



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Martínez Methol, María Soledad; Ventimiglia, Fernando Daniel; D'Agostino, Liliána Elena
Deficiencia de vitamina B12 en gastritis autoinmune y anemia perniciosa.
Pruebas bioquímicas y mecanismos inmunológicos implicados
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 58, núm. 2, 2024, -Junio, pp. 125-136
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53578357002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia

Deficiencia de vitamina B₁₂ en gastritis autoinmune y anemia perniciosa. Pruebas bioquímicas y mecanismos inmunológicos implicados

► María Soledad Martínez Methol^{1a*}, Fernando Daniel Ventimiglia^{2b,c}, Liliana Elena D'Agostino^{3c}

¹ Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Inmunología.

² Doctor en Bioquímica.

³ Licenciada en Bioquímica. Especialista en Inmunología. Magíster en Biología Molecular.

^a Hospital Interzonal General de Agudos San Roque. Calle 508 e/18 y 19 s/n, Manuel B. Gonnet, (1900) La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

^b Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Calle 115 s/n, (1900) La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Cátedra de Hematología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche, Av. Calchaquí 6200 A, (1888) Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina.

^c Laboratorio D'Agostino-Bruno. Calle 14 N° 280, (1900) La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

La deficiencia funcional de vitamina B₁₂ o cobalamina puede ser causada por defectos adquiridos en su absorción, metabolismo y transporte; el origen de la misma puede deberse a la presencia de una enfermedad autoinmune primaria como la gastritis autoinmune o la anemia perniciosa. Es importante destacar que el metabolismo de la cobalamina puede verse afectado por diversas condiciones, como la deficiencia de factor intrínseco, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, gastritis autoinmune, cirugía gástrica y el abuso de alcohol, entre otras. El diagnóstico oportuno de la deficiencia y diferencial de su etiología es crítico para evitar los síntomas neurológicos que pueden ser irreversibles. El objetivo de esta revisión fue considerar la deficiencia de vitamina B₁₂ asociada a gastritis autoinmune y a otras enfermedades autoinmunes. Primero, se revisó el metabolismo de la cobalamina, proteínas transportadoras y derivados biológicamente activos y se continuó con las diferentes pruebas de laboratorio disponibles para el estudio de la deficiencia de vitamina B₁₂. Al mismo tiempo, es de interés comprender los mecanismos inmunológicos implicados en la patogénesis de la gastritis autoinmune y anemia perniciosa. Del mismo modo, se hizo referencia a otras enfermedades autoinmunes, las que por presentarse con deficiencia de cobalamina deberían ser consideradas para su estudio.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina B₁₂; Gastritis autoinmune; Anemia perniciosa; Biomarcadores

Vitamin B₁₂ deficiency in autoimmune gastritis and pernicious anemia. Biochemical tests and immunological mechanisms involved

Abstract

Functional deficiency of vitamin B₁₂ or cobalamin can be caused by acquired defects in its absorption, metabolism, and transport, with its cause possibly linked to the presence of a primary autoimmune disease such as autoimmune gastritis or pernicious anemia. It is important to note that cobalamin metabolism can be affected by various conditions, including in-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

trinsic factor deficiency, celiac disease, Crohn's disease, autoimmune gastritis, gastric surgery, and alcohol abuse, among others. Timely diagnosis of deficiency and distinguishing its etiology is critical to prevent potentially irreversible neurological symptoms. The aim of this review was to consider vitamin B₁₂ deficiency associated with autoimmune gastritis and other autoimmune diseases. Cobalamin metabolism, transport proteins, and biologically active derivatives were reviewed, followed by a consideration of different laboratory tests available to study vitamin B₁₂ deficiency. At the same time, understanding the immunological mechanisms involved in the pathogenesis of autoimmune gastritis and pernicious anemia is of interest. Likewise, reference was made to other autoimmune diseases, which, when presenting with cobalamin deficiency, should be considered for study.

Keywords: Vitamin B₁₂ deficiency; Autoimmune gastritis; Pernicious anemia; Biomarkers

Deficiência de vitamina B₁₂ em gastrite autoimune e anemia perniciosa. Testes bioquímicos e mecanismos imunológicos envolvidos

Resumo

A deficiência funcional de vitamina B₁₂ ou cobalamina pode ser causada por defeitos adquiridos na sua absorção, metabolismo e transporte; sua origem pode ser devido à presença de uma doença autoimune primária, como gastrite autoimune ou anemia perniciosa. É importante ressaltar que o metabolismo da cobalamina pode se ver afetado por diversas condições, como a deficiência de fator intrínseco, doença celíaca, doença de Crohn, gastrite autoimune, cirurgia gástrica e o abuso de álcool, entre outras. O diagnóstico oportuno da deficiência e a diferenciação da sua etiologia é fundamental para evitar sintomas neurológicos que podem ser irreversíveis. O objetivo desta revisão foi considerar a deficiência de vitamina B₁₂ associada à gastrite autoimune e a outras doenças autoimunes. Primeiramente, foi revisto o metabolismo da cobalamina, as proteínas transportadoras e os derivados biologicamente ativos, seguidos pelos diferentes testes laboratoriais disponíveis para o estudo da deficiência de vitamina B₁₂. Ao mesmo tempo, é interessante compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da gastrite autoimune e da anemia perniciosa. Da mesma forma, foi feita referência a outras doenças autoimunes que, por apresentarem deficiência de cobalamina, devem ser consideradas para estudo.

Palavras-chave: Deficiência de vitamina B₁₂; Gastrite autoimune; Anemia perniciosa; Biomarcadores

Introducción

La deficiencia de vitamina B₁₂ (Vit-B₁₂, cobalamina) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se trata de una condición multifactorial, causada por una ingesta insuficiente (deficiencia nutricional), así como por defectos adquiridos o heredados (deficiencias funcionales) que interrumpen los mecanismos de absorción, metabolismo y transporte (1). La prevalencia para la deficiencia de Vit-B₁₂ se encuentra entre el 3 y el 30% según la población analizada y los marcadores usados para su estudio (2). En un principio, esta deficiencia se caracterizó por la presencia de anemia megaloblástica (asociada a trastornos madurativos de la hematopoyesis) y el estudio de la morfología eritrocitaria fue de gran valor diagnóstico (3) (4). Con el tiempo se demostró que la presentación clínica era heterogénea y los síntomas neurológicos y trastornos psiquiátricos podían estar presentes aún en ausencia de anemia (5). El metabolismo de la cobalamina y el del ácido fólico (vitamina B₉) están fuertemente relacionados y son necesarios en varias vías del sistema ner-

vioso central humano (6). La vitamina B₉ se encuentra en alimentos de origen vegetal y animal. La Vit-B₁₂ se encuentra sólo en fuentes de origen animal. En los últimos años, el aumento progresivo de individuos que eligen dietas vegetarianas o veganas, ha sido un tema de preocupación en el ámbito de la salud con recomendación de la suplementación vitamínica cuando se siguen estos tipos de alimentación. La definición de deficiencia de Vit-B₁₂ varía según el método y las características del ensayo utilizado para su determinación y por esto es importante conocer las distintas pruebas de laboratorio disponibles, así como también las vías metabólicas involucradas en la absorción y utilización de la cobalamina. El diagnóstico oportuno de la deficiencia es crítico para evitar los síntomas neurológicos que pueden ser irreversibles. El objetivo de esta revisión es considerar la deficiencia funcional de cobalamina asociada a gastritis autoimune y otras enfermedades autoinmunes, la contribución del laboratorio para su estudio, los mecanismos inmunológicos implicados y los desafíos diagnósticos que plantea esta deficiencia en el contexto de una enfermedad autoinmune.

