

Presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas en niños y adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune

Mariona Bonet Alcaina¹, María Victoria Borrás-Pérez², Raquel Corripio Collado³, Maria Escolà Llop⁴, Marta Murillo Vallés⁵, Sandra Ortigosa Gómez¹, Pilar Ruiz-Cuevas Garcia⁶, Consuelo Sánchez Garre⁷, Meritxell Torrabías Rodas⁸

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Parc Salut Mar. Barcelona.

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona.

³Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.

⁴Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Joan XXIII. Tarragona.

⁵Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

⁶Unidad de Endocrinología Pediátrica. Clínica Girona. Girona.

⁷Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona.

⁸Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Vic. Vic. Barcelona.

Resumen

Introducción: La asociación entre gastritis autoinmune (GAI) y enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) ha sido poco estudiada en la infancia. Hay autores que aconsejan la determinación de anticuerpos contra las células parietales gástricas (ACPG), marcador inmunológico de GAI, al diagnóstico de ETAI y, en caso de positividad, la determinación de gastrina. La hipergastrinemia establece la indicación de valoración histológica.

Objetivos: Determinar la frecuencia de ACPG en niños y adolescentes con ETAI, averiguar si la positividad de ACPG se asocia a hipergastrinemia y valorar las posibles manifestaciones clínicas de la asociación entre ETAI y ACPG.

Material y métodos: Estudio multicéntrico de un grupo de 57 pacientes afectados de ETAI: 39 con tiroiditis linfocitaria crónica y 18 con enfermedad de Graves. Se determinaron los niveles de ACPG en todos y gastrina en 32. Se practicó gastroscopia en 3 pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia.

Resultados: Se detectaron ACPG positivos en 4 adolescentes: 2 con enfermedad de Graves y 2 afectados de tiroiditis linfocitaria crónica, con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. Todos ellos presentaban hipergastrinemia. Tres de los pacientes con ACPG positivos tenían ferropenia. Se practicaron 3 gastroscopias, en 2 se confirmó por histología gastritis atrófica y en una de ellas presencia de Helicobacter pylori.

Conclusiones: La asociación entre GAI y ETAI está ya presente en adolescencia. Por ello aconsejamos su investigación mediante la determinación de ACPG y gastrina, y en presencia de ACPG e hipergastrinemia, confirmación histológica. Dada la edad de los pacientes en los que se confirmó GAI sugerimos que se realice el estudio cuando los pacientes presenten clínica asociada, y si esto no

Correspondencia:

Mariona Bonet Alcaina.
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Parc Salut Mar.
Paseo Marítimo nº 25-29. 08003 Barcelona.
Tel: 606684964
E-mail: 18541@parcdesalutmar.cat
E-mail: 12266wcl@comb.cat

ocurre, diferirlo hasta el momento previo al paso al servicio de adultos.

Palabras clave: Enfermedad tiroidea autoinmune, gastritis crónica autoinmune, anticuerpos contra células parietales gástricas.

Presence of anti-gastric parietal cell antibodies in children and adolescents with autoimmune thyroid disease

Abstract

Introduction: The association between autoimmune gastritis (AIG), and autoimmune thyroid disease (AITD) in childhood has been scarcely studied. Some authors advocate for the determination of anti-gastric parietal cells antibodies (PCA), the AIG immune marker, at the moment of diagnosis of AITD, and to measure the levels of gastrin, when PCA are present. Gastroscopy and histological assessment is recommended when increased gastrin plasma levels are found.

Objectives: To determine the frequency of PCA in children and adolescents with AITD, to investigate the correlation between PCA positivity and hypergastrinemia, and to evaluate the possible clinical manifestations of such association.

Methods: Multicenter study of a group of 57 patients affected by AITD: 39 with chronic lymphocytic thyroiditis and 18 with Graves' disease. PCA were determined in all 57 patients and gastrin in 32. Gastroscopy was performed in 3 of the 4 patients with positive PCA and hypergastrinemia.

