

Especializaciones

Anticuerpos asociados a Gastritis Autoinmune en pacientes pediátricos con Diabetes tipo I y Enfermedad Tiroidea Autoinmune

Autores: Bioq. Barbero Lucrecia Daniela*, Bioq. Esp. Soriano María Alicia, Bioq. Olivero Valentina, Dra. Oropeza Gabriela, Dra. Jarovsky Mariana, Dra. López Stella Maris, Dra. Pena Gladys, Bioq. Esp. García Oro María Cecilia. Hospital Infantil Municipal de Córdoba – Lavalleja 3050. *Barbero Lucrecia Daniela, luli_barbero24@hotmail.com, tel: 3534209569.

Resumen

La presencia de anticuerpos anti células parietales (ACP) en suero, y en menor frecuencia anticuerpos anti factor intrínseco (AFI), es característico en GAI. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica poco frecuente, posiblemente subdiagnosticada, que debe sospecharse en pacientes con trastornos autoinmunitarios múltiples.

El objetivo del presente estudio fue determinar autoanticuerpos gástricos en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes tipo 1 (DBT1) y/o Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA) y establecer su prevalencia; en aquellos pacientes que presentaron algún tipo de anticuerpo, se determinó los niveles de gastrina. Para el manejo de variables cuantitativas se utilizaron test no paramétricos y para variables categóricas se aplicó el test Chi cuadrado.

Se estudiaron prospectivamente 69 pacientes, de los cuales 40 cumplían los criterios para DBT1, 20 para ETA y 9 para ambas enfermedades. Las prevalencias globales encontradas para ACP (12%) y AFI (33%) fueron significativamente mayores en pacientes con DBT1 y/o ETA, con respecto a lo reportado en los estudios epidemiológicos de la población en general sin trastornos autoinmunitarios.

Podemos concluir que la asociación entre enfermedades autoinmunes se observa desde edades pediátricas; y dado que GAI presenta escasa sintomatología en sus fases tempranas, es importante para su detección precoz, la determinación de marcadores inmunológicos como ACP, y en menor medida AFI.

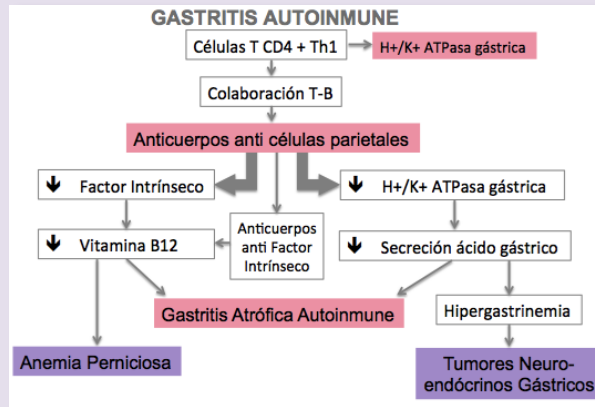
Abstract

The presence of parietal cell autoantibodies (PCA) and less frequently, intrinsic factor autoantibodies (IFA) in serum, is characteristic of autoimmune gastritis (AIG). This is a chronic progressive inflammatory condition, probably underdiagnose, that has tendency to occur more often in patients with other autoimmune disorders.

The aim of the present study was to determine gastric autoantibodies in pediatric patients with Type 1 Diabetes (T1DM) and/or Autoimmune Thyroid Disease (AITD) and establish its prevalence. In those patients who had some type of antibody, gastrin levels were determined. The results were analyzed through nonparametric tests and Chi-square statistics.

A total of 69 patients were studied, of them 40 had diagnostic of T1DM, 20 had AITD and 9 exhibited both diseases. The 12% of patients were positive for PCA and 33% of patients were positive for IFA. The prevalences were significantly higher in patients with T1DM or AITD, against to the general population without autoimmune disorders.

We can conclude that the relationship between autoimmune diseases is observed from pediatric ages, and in view that AIG presents few symptoms in the early stages, is very important the determination of immunological markers such as PCA, and less frequently IFA.