Metabolismo de la cobalamina

La Vit-B₁₂ se incorpora a través de las proteínas de origen animal presentes en la dieta (carne, huevo, productos lácteos, pescado). La secuencia de eventos que da como resultado su absorción es compleja y se esquematiza en la Figura 1. En el tracto gastrointestinal superior es captada por la haptocorrina (HC) también conocida como proteína-R y permanece unida hasta la escisión proteolítica del complejo HC-Vit-B₁₂ en el duodeno, donde se une al factor intrínseco (FI), una proteína sintetizada por las células parietales de la mucosa gástrica. El complejo FI-Vit-B₁₂ se une a la superficie apical de las células endoteliales del íleon y se internaliza por endocitosis mediada por la acción de un receptor formado por el macrocomplejo cubilina-AMN; luego el FI se degrada y la Vit-B₁₂ se transfiere por acción del ABC-transportador MRP1 desde la membrana basolateral hacia el plasma, donde circula unida a transcobalaminas (TC). El complejo transcobalamina II (TCII)-Vit-B₁₂ se conoce como holotranscobalamina (HoloTC) y contiene la Vit-B₁₂ biológicamente disponible para la absorción a nivel celular a través de receptores específicos como el CD320 (2) (7) (8) (9).

Los derivados biológicamente activos de la Vit-B₁₂ actúan como coenzimas en dos reacciones enzimáticas (Fig. 2):

1. La metilcobalamina es la coenzima de la metionina sintetasa (MS) en la reacción de conversión de la homocisteína (Hcy) a metionina con la regeneración de tetrahidrofolato (H₄-folato) a partir del N₅-metilen-tetrahidrofolato (N₅-metilen-H₄-folato), esencial para la síntesis *de novo* de timidina y ácidos nucleicos (ADN). La metionina es precursora de la S-adenosil-metionina que participa en reacciones de transmetilación necesarias para la síntesis de mielina. En pacientes con déficit de Vit-B₁₂ disminuye la metionina y con ésta la S-adenosil-metionina. Para reducir su utilización y preservar la mielina, se activa la “trampa de folatos”, que mantiene el H₄-folato inactivo y de esta forma se frena la síntesis de timidina y de ADN (10). Este atrapamiento del folato explicaría la megaloblastosis observada en la deficiencia de cobalamina. Los ciclos del folato y de la metionina cumplen un rol central en la regulación de la homeostasis de la energía celular y de la metilación. Las alteraciones en el proceso de metilación dan lugar a disfunciones que se manifiestan como alteraciones de la percepción en varios cuadros psicóticos, dentro de los cuales se incluye la esquizofrenia (6). La disminución de la S-adenosil-metionina genera desmielinización y polineuropatía perifé-

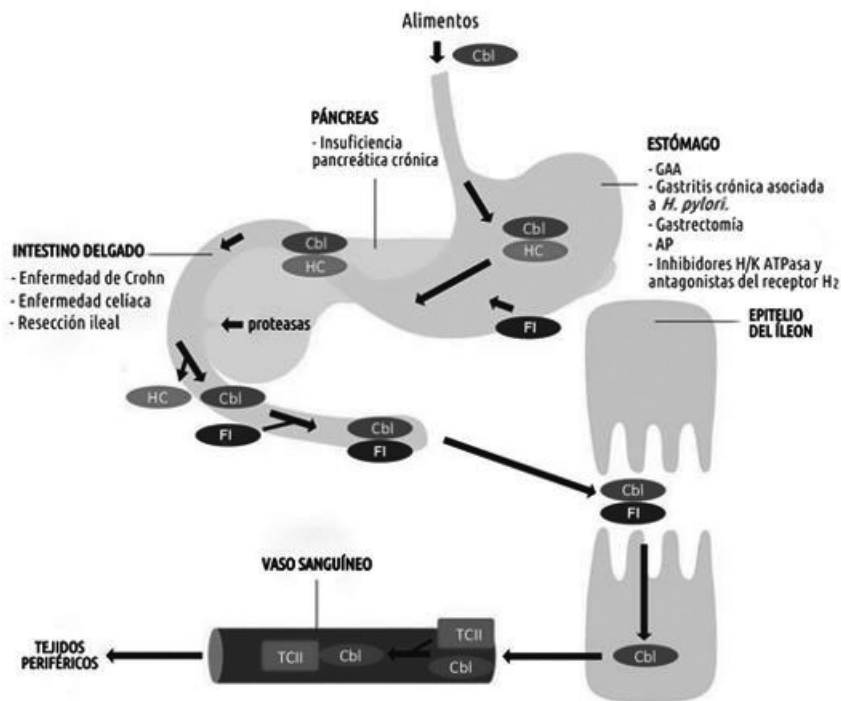


Figura 1. Metabolismo de la vitamina B₁₂. La Vit-B₁₂ es liberada de las proteínas de la dieta en la luz gástrica, se une a la HC y el complejo es escindido en duodeno, donde la Cbl se une al FI sintetizado por las células parietales gástricas. En el enterocito ileal, el complejo Cbl-FI es endocitado, el FI se degrada, la Cbl es transferida a la circulación y se une a la TCII formando el complejo holotranscobalamina que contiene la Vit-B₁₂ biológicamente disponible para la absorción a nivel celular

Cbl: cobalamina; HC: haptocorrina o proteína R; FI: factor intrínseco; TCII: transcobalamina II. (Adaptado de Shipton et al. 2015).