Results: Four teenagers tested positive for PCA: two suffered from Graves' disease and two affected by chronic lymphocytic thyroiditis (age at sampling 13-18 years old). All four had hypergastrinemia. Three patients with positive PCA had also iron deficiency. Atrophic gastritis was observed in 2 of the 3 gastroscopies performed and in 1 of them, tissue staining for *Helicobacter pylori* was positive.

Conclusions: The relationship between AITD and AIG is already present at adolescence. Therefore in teenagers with AITD we recommend testing for PCA and gastrin when these are positive. If the patient has PCA and high levels of gastrin histological assessment is recommended.

Considering the age of the patients in which we found AITD and AIG, we recommend postponing test until patient are transfered to adult endocrinology units, or, of course, earlier if patients exhibits associated symptoms.

Key Words: Autoimmune thyroid disease, autoimmune gastritis, gastric parietal cell antibodies.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) constituida por la tiroiditis linfocitaria crónica y la enfermedad de Graves se asocia frecuentemente a otras enfermedades, con las que comparte una misma etiología autoinmune, como la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Sin embargo su asociación con la gastritis autoinmune (GAI) es menos conocida y por ello menos investigada.

La GAI anteriormente conocida como gastritis crónica atrófica tipo A, es una entidad con cierto fondo hereditario que afecta al cuerpo y fundus gástrico, respetando el antro. Sus características principales se resumen en la Tabla 1⁽¹⁾. En la mucosa del cuerpo y fundus gástricos se alojan las glándulas oxínticas constituidas por distintos tipos de células, entre ellas las células parietales, responsables de la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y de factor intrínseco, y las células principales que secretan pepsinógeno I. La secreción de HCl está regulada entre otros mecanismos por la gastrina que la estimula, y la somatostatina que la inhibe⁽²⁾.

En un 60-85% de los pacientes afectados de GAI se detectan en suero anticuerpos contra las células parietales (ACPG) siendo estos su principal marcador inmunológico y en una menor proporción (del 30 al 50%), anticuerpos contra el factor intrínseco. Los ACPG tiene como diana antigénica la bomba

Tabla 1. Características de la gastritis autoinmune.

Atrofia de fundus y cuerpo gástricos, respetando antro
Anticuerpos frente a células parietales gástricas y factor intrínseco
Hipo o aclorhidria
Hipergastrinemia
Disminución del pepsinógeno I plasmático
Anemia perniciosa por déficit de vitamina B12
Anemia ferropénica
Asociación con enfermedades endocrinas autoinmunes:
Diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune
Enfermedad de Addison, síndrome poliglandular autoinmune tipo I y II.

de protones (ATPasa H^+/K^+) de las células parietales lo que produce hipo o aclorhidria. La pérdida de retroalimentación negativa que ejerce el HCl sobre la secreción de gastrina determina hipergastrinemia. El ataque inmune que sufren las glándulas oxínticas ocasiona también la disminución de pepsinógeno I y de factor intrínseco, necesario para la absorción de vitamina B12⁽¹⁾.

La GAI tiende a evolucionar hacia atrofia de la mucosa gástrica, cursando inicialmente con anemia ferropénica, y en un estadio avanzado de la enfermedad con anemia perniciosa y un incremento del riesgo de tumores gástricos malignos: adenocarcinoma y tumor carcinoide, relacionados con metaplasia intestinal e hiperplasia de células enterocromafines, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz⁽³⁾. Se postula que este proceso inmune podría ser facilitado, a través de diferentes mecanismos, por la infección por *Helicobacter pylori* (Figura 1)⁽¹⁾.

