



ORIGINAL BREVE

Enfermedad tiroidea autoinmunitaria: posibilidad de asociación a gastritis autoinmunitaria

F. Pita Gutiérrez, D. Crespo Marcos, C. Iglesias Fernández*, A. Rodríguez Sánchez y M.D. Rodríguez Arnao

Unidad de Metabolismo y Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 3 de marzo de 2009; aceptado el 27 de mayo de 2009

Disponible en Internet el 21 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad tiroidea autoinmunitaria;
Gastritis crónica atrófica;
Comorbilidad autoinmune;
Anticuerpos anticélula parietal gástrica;
Hipergastrinemia plasmática

KEYWORDS

Autoimmune thyroid disease;
Atrophic chronic gastritis;
Autoimmune

Resumen

Introducción: Se ha descrito una elevada prevalencia de anticuerpos anticélula parietal gástrica (ACPG) en niños con enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETAI). El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de marcadores de gastritis autoinmunitaria en niños con ETAI.

Sujetos y métodos: Se incluyó a 26 pacientes con ETAI. Se realizaron hemograma, valores plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico, gastrina y ACPG. Se estudió también la comorbilidad de otras enfermedades autoinmunitarias.

Resultados: Los valores de tiroxina libre y tirotropina fueron normales con tratamiento hormonal sustitutivo. Los valores de hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, vitamina B12, ácido fólico y gastrina estaban en rango de normalidad en todos los niños. Se detectaron 6 casos de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y 2 de ellos también tenían enfermedad celíaca (EC). Se halló ACPG en una niña hipertiroidea de 14 años sin comorbilidad autoinmune.

Conclusiones: La ETAI se asocia a otras enfermedades de similar etiología, principalmente DM1 y EC. La presencia de ACPG es un marcador precoz y sensible de gastritis autoinmunitaria.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Autoimmune thyroid disease: Autoimmune gastritis association's possibility

Abstract

Introduction: A high prevalence of parietal cell antibodies (PCA) has been reported in children with autoimmune thyroid disease (AITD). The aim of this study was to determine the prevalence of autoimmune gastritis markers among children diagnosed as AITD.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinaif@hotmail.com (C. Iglesias Fernández).

comorbidity;
Parietal cell
antibodies;
Plasmatic
hypergastrinemia

Patients and methods: We studied 26 patients with AITD. Basal samples were taken to determine: hemogram, vitamin B12 and folic acid plasmatic levels, gastrin plasmatic levels, and PCA's determination. Other autoimmune disease comorbidity were also studied.

Results: Free T4 and TSH values were normal, with hormonal substitutive treatment. Hb, MCV, HCM, vitamine B12, folic acid and gastrin were in normal range for all 26 patients. We reported 6 cases diabetes mellitus type 1 and 2 of celiac disease. A single patient was PCA positive. It was a 14-year-old hyperthyroid girl without any other autoimmune disease.

Conclusions: AITD in childhood and adolescence is associated with other autoimmune diseases, specially DM1 and CD. PCA becomes an early and sensitive marker to detect autoimmune gastritis.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las primeras publicaciones sobre la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETAI) y otros trastornos de similar etiología datan de la década de 1960¹. Determinados estudios en adultos con ETAI han mostrado una prevalencia de gastritis crónica atrófica (GCA) de hasta el 35%², pero hay pocos datos al respecto en el ámbito pediátrico.

En cuanto a la GCA³, anteriormente denominada gastritis tipo A, hay que decir que se trata de una gastritis crónica que afecta a la mucosa corporal del estómago y se caracteriza por la desaparición de las glándulas oxínticas, encargadas de producir ácido clorhídrico y factor intrínseco. La hipoclorhidria y la aclorhidria, por una parte, determinan que se pierda la retroinhibición sobre la producción de gastrina, lo que incrementa los valores plasmáticos de ésta, y también pueden disminuir la absorción de hierro y causar anemia ferropénica, mientras que la carencia del factor intrínseco predispone al desarrollo de anemia perniciosa. Este tipo de gastritis tiene con frecuencia una etiología inmune³, cursa de modo asintomático y aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico⁴.

Se ha descrito una elevada prevalencia (del 14 al 30%)⁵ de positividad de anticuerpos anticélula parietal gástrica (ACPG) en niños y adolescentes portadores de ETAI. La presencia de ACPG asociada a una elevación en los valores plasmáticos de gastrina es un indicador fiable de gastritis autoinmunitaria, como se ha descrito previamente tanto en niños⁵ como en adultos².

El objetivo de este trabajo ha sido determinar la prevalencia de los citados marcadores en niños y adolescentes diagnosticados de ETAI.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal, en el que se incluyó a 26 pacientes consecutivos (21 niñas y 5 niños) diagnosticados de ETAI (23 con tiroiditis linfocítica crónica y los 3 restantes con enfermedad de Graves) controlados en la Unidad de Metabolismo y Endocrinología Infantil de este Hospital. Se diagnosticaron en rango de hipo, hiper o normofunción tiroidea por presentar anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea o anticuerpos contra la tiroglobulina elevados. En los pacientes hipertiroideos se

determinó además la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (*thyrotropin* 'tirotropina') (TSI [*thyroid stimulating immunoglobulin* 'inmunoglobulina estimulante de la tiroides']), con resultados positivos en los 3 casos.