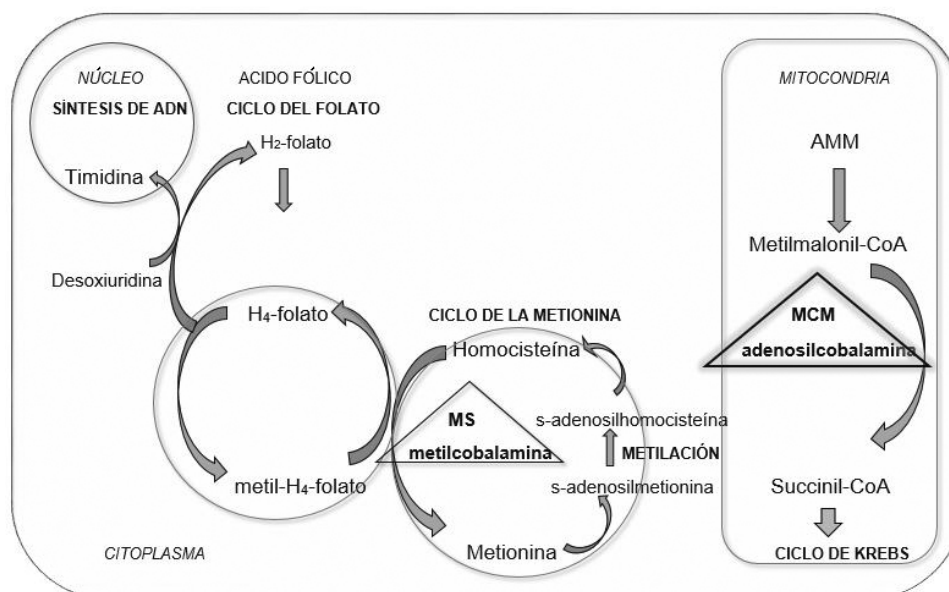


Figura 2. Función y metabolismo de la vitamina B₁₂. La metilcobalamina actúa como coenzima para la reacción de la MS, en la que se transfiere un grupo metilo del metil-H₄-folato a la homocisteína para la síntesis de metionina. El H₄-folato es necesario para la síntesis de novo de timidina y la replicación del ADN. En la deficiencia de Vit-B₁₂ se activa la "trampa de folatos", el folato queda en la forma de metil-H₄-folato sin poder utilizarse. La adenosilcobalamina es la coenzima de la reacción catalizada por la MCM que convierte metilmalonil-CoA en succinil-CoA. En la deficiencia de Vit-B₁₂ se observa aumento de AMM y homocisteína

MS: metionina sintetasa; H₄-folato: tetrahidrofolato; MCM: metilmalonil-CoA-mutasa; AMM: ácido metilmalónico.

rica. Por otro lado, la hiperhomocisteinemia se ha relacionado con enfermedades degenerativas y neurotoxicidad (6) (11) (12).

- La 5'-desoxiadenosilcobalamina es la coenzima de la reacción catalizada por la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA-mutasa (MCM) para la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. Esta reacción permite la reutilización del propionil-CoA procedente de la oxidación de ácidos grasos de cadena impar. El propionil-CoA entra al ciclo de Krebs como succinil-CoA luego de sufrir tres procesos enzimáticos; el último de estos pasos es la reacción catalizada por la MCM. La deficiencia de 5'-desoxiadenosilcobalamina produce acidosis metabólica por elevación del ácido metilmalónico (AMM) y del ácido propiónico (2) (13) (14).

Biomarcadores para el estudio de la deficiencia de vitamina B₁₂. Pruebas disponibles, utilidades y limitaciones

Vitamina B₁₂ total

Esta medida es la más utilizada en el laboratorio clínico como marcador del estado de la Vit-B₁₂. Se determina la concentración total de cobalamina en circulación

unida a las proteínas de unión (15). Desde la década de 1990, los laboratorios clínicos han optado por la incorporación de pruebas automatizadas de alto rendimiento en diferentes plataformas de análisis, como los inmunoensayos quimioluminiscentes de micropartículas (CMIA). El procedimiento consiste en un método competitivo, en el que se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de FI. El pretratamiento de la muestra de suero permite liberar la Vit-B₁₂ de las proteínas de unión endógenas. Luego de la incubación, se realizan sucesivos lavados, la adición del conjugado (anti-FI marcado con un compuesto quimioluminiscente, como luminol o acridinio) y de la mezcla de reacción; el resultado es una reacción quimioluminiscente que se mide en unidades relativas de luz (URL) (16). Para esta prueba, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció valores de corte que permiten la clasificación del *status* de Vit-B₁₂ de la siguiente manera: >300 pg/mL (>221 pmol/L) "Vit-B₁₂ adecuada"; entre 200 y 300 pg/mL (148-221 pmol/L) "Vit-B₁₂ baja" y <200 pg/mL (<148 pmol/L) "deficiencia de Vit-B₁₂" (17). Sin embargo, debido a la inconsistencia en la literatura con respecto a los puntos de corte, siempre es recomendable que cada laboratorio establezca su propio intervalo de valores de referencia atendiendo a la población de pacientes, edad, métodos analíticos utilizados y los factores geográficos, alimenticios o medioambientales (18). Esta prueba tie-

ne algunas limitaciones; en particular, la mayor parte de la cobalamina que se mide es la que está unida a la HC (aproximadamente el 80%), por lo tanto, no está biodisponible para su captación celular (15).

Holotranscobalamina (vitamina B₁₂ activa)

La HoloTC contiene la vitamina B₁₂ disponible biológicamente puesto que es la única que promueve, a través de receptores específicos (TCblR; CD320), la absorción de cobalamina por todas las células (Fig. 3). La HoloTC representa entre el 6 y el 20% de la Vit-B₁₂ total. En personas sanas pueden existir ligeras diferencias en el rango normal, debido a diferencias en el genotipo para TC, edad y sexo, aunque las variaciones debidas a estos factores son relativamente pequeñas (19). Sin embargo, es recomendable que este intervalo se establezca localmente previo a la introducción del ensayo en la práctica clínica diaria o la interpretación de los

resultados en estudios de base poblacional (18). La medida de HoloTC también puede realizarse mediante la tecnología de CMIA, combinando la muestra con micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-HoloTC. La reacción quimioluminiscente que se genera con la adición del conjugado es detectada por el sistema óptico del instrumento y medida en URL. Se encuentran disponibles varias plataformas de ensayos por quimioluminiscencia que utilizan anticuerpos monoclonales específicos. Algunos estudios han comparado el rendimiento de esta prueba con la medida de Vit-B₁₂ total para la identificación de pacientes con deficiencia de cobalamina y demostraron que la HoloTC es un marcador temprano para esta deficiencia, debido a su rápida captación celular y su vida media más corta en circulación respecto de la cobalamina unida a la haptocorrina; la prueba no presenta interferencia por los anticuerpos anti-FI y tiene mayor precisión diagnóstica que el ensayo de Vit-B₁₂ total (19) (20) (21). Miller *et al*

