

## Gastritis autoinmunitaria. Abordaje diagnóstico y su relación con los síndromes poliglandulares autoinmunitarios

### Autoimmune gastritis. Diagnostic approach and its relationship with autoimmune polyglandular syndromes

Dr, Msc, Paul Abarca<sup>1</sup>, Dr. Nelson Montalvo<sup>2</sup>, Dra. Ligia Redrobán<sup>2</sup>,

*Médico Internista, Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia digestiva, Universidad Central del Ecuador, Hospital Metropolitano, Quito - Ecuador<sup>1</sup>;  
Médico Patólogo, Servicio de Patología, Hospital Metropolitano, Quito - Ecuador<sup>2</sup>*

Recibido: 05 de mayo 2016 Aceptado: 10 de julio 2016

#### Resumen:

La gastritis autoinmunitaria (GAI) es una entidad subdiagnosticada; la mayoría de veces pasa inadvertida con graves consecuencias para la calidad de vida de la persona por sus complicaciones asociadas. Forma, además, parte de un grupo de trastornos autoinmunitarios conocidos como síndromes poliglandulares autoinmunitarios. Hace muchos años la GAI era un trastorno solitario; sin embargo, la reciente asociación con el *Helicobacter pylori* (HP) ha generado nuevo interés diagnóstico, manejo e incluso prevención de su desarrollo si se sospecha oportunamente.

**Palabras claves:** gastritis autoinmunitaria, poliglandular Autoimmune

#### Abstract:

Autoimmune gastritis (GAI) is an underdiagnosed entity, most often goes unnoticed with serious consequences on quality of life of the person by their associated complications. It is also part of disorders known as autoimmune polyglandular syndromes. Many years ago the GAI was a lonely disorder, however, the recent association with *Helicobacter pylori* (HP) has generated new interest in the diagnosis, management and even prevention when clinical suspicion exist.

**Key words:** autoimmune gastritis, polyglandular autoimmune

Correspondencia: Dr. Msc. Paul Abarca Espinoza  
Teléfono: (593) 0987 310 765 / 330484  
email: paul\_abarcae@hotmail.com

La gastritis autoinmunitaria (GAI), conocida también como gastritis atrófica metaplásica autoinmunitaria<sup>1</sup>, es un trastorno que destruye las células parietales del cuerpo del estómago por medio de los linfocitos T, y reduce significativamente la producción de ácido clorhídrico, pepsinógeno I y factor intrínseco (FI). Estos últimos están asociados con mecanismos de protección, marcadores de atrofia gástrica y cofactor de absorción de vitamina B<sub>12</sub>, respectivamente.

La asociación entre anticuerpos contra células parietales o FI y déficit de vitamina B<sub>12</sub> es la anemia perniciosa<sup>2</sup>.

A pesar de ser un proceso mediado por linfocitos T CD4, también hay disminución de células principales de causa aún desconocida: no se ha encontrado anticuerpos contra estas células<sup>3</sup>.

La reactividad de las células T contra la bomba sodio-potasio-ATPasa estaría también implicada en el desarrollo de la enfermedad<sup>4</sup>.

Los pacientes con GAI por lo general presentan aclorhidria o hipoclorhidria asociada con hipergastrinemia secundaria a la ausencia de ácido gástrico, y su consecuente hiperplasia de células G<sup>5</sup>; además de un nivel sérico de pepsinógeno I bajo y proporción pepsinógeno I/II disminuida<sup>5</sup>.

La GAI se caracteriza por anticuerpos (AC) circulantes contra antígenos de las células parietales en 90% y factor intrínseco en 50% de casos<sup>6</sup>. Los AC contra factor intrínseco (FI) son menos sensibles pero más específicos para el diagnóstico de GAI.<sup>5</sup> A pesar de que la presencia de AC se considera diagnóstica, se ha demostrado que la infección crónica por *Helicobacter pylori* (HP) no tratada tiende a positivizar los AC<sup>7</sup>; éstos pueden atravesar desde la sangre materna a la circulación fetal causando déficit de vitamina B<sub>12</sub> en el neonato<sup>3</sup>.

Históricamente, los estudios de GAI se realizaron antes de la década de los 80 y del redescubrimiento del HP. Actualmente, se propone que a partir de la infección por HP se desarrollan AC contra el microorganismo y estos AC, a su vez, tienen una reactividad cruzada contra células parietales, implicando a esta bacteria en la génesis de la enfermedad<sup>8</sup>.

