

Utilidad de los anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor intrínseco en el estudio de la deficiencia de vitamina B₁₂ asociada a gastritis autoinmune y anemia perniciosa

► María Soledad Martínez Methol^{1a*}, Renata Sofía Lauret^{2a}, Santiago Emanuel Thea^{3a}, Silvana Andrea Monachesi^{4a}, Soledad Semerena^{5a}, Carla Andrea Ghiglione^{2a}

¹ Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Inmunología.

² Licenciada en Bioquímica.

³ Licenciado en Bioquímica.

⁴ Bioquímica.

⁵ Licenciada en Bioquímica, Especialista en Bioquímica Endocrinológica.

^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.

* Autora para correspondencia.

Resumen

La gastritis autoinmune (GAI) es una afección inflamatoria progresiva de la mucosa oxíntica caracterizada por la destrucción de células parietales, pérdida de factor intrínseco, malabsorción de vitamina B₁₂ (cobalamina), hierro y otros micronutrientes y puede progresar hacia un estado avanzado de anemia megaloblástica conocida como anemia perniciosa (AP). El objetivo de este estudio fue determinar la deficiencia de vitamina B₁₂ debida a malabsorción utilizando la detección de anticuerpos anti-células parietales gástricas (ACPG) y anti-factor intrínseco (AFI). Se analizaron 2050 sueros de pacientes con un inmunoanálisis quimioluminiscente para vitamina B₁₂ total y 2,8% de éstos con las pruebas de inmunofluorescencia indirecta para ACPG y enzimoanálisis para AFI. La deficiencia de vitamina B₁₂ (<200 ng/mL) fue del 13,1%. En la detección de anticuerpos se encontró: 2 doble positivos ACPG/AFI, 17 simple positivos ACPG y 4 simple positivos AFI. Todas las muestras ACPG y/o AFI positivas tuvieron valores de vitamina B₁₂ total <200 ng/mL. En 5 pacientes con ACPG positivos se diagnosticó gastritis crónica confirmada por biopsia. En los 6 pacientes AFI positivos se realizó el diagnóstico de AP y en 2 de ellos se confirmó por histopatología. La positividad de ACPG y/o AFI permitió la clasificación de pacientes con sospecha de GAI en candidatos para la examinación histológica y la aplicación de esquemas terapéuticos adecuados. Se destaca la importancia de las pruebas de laboratorio como parte de una estrategia de diagnóstico temprano y vigilancia endoscópica, para evitar las manifestaciones relacionadas con la deficiencia de hierro y vitamina B₁₂ y las complicaciones de la enfermedad avanzada.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina B₁₂; Gastritis autoinmune; Anemia perniciosa; Anticuerpos; Células parietales; Factor intrínseco

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)

Usefulness of anti-gastric parietal cell and anti-intrinsic factor antibodies in the study of vitamin B₁₂ deficiency associated with autoimmune gastritis and pernicious anemia

Abstract

Autoimmune gastritis (AIG) is a progressive inflammatory condition of the oxyntic mucosa, characterised by gastric parietal cell destruction, loss of intrinsic factor, and malabsorption of vitamin B₁₂ (cobalamin), iron and other micronutrients; conditioning progress to a state of megaloblastic anemia known as pernicious anemia (PA). The aim of this study was to determine vitamin B₁₂ deficiency due to malabsorption utilizing anti-parietal cell (APCA) and anti-intrinsic factor (IFA) antibodies detection. 2050 patient serum samples were analysed by chemiluminescent immunoassay for vitamin B₁₂. A total of 2.8% of them were tested for APCA by indirect immunofluorescence and for IFA by enzyme immunoassay. Vitamin B₁₂ deficiency (<200 ng/mL) was 13.1%. Regarding antibody detection: 2 APCA/IFA double positives, 17 APCA simple positives and 4 IFA simple positives were found. APCA and/or IFA positive samples had total vitamin B₁₂ values <200 ng/mL. Chronic gastritis confirmed by biopsy was diagnosed in 5 patients with positive ACPG antibodies. All 6 IFA positive patients were diagnosed with PA, while 2 of them also received histopatologic confirmation. APCA and/or IFA confirmation allowed for the classification of patients with suspicion of AIG as possible candidates for histologic examination and application of appropriate therapeutic schemes. Importance of laboratory testing is to be noted; as part of a strategy that enables early diagnosis and adequate endoscopic surveillance, to avoid manifestations related to iron and vitamin B₁₂ deficiency and the complications of advanced disease.