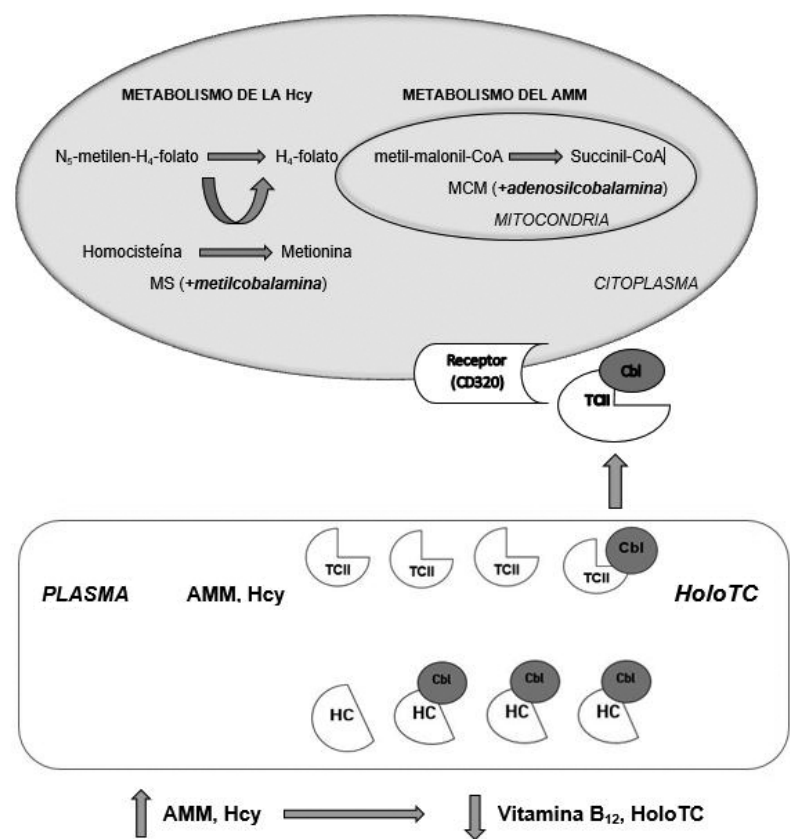


Figura 3. Biomarcadores del status sérico de vitamina B₁₂. La HoloTC transporta la Cbl al interior de las células mediante endocitosis mediada por receptor (CD320). En el interior celular, la Cbl actúa como coenzima de la MS citoplasmática en la reacción que convierte Hcy en metionina y como coenzima de la MCM mitocondrial que participa en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA. Una disminución en la HoloTC da como resultado una menor absorción celular de Vit-B₁₂. Una vez que las células se vuelven deficientes, el AMM y la Hcy se acumulan en plasma y la concentración de Vit-B₁₂ total disminuye

HoloTC: holotranscobalamina; Cbl: cobalamina; MS: metionina sintasa; Hcy: homocisteína; MCM: metilmalonil-CoA mutasa, AMM: ácido metilmalónico; H₄-folato: tetrahidrofolato; TCII: transcobalamina II; HC: haptocorrina o proteína R.

indicaron que este ensayo identifica pacientes con concentraciones elevadas de AMM más eficazmente que la prueba de Vit-B₁₂ total, aunque el uso combinado de ambas determinaciones es superior (22).

Homocisteína y ácido metilmalónico

Ante la deficiencia celular de Vit-B₁₂, coenzima de la metionina sintetasa y metilmalonil-CoA-mutasa, los metabolitos Hcy y AMM se acumulan en pacientes con deficiencia de cobalamina. Los niveles de Hcy están determinados por varios factores, entre ellos el metabolismo de la metionina, vitaminas B₁₂, B₆ y B₉. La Hcy es el producto final, derivado de la hidrólisis de la S-adenosilhomocisteína y se encuentra en el centro de dos rutas metabólicas: se degrada irreversiblemente a cisteína o se metila a metionina (23). La hiperhomocisteinemia puede ser causada por deficiencias enzimáticas en sus rutas metabólicas, deficiencias vitamínicas y diversas patologías, lo que limita la utilidad de este marcador para evaluar el estado de la Vit-B₁₂ si no se usa en combinación con otras pruebas (15). Se han desarrollado varios métodos para la determinación de Hcy y sus metabolitos, pero la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es el estándar de oro. Otros métodos son: ensayos electroquímicos, analizadores de aminoácidos, inmunoensayos enzimáticos y métodos de mayor sensibilidad y especificidad como HPLC acoplada con espectrometría de masas (24). La reacción de la enzima metilmalonil-CoA-mutasa cataliza la formación de succinil-CoA a partir de metilmalonil-CoA. Este último es convertido en ácido metilmalónico. Deficiencias nutricionales y funcionales de Vit-B₁₂ resultan en la inactivación de la enzima lo que lleva a la acumulación de su sustrato que entra en circulación como AMM libre. Esta reacción enzimática no está afectada por deficiencias de otras vitaminas; por lo tanto, el AMM se considera un marcador más específico de la deficiencia de Vit-B₁₂ (15). Se observó que las concentraciones pueden aumentar en pacientes mayores o con enfermedad renal. La determinación resulta de utilidad en combinación con otras pruebas y diferentes algoritmos de estudio (2) (25). Las principales limitaciones para su uso son la disponibilidad de la metodología utilizada (cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem) y la necesidad de establecer valores de referencia propios (18).

Anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor intrínseco

La detección de los marcadores inmunológicos como los anticuerpos anti-células parietales gástricas (ACPG) y anti-factor intrínseco (AFI) son de utilidad en el estudio de la deficiencia de Vit-B₁₂ asociada a gastritis autoinmune (GAI) y anemia perniciosa (AP). El desempeño de las pruebas para estos marcadores varía según

la metodología usada (26). Los ACPG tienen una alta sensibilidad y generalmente están presentes en el 85-90% de los pacientes con GAI; sin embargo, son poco específicos dado que se observan en otras condiciones, como infecciones por *Helicobacter pylori*, otras enfermedades autoinmunes y en individuos sanos. Los AFI, por el contrario, tienen menor sensibilidad (40-80%) y aparecen más tarde en el curso de la enfermedad, pero son altamente específicos (98,5%) para el diagnóstico de GAI y AP (27) (28). Estos autoanticuerpos se investigan de manera combinada ante la sospecha clínica de una deficiencia de cobalamina debida a trastornos de malabsorción por desórdenes gástricos y permiten una mejor selección de los pacientes para el estudio por histopatología (29).

No existe un estándar de oro para su evaluación, pero se han desarrollado varias metodologías con diferente sensibilidad en la detección. Ambos anticuerpos pueden detectarse por inmunofluorescencia indirecta en sustratos específicos: sección de hígado, riñón y estómago de rata para los ACPG y FI derivado de la mucosa del estómago porcino para los AFI. Las metodologías de enzimoimmunoensayo (ELISA), inmunoensayo enzimático fluorescente (FEIA) e inmunoensayo lineal (LIA) también están disponibles para los laboratorios clínicos. Las tiras utilizadas en los inmunoensayos lineales suelen diseñarse para la detección simultánea de varios anticuerpos de interés; para la detección de los anticuerpos ACPG se recubren con el antígeno H+/K+ ATPasa purificado de mucosa gástrica porcina y, para la detección de los AFI, con el antígeno FI de estómago porcino (26).

Deficiencia de vitamina B₁₂ en el contexto de enfermedades autoinmunes

Gastritis autoinmune y anemia perniciosa

La causa más común de deficiencia de vitamina B₁₂ debida a malabsorción es un desorden gástrico de etiología autoinmune, conocido como gastritis autoinmune (Tabla I).

Se trata de una afección inflamatoria crónica inmunomediada que implica la destrucción de la mucosa oxíntica gástrica a través de la pérdida de células parietales (CP), con reemplazo por tejido atrófico y metaplásico. Se estima que la prevalencia general para la gastritis autoinmune (GAI) es del 2%, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (2:1) y una prevalencia creciente con la edad (28). También se la denomina gastritis tipo A, afecta la mucosa del cuerpo y *fundus* del estómago y difiere en su etiología e histología de la gastritis tipo B del antro, asociada a *Helicobacter pylori* (30). La nomenclatura y clasificación de los tipos de gastritis ha ido cambiando, si bien la más utilizada es la versión actualizada del sistema de clasificación de Sydney, que distingue gastritis atrófica

y gastritis no atrófica (31). Aunque el mecanismo inicial no está completamente dilucidado, se sabe que varios eventos activadores pueden desencadenar una respuesta autoinmune y el progreso de la enfermedad por la destrucción de las CP y la pérdida funcional de la mucosa gástrica oxíntica. Esta condición puede progresar desde una inflamación crónica leve del cuerpo gástrico, con reducción de la producción de ácido, pérdida de FI, malabsorción de hierro, Vit-B₁₂ y potencialmente otros micronutrientes, hasta un estado avanzado de anemia megaloblástica por deficiencia de Vit-B₁₂ conocida como anemia perniciosa (32). La anemia por malabsorción de hierro suele ser una manifestación temprana que se desarrolla por la hipoclorhidria o aclorhidria y es refractaria al tratamiento. Por lo general, se necesitan alrededor de 10 a 12 años para desarrollar AP sintomática y puede comenzar con una deficiencia subclínica de cobalamina (33) (34). Los estudios epidemiológicos han indicado que la AP afecta al 0,1% de la población general y al 2-3% de los adultos mayores de 65 años (32).