En adultos se conoce desde hace tiempo la asociación entre la GAI y la ETAI, habiéndose descrito que hasta un 40% de pacientes con GAI presentan de forma asociada ETAI⁽⁴⁾. Sin embargo existen pocos estudios realizados en edad pediátrica por lo que el objetivo de nuestro trabajo ha sido conocer la frecuencia de esta asociación, sus posibles manifestaciones clínicas, y determinar si estaría indicado incluir su investigación en pacientes con ETAI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal multicéntrico (8 centros sanitarios del área de Cataluña) en el que se reclutaron 57 pacientes diagnosticados de ETAI (43 mujeres y 14 varones) por presentar hipertiroidismo o hipotiroidismo asociado a presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, anticuerpos contra la peroxidasa o anticuerpos frente a la tiroglobulina. De ellos, 39 estaban afectados de tiroiditis linfocitaria crónica (28 mujeres, 11 varones con edades comprendidas entre 5 y 17 años) y 18 con enfermedad de Graves (15 mujeres, 3 varones con un rango de edad de 6-19 años). En todos, en el análisis de control de hormonas tiroideas, se añadió la determinación de ACPG y en 32 pacientes la determinación de gastrina. La determinación de ACPG se realizó en todos los casos por inmunofluorescencia. Se practicó gastroscopia en tres pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia. Se evaluó también edad al diagnóstico de ETAI, los años de evolución al inicio del estudio, la presencia de otras enfermedades autoinmunes y la clínica asociada.

RESULTADOS

Se detectaron ACPG positivos en 4 de los 57 pacientes estudiados (7%) (Tabla 2). La edad del grupo de pacientes con ACPG positivos fue algo superior al grupo con ACPG negativos, no llegando esta diferencia a alcanzar significación estadística.

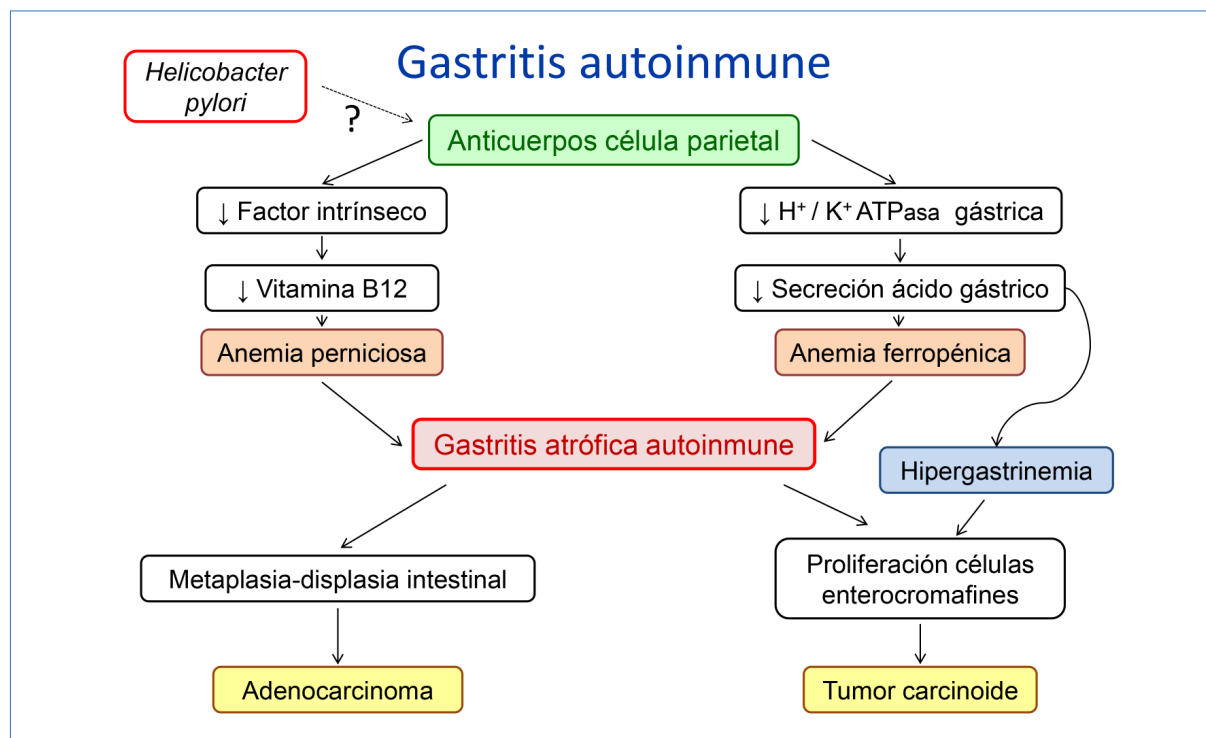


Figura 1. Etiopatogenia de la Gastritis autoinmune.