Se extrajeron muestras basales de los pacientes para realizar hemograma (Coulter), valores plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico (quimioluminiscencia en ambos) y gastrina (radioinmunoanálisis) y determinación de ACPG (inmunofluorescencia indirecta). Asimismo, se estudiaron la edad en el momento de las determinaciones y la comorbilidad de otras enfermedades autoinmunitarias.

Resultados

La edad cronológica (media \pm desviación estándar) de los pacientes en el momento de realizar las analíticas fue de $14,21 \pm 3,18$ años (rango: 6,33 a 19,58). Los valores de tiroxina libre (T4L) (N: 0,9 a 2,0 ng/dl) y TSH (N: 0,5 a 4,5 μ U/ml) se encontraban en todos los casos en valores normales con tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina oral (en los 3 pacientes con enfermedad de Graves, asociada a metimazol). No se detectaron alteraciones en las cifras de hemoglobina (Hb) de ninguno de los 26 pacientes, en los que se encontraron, además, los valores de volumen corpuscular medio (VCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM) dentro de la normalidad.

En lo referente a la comorbilidad de otras enfermedades autoinmunitarias, se observaron 6 casos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), 2 de de ellos también tenían enfermedad celíaca (EC), estos 2 últimos eran niños diabéticos. Se halló únicamente a un paciente con ACPG positivos; se trataba de una niña hipertiroidea de 14 años en la que no se asociaban otras enfermedades autoinmunitarias ni alteraciones en ninguno de los demás parámetros estudiados. Los valores plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico y gastrina se encontraban dentro de la normalidad: vitamina B12: $461,36 \pm 226,98$ pg/ml (N: 200 a 980 pg/ml); ácido fólico: $9,2 \pm 4,37$ ng/ml (N: 2,5 a 15 ng/ml), y gastrina: $68,22 \pm 34,35$ ng/ml (N: 18 a 185 ng/ml).

Discusión

La asociación entre ETAI y GCA ha sido descrita previamente tanto en niños⁵⁻⁸ como en adultos^{2,9}, y se estableció la existencia de una relación directamente proporcional entre

edad y prevalencia de afectación gástrica². Cabe señalar al respecto que la base de la relación entre ambas enfermedades aún no se ha dilucidado, si bien su estrecha asociación a otras entidades autoinmunitarias junto con la presentación familiar de ETAI y GCA indican una reacción inmunológica cruzada^{9,10}.

El hallazgo en este estudio de un único paciente con ACPG positivos (3,8%) es más alto de lo que cabría esperar en la población pediátrica general (0,3%)⁶, aunque sensiblemente inferior a las cifras de las escasas series pediátricas publicadas al respecto (del 14 al 30%)⁵. Si se considera que la edad de los niños incluidos en esta serie ($14,21 \pm 3,18$ años) es superior a la del reciente trabajo realizado por Segni et al⁵ sobre un total de 129 pacientes, y que se emplea un método cuantitativo (inmunofluorescencia indirecta) para determinar la presencia de los mencionados anticuerpos, se atribuyen los resultados de este trabajo a lo reducido de la muestra ($n = 26$).

En este trabajo se determinan tanto la presencia de ACPG como los valores plasmáticos de gastrina. Se quiere destacar que la ausencia de los primeros no excluye la posibilidad de presentar GCA, pues su etiología no es exclusivamente autoinmune (en una serie de 22 adultos con ETAI y GCA confirmada histológicamente, se detectaron ACPG en el 68% de éstos)², por otra parte, el aumento de la gastrina plasmática sí es un marcador fiable de GCA^{2,11,12}. De hecho, este tipo de gastritis representa la principal causa de marcada hipergastrinemia plasmática¹³, por lo que este hallazgo analítico indica la necesidad de realización de endoscopia digestiva alta con toma de biopsias múltiples para confirmación diagnóstica. En la niña en que se detectó ACPG no se practicó este examen diagnóstico al presentar valores normales de gastrina plasmática; sigue controles clinicoanalíticos periódicos y se realizará la endoscopia ante una eventual hipergastrinemia. Esta actitud se basa en la ausencia de resultados patológicos en las biopsias gástricas realizadas en niños con ACPG y normogastrinemia.

Se estudiaron también los valores de Hb, VCM y HCM, todos éstos se encontraron en límites normales. La bien conocida asociación entre GCA y anemia perniciosa se debe a la disminución de la secreción del factor intrínseco con la consiguiente menor absorción de vitamina B12; además, la hipoclorhidria y la aclorhidria pueden producir disminución en la absorción de hierro y causar anemia microcítica, por lo que la detección de este tipo de anemia de causa no aclarada en pacientes diagnosticados de ETAI es altamente indicativa de la existencia de GCA subyacente¹⁴.