Tabla I. Causas de deficiencias de vitamina B₁₂

Insuficiencia dietética	Dietas vegetarianas, veganas, lactantes de madres con déficit en la ingesta, alcoholismo crónico, ancianos
Deficiencias funcionales	
Malabsorción	Enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, resección ileal, insuficiencia pancreática crónica
Malabsorción por desórdenes gástricos	Gastritis autoinmune, gastritis crónica y gastritis asociada a <i>Helicobacter pylori</i> . Gastrectomía
Autoinmune	Gastritis autoinmune y anemia perniciosa. Síndrome de Sjögren primario
Desórdenes en el transporte plasmático	Deficiencia congénita de transcobalamina II, deficiencia de proteína R
Ginecológico/obstétrico	Anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, embarazo
Medicamentos	Metformina, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H2 de histamina

Mecanismos de activación y respuesta inmune

Los eventos tempranos que activan la respuesta inmunológica y la progresión hacia el daño de la mucosa gástrica aún no se han definido claramente y la mayor parte del conocimiento se origina en estudios preliminares con pocos pacientes y hallazgos en modelos experimentales en animales (35) (36).

Las CP son células epiteliales localizadas en las glándulas de la mucosa gástrica cuya función es secretar ácido clorhídrico (HCl) a través de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa

y FI. La H⁺/K⁺ ATPasa es una proteína de membrana, formada por una subunidad catalítica α de 100 kDa y una subunidad β, una glicoproteína de 60-90 kDa. Los anticuerpos ACPG reconocen epítopes antigénicos tanto en la subunidad α como en la subunidad β de la bomba de protones (37) (38). Se propuso un mecanismo celular mediado por linfocitos T CD4⁺ que se diferencian a un perfil T *helper* 1 (Th1) (39). Las células T autorreactivas específicas de la H⁺/K⁺ ATPasa pueden desencadenar la producción de anticuerpos ACPG por parte de los linfocitos B. En un estudio reciente, Troilo *et al.* describieron la activación de los perfiles Th17 y Th1 específicos del FI en la mucosa gástrica como un mecanismo efector clave en la anemia perniciosa (40). Los anticuerpos dirigidos contra las CP y el FI son un sello distintivo del proceso autoinmune y son utilizados como biomarcadores del proceso patogénico en la GAI (Fig. 4). La infección por *Helicobacter pylori* es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de GAI y podría estar implicado un mecanismo de mimetismo molecular, especialmente en pacientes con ciertos polimorfismos de los receptores tipo *Toll* (TLR), como el TLR5; sin embargo, la asociación entre la infección y el proceso inmunológico que conduce al desarrollo de GAI continúa en estudio (30) (32) (41).

Gastritis autoinmune y su asociación con otras enfermedades autoinmunes

Se ha documentado una fuerte asociación entre la GAI y otros trastornos autoinmunes (42). La enfermedad tiroidea autoinmune concomitante es lo más frecuente (43). Aproximadamente el 10-40% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen trastornos gástricos asociados. Esta asociación fue descrita por primera vez a principios de la década de 1960 y se denominó “síndrome tirogástrico”; luego se incluyó en el síndrome autoinmune poliglandular tipo IIIb, en el que la tiroiditis autoinmune es la enfermedad principal (44). Otras condiciones autoinmunes asociadas incluyen: enfermedad de Addison, urticaria espontánea crónica, diabetes *mellitus* tipo 1, miastenia grave y vitiligo (45). La prevalencia de GAI aumenta de 3 a 5 veces en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (46).

Gastritis autoinmune y riesgo de cáncer gástrico

La GAI es otra causa común de cáncer gástrico, refleja del 7,8 al 19,5% de los casos y se cree que es otra causa posible del aumento de la incidencia de cáncer gástrico en mujeres menores de 50 años (47) (48). Se ha demostrado que la AP es un factor de riesgo para el cáncer gástrico (49).

La hipergastrinemia que se produce como consecuencia de la destrucción de las CP y la hipoclorhidria, aumentan el riesgo de adenocarcinoma y tumores neuroendocrinos, lo que destaca la importancia del diag-