Palabras Claves: *Gastritis autoinmune *Anticuerpos anti células parietales *Anticuerpos anti factor intrínseco *Diabetes tipo 1 *Enfermedad tiroidea autoinmune

Introducción

La Gastritis Atrófica Autoinmune (GAI) se define como enfermedad inflamatoria crónica progresiva que resulta del remplazo de las células parietales por una mucosa atrófica y metaplásica (1-3). Se ha demostrado que los linfocitos T CD4+ perfil Th1 que son específicos para la bomba H+/K+ ATP-asa ejercen un rol patogénico primordial en la inflamación crónica (4). Por otra parte estos linfocitos pueden inducir la muerte de las células epiteliales gástricas a través de las vías Fas-FasL y perforina/granzima B (5,6). Se observa una cooperación de los linfocitos T-B para la producción de autoanticuerpos contra las células parietales (ACP) y contra el factor intrínseco (AFI), que son característicos de esta patología (7-10).

Como consecuencia de la disminución o pérdida total de las células parietales durante la progresión de la enfermedad, se presenta un incremento del pH en el estómago y pérdida de factor intrínseco que es necesario para la absorción de la vitamina B12. La deficiencia severa de vitamina B12 se denomina Anemia Perniciosa (AP) (1,11).

Por otra parte, la hipocloridia o aclorhidria crónica conduce a una elevada producción de niveles de gastrina estimulando la proliferación de células endócrinas, conduciendo al posible desarrollo de Tumores Neuroendócrinos Gástricos (TNG) (11,12).

La gastritis autoinmune se trata de una entidad clínica poco frecuente, posiblemente subdiagnosticada, que se debe sospechar en pacientes con trastornos autoinmunitarios múltiples. Las manifestaciones gastrointestinales como glositis atrófica, malabsorción, diarrea y dispepsia son insuficientes para abordar su diagnóstico (12).

Para la detección y confirmación de GAI se utilizan pruebas serológicas, biomarcadores gástricos, endoscopia e histopatología. Los marcadores serológicos que se utilizan son los anticuerpos ACP y AFI (8). A pesar de que en los inicios de la enfermedad no hay cambios significativos en el estado de la mucosa gástrica fúndica, los anticuerpos ya se encuentran positivos (7,8,10).

Los ACP son los principales marcadores inmunológicos de GAI y tiene un rol bien documentado en el inicio de la gastritis (13). Los ACP circulantes pertenecen a los isotipos IgG, IgA e IgM. En el jugo gástrico, los isotipos de anticuerpos predominantes son IgA e IgG. En las últimas etapas de la enfermedad, la presencia de ACP disminuye debido a la pérdida de la masa de células parietales como consecuencia de la progresión de la GAI (8,14).

Los AFI se generan como parte de la autoagresión gástrica crónica y no parecen tener un papel patogénico claramente definido en el desarrollo de gastritis. Ejercen su acción interfiriendo en la absorción del complejo FI-vitamina B12 en el íleon terminal (3,8). Existen dos tipos de AFI, bloqueantes (I), que inhiben la unión de la vitamina B12 al FI, y de unión (II), que se unen a los complejos FI- vitamina B12 e impiden su absorción (8,15).

La combinación de pruebas en suero: pepsinógeno 1 (PGI), pepsinógeno 2 (PGII), la relación PGI/PGII y gastrina, identifican de forma confiable la presencia de gastritis atrófica crónica. La pérdida de células zimogénicas conduce a niveles bajos de pepsinógeno, mientras que la pérdida de secreción ácida conduce a hipergastrinemia. El conjunto de estos biomarcadores junto con los ACP y AFI se conoce como "biopsia gástrica serológica" (7,10).

La prevalencia de GAI es difícil de establecer, debido a que se presenta de manera asintomática (8). Estudios epidemiológicos estiman una prevalencia del 2%, con un pico de 4-5% en mujeres adultas (3). Sin embargo, su prevalencia aumenta de 3 a 5 veces en pacientes con otros trastornos autoinmunes como la diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune y otras entidades (16).

Durante los últimos años, aumentó significativamente el número de investigaciones dirigidas a la asociación existente entre diferentes enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes tipo 1 (DBT1) son las endocrinopatías autoinmunitarias más frecuentes encontradas en nuestra región. Ambas muestran una predisposición genética similar y frecuentemente ocurren en asociación con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas, entre ellas, la enfermedad gástrica (17).