Keywords: Vitamin B₁₂ deficiency; Autoimmune gastritis; Pernicious anemia; Antibodies; Parietal cells; Intrinsic factor

Utilidade de anticorpos anti-células parietais gástricas e anti-fator intrínseco no estudo da deficiência de vitamina B₁₂ associada à gastrite autoimune e à anemia perniciosa

Resumo

A gastrite autoimune (GAI) é uma doença inflamatória progressiva da mucosa oxíntica, caracterizada pela destruição das células parietais gástricas, perda do fator intrínseco, má absorção de vitamina B₁₂ (cobalamina), ferro e outros micronutrientes pode progredir para um estado avançado de anemia megaloblástica conhecida como anemia perniciosa (AP). O objetivo deste estudo foi determinar a deficiência de vitamina B₁₂ por má absorção usando a detecção de anticorpos anti-células parietais gástricas (ACPG) e anti-fator intrínseco (AFI). Foram analisados 2050 soros de pacientes com um imunoensaio quimioluminiscente para vitamina B₁₂ total, 2,8% deles com testes de imunofluorescência indireta para ACPG e enzaimunoensaio para AFI. A deficiência de vitamina B₁₂ (<200 ng/mL) foi de 13,1%. Na detecção de anticorpos foram encontrados: 2 duplo positivos ACPG/AFI, 17 simples positivos ACPG e 4 simples positivos AFI. Todas as amostras ACPG e/ou AFI positivas apresentaram valores de vitamina B₁₂ total <200 ng/mL. Gastrite crônica confirmada por biópsia foi diagnosticada em 5 pacientes positivos para ACPG. Nos 6 pacientes AFI positivos o diagnóstico de AP foi feito e em 2 deles foi confirmado por histopatologia. A positividade para ACPG e/ou AFI permitiu a classificação de pacientes com suspeita de GAI em candidatos para exame histológico e a aplicação de esquemas terapêuticos adequados. Destaca-se a importância dos testes laboratoriais, como parte de uma estratégia de diagnóstico precoce e vigilância endoscópica, para evitar manifestações relacionadas à deficiência de ferro e vitamina B₁₂ e complicações da doença avançada.

Palavras-chave: Deficiência de vitamina B₁₂; Gastrite autoimune; Anemia perniciosa; Anticorpos; Células parietais; Fator intrínseco

Introducción

La deficiencia de vitamina B₁₂ o cobalamina es un problema de salud pública a nivel mundial (1). La prevalencia se encuentra entre el 3 y el 30%, dependiendo de la población en estudio. En América Latina, aproximadamente el 40% de los niños y adultos tienen deficiencia clínica o subclínica (2). En la Argentina, los datos evidencian una alta prevalencia para la deficiencia de cobalamina en la población general (3). Se trata de

una condición multifactorial que incluye deficiencias nutricionales y/o funcionales en los mecanismos de absorción, metabolismo y transporte. La vitamina B₁₂ se incorpora por la ingesta de productos de origen animal como carnes, huevos y lácteos (4). Su absorción y posterior distribución en el organismo está mediada por un complejo de receptores y proteínas transportadoras homólogas: el factor intrínseco (FI), la transcobalamina II y la haptocorrina o Proteína-R (5). Inicialmente, esta deficiencia se caracterizó por la presencia de anemia

megaloblástica; con el tiempo se observó que la presentación clínica era heterogénea y que los síntomas neurológicos podían aparecer sin anemia (6).