La importancia de obtener unos marcadores fiables para el diagnóstico y el seguimiento de la GCA se debe a que es una enfermedad que cursa de modo asintomático y aumenta sensiblemente la probabilidad de desarrollo de neoplasias gástricas⁴. La paciente en la que se detectó la presencia de ACPG era una niña de 14 años en seguimiento por enfermedad de Graves, en la que no se asociaban otras enfermedades autoinmunitarias ni alteraciones en ninguno de los demás parámetros estudiados. La mayor prevalencia de ACPG en pacientes con ETAI hiperfuncionante se ha descrito previamente en Pediatría⁵. Además, el hecho de que la paciente expuesta no presentara otras enfermedades autoinmunitarias concomitantes indica que en este grupo de pacientes la gastritis autoinmunitaria puede desarrollarse de forma precoz.

En este estudio, 6 de los 26 pacientes (23%) presentaban otras enfermedades de similar etiología asociadas; los 6 presentaban DM1 y 2 de ellos también EC. Estas observaciones son consistentes con datos derivados de series precedentes, en las que se ha citado la asociación a otras enfermedades autoinmunitarias en aproximadamente un tercio de los casos, las más frecuentes fueron las 2 halladas en los pacientes de este trabajo^{7,15}. Además, la asociación de DM1, ETAI y gastritis autoinmunitaria se ha englobado bajo el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 3¹⁶.

Respecto al control de la ETAI, en el momento de la extracción de las muestras sanguíneas, los valores de TSH y T4L se encontraban en valores normales con tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina oral. La fase hipertiroidea inicial (hashitoxicosis) se diferenció de la enfermedad de Graves hiperfuncional mediante la determinación de TSI¹⁷. Hay consenso en cuanto al tratamiento de pacientes con hipofunción tiroidea^{18,19}. Recientemente se ha demostrado la reducción del tamaño de la glándula tiroidea en niños eutiroideos con ETAI en los que se pautó el citado tratamiento, por lo que se ha indicado extender tal indicación a este grupo de pacientes²⁰.

En conclusión, hay que destacar que la ETAI de comienzo en infancia y adolescencia se asocia a otras entidades de similar etiología, en las que las de mayor prevalencia son la DM1 y la EC. Además, la gastritis autoinmunitaria puede presentarse en estos pacientes de modo asintomático y sin comorbilidad con otros procesos autoinmunes, por tanto, no puede ser excluida sobre la base, únicamente, de la normalidad de los valores de Hb, VCM y HCM. Se debe realizar seguimiento periódico de estos pacientes con determinaciones analíticas de ACPG y gastrina plasmática. El aumento de esta última establece la indicación de endoscopia digestiva alta con toma de biopsias múltiples para realizar la confirmación diagnóstica.

Bibliografía

1. Doniach D, Roitt IM, Taylor KB. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 1963;1: 1374-9.
2. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: An underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159:1726-30.
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston, 2004. *Am J Surg Pathol*. 1996;10:1161-81.
4. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekbbom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71:745-50.
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. Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, Blom L, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia*. 1989;32:387-95.

7. Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S, Rilva A, Maenpaa J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Res.* 1990;13:151-6.
8. Novikova VP, Iur'ev VV, Tkachenko EI, Strukov EL, Liubimov IA, Antonov PV. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2003;114:40-3.
9. Irvine WJ. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol Metab.* 1975;4:351-77.
10. Ottesen M, Feldt-Rasmussen U, Hippe E, Andersen J, Schouboe A. Thyroid function and autoimmunity in pernicious anemia before and during cyanocobalamin treatment. *J Endocrinol Invest.* 1995;18:91-7.
11. Kreuning J, Lindeman J, Biemond I, Lamers C. Serological parameters in assessment of degree of gastritis in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 1995;40:609-14.
12. De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelckmans PA, Ieven MM, Van Marck EA, et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: Histological and clinical findings. *Diabetes Care.* 2003;26:82-8.
13. Annibale B, De Magistris L, Corleto V, D'Ambra G, Marignani M, Iannoni C, et al. Zollinger-Ellison syndrome and antral G-cell hyperfunction in patients with resistant duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:87-93.
14. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: A prospective screening study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:766-72.
15. Zac T, Noczynska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens).* 2005;4:45-8.
16. Lam-Tse WK, Batstra MR, Koeleman BP, Roep BO, Bruining MG, Aanstoot HJ, et al. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1:22-37.
17. Tresaco Benedi B, Bueno Lozano G, Garagorri Otero JM, Armengol Grao L, Sancho Serrano MA. Adolescente con hipertiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto diagnosticada en la fase hipertiroidea. Dificultades diagnósticas. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:89-102.
18. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Pose Cabarcos AF, Rodríguez Arnao J. Tratamiento del hipotirodismo. *An Pediatr (Barc).* 2002;56:53-61.
19. Mayayo E, Ferrández Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Pediatr (Barc).* 2002;56:42-52.
20. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1729-34.