et le Pr P. Delvenne (Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège) pour leur collaboration au quotidien dans la prise en charge des patients avec GAI.

Références

- Tudhope G. R., and Wilson G. M. Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Quart. J. Med.* 1960; 29, 513-538.
- Valdes-Socin H, Loly J, Gast P et al. The thyrogastric syndrome: an under diagnosed etiology for acquired gastric neuroendocrine tumors. A Case Report. *MEN World* (abstract) Liège 2012.
- Valdes-Socin H, Lutteri L, Cavalier E et al. Le syndrome auto-immun thyro-gastrique: ses effets sur les micronutriments et la tumorigénèse gastrique. *Rev Med Liège* 2013;68(11):579-84.

- Valdes-Socin H, Lutteri L, Cavalier E et al. El síndrome auto inmunitario Tirogastrico: sus efectos sobre los micronutrientes y la tumorigénesis gástrica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2014;51(1) 37-43.
- Vranken L, Cavalier E, Valdes-Socin H. Holotranscobalamin versus Total Vit B12 as Indicators of Vit B12 deficiency in Thyrogastric Syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2013 (abstract).
- Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu MC et al. Pseudomale absorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:460-3.
- Valdes-Socin H, Tome M, Lutteri L et al. Auto-immune gastritis characteristics in a large series of patients with auto-immune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg* AGEB 2012, fasc 1 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/110850>.
- Valdes-Socin H, Tome Garcia M, Lutteri L et al. Prevalence and prediction of gastric mucosal abnormalities in a prospective series of 50 patients with Graves-Basedow disease. *Acta Clin Belg* 2011 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/101004>.
- De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in Type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):363-71.
- 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(2):136-41.
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123(2):183.e1-9.
- Sid S, Lutteri L, Beguin Y, Louis E, Beckers A, Valdes-Socin H. Familial thyrogastric autoimmune syndrome: a study of 22 kindreds. *Acta Clinica Belgica* 2015; (70) Suppl 3, 57.
- Beralot G, Montresor C, Tampieri M et al. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61:650-652.
- Elios MM, Appelmeik BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10: 316-323.
- de Luis DA, Varela C, de La Calle H et al. Helicobacter pylori infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 26:259-263.
- Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *Journal Gastroenterol* 2015 *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):579-85.
- Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y et al. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 2003; 94:235-9.
- Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, et al. Gastric carcinoma tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):579-85.
- Borody TJ, Andrews P, Jankiewicz E, Ferch N, Carroll M. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88(8):1266-8.
- 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 Oct;20(10):1161-81.
- Faller G, Winter M, Steininger H et al. Decrease of anti-gastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract.* 1999;195(4):243-6.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008 Aug;40(8):650-8.
- Nasrollahzadeh D, Aghchehi K, Sotoudeh M et al. Accuracy and cut-off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis. *PLoS One.* 2011;6(10):e26957. doi: 10.1371/journal.pone.0026957. Epub 2011 Oct 31.
- Sipponen P, Harkonen M, Alanko A et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002; 48:505-515.
- Kekki M, Samloff I.M., Varis K., et al. Serum pepsinogens and serum gastrin in screening of severe atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1991;186:109-116.
- Daugule I, Ruskule A, Moisejevs G et al. Long-term dynamics of gastric biomarkers after eradication of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):501-5.
- Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, et al. Significance of serum markers pepsinogen I and II for chronic atrophic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17 Suppl 1:5146-50.
- Martin ME, Solnick JV. The gastric microbial community, Helicobacter pylori colonization, and disease. *Cut Microbes.* 2014;5(3):345-50.
- Moore AR, Boyce M, Steele IA, et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One.* 2013 Oct 1;8(10):e76462. doi: 10.1371/journal.pone.0076462. eCollection 2013.