La DBT1 es una patología producida por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas productoras de insulina y se caracteriza por la presencia de insulitis y autoanticuerpos contra las células β . En una primera etapa, evoluciona hacia la desregulación metabólica con pérdida de respuesta a la insulina, seguida de aumento de la hemoglobina glicosilada, glucemia alterada en ayunas, y finalmente resulta en DBT1 con ausencia del péptido C. Se puede evidenciar serológicamente el proceso autoinmune en las células pancreáticas mediante la detección de anticuerpos anti - islote ICA, anti - GAD65, anti insulina IAA, entre otros (18,19).

En cuanto a la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), es un término que se utiliza para reunir a un grupo de patologías donde existe una disfunción

tiroidea, caracterizadas por la presencia de anticuerpos contra los antígenos tiroideos. Sin embargo, al ser un grupo de enfermedades agrupadas, la presentación clínica varía entre hipotiroidismo, hipertiroidismo, o ambos. Este grupo de afecciones exhibe un perfil de autoanticuerpos que pueden estar dirigidos contra la enzima tiroperoxidasa (ATPO), contra la tiroglobulina (ATG) y contra el receptor de tirotrófina (ARTSH) (20,21).

El objetivo general de este trabajo fue determinar la presencia de autoanticuerpos ACP y AFI relacionados con daño gástrico, y establecer su prevalencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de DBT1 y/o ETA, del Hospital Infantil Municipal (HIM) de Córdoba.

A través de este proyecto, se buscó correlacionar la presencia de ACP y AFI con la edad y sexo de los pacientes. Por otra parte se evaluó la asociación de niveles de gastrina en aquellos pacientes que presentaban algún tipo de autoanticuerpo gástrico.

Materiales y Métodos

Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo, en el cual participaron 69 pacientes pediátricos (rango de edades: 1 – 17 años), que fueron diagnosticados con DBT1 (péptido C menor a 4 ng/mL y algún autoanticuerpo positivo) y/o ETA (ATG mayor a 4,11 UI/mL y/o ATPO mayor a 5,61 UI/mL). Se excluyeron pacientes que se encontraban bajo el tratamiento con inmunosupresores y/o corticoides.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Infantil Municipal de Córdoba y el Consejo Provincial de Evaluación Ética de la Investigación en Salud.

Muestras

Se tomaron muestras de suero de pacientes diagnosticados con DBT1 y/o ETA, que concurren a los controles programados de sus enfermedades.

Determinación de ACP

La determinación de ACP fue realizada por Inmunofluorescencia Indirecta (Autoanticuerpos RL/RK/RS desarrollado por Orgentec ORG874) en secciones de estómago de ratón, de acuerdo con las especificaciones metodológicas del fabricante. La positividad se determinó en títulos mayores a 1/40, por una tinción citoplasmática homogénea y difusa de las células parietales. Se consideró ACP con títulos altos, a aquellas que tenían valores iguales o mayores a 1/160, basándose en el estudio realizado por Kakleas y col. en el año 2012 (22).

Determinación de AFI

La determinación de AFI fue realizada por ELISA (IgG anti factor intrínseco humano desarrollado por Orgentec ORG647) de acuerdo con las

especificaciones metodológicas. Se utilizó el valor de corte provisto por el fabricante, el cual considera que un valor mayor a 6 UI/mL es positivo.

Determinación de Gastrinemia

La determinación de gastrina en sangre se realizó por quimioluminiscencia (Immulite 2000 Xpi, Siemens, USA), con un intervalo de referencia de 13-115 pg/mL.

Método estadístico

Para el análisis de los datos se utilizaron los siguientes programas: Infostat (versión profesional), Medcalc (versión demo) e Instat (versión 3.01). Las variables cuantitativas presentaron una distribución sesgada (test de Kolmogorov-Smirnov y test de Shapiro Wilks), por lo que se expresaron como mediana y rango intercuartílico (percentilos 25–75). Debido a esto, se utilizó el test de Wilcoxon o Kruskal Wallis según cual fuera la variable de clasificación. Los datos cualitativos se expresaron como frecuencias absolutas y/o relativas (expresadas como porcentajes); y se analizaron con test de Chi cuadrado o Fisher para ver la asociación entre dichas variables. Se consideró como significativo $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron los datos de 69 pacientes, con una edad mediana de 11 años (rango intercuartílico: 8 - 14). De ellos, el 56% fueron mujeres. El 12% de los pacientes fueron positivos para ACP, con un 5,8% de los pacientes positivos a títulos altos. El 33% de los pacientes fueron positivos para AFI. La mediana de los pacientes con AFI positivos, fue de 10 UI/mL (rango intercuartílico: 8,5-11,5). Las características poblacionales de los pacientes estudiados se pueden observar en la **tabla 1**.