La prevalencia de estos AC aumenta significativamente con la duración de la gastritis por HP, en particular cuando existe atrofia de la mucosa del cuerpo e hipergastrinemia secundaria<sup>8</sup>. Por tanto, una anemia perniciosa posterior a la erradicación del HP es extremadamente rara. A pesar de la relación con el HP, una pequeña proporción de casos presentan AC y nunca tuvieron una infección documentada<sup>9</sup>. Se presenta en pacientes jóvenes señalando una predisposición inherente a la GAI.

Una de las características histológicas más comunes es la metaplasia intestinal extensa confinada sólo al cuerpo. Sin embargo, al inicio de la enfermedad, la atrofia puede ser focal y presentarse en forma de islotes entre la mucosa oxíntica normal. En raras ocasiones la GAI progresa a una atrofia completa.<sup>10</sup>

También existe proliferación de células enterocromafines que abarca un espectro entre hiperplasia y tumores carcinoides como consecuencia de la hipergastrinemia<sup>3</sup> (Figura 1).

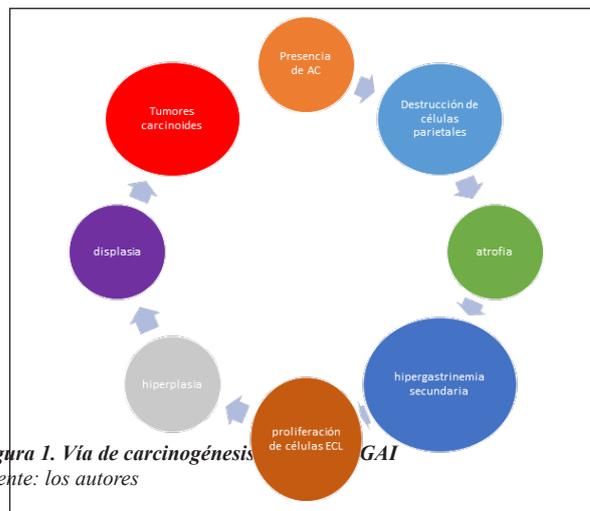


Figura 1. Vía de carcinogénesis en GAI. Fuente: los autores

Además de los AC contra antígenos de las células parietales, son característicos de la GAI los AC contra la bomba de protones.<sup>11</sup> Los AC contra células parietales se los detecta en 20% de otras enfermedades autoinmunitarias (trastornos tiroideos o enfermedad de Graves-Basedow, y DM-1). Por esto, muchas de estas enfermedades pueden asociarse con anemia perniciosa.<sup>12</sup> El diagnóstico de GAI aislada es un riesgo 5 veces mayor de diabetes autoinmunitaria por lo cual algunos autores sugieren tamizaje de diabetes tipo 1 (DM-1) en la anemia perniciosa.<sup>5</sup> Se asocia con pancreatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca o dermatitis herpetiforme.<sup>13</sup>

Se ha identificado linfocitos CD4 en el infiltrado inflamatorio crónico de la mucosa gástrica que proliferan en respuesta a la sola presencia de la bomba de protones. Estos linfocitos ayudadores (“helper”) estimulan a las células B a producir de manera constante inmunoglobulinas que provocan destrucción glándular.<sup>3</sup> La mayor parte de investigaciones sobre GAI preceden al redescubrimiento del HP y, por ello, la consideran una enfermedad aislada. Además, dependiendo del tipo de *Helicobacter* existe relación con la gastritis autoinmunitaria siendo los cagA y cagV los asociados a esta entidad.<sup>14</sup>

La relación entre la GAI y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria está bien documentada. En varios reportes de diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria tiroidea se aconseja investigar GAI<sup>15</sup>. Por ejemplo, en un paciente que tenga enfermedad tiroidea autoinmunitaria es recomendable realizar las mediciones de pepsinógeno I y pepsinógeno II calculando la relación entre ellos: una proporción baja de pepsinógeno I/II indicaría atrofia de las glándulas oxínticas.<sup>16</sup>

Durante estos años ha existido debate entre la asociación de la infección por *Helicobacter* y la autoinmunidad gástrica. En algunos casos se señala una clara correlación, mientras que en otros persiste la duda de la sucesión entre ambos.<sup>17</sup> En varios países endémicos de infección por HP la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias no es muy elevada; se con-

sidera que es consecuencia de la diversidad de cepas existentes en cada región (CagA y CagV), que se asocian con condiciones inmunitarias.<sup>18</sup>