Como única clínica asociada se detectó ferropenia en 3 pacientes con ACPG positivos.

Todos los pacientes con ACPG positivos presentaron hipergastrinemia, siendo la cifra de gastrina significativamente más elevada que la del grupo con ACPG negativos. En el grupo de ACPG negativos se determinó la gastrinemia en 28 de los 53, y en 2 casos los valores de gastrina fueron ligeramente superiores al valor máximo de normalidad. En el grupo de ACPG positivos se determinó además, el ni-

vel de pepsinógeno I en 3 de los 4 pacientes, encontrándose valores disminuidos en todos ellos.

La ETAI se encontraba asociada a otras enfermedades autoinmunes en 7 pacientes, todos ellos con ACPG negativos, (DM1 en 3 casos, enfermedad celíaca en 1 y vitíligo en 3).

Se practicó endoscopia digestiva alta en 3 de los pacientes con ACPG positivos y en 2 se confirmó gastritis crónica (Tabla 3). Uno de ellos, (paciente n° 2) adolescente mujer de 18 años de edad diagnosticada a los 14 de enfermedad de Enfermedad de Graves, la histología realizada detectó gastritis crónica moderada e hiperplasia neuroendocrina micronodulillar unido a la presencia de escasos gérmenes compatibles con *H. pylori*. Tras realizar tratamiento erradicador de dicha infección con resultado positivo (Test de ureasa negativo), persistió la hipergastrinemia, por lo que se solicitó, para descartar tumor carcinoide, cromogranina A y gammagrafía con ocreótido, no evidenciándose proceso tumoral neuroendocrino. En el paciente n° 3 la endoscopia se realizó sin sedación y el informe refiere que por problemas técnicos, el resultado no fue concluyente.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes.

	ACPG (+)	ACPG (-)	P-valor
Número	4	53	
Mujer / Hombre	3 / 1	40 / 13	
Tiroiditis linfocitaria crónica	2	37	
E. Graves	2	16	
Edad diagnóstico (años)			
Med (P25-P75)	14 [11-15]	11 [9-14]	
Años evolución			
Med (P25-P75)	2 [2-4]	2 [0,7-3]	
Enfermedades asociadas			
Diabetes mellitus tipo 1		3	
Vitíligo		3	
Enfermedad celíaca		1	
S. Down		1	
S. DiGeorge		1	
Gastrina (pg/ml)	918 [306-1350]	40 [26-59]	< 0,001
Med (P25-P75)			
Ferropenia	3	1	

ACPG: anticuerpos contra las células parietales gástricas.

DISCUSIÓN

La prevalencia de ACPG en nuestra serie de pacientes con ETAI es del 7%, inferior al 30% publicado con anterioridad por otros autores⁽⁵⁾, superior al observado en población de niños y adolescentes sanos⁽⁶⁾ y similar al descrito en niños con otras patologías autoinmunes como DM tipo 1⁽⁷⁾.

Aunque algunos autores opinan que la GAI se asocia más frecuentemente a enfermedad de Graves⁽⁵⁾, en nuestro grupo la prevalencia de ACPG positivos

Tabla 3. Pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia.