	Pacientes
n	69
Edad	11 (8 - 14)
Sexo (F)	56% (39)
ACP (+)	11,6% (8)
AFI (+)	33% (23)

Tabla 1: Características poblacionales. Variables cuantitativas se describen con mediana y rango intercuartílico; variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas.

De los 69 pacientes analizados, el 58% presentaba DBT1, el 29% tenían ETA y un 13% presentaron ambas enfermedades. Las edades entre los tres grupos de pacientes no fueron diferentes estadísticamente, al igual que el sexo. En la **tabla 2** se observan las características poblacionales según las enfermedades.

	DBT	ETA	DBT y ETA	p-valor
n	40 (58%)	20 (29%)	9 (13%)	
Edad	11 (8 - 13)	11 (6 - 14)	14 (11 - 14)	0,1095
Sexo (F)	38%	25%	33%	0,6258
ACP (+)	8%	15%	22%	0,3921
AFI (+)	38%	25%	33%	0,8066
Gastrina (aumentada)	23%	25%	0%	0,641

Tabla 2: Características poblacionales según la enfermedad de los pacientes. Variables cuantitativas se describen con mediana y rango intercuartílico; variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. p-valor <0,005 se consideran significativos.

Si bien entre los porcentajes de pacientes con ACP + no hay diferencias significativas, podemos observar que el porcentaje de pacientes con ACP + es mayor en aquellos pacientes con ETA (15%) en comparación con los pacientes con DTB1 (8%); y este porcentaje es aún mayor en pacientes que poseen ambas enfermedades (22%).

Un 38% de los pacientes con DBT1, tienen AFI mayor a 6 UI/ml, mientras que solo un 25% de los pacientes con ETA son positivos para AFI. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos anteriores.

Se les realizaron análisis de gastrinemia a los pacientes que tenían algún autoanticuerpo gástrico (n=23), de los cuales hubo que excluir a 3 por muestra insuficiente. De los 20 pacientes restantes, 4 obtuvieron valores aumentados (mayor a 115 pg/mL) y 16 valores normales. No hubieron casos de pacientes con gastrinemia aumentada en aquellos que presentaron AFI menor a 6 UI/mL, mientras que en los que tuvieron AFI mayor a 6 UI/mL, el 22% de ellos tuvieron valores de gastrina aumentada. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p-valor >0,999).

Figura 1

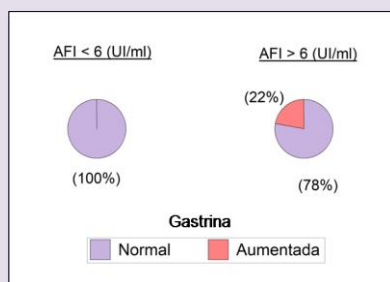


Fig. 1: Porcentaje de pacientes con gastrina normal o aumentada, de acuerdo a si tuvieron valores de AFI positivos (>6 UI/ml) o negativos (<6 UI/ml).

Asimismo, el porcentaje de pacientes con gastrina elevada fue mayor en aquellos pacientes con ACP positivos. Estos resultados no fueron

estadísticamente significativos (p-valor: 0,4819).

Figura 2

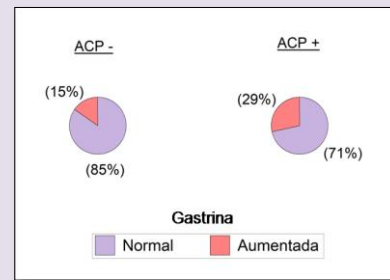


Fig. 2: Porcentaje de pacientes con gastrina normal o aumentada, de acuerdo a si tuvieron valores de ACP positivos o negativos.