En ausencia de limitaciones dietarias en el aporte nutricional de cobalamina, su deficiencia será principalmente consecuencia de la destrucción de células parietales gástricas, un desorden de etiología autoinmune, conocido como gastritis autoinmune (GAI). Se trata de una afección inflamatoria crónica, órgano-específica, que implica la destrucción de la mucosa oxíntica gástrica y su reemplazo por tejido atrófico y metaplásico. Está restringida a las glándulas del cuerpo y *fundus* del estómago, respetando el antro, lo que la distingue de otras afecciones que conducen a gastritis atrófica (como la infección por *Helicobacter pylori*). Se estima una prevalencia general del 2%, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (2:1) y una prevalencia creciente con la edad (7) (8) (9). 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, vitamina B₁₂ y otros micronutrientes, hasta un estado avanzado de anemia megaloblástica conocida como anemia perniciosa (AP). Entre los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir esta enfermedad se encuentran: presencia de anemia, macrocitosis (VCM \geq 100 fL), vitamina B₁₂ sérica total <200 pg/mL, presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco (AFI) y evidencia histológica de GAI (10). La prevalencia de AP se estimó en 0,1% para la población general y 2% en los adultos mayores de 60 años (11).

Como consecuencia de los procesos que llevan a la activación de la respuesta inmunológica, pueden detectarse anticuerpos anti-células parietales gástricas (ACPG) y anticuerpos AFI. Los ACPG reconocen epítopes antigénicos en las subunidades α y β de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa (12) (13). Estos autoanticuerpos tienen una alta sensibilidad pero menor especificidad para el diagnóstico, ya que pueden estar presentes en otras condiciones autoinmunes e infección por *H. pylori*. Por el contrario, los AFI tiene mayor especificidad aunque aparecen más tarde en el curso de la enfermedad (8) (9) (14).

El objetivo de este estudio fue determinar la deficiencia de vitamina B₁₂ debida a malabsorción, utilizando la detección de anticuerpos ACPG y AFI y la interpretación de los hallazgos de laboratorio en el contexto diagnóstico de la GAI y la AP.

Materiales y Métodos

Población de pacientes

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal sobre un total de 2050 muestras de pacien-

tes con solicitud de vitamina B₁₂ total, procesadas por el Servicio de Laboratorio del Hospital San Roque de Gonnet, ciudad de La Plata, Argentina, durante el período octubre 2021-agosto 2023. Como criterio de inclusión se utilizó el pedido de vitamina B₁₂ total. Del total de muestras analizadas, 1040 correspondieron a pacientes internados y 1010 a pacientes ambulatorios atendidos por consultorios externos. Se incluyó un total de 1382 mujeres y 668 hombres con una mediana de edad de 50 años (rango etario: 3-98 años). Se procesaron 57 muestras para las determinaciones de anticuerpos ACPG y AFI según solicitud médica (32 mujeres, 25 hombres, mediana: 52,5 años). Para estas pruebas se utilizó como criterio de inclusión la presencia de valores bajos o deficientes con el ensayo de vitamina B₁₂ total y el criterio de exclusión fue presentar valores de B₁₂ total adecuada.

Ensayos utilizados

Para la determinación cuantitativa de vitamina B₁₂ total en suero se utilizó el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) en el instrumento Architect i1000 (Abbott Diagnostics, Alemania). El rango dinámico de medida fue de 83 a 2000 pg/mL. Como control de calidad interno se utilizó el control comercial provisto por el fabricante.

La detección de anticuerpos ACPG se realizó por la técnica de inmunofluorescencia indirecta en un sustrato de triple tejido: riñón, estómago e hígado de rata (Immunoconcepts, Alemania). Se interpretó como positivo para títulos \geq 1:40. Se utilizaron los controles comerciales positivos y negativos provistos por el fabricante y sueros controles positivos de pacientes de título conocido.

Se usó el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con el reactivo QUANTA Lite® *Intrinsic Factor* (INOVA Diagnostics, EE.UU.) para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgG anti-factor intrínseco en suero humano. Se interpretaron como positivos los resultados \geq 25 unidades. Para cada procedimiento se usaron controles negativos y positivos provistos con el reactivo.