Varios trabajos indican una asociación directa entre HP y enfermedades autoinmunitarias, consideran que puede haber asociación con enfermedades reumatológicas; v.gr., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica<sup>19</sup>. Las enfermedades cutáneas también son predominantes (psoriasis, urticaria crónica, enfermedad de Behcet, o alopecia areata). Algunas enfermedades inmunitarias hematológicas se han podido asociar como la púrpura trombocitopénica inmunitaria, y otras autoinmunitarias (enfermedad tiroidea, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad autoinmunitaria del hígado – cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosantes primaria, hepatitis autoinmunitaria).<sup>20</sup> De todas, las más relacionadas son: psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, neuromielitis óptica y esclerosis múltiple.<sup>21</sup>

El síndrome poliglandular autoinmunitario (SPAI) es la asociación de destrucción de varias glándulas endocrinas (**Tabla 2**) mediada por anticuerpos; además, se pueden asociar con enfermedades autoinmunitarias.<sup>22</sup>

Actualmente, están bien descritos los SPAI; entre ellos, la anemia perniciosa representa el 16% de las manifestaciones no endocrinas del síndrome poliglandular autoinmunitario tipo uno;<sup>23</sup> lo que demuestra una clara relación con otras enfermedades autoinmunitarias.

Tabla 1. Subtipos de GAI

	Asociación	Predisposición
1	HP	Genética: ascendencia escandinava
2	Otras enfermedades autoinmunitarias HP	
3	HP-GAI	Gastritis por HP
4	Sin asociación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agregaciones familiares autoinmunitaria excepto tiroidea</li> <li>• Gastritis autoinmunitario</li> </ul>
IPEX	Poliendocrinopatía y enteropatía (ligada al cromosoma X)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatía (diarrea/ malabsorción)</li> <li>• Diabetes tipo 1</li> <li>• Hipotiroidismo autoinmunitaria</li> <li>• Anemia hemolítica autoinmunitaria</li> </ul>

Fuente: los autores

Tabla 2. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios

Tipo I		Poliendocrinopatía (hipoparatiroidismo + insuficiencia suprarrenal) Candidiasis Distrofia ectodérmica Gastritis autoinmunitaria
Tipo II	Schmidt (enfermedad de Addison + tiroides) Carpenter (enfermedad de Addison + diabetes tipo 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia suprarrenal primaria</li> <li>• Enfermedad autoinmunitaria tiroidea</li> <li>• Diabetes tipo 1</li> </ul>
Tipo III	HP-GAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad autoinmunitaria tiroidea + otra autoinmunitaria excepto tiroidea</li> <li>• Gastritis autoinmunitaria</li> </ul>
IPEX	Poliendocrinopatía y enteropatía (ligada al cromosoma X)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatía (diarrea/ malabsorción)</li> <li>• Diabetes tipo 1</li> <li>• Hipotiroidismo autoinmunitaria</li> <li>• Anemia hemolítica autoinmunitaria</li> </ul>

Fuente: los autores

## CASO ILUSTRATIVO

Paciente de sexo femenino, 36 años de edad, con antecedente hipotiroidismo y artrosis bilateral de rodilla en rehabilitación, acude a endoscopia de control. Se evidencia imagen endoscópica e histopatológica en la **Figura 2**.

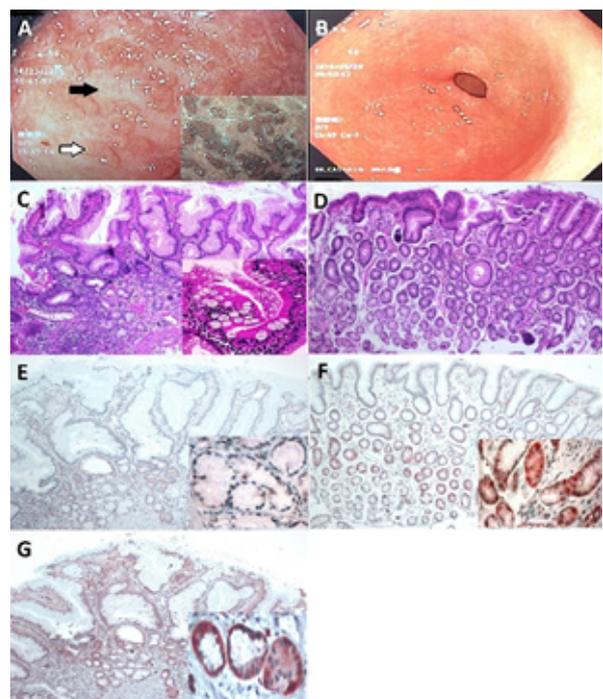


Figura 2. Biopsia endoscópica de una mujer de 56 años, con antecedente de dolor crónico en miembros inferiores y consumo de AINE. Se planificó