Para los pacientes con ACP - el promedio de edad fue de 10 ± 4 años y con ACP + tuvieron un promedio de 13 ± 3 años. Con respecto a los AFI, la edad no varió entre los grupos, con un promedio de 11 ± 4 años.

Cuando se examinó la relación entre el sexo de los pacientes con los resultados de AFI y ACP, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor AFI: 0,6064. P-valor ACP: 0,2622). En la **figura 3** se exhiben los porcentajes de cada sexo para resultados positivos y negativos de autoanticuerpos. En todos los casos, el porcentaje de mujeres siempre fue mayor que el de varones. Sin embargo en los resultados positivos (tanto para AFI como ACP), el porcentaje de varones disminuyó con respecto a los observados para los resultados negativos. Mientras que para AFI - se observó un 46% de varones, en AFI + hubo un 39%. En ACP - el porcentaje de varones fue de 46% mientras que para ACP + disminuyó a un 25%.

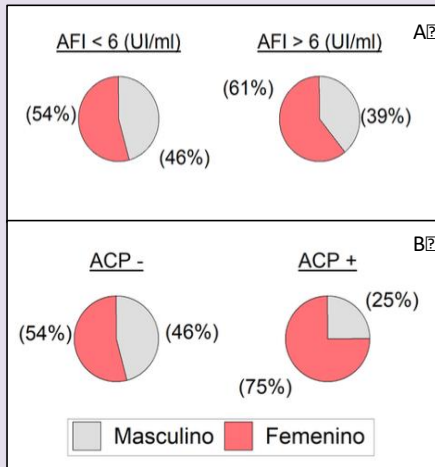


Fig. 3: Porcentaje de mujeres y varones, para valores de AFI + o AFI - (fig A); y valores de ACP + o ACP - (fig B).

Discusión

La presencia de marcadores inmunológicos puede ser indicativo de gastritis autoinmune, presentándose previamente a la aparición de atrofia gástrica, incluso en un sujeto clínicamente asintomático (23). La presencia de ACP en suero, y en menor frecuencia AFI, es característica en dicha enfermedad (24).

Las prevalencias encontradas para ACP (12%) y AFI (33%) fueron significativamente mayores con respecto a lo reportado en los estudios epidemiológicos de la población en general (3).

Los ACP se encuentran frecuentemente en GAI-AP, especialmente en el inicio de la enfermedad (3,7,8). Su prevalencia aumenta de 3 a 5 veces en pacientes con otros trastornos autoinmunes (16). La prevalencia de ACP en pacientes con DBT1 fue del 8% y en pacientes con ETA fue del 15%. El comportamiento que mostraron nuestros resultados fue similar al del estudio realizado por *De Block y col.* en el año 2008, en el cual reportaron que en pacientes con DBT1, los ACP se encuentran en un 10-15% de niños (25). Por otra parte, con respecto a los ACP en pacientes con ETA, la prevalencia obtenida fue menor a lo reportado por *Segni y col.* en el año 2004 (prevalencia del 30%), pero mayor a lo reportado por *Mariona Bonet y col.* en el año 2013 (prevalencia del 7%) (26,27).

La prevalencia de ACP en los pacientes con DBT1 y ETA fue mayor que en los grupos de enfermedades individuales, sin embargo no hubieron diferencias estadísticamente significativas. No se han encontrado reportes epidemiológicos con respecto a este grupo de pacientes.

En pediatría, la edad más temprana en la que se ha publicado la asociación de GAI y ETA fue en una niña de 11 años (28). En nuestro estudio la edad mínima, en la que se observó positividad para ACP fue de 9 años, asociada a anticuerpos AFI positivos e hipergastrinemia.

Los AFI se consideran marcadores más específicos que los ACP para el diagnóstico de AP y ya se pueden detectar en algunos casos de GAI (13). Estudios epidemiológicos han reportado una positividad de AFI del 30% al 50% en los pacientes con GAI (29), comparable con los resultados obtenidos en nuestro estudio (prevalencia de 33%). Sin embargo, la mediana de los pacientes con AFI positivo fue baja (10 UI/mL), para un valor de corte de 6 UI/mL. En un estudio realizado por *Rehman, Zafar y col.* en el año 2014, utilizaron un valor de corte para AFI superior al nuestro, de 20 UI/mL, empleando el kit de ELISA desarrollado por IMMCO (30).