Base de datos y análisis estadístico

Los datos se registraron en un archivo *Excel* (versión 2010). Los resultados de las pruebas de laboratorio se recolectaron a través del *software* de gestión para laboratorios de Wiener Lab. (Nobilis). Se revisaron los valores para la determinación de vitamina B₁₂ total y se clasificaron de acuerdo a los puntos de corte definidos por la OMS: >300 pg/mL (221 pmol/L) "B₁₂ adecuada"; entre 200-300 pg/mL (221-148 pmol/L) "B₁₂ baja" y <200 pg/mL (148 pmol/L) "deficiencia de B₁₂" (15). Se registraron otros parámetros de laboratorio relevantes para el aná-

lisis como: presencia de anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres), macrocitosis (VCM>100 fL), ácido fólico, determinaciones para el estudio del metabolismo del hierro (ferremia, transferrina, ferritina) y lactato deshidrogenasa (LDH). Los datos de la endoscopia digestiva alta (VEDA) y los resultados de las biopsias gástricas se obtuvieron por consulta de las historias clínicas a través del registro médico sistematizado del hospital. Las muestras para anatomía patológica fueron tomadas por el servicio de gastroenterología de la institución siguiendo el protocolo de biopsia sugerido por el sistema de Sydney actualizado (16) (17) (18). Para el análisis de variables estadísticas se utilizó el *software* SPSS 11.5 (SPSS, EE.UU.).

Consideraciones éticas

La identidad de los pacientes no fue revelada, los datos y resultados fueron anonimizados. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital San Roque de Gonnet.

Resultados

Se encontró una prevalencia del 13,1% para la deficiencia de vitamina B₁₂ en la población estudiada. De las 2050 muestras analizadas con el ensayo de vitamina B₁₂ total, 268 tuvieron valores menores de 200 pg/mL. A su vez, 51 (2,5%) de 268 muestras no fueron cuantificables por el método usado (<83 pg/mL). En 513

muestras el valor medido estuvo en el rango 200-300 pg/mL, es decir, el 25% de los pacientes tuvieron niveles bajos de B₁₂. En 55 de las 57 muestras analizadas para anticuerpos ACPG y AFI, el resultado de B₁₂ fue <200 pg/mL y a su vez, 24 muestras tuvieron valores de B₁₂ <83 pg/mL (Tabla I). La anemia estuvo presente en 51/57 (89,5%) pacientes y se observó macrocitosis en 19/57 (33,3%) (Tabla II). La positividad sérica para anticuerpos ACPG y/o AFI se agrupó de la siguiente manera; Grupo A: 17 sueros simple positivos para ACPG; Grupo B: 4 sueros simple positivos para AFI y 2 sueros doble positivos para ACPG/AFI. En los pacientes que solo tuvieron anticuerpos ACPG positivos (Grupo A, n=17), el estudio de VEDA fue realizado en 7 y se tomaron muestras para anatomía patológica en 5 de ellos (Tabla III). En los restantes 10 pacientes el estudio por endoscopia no fue realizado en el Servicio de Gastroenterología de la institución. En los 5 pacientes estudiados por anatomía patológica (P1 a P5, Tabla III), se realizó el diagnóstico de gastritis crónica y en 4 de ellos se detectó la presencia de *H. pylori*. En los pacientes estudiados por endoscopia, entre los hallazgos de laboratorio se encontró: presencia de anemia en los 7 pacientes, macrocitosis en 2, anemia por deficiencia de hierro (ADH) en 6, leucopenia y plaquetopenia en 1 y valores de LDH entre 6 y 60 veces el valor de referencia en 4 de ellos. Las medidas de vitamina B₁₂ estuvieron en el rango: <83-117 pg/mL.

Entre los pacientes con anticuerpos AFI positivos (Grupo B, n=6), en 2 de ellos se realizó el diagnóstico de anemia perniciosa confirmada con estudios de

Tabla I. Resultados de las muestras de sueros analizadas con el ensayo vitamina B₁₂ total (n=2050)

Vitamina B ₁₂ total (pg/mL) (n=2050)	Estatus de B ₁₂	N° de muestras	% del total	Mediana de edad (años)
>300	B ₁₂ adecuada	1269	61,9	51 (3 - 97)
200 - 300	B ₁₂ baja	513	25	48 (5 - 96)
83 - 200	Deficiencia de B ₁₂	217	10,6	48,5 (14 - 98)
<83	Deficiencia de B ₁₂	51	2,5	56 (22 - 91)
Muestras estudiadas para ACPG + AFI (n=57)				
200 - 300	B ₁₂ baja	2	0,1	-
83 - 200	Deficiencia de B ₁₂	31	1,5	51 (17 - 85)
<83	Deficiencia de B ₁₂	24	1,2	52,5 (13 - 76)