	Sexo	ETAI	Edad diagnóstico ETAI (años)	Edad estudio (años)	ACPG v.n. < 1/20	Gastrina (pg/ml) v.n. 13-115	Pepsinógeno I (ng/ml) v.n. 50-310	Hb (g/dl)	Ferritina (ng/ml) v.n. 15-90	Histología
1	M	Graves	11	13	1/640	211		11,8	6,6	No realizada
2	M	Graves	14	18	1/320	591	16,8	11,3	8,5	Gastritis crónica ++ Hp+ Hiperplasia neuroendocrina micronodulillar
3	M	TLC	14	18	1/2560	1384	36,7	11,5	11	No concluyente
4	V	TLC	13	17	1/2560	1245	18	15,3		Gastritis crónica + Hp-

v.n.: valor normal; M: Mujer; V: Varón; TLC: Tiroiditis linfocitaria crónica; Hb: Hemoglobina; Gastritis crónica: + leve, ++ moderada; Hp: *H. pylori*.

fue similar en tiroiditis linfocitaria crónica que en enfermedad de Graves, al igual que lo publicado en otras series de pacientes adultos⁽⁶⁾.

La presencia de ACPG aumenta con la edad⁽³⁾. En población adulta se ha observado que la presencia de ACPG en la tercera década alcanza al 2,5% de la población, incrementándose hasta el 9,6% en la octava década⁽¹⁾. En la edad pediátrica, la edad más joven en la que se ha publicado la asociación de GAI y ETAI fue una niña de 11 años⁽⁹⁾. En nuestro estudio la edad mínima, en la que se observó dicha positividad fue de 13 años; una adolescente mujer con más de dos años de evolución desde el diagnóstico de ETAI, similar al único caso publicado en nuestro país⁽¹⁰⁾.

La GAI es un proceso que se desarrolla de forma lenta y silente por lo que la clínica puede tardar años en aparecer^(2,3). Una de sus manifestaciones más precoces y frecuentes es la anemia ferropénica, que se observa en un 20-40% de los pacientes con GAI. A pesar de que el hierro no se absorbe en el estómago, el HCl facilita su absorción al liberarlo de su unión a proteínas y además favorecer el paso de ion férrico a ion ferroso⁽¹⁾.

Se ha descrito una relación entre ACPG y ferritina siendo los pacientes con ACPG positivos, los que muestran valores de ferritina más bajos⁽⁶⁾. En nuestro estudio, tres de los cuatro pacientes con ACPG positivos mostraron diversos grados de ferropenia sin otra sintomatología asociada.

La anemia perniciosa, consecuencia de la disminución de factor intrínseco y de la falta de absorción de vitamina B12, es la manifestación más típica de la GAI pero sólo se detecta en un 15-25% de los casos y tarda 30-40 años en producirse, no habiéndose descrito casos en series pediátricas.

De lo anterior se deduce, que dada la escasa sintomatología de la GAI en sus fases tempranas, es importante para su detección precoz el disponer de marcadores biológicos, en este caso inmunológicos (los ACPG), que manifiesten su presencia en ausencia de clínica. La determinación de ACPG puede realizarse por inmunofluorescencia o por ELISA aconsejándose en la literatura este último, por ser un método cuantitativo, más sensible y menos subjetivo que el primero^(3,1). En nuestra serie sin embargo, los ACPG fueron determinados por inmunofluorescencia.

Algunos autores aconsejan que dado que la positividad de los ACPG en la GAI no es del 100%, se debe asociar a la determinación de los ACPG la cuantificación de gastrina⁽¹⁰⁾. Del mismo modo que los ACPG son el marcador inmunológico de GAI, la hipergastrinemia unida a disminución del pepsinó-

geno I constituyen los marcadores bioquímicos de GAI. En nuestra serie encontramos hipergastrinemia en todos los pacientes con ACPG positivos, lo que confirma la asociación, ya descrita, entre ACPG y gastrina⁽⁶⁾.