En los pacientes con DBT1 se observó una frecuencia del 38% y en los pacientes con ETA del 25%, contrario a lo observado para los ACP. No se ha encontrado reportes epidemiológicos con respecto a estos grupos de pacientes, debido a que por lo general los AFI son investigados en pacientes que ya presentan el diagnóstico de AP.

La positividad de autoanticuerpos gástricos no se asoció significativamente con la edad y sexo de los pacientes. Esta contradicción podría atribuirse al estrecho rango de edad de nuestra población en estudio, conjuntamente con el hecho de que el aumento de la prevalencia es observado a edades más avanzadas (25).

Dado que la presencia de ACP y/o AFI, no se observa en todos los pacientes, algunos autores aconsejan que se debería asociar la determinación de gastrina (3,7,8,15,27). Con respecto a la medición de gastrinemia en nuestros paciente, solo 4 presentaron aumento de la misma, de los cuales 2 presentaron ambos autoanticuerpos positivos. No se pudo establecer asociación estadísticamente significativa. Por otra parte, *Segni y col.* plantean que el conjunto de ACP e hipergastrinemia es un indicador de que se debe realizar endoscopia digestiva alta para obtener el diagnóstico definitivo de GAI (26).

Sun y col. en el año 2012 estudiaron la proporción de pacientes que presentaban autoanticuerpos gástricos y desarrollaron anemia perniciosa.

Demostraron que solo el 12,9% de los pacientes con ACP positivos tienen AP según la definición de la OMS (31). Sería necesario realizar otro tipo de estudio, con seguimiento de los pacientes a través del tiempo, para poder evaluar cuáles de los pacientes con autoanticuerpos positivos, desarrollarán AP.

A pesar de la frecuente asociación de trastornos autoinmunitarios, no está bien definido si es preciso hacer una determinación sistemática de ACP y/o AFI en los pacientes diagnosticados con DBT1 y ETA.

Conclusiones

Podemos concluir que la asociación entre enfermedades autoinmunes se observa desde edades pediátricas; y dado que GAI presenta escasa sintomatología en sus fases tempranas, es importante para su detección precoz la determinación de marcadores inmunológicos como ACP, y en menor medida AFI, que manifiestan su presencia en ausencia de signos y síntomas clínicos. En base a todo lo mencionado, recomendamos investigar conjuntamente, los niveles de gastrina, que permiten evaluar de manera indirecta el grado de afección histológica y realizar vigilancia de tumores neuroendócrinos gástricos.

Agradecimientos

- .A mi esposo y mi familia, por su apoyo continuo.
- .A María Alicia Soriano y María Cecilia García Oro, por colaborar con su enseñanza y por su guía en el camino de la Inmunología.
- .A Valentina Olivero, por su colaboración y apoyo constante durante la realización de este proyecto.
- .A los integrantes del Servicio de Diabetes y Endocrinología del Hospital Infantil Municipal.
- .A la comisión de la Especialidad en Bioquímica Clínica en Inmunología por su colaboración para llevar a cabo este trabajo.

Referencias Bibliográficas

1. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* (2016) 166:424-430.
2. Varbanova M., Frauenschlager K. y Malfetheriner P. Chronic gastritis - An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* (2014) 28:1031-1042.
3. Neumann W.L., Coss E., Rugge M. y Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis - pathogenesis, pathology and management. *Nature Rev. Gastroenterol Hepatol.* (2013) 10:529-541.

4. Di Sabatino A., Vincenzo Lenti M., Giuffrida P., Vanoli A. y Corazza G.R. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev.* (2015) 14(12):1161-1169.

5. Marshall A.C., Alderuccio F. y Toh B.H. Fas/CD95 is required for gastric mucosal damage in autoimmune gastritis. *Gastroenterology.* (2002) 123:780-789.

6. Judd L.M., Gleeson P.A., Toh B.H. y Van Driel I.R. Autoimmune gastritis results in disruption of gastric epithelial cell development. *Am J Physiol.* (1999) 277:209-218.

7. Minalyan A., Benhammou J.N., Artashesyan A., Lewis M.S. y Pisegna J.R. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* (2017) 10:19-27.