Tabla II. Presencia de anemia y/o macrocitosis en las muestras analizadas para ACPG y AFI (n=57)

Par serológico	ACPG+/AFI+	ACPG-/AFI+	ACPG+/AFI-	ACPG-/AFI-	Total
Muestras	2	4	17	34	57
Presencia de anemia	2	4	14	31	51
Presencia de macrocitosis	1	3	7	8	19
Presencia de macrocitosis y ausencia de anemia	0	0	1	0	1
Ausencia de anemia y macrocitosis	0	0	1	3	4

Tabla III. Anticuerpos anti-células parietales gástricas positivos y anticuerpos anti-factor intrínseco negativos (Grupo A; n=17). Resultados de laboratorio, endoscopia digestiva alta y biopsia

Pacientes con anticuerpos ACPG positivos y solicitud de VEDA (n=7)	Edad (años)/ sexo (F/M)	Datos de laboratorio	Endoscopia/ biopsia mucosa gástrica
P1	56/F	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 7,7 g/dL. VCM: 111. Ferritina: 526. Transferrina: 151. Ferremia: 23. Ác. fólico: 5,9. LDH: 1430. Prueba de Coombs negativa. Anti-tTG-IgA: negativo.	Signos endoscópicos de atrofia gástrica/gastritis crónica con metaplasia intestinal incompleta, signos de atrofia y <i>H. pylori</i> positivo.
P2	66/F	Vitamina B ₁₂ : 90 pg/mL. Hemoglobina: 7,5 g/dL. VCM: 93. Leucocitos: 2600/mm ³ . Plaquetas: 77 000/mm ³ . Ferritina: 391. Transferrina: 237. Ferremia: 123. Ác. fólico: 3,9. LDH: 10 300. Prueba de Coombs: negativa.	Signos endoscópicos de atrofia gástrica/gastritis crónica superficial antral. <i>H. pylori</i> negativo.
P3	36/F	Vitamina B ₁₂ : 117 pg/mL. Hemoglobina: 7,7 g/dL. VCM: 68. Ferritina: 8. Transferrina: 246. Ferremia: 12. Ác. fólico: 10. Anti-tTG-IgA: negativo	Signos endoscópicos de atrofia gástrica/gastritis crónica con metaplasia antral y signos de atrofia. <i>H. pylori</i> positivo
P4	53/M	Vitamina B ₁₂ : 91 pg/mL. Hemoglobina: 12,2 g/dL; VCM: 93; Ferritina: 131. Transferrina: 247. Ferremia: 36. Ác. fólico: 10,9; LDH: 236. Anti-tTG-IgA: negativo.	Gastropatía de hipertensión portal, erosiva/gastritis crónica intersticial activa. <i>H. pylori</i> positivo.
P5	59/M	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 6,4 g/dL; VCM: 94. Ferritina: 366. Transferrina: 187. Ferremia: 225. Ác. fólico: 5,2. LDH: 14 100. Prueba de Coombs: negativa	Signos endoscópicos de metaplasia gástrica/gastritis crónica intersticial activa. <i>H. pylori</i> positivo.
P6	83/M	Vitamina B ₁₂ : 85 pg/mL. Hemoglobina: 7,4 g/dL; VCM: 72. Ferritina: 3. Transferrina: 394. Ferremia: 6. Ác. fólico: 5,8. LDH: 276. Anti-tTG-IgA: negativo	NORMAL
P7	62/M	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 7,5 g/dL. VCM: 101. Ferritina: 302. Transferrina: 146. Ferremia: 60. Ác. fólico: 16,2. LDH: 1300.	NORMAL
En los restantes 10 pacientes con anticuerpos ACPG positivos, el estudio por endoscopia no fue realizado en el Servicio de Gastroenterología de la institución			