*corrección quirúrgica por diagnóstico de artrosis bilateral. Acude a endoscopia alta de control.*

*2.A Pared anterior del cuerpo gástrico de aspecto en empedrado con islotes de mucosa normal (flecha blanca), que se resaltan con NBI (Narrow Band Imaging) [recuadro], rodeados de mucosa atrófica pálida (flecha negra).*

*2.B Mucosa antral de apariencia normal.*

*2.C El estudio histológico reveló mucosa corporal de arquitectura poliploide con hiperplasia foveolar, metaplasia intestinal focal [recuadro], pseudopilórica extensa y atrofia severa.*

*2.D Mucosa antral sin alteraciones relevantes.*

*2.E El análisis de inmunohistoquímica mostró ausencia de la expresión de gastrina en la mucosa corporal [recuadro].*

*2.F Expresión intacta con adecuada dotación de células G en la mucosa antral [recuadro].*

*2.G La inmunotinción con cromogranina ratificó la presencia de hiperplasia linear en más de 5 células endócrinas [recuadro].*

*Conclusión: se trata de una gastritis atrófica autoinmune, que, luego de terapia de restitución con vitamina B12, se consiguió la remisión de sintomatología y suspensión del consumo de AINE y cirugía.*

**Pruebas de laboratorio:** anemia leve macrocítica, disminución sérica de vitamina B<sub>12</sub> y homocisteína elevada. Los AC contra factor intrínseco son negativos (sensibilidad 50%) y Ac contra células parietales positivos (sensibilidad 90%). Se diagnóstica gastritis autoinmunitaria no asociada con HP. Por antecedente de enfermedad tiroidea se solicita Ac anti-TPO que fueron positivos. Se diagnóstica síndrome poliglandular autoinmunitario tipo III e inicia tratamiento con hormona tiroidea y reposición de vitamina B<sub>12</sub>. El dolor de las rodillas desaparece, la paciente abandona la rehabilitación y es dada de alta e indica realizar permanentes a causa de la asociación con otras autoinmunitarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Yardley JH HT.** Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions Philadelphia: 2005.
2. **Siurala M.** New aspects on epidemiology, genetics, and dynamics of chronic gastritis. *Front Gastrointest Res* 1980;4(148).
3. **Lewin WaR.** *Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications.* 2nd ed. Wilkins LW&, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
4. **Jones C.** The parietal cell autoantigens recognized in neonatal thymectomy-induced murine gastritis are the alpha and beta subunits of the gastric proton pump. *Gastroenterology* 1992;101(2).
5. **Pamela J Jensen M.** Metaplastic (chronic) atrophic gastritis. UpToDate. 2016 Feb.
6. **Jones C.** The parietal cell autoantigens recognized in neonatal thymectomy-induced murine gastritis are the alpha and beta subunits of the gastric proton pump [corrected]. *Gastroenterology* 1991;101(2).
7. **Rabelo-Gonçalves E.** Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015;7(30).
8. **Rodríguez de Santiago.** Pernicious anemia. From past to present. *Rev Clin Esp* 2015;215(5).
9. **Rusak E.** Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci* 2016;61(2).
10. **Coati I** Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015;21(42).
11. **Pittman M.** Autoimmune metaplastic atrophic gastritis: recognizing precursor lesions for appropriate patient evaluation. *Am J Surg Pathol* 2015;39(12).
12. **Sakai Y.** Lymphocyte 'homing' and chronic inflammation. *Pathol Int* 2015;65(7).
13. **Varbanova M.** Chronic gastritis - an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(6).
14. **ADI P.** Pathology and differential diagnosis of chronic, noninfectious gastritis. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(2).
15. **Venerito M.** Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(7).
16. **Venerito.** Auto immune gastritis in auto immune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015.
17. **Veijola.** (Asociación entre gastritis atrófica corporal con infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2010.
18. **Munari FI.** Cytokine BAFF released by Helicobacter pylori-infected macrophages triggers the Th17 response in human chronic gastritis. *J Immunol* 2014 Dec; 193(11).
19. **Papamichael K.** Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2014;20(21).
20. **Smyk D.** Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol* 2014;20(3).
21. **Smyk.** Helicobacter pylori y enfermedades autoinmunes: causa o coincidencia. 2014.
22. **Hansen M.** [The polyglandular autoimmune syndrome--quality of life and family clustering]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(38).
23. **Wémeau J.** Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013;12(1).