8. Ban-Hock Toh. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* (2014) 13:459-462.

9. Rusak E., Chobot A., Krzywicka A. y Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci.* (2016) 61(2):175-179.

10. Toh B.H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res.* (2016) 65(1):326-330.

11. Pittman M.E., [Voltaggio L.](#), [Bhajjee F.](#), [Robertson S.A.](#) y [Montgomery E. A.](#) Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis - Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *Am J Surg Pathol.* (2015) 39:1611-1620.

12. Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M. y col. Common Features of Patients With Autoimmune Atrophic Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2012) 10:812-814.

13. Bizarro N. y Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev.* (2014) 13(4-5):565-568.

14. Lenti M. V., Miceli E., Padula D., Di Sabatino A. y Corazza G.R. The challenging diagnosis of autoimmune atrophic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* (2017) 52(4):471-472.

15. Andres E. y Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *Journal of Blood Medicine.* (2012) 3:97-103.

16. Nguyen T.L., Khurana S.S., Bellone C.J., Capoccia B.J., Sagartz J.E. y Kesman R.A. Autoimmune gastritis mediated by CD4+ T cells promotes the development of gastric cancer. *Cancer res.* (2013) 73(7):2117-2126.

17. Baena G., Carral F., Roca M.M., Cayón M., Ortego J. y Aguilar-Diosdado M. Prevalencia de la

- enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Av Diabetol.* (2010) 26:42-46.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* (2014) 37(1): 14-80.
19. Kahaly GJ. y Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev.* (2016) 15(7):644-648.
20. Roldán Cárdenas J., Amaya-Amaya J., Castellanos de la Hoz J., Giraldo-villamil J., Montoya-Ortiz G., Tapias-Cruz P. y col. Autoimmune Thyroid Disease in Rheumatoid Arthritis: A Global Perspective. *Arthritis* (2012) 2012:864907.
21. Lee H.J., Li C.W., Hammerstad S.S., Stefan M. y Tomer Y. Immunogenetics of Autoimmune Thyroid Diseases: A comprehensive Review . *J Autoimmun.* (2015) 64: 82–90.
22. Kakleas K., Kostaki M., Critselis E., Karayianni C., Giannaki M., Anyfantakis K. Y col, Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Horm Res Paediatr.* (2012) 77:121-126.
23. Antico A., Tampoia M., Villalta D., Tonutti E., Tazzoli R. y Bizzaro N. Clinical Usefulness of the Serological Gastric Biopsy for the Diagnosis of Chronic Autoimmune Gastritis. *Clin Dev Immunol.* (2012) 2012:520970.
24. Cabrera de León A., Almeida González D., Almeida A.A., González Hernández A., Carretero Pérez M., Rodríguez Pérez M.C. y col. Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population. *Immunol Lett.* (2012) 147(1-2):63-66.
25. De Block C., De Leeuw I. y Van Gaal L. Autoimmune gastritis in type 1 Diabetes: A clinically Oriented Review. *J Clin Endocrinol Metab.* (2008) 93(2):363–371.
26. Segni M., Borrelli O., Pucarelli I., Delle Fave G., Pasquino A.M. y Annibale B. Early Manifestations of Gastric Autoimmunity in Patients with Juvenile Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* (2004) 89:4944-4948.
27. Bonet Alcaina M., Borrás-Pérez M.V., Collado R.C., Escola Llop M., Murillo Vallés M. y Ortigosa Gómez S. Presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas en niños y adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* (2013) 4(1):42-47
28. Vaterlaws A. Gastric Atrophy in Childhood. *Arch Dis Child.* (1969) 44:710-4.
29. Bizzaro N., Antico A. y Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* (2018) 19(2):377.
30. Saif-ur-Rehman, Zafar L., Imran T., Ghafoor A., Durrani A.A. y Ahmed T.A. Frequency of intrinsic factor antibody in megaloblastic anaemia. *J Coll Physicians Surg Pak.* (2014) 24(3):157-159.
31. Sun A., Wang Y.P., Lin H.P., Chia J.S. y Chiang C.P. Do all the patients with gastric parietal cell antibodies have pernicious anemia?. *Oral Dis.* (2013) 19(4):381-386.