VCM: volumen corpuscular medio (VR: 80-100 fL). Ferremia (VR: 65-175 µg/dL). Transferrina (VR: 200-360 mg/dL). Ferritina (VR: 21,8-274,7 ng/mL). Ácido fólico (VR: 3,1-20,5 ng/mL). LDH (VR: 230-460 UI/L). Anti-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; ACPG: anticuerpos anti-células parietales gástricas; VEDA: videoendoscopia digestiva alta.

endoscopia e histopatología. En los otros 4 pacientes estos estudios no fueron realizados en el Servicio de Gastroenterología de la institución (Tabla IV). Se encontró que los diagnósticos de AP correspondieron al 0,3% del total de los pacientes estudiados con el ensayo de vitamina B₁₂ total. Entre los hallazgos de laboratorio, se observó: anemia en los 6 pacientes, macrocitosis en 4, ADH en 2, leucopenia y plaquetopenia en 1 y valores de LDH entre 3 y 8 veces el valor de referencia en 3 de ellos. La determinación de vitamina B₁₂ fue <83 pg/mL en todas las muestras.

Discusión y Conclusiones

Los datos analizados indican una alta prevalencia para la deficiencia de vitamina B₁₂ en la población estudiada y una prevalencia aún mayor para niveles bajos. Estos resultados son concordantes con los informados en la primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 1) realizada en la Argentina en el año 2005 (3). Entre las muestras analizadas con el par serológico ACPG/AFI (n=57), 55 correspondieron a pacientes con deficiencia de B₁₂, la presencia de anemia y macrocito-

Tabla IV. Anticuerpos anti-factor intrínseco positivos (Grupo B; n=6). Diagnóstico clínico y datos de laboratorio solicitados para estudio de anemia y la deficiencia de vitamina B₁₂

Pac.	Edad (años)/ sexo (F/M)	Par Serológico	Datos de laboratorio	Endoscopia/ biopsia mucosa gástrica	Diagnóstico
1	45/M	AFI+ ACPG+	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 9,2 g/dL VCM: 102. Ferremia: 24. Transferrina: 108. Ác. fólico: 6,2. LDH: 312. Anti-tTG-IgA: negativo.	No disponible	Anemia perniciosa Anemia ferropénica
2	46/F	AFI+ ACPG+	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 5,5 g/dL. VCM: 97. Leucocitos: 1700/mm ³ . Plaquetas: 61 000/mm ³ . Ferremia: 31. Transferrina: 208. Ác. fólico: 16,5; LDH: 4113. Prueba de Coombs: negativa. Anti-tTG-IgA: negativo.	Signos endoscópicos de atrofia gástrica/gastritis crónica intersticial activa. <i>H. pylori</i> negativo.	Anemia perniciosa confirmada con histopatología Pancitopenia Anemia ferropénica
3	59/M	AFI+ ACPG-	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 7,6 g/dL. VCM: 125. Ferritina: 778. Transferrina: 183. Ác. fólico: 13. LDH: 1700. Prueba de Coombs negativa.	Signos endoscópicos de atrofia gástrica/gastritis crónica intersticial. <i>H. pylori</i> negativo.	Anemia perniciosa
4	71/F	AFI+ ACPG-	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 4,6 g/dL. VCM: 97. Leucocitos: 1500/mm ³ . Plaquetas: 24 000/mm ³ . Ferremia: 112. Transferrina: 208. Ferritina: 119. Ác. fólico: 15,4. LDH: 2500. Prueba de Coombs negativa.	No disponible	Anemia perniciosa
5	73/F	AFI+ ACPG-	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 11,0 g/dL. VCM: 115. Ferremia: 111. Transferrina: 215. Ferritina: 420. Ác. fólico: 13,6	No disponible	Anemia perniciosa
6	56/F	AFI+ ACPG-	Vitamina B ₁₂ <83 pg/mL. Hemoglobina: 9,5 g/dL. VCM: 119. Ferremia: 115. Transferrina: 287. Ferritina: 229. Ác. fólico: 16,9	No disponible	Anemia perniciosa