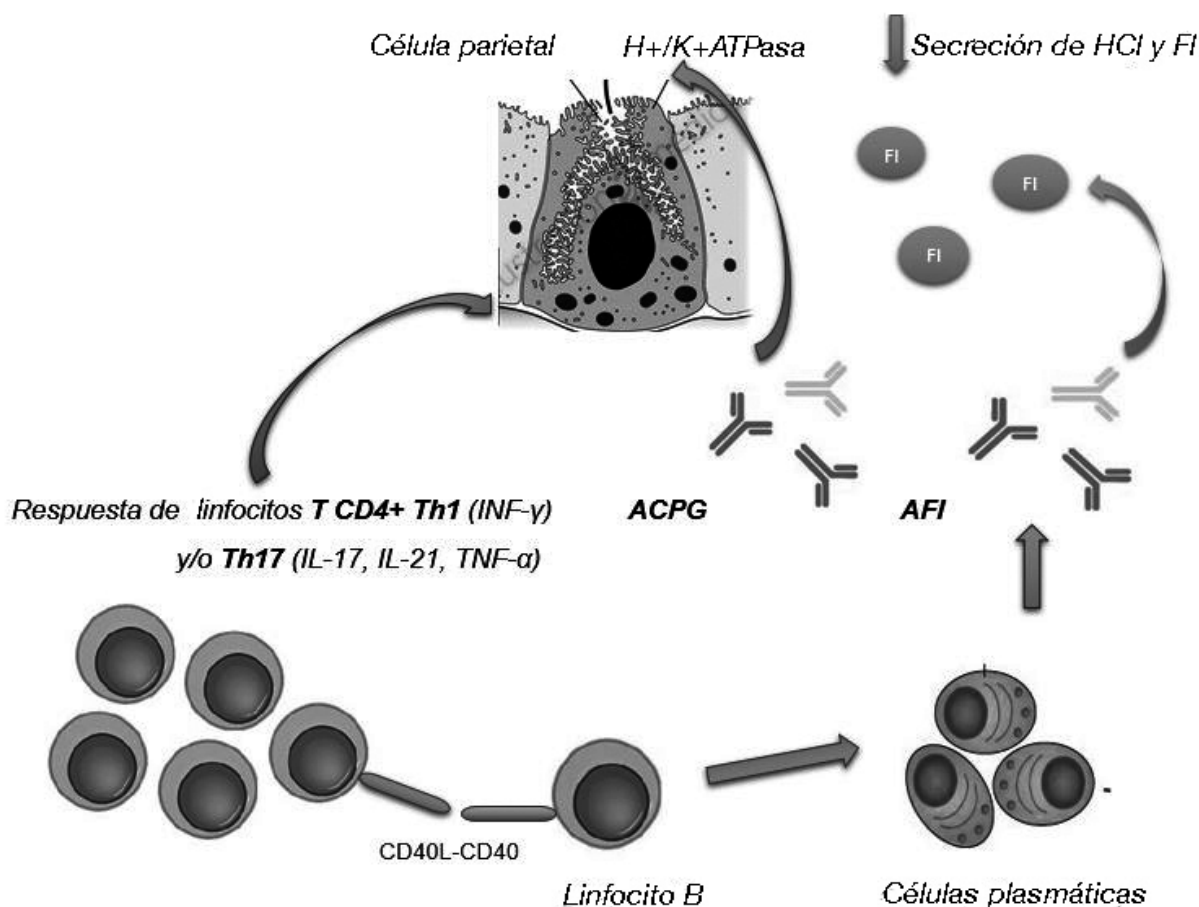


Figura 4. Mecanismos de activación de la respuesta inmune en la gastritis autoinmune. Los ACPG reconocen epítopes antigénicos en las subunidades α y β de la bomba de protones $H^+/K^+ ATPasa$ en las CP. Los anticuerpos contra el FI también pueden encontrarse en estos pacientes. Las citoquinas proinflamatorias son producidas por linfocitos T $CD4^+$ que se diferencian en las subpoblaciones $Th1$ y/o $Th17$, lo que amplifica la respuesta inmune y lleva a la apoptosis de las células parietales. La interacción entre los receptores de superficie de los linfocitos T activados ($CD40L$) y los linfocitos B ($CD40$) permite la generación de células plasmáticas productoras de anticuerpos, aunque el mecanismo humoral no estaría implicado en la patogénesis de la enfermedad

ACPG: anticuerpos anti-células parietales gástricas; AFI: anticuerpos anti-factor intrínseco; CP: células parietales; Th: linfocitos T *helper*; IL: interleuquina; $TNF-\alpha$: factor de necrosis tumoral alfa.

nóstico precoz y del seguimiento adecuado (50). Es importante considerar que, en nuestro medio, dada la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, muchos pacientes con GAI pueden tener gastritis infecciosa concurrente; esta situación puede generar un ambiente atrófico más extenso, lo que constituye un factor de riesgo adicional para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico (51) (52).

El laboratorio en el diagnóstico de gastritis autoinmune y anemia perniciosa

El retraso en el diagnóstico no es infrecuente, particularmente porque la presentación a menudo es asintomática o se asocia con síntomas leves e inespecíficos. A menudo, son incidentales los hallazgos de laboratorio, como la anemia u otras características asociadas con el

diagnóstico, los que orientan una evaluación adicional, como la presencia de otras enfermedades autoinmunes concomitantes, síntomas neurológicos, antecedentes familiares, deficiencia de hierro o $Vit-B_{12}$ y positividad para anticuerpos APCA y/o AFI.

Desde una perspectiva clínica, la gastritis autoinmune se puede diagnosticar mediante:

- 1) Autoanticuerpos específicos (APCA y/o AFI)
- 2) Estudios funcionales de la mucosa gástrica (pepsinógeno (PG) I y II, PGI bajo, PGII normal, relación PGI/PGII reducida y gastrina (GAS) elevada)
- 3) Histología

Los niveles de GAS y el PG no son específicos para el diagnóstico pero pueden predecir el nivel de la atrofia. Los anticuerpos APCA pueden preceder los síntomas clínicos por años (53).

Los criterios de la OMS para el diagnóstico de anemia perniciosa son: anemia, macrocitosis (VCM ≥ 100 fL), Vit-B₁₂ sérica total < 200 pg/mL, presencia de AFI y evidencia histológica de GAI (50). La AP representa del 15% al 25% de las deficiencias de Vit-B₁₂ en el adulto mayor (28) (41).

El diagnóstico de AP puede presentar dificultades cuando la deficiencia de Vit-B₁₂ se asocia con anemia por deficiencia de hierro (ADH) o con otra enfermedad que pueda causar microcitosis. Se observó que el 20% de los pacientes con AP tienen una ADH coexistente en el momento de la presentación (27). Además de una prueba de Vit-B₁₂ baja y la presencia de anticuerpos AFI, otros hallazgos de laboratorio pueden orientar el diagnóstico, entre ellos: un valor elevado de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) debida a hemólisis secundaria (consecuencia de la destrucción periférica de los eritrocitos defectuosos que lograron alcanzar la maduración megaloblástica) y la eritropoyesis ineficaz (prueba de Coombs negativa); presencia en el frotis de sangre periférica de macroovalocitos, anisopoiquilocitosis, inclusiones eritrocitarias (punteado basófilo, corpúsculos de Howell-Jolly, anillos de Cabot) y neutrófilos de mayor tamaño con hipersegmentación nuclear (pleocariocitos) (3) (54).

Anemia perniciosa y degeneración combinada subaguda

La AP puede presentarse con manifestaciones neurológicas sin anemia o macrocitosis, causar desmielinización de los nervios y eventualmente progresar a degeneración axonal, muerte neuronal y secuelas neurológicas irreversibles (27). En este sentido, una presentación menos frecuente de la deficiencia de Vit-B₁₂ es la degeneración combinada subaguda (DCS), una enfermedad neurodegenerativa causada por desmielinización de la médula espinal, secundaria a GAI y AP, que puede observarse también en síndromes de desnutrición como alcoholismo crónico, vegetarianismo estricto, gastrectomía y abuso de óxido nítrico (55) (56).

Otras enfermedades autoinmunes asociadas a déficit de vitamina B₁₂

Síndrome de Sjögren primario y deficiencia de vitamina B₁₂

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por hipofunción de las glándulas salivales y lagrimales y posibles manifestaciones multiorgánicas sistémicas (criterios ACR/EULAR 2016) (57).

La asociación entre el SSp y la deficiencia de Vit-B₁₂ se ha sugerido en series de casos y estudios descriptivos, pero hasta el momento no se pudo establecer de manera fehaciente como etiología de la misma (58) (59).

Recientemente, Urbanski *et al.* en un estudio de casos y controles, demostraron que el SSp se asoció de

forma independiente con la deficiencia de Vit-B₁₂, incluso después de excluir pacientes con AP y otras causas asociadas. Dado que el 42,9% de los pacientes presentaron déficit de cobalamina, se destacó la importancia del cribado de Vit-B₁₂ en personas con SSp (60). La presentación más común de afectación gastrointestinal en personas diagnosticadas con SSp, es la gastritis atrófica crónica, incluidas las gastritis tipo A y B (61). El mecanismo que subyace a la GAI puede ser una secreción reducida del factor de crecimiento epidérmico salival. La deficiencia de este factor puede provocar el deterioro de las células parietales gástricas, lo que da como resultado la exposición de antígenos crípticos inmunogénicos y la pérdida de la autotolerancia inmunológica (62).