El método que confirma la gastritis atrófica es la biopsia de la mucosa gástrica tomada mediante endoscopia digestiva alta. La ausencia de clínica y siendo la gastroscopia un procedimiento invasivo que requiere en muchas ocasiones sedación, hace difícil su planteamiento como exploración a realizar a todo paciente con ACPG positivos. Segni en una serie de 39 pacientes pediátricos con ETAI y ACPG positivos, realiza 18 gastroscopias encontrando GAI sólo en 5 pacientes, 4 de los cuales presentaban hipergastrinemia y bajos niveles de pepsinógeno I, por lo que establece que es la presencia conjunta de positividad de ACPG e hipergastrinemia lo que hace aconsejable la realización de endoscopia digestiva alta⁽⁵⁾.

Se practicó una gastroscopia a 3 de los 4 pacientes con ACPG positivos, y en dos se confirmó la presencia de gastritis crónica, en un caso asociada a presencia de gérmenes compatibles con *H. pylori*. La asociación entre GAI e infección por *H. pylori* ha sido descrita por diferentes autores^(1,2,5,7,8) y se discute si la infección por este microorganismo desempeña algún papel en la aparición de la GAI. Una de las posibles hipótesis que se postulan es que exista algún tipo de mimetismo molecular entre estructuras antigénicas bacterianas y ciertas proteínas de las células de la mucosa gástrica. Dado que la infección por *H. pylori* puede cursar con hipergastrinemia y evoluciona también a atrofia de la mucosa gástrica sería recomendable descartar y tratar dicha infección antes de realizar la endoscopia en búsqueda de GAI, en pacientes con ACPG positivos⁽⁶⁾.

De nuestro estudio se deduce que la investigación de GAI debería incluirse en el protocolo de seguimiento de adolescentes con ETAI aunque dado el pequeño número de nuestra muestra, sería recomendable la realización de estudios longitudinales con un mayor número de pacientes, para poder asegurar de forma más precisa cuándo y con qué frecuencia debería realizarse dicha búsqueda.

CONCLUSIONES

La asociación entre GAI y ETAI puede estar ya presente en la adolescencia. Por ello aconsejamos su investigación mediante la determinación de ACPG y gastrina, y en presencia de ACPG e hipergastrinemia recomendamos la confirmación histológica. Dada la edad de los adolescentes en los que se encontró GAI, una opción sería diferir el estudio hasta el momento de la transferencia del paciente

al servicio de adultos, o antes si aparece clínica asociada.

Referencias Bibliográficas

1. De Block C, De Leeuw I, Van Gaal L. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:363-71.
2. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cubero JC. La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:294-306.
3. Iozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tamponi M, Zucano A, Antico A et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: A five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity Reviews* 2010;10:80-3.
4. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C et al. Occurrence and Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Atrophic Body Gastritis. *The American Journal of Medicine* 2008;121:136-41.
5. Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, Delle Fave G, Pasquino AM, Annibale B. Early Manifestations of Gastric Autoimmunity in Patients with Juvenile Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4944-8.
6. Fröhlich-Reiterer E.E, Huber J, Katz H, Suppan E, Obermayer-Pietsch B, Deutschmann A et al. Do Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus Have A Higher Frequency of Parietal Cell Antibodies Than Healthy Controls? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(5):558-62.
7. Kakleas K, Kostaki M, Critselis E, Karayianni C, Giannaki M, Anyfantakis K et al. Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Horm Res Paediatr* 2012;77:121-6.
8. García B, Gimeno JA, Aguillo E, Altemir J, Cabrejas C, Ilundáin A et al. Prevalencia y factores predictivos de la presencia de anticuerpos anti-célula parietal gástrica en la enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinol Nutr* 2010;57:49-53.
9. Vaterlaws A. Gastric Atrophy in Childhood. *Arch Dis Child* 1969;44:710-4.
10. Pita F, Crespo D, Iglesias C, Rodríguez A, Rodríguez M.D Enfermedad tiroidea autoinmunitaria: posibilidad de asociación a gastritis autoinmunitaria. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:240-3.
11. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C et al. Prevalence of Parietal Cell Antibodies in a Large Cohort of Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Thyroid* 2010;20:1385-9.