Enfermedad celíaca y deficiencia de vitamina B₁₂

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un perfil serológico e histológico específico desencadenado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles (63). La anemia es común en la EC no tratada y puede ser la única o principal característica que se presente. La causa de la anemia es multifactorial, con predominio de la ADH, ya que el sitio de absorción del hierro es el duodeno proximal que se encuentra afectado en esta enfermedad (64). La deficiencia de folato también puede observarse, dado que se absorbe en el intestino proximal, dando origen a una anemia macrocítica (o normocítica cuando se combinan las deficiencias) (65). En los primeros estudios se consideraba que la deficiencia de Vit-B₁₂ era menos común en la EC, ya que su absorción tiene lugar en el íleon terminal, que rara vez está afectado. Sin embargo, esta deficiencia ha sido confirmada en varios estudios de pacientes con EC no tratada y oscila entre el 12% y el 41% (65) (66). García-Manzanares y Lucendo informaron una prevalencia para la deficiencia de Vit-B₁₂ de entre el 8% y el 41% en pacientes con EC recién diagnosticada (67). El mecanismo por medio del cual se origina la deficiencia de cobalamina en la EC no está bien establecido. Se han postulado algunos posibles como atrofia de las vellosidades ileales, insuficiencia pancreática, gastritis autoinmune, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y disminución de la eficiencia del FI (63). La deficiencia de Vit-B₁₂ debe considerarse en pacientes con EC y trastornos hematológicos y/o neurológicos (68).

Conclusiones

La deficiencia de vitamina B₁₂ y de otros micronutrientes es un problema de salud pública, ampliamente abordado en muchos estudios, que ha permitido realizar intervenciones en diferentes poblaciones con el objetivo de disminuir las consecuencias y la magnitud del daño ocasionado por esta deficiencia. El conocimiento

de los mecanismos de absorción de cobalamina a partir de las fuentes dietéticas y su utilización a nivel celular han contribuido al estudio de la etiología de la deficiencia. La causa nutricional es la más frecuente, con una prevalencia muy diferente para cada región y población estudiada. En ausencia de limitaciones dietarias en el aporte nutricional de cobalamina, la deficiencia será principalmente consecuencia de un proceso de malabsorción debido a la destrucción de las células parietales gástricas, como sucede en la gastritis autoinmune y en la anemia perniciosa. La deficiencia de cobalamina en el contexto de una enfermedad autoinmune plantea varios desafíos; es fundamental la reposición adecuada del micronutriente carencial, así como también el diagnóstico oportuno y el seguimiento de la enfermedad autoinmune primaria. Las enfermedades autoinmunes son patologías complejas, de presentación clínica heterogénea, que requieren un abordaje multidisciplinario entre diferentes integrantes del sistema de salud. Los estudios de laboratorio son de mucha utilidad en su contribución al diagnóstico y seguimiento clínico. Múltiples pruebas de laboratorio pueden ser utilizadas dentro de algoritmos diagnósticos secuenciales en donde los parámetros de desempeño de las mismas (como sensibilidad y especificidad) deben ser conocidos y el resultado de cada ensayo interpretado en el contexto clínico del paciente. La deficiencia de vitamina B₁₂ en la GAI plantea varias dificultades para el diagnóstico temprano. En primer lugar; una gran mayoría de los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos antes de la manifestación de la anemia o afectación neurológica. Una presentación común en la GAI es la anemia microcítica por deficiencia de hierro, que puede enmascarar la deficiencia de cobalamina. En una ADH refractaria al tratamiento será frecuente la solicitud de marcadores para enfermedad celíaca, lo cual también puede generar un retraso en el diagnóstico. La GAI silenciosa puede volverse sintomática luego de varios años, cuando la inflamación de la mucosa oxíntica gástrica progresa a gastritis atrófica crónica que se manifiesta como AP. El tratamiento temprano, oportuno y activo es crítico para el pronóstico de la enfermedad. Todo el espectro de las enfermedades autoinmunes puede estar asociado con autoinmunidad gástrica. Las más frecuentes son la enfermedad tiroidea autoinmune y la diabetes *mellitus* tipo 1, como se ha mencionado previamente. En algunos trabajos se ha sugerido realizar un cribado para la deficiencia de vitamina B₁₂ (con o sin gastritis autoinmune) luego del diagnóstico inicial de una enfermedad autoinmune y repetirlo periódicamente, independientemente de la enfermedad autoinmune primaria (42) (60) (69). Si bien la deficiencia de cobalamina debida a malabsorción en la GAI y AP se ha estudiado ampliamente, los eventos tempranos que activan la respuesta inmunológica y la progresión hacia el daño de la mucosa gástrica aún no se han definido claramente. En este mismo sentido, el origen de la deficien-

cia de vitamina B₁₂ en otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren primario, requiere mayor investigación.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. Esp. MARÍA SOLEDAD MARTÍNEZ METHOL
Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Servicio de Laboratorio. Calle 508 e/18 y 19 s/n, Manuel B. Gonnet, B1897, La Plata. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: msoledadmmethol@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B₁₂ deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med Lond Engl* 2015 Apr; 15 (2): 145-50.
2. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, *et al.* Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primer* 2017 Jun; 3 (1): 17040.
3. Bain BJ. Morphology in the diagnosis of red cell disorders. *Hematol Amst Neth* 2005; 10 (Suppl 1): 178-81.
4. Ventimiglia FD, Rivas-Ibargüen MA, Vildoza A, Orsilles MÁ. Valor diagnóstico de la morfología eritrocitaria en las anemias. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017 Sep; 51 (3): 379-86.
5. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019 Jun; 3 (2): 200-14.
6. Pomilio AB, Ciprian Ollivier JO, Vitale AA, Fernández TO, Vitale MG. Bases neuroquímicas de la transmetilación aberrante de neuroaminas y su relación con el metabolismo de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2022; 56 (4): 433-68.
7. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. *Subcell Biochem* 2012; 56: 301-22.
8. Stabler SP. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2013 Jan; 368 (2): 149-60.
9. Lazarowski A. Transporte de vitamina B₁₂. Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *Hematología* 2015 Oct; 19: 208-21.
10. Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K. How I investigate acquired megaloblastic anemia. *Int J Lab Hematol* 2022 Apr; 44 (2): 236-47.
11. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol* 2015 Dec; 29 (6): 522-8.

12. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in Neurology: from labs to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019 Jan; 20 (1): 231.
13. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B₁₂. *Adv Food Nutr Res* 2018; 83: 215-79.
14. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principios de Bioquímica. 7th ed. Barcelona, España: Ediciones OMEGA, S.A; 2018.
15. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, *et al.* Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *Front Mol Biosci* 2016; 3: 27.
16. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B₁₂ status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021 Sep; 58 (6): 399-429.
17. de Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B₁₂ deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008 Jun; 29 (2 Suppl): S238-44.
18. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, González-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med* 2015 Jul; 53 (8): 1149-59.
19. Nexø E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011 Jul; 94 (1): 359-65S.
20. Pal PM. Comparison of diagnostic accuracy of active B₁₂ (holotranscobalamin) and total vitamin B₁₂ (cobalamin) and verification of active B₁₂ test. *Indian J Med Biochem* 2020 Nov; 24 (1): 25-31.
21. Dastidar R, Sikder K. Diagnostic reliability of serum active B₁₂ (holo-transcobalamin) in true evaluation of vitamin B₁₂ deficiency: relevance in current perspective. *BMC Res Notes* 2022 Oct; 15 (1): 329.
22. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan MN, *et al.* Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Chem* 2006 Feb; 52 (2): 278-85.
23. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, *et al.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004 Jan; 50 (1): 3-32.
24. Alam SF, Kumar S, Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective. *J Clin Biochem Nutr* 2019 Nov; 65 (3): 171-7.
25. Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, *et al.* Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B₁₂ status. *Clin Chem* 2009 Dec; 55 (12): 2198-206.
26. Lukens MV, Koelman CA, Curvers J, Roozendaal C, Bakker-Jonges LE, Damoiseaux JGMC, *et al.* Comparison of different immunoassays for the detection of antibodies against intrinsic factor and parietal cells. *J Immunol Methods* 2020 Dec; 487: 112867.
27. Htut TW, Thein KZ, Oo TH. Pernicious anemia: pathophysiology and diagnostic difficulties. *J Evid-Based Med* 2021 May; 14 (2): 161-9.
28. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Ther Adv Gastroenterol* 2021 Jan; 14: 1-12.
29. Salinas M, Flores E, López Garrigós M, Leiva Salinas C. High frequency of anti-parietal cell antibody (APCA) and intrinsic factor blocking antibody (IFBA) in individuals with severe vitamin B₁₂ deficiency - an observational study in primary care patients. *Clin Chem Lab Med* 2020 Feb; 58 (3): 424-9.
30. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev* 2015 Dec; 14 (12): 1161-9.
31. Misiewicz JJ. The Sydney system: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991 May-Jun; 6 (3): 207-8.
32. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, *et al.* Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primer* 2020 Jul; 6 (1): 56.
33. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr* 2015 Jul; 102 (1): 9-19.
34. Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency. *Nutrients* 2022 Apr; 14 (8): 1672.
35. Alderuccio F, SENTRY JW, Marshall ACJ, Biondo M, Toh BH. Animal models of human disease: experimental autoimmune gastritis-a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia. *Clin Immunol* 2002 Jan; 102 (1): 48-58.
36. Field J, Biondo MA, Murphy K, Alderuccio F, Toh BH. Experimental autoimmune gastritis: mouse models of human organ-specific autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2005 Jan-Apr; 24 (1-2): 93-110.
37. Callaghan JM, Khan MA, Alderuccio F, van Driel IR, Gleeson PA, Toh BH. Alpha and beta subunits of the gastric H⁺/K⁺-ATPase are concordantly targeted by parietal cell autoantibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity* 1993; 16 (4): 289-95.
38. Karlsson FA, Burman P, Lööf L, Mårth S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase of the stomach. *J Clin Invest* 1988 Feb; 81 (2): 475-9.
39. D'Elia MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benaglia M, De Pont JJ, *et al.* H⁺(+),K⁺(+)-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001 Feb; 120 (2): 377-86.
40. Troilo A, Grassi A, Petrone L, Cianchi F, Benaglia M, Bella CD, *et al.* Intrinsic factor recognition promotes T helper 17/T helper 1 autoimmune gastric inflammation in patients with pernicious anemia. *Oncotarget* 2019 Apr; 10 (30): 2921-9.
41. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Sep; 10 (9): 529-41.

42. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, *et al.* Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Bio-Medica Ate-nei Parm* 2018 Dec; 89 (8-S): 100-3.
43. 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. *Am J Med* 2008 Feb; 121 (2): 136-41.
44. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, *et al.* Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol* 2017 Apr; 8: 92.
45. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017 Feb; 10: 19-27.
46. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Feb; 93 (2): 363-71.
47. Blaser MJ, Chen Y. A new gastric cancer among us. *J Natl Cancer Inst* 2018 Jun; 110 (6): 549-50.
48. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterol* 2019; 14 (1): 26-38.
49. Zádori N, Szakó L, Váncsa S, Vörhendi N, Oštarijaš E, Kiss S, *et al.* Six autoimmune disorders are associated with increased incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of half a million patients. *Front Immunol* 2021; 12: 750533.
50. Antico A, Tampoia M, Villalta D, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 520970.
51. Hooi JKY, Lai WY, Ng W, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017 Aug; 153 (2): 420-9.
52. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Graham DY. Letter: gastric cancer and pernicious anaemia-often *Helicobacter pylori* in disguise. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Apr; 37 (7): 764-5.
53. Sun A, Chang JYF, Wang YP, Cheng SJ, Chen HM, Chiang CP. Do all the patients with vitamin B₁₂ deficiency have pernicious anemia? *J Oral Pathol Med* 2016 Jan; 45 (1): 23-7.
54. Lenti MV, Lahner E, Bergamaschi G, Miceli E, Conti L, Massironi S, *et al.* Cell blood count alterations and patterns of anaemia in autoimmune atrophic gastritis at diagnosis: a multicentre study. *J Clin Med* 2019 Nov; 8 (11): 1992.
55. Cao J, Xu S, Liu C. Is serum vitamin B₁₂ decrease a necessity for the diagnosis of subacute combined degeneration?: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020 Apr; 99 (14): e19700.
56. Jhunjhnuwala D, Tanglay O, Briggs NE, Yuen MTY, Huynh W. Prognostic indicators of subacute combined degeneration from B₁₂ deficiency: a systematic review. *PM&R* 2022 Apr; 14 (4): 504-14.
57. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017 Jan; 69 (1): 35-45.
58. Andrès E, Fédérici L, Sibilia J. Myelopathy in Sjögren's syndrome: a causative role for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Drugs* 2006; 66 (5): 729.
59. Andrès E, Blicklé F, Sordet C, Cohen-Solal J, Sibilia J, Sapin R. Primary Sjögren's syndrome and vitamin B₁₂ deficiency: preliminary results in 80 patients. *Am J Med* 2006 Jun; 119 (6): e9-10.
60. Urbanski G, Chabrun F, Schaepeelynck B, May M, Loiseau M, Schlumberger E, *et al.* Association of primary Sjögren's syndrome and vitamin B₁₂ deficiency: a cross-sectional case-control study. *J Clin Med* 2020 Dec; 9 (12): 4063.
61. Zhan HS, Yao X, Hu HY, Han YF, Yue B, Sun LY, *et al.* Co-existence of primary Sjögren's syndrome and autoimmune gastritis with pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord: case report and literature review. *Front Immunol* 2022 Jun; 13: 908528.
62. Koskenpato K, Ainola M, Przybyla B, Kouri VP, Virkki L, Koskenpato J, *et al.* Diminished salivary epidermal growth factor secretion: a link between Sjögren's syndrome and autoimmune gastritis? *Scand J Rheumatol* 2016; 45 (2): 118-21.
63. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012 Dec; 367 (25): 2419-26.
64. Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, *et al.* Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: a prospective study from India. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 Oct; 2 (5): 196-200.
65. Wierdsma NJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M, Mulder CJJ, Van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013 Oct; 5 (10): 3975-92.
66. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B₁₂ deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001 Mar; 96 (3): 745-50.
67. García Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2011 Apr; 26 (2): 163-73.
68. Ward PCJ. Modern approaches to the investigation of vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Med* 2002 Jun; 22 (2): 435-45.
69. Abramoff RN, Nabrisk DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, *et al.* Prevalence and evaluation of B₁₂ deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci* 2006 Sep; 332 (3): 119-22.

Recibido: 8 de marzo de 2024

Aceptado: 3 de abril de 2024