VCM: volumen corpuscular medio (VR: 80-100 fL). Ferremia (VR: 65-175 µg/dL). Transferrina (VR: 200-360 mg/dL). Ferritina (VR: 21,8-274,7 ng/mL). Ácido fólico (VR: 3,1-20,5 ng/mL). LDH (VR: 230-460 UI/L). Anti-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; AFI: anticuerpos anti-factor intrínseco; ACPG: anticuerpos anti-células parietales gástricas.

sis estuvo presente en el 89,5% y 33,3% de las muestras respectivamente. Estos datos resultan relevantes, ya que esta deficiencia no siempre se presenta con manifestaciones hematológicas, lo que destaca la importancia de reconocer otras formas diferentes de presentación aún en ausencia de anemia. La malabsorción de micronutrientes puede dar un espectro de presentación clínica muy variada, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico de la etiología autoinmune. En este sentido, los métodos de laboratorio cobran importancia para realizar intervenciones tempranas que eviten o disminuyan el impacto de la enfermedad, dado que un estudio hematológico y un cribado serológico no invasivo pueden preceder por muchos años al diagnóstico histopatológico.

La positividad para los anticuerpos ACPG y/o AFI permite la clasificación de pacientes con sospecha de GAI en posibles candidatos para la examinación histológica y la aplicación de esquemas terapéuticos adecuados. En este estudio, se mostró que 5 pacientes con positividad sérica para anticuerpos ACPG, fueron diagnosticados con gastritis crónica por histopatología y en 4 de ellos se observó infección concurrente con *H. pylori*. Esta situación a menudo confunde la correcta clasificación de la gastritis según la afectación antral (mediada por *H. pylori*) de la mucosa oxíntica del cuerpo o *fundus* (inmunomediada). Se ha demostrado que hasta el 30% de las personas con infección por *H. pylori* pueden tener autoanticuerpos ACPG que desaparecen luego de erra-

dicar la infección; sin embargo, la asociación entre la infección y el proceso inmunológico que conduce al desarrollo de GAI aún no se ha dilucidado (19) (20) (21). Es importante considerar que la prevalencia para la infección por *H. pylori* en esta región es muy alta y que el riesgo de adenocarcinoma gástrico es mayor en un ambiente atrófico extenso que en uno autoinmune oxíntico puro (22) (23). Distinguir la gastritis no atrófica de la atrófica permite una identificación más temprana de la etiopatogenia y un seguimiento endoscópico adecuado. El seguimiento es crucial, ya que la atrofia progresa con el tiempo y los pacientes con anticuerpos ACPG, con signos de inflamación de la mucosa oxíntica (potencial GAI) pueden desarrollar atrofia con el tiempo (24). Entre los 6 pacientes en los que se detectó la presencia de anticuerpos AFI, se observó que 5 de ellos cumplieron con todos los criterios de laboratorio definidos por la OMS para el diagnóstico definitivo de AP y sólo en 1 de ellos no se observó macrocitosis, debido a la presencia concomitante de anemia microcítica por deficiencia de hierro. La ADH es una presentación clínica común en la GAI, ya que puede estar presente en el 25-50% de los pacientes, mientras que la AP se puede encontrar en el 15-25% (25) (26) (27). En referencia a este punto, es importante observar que, ante la presencia de una deficiencia de hierro sin sangrado gastrointestinal y refractaria al tratamiento, debería considerarse, además de los marcadores serológicos para enfermedad celíaca, las pruebas para el estudio de GAI y AP. La ADH suele ser una manifestación temprana que se desarrolla por la hipoclorhidria o aclorhidria, es refractaria al tratamiento y puede comenzar con una deficiencia subclínica de cobalamina (28). El diagnóstico de AP confirmado por biopsia gástrica estuvo disponible en 2 de los 6 pacientes AFI positivos. Sin embargo, al tenerse presente la alta especificidad de estos autoanticuerpos, sumado a los hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de una deficiencia de cobalamina por malabsorción, estos 6 pacientes ya habían sido diagnosticados y habían recibido el tratamiento de reposición adecuado con vitamina B₁₂. La detección de un valor muy elevado de LDH, en los 4 pacientes con gastritis crónica y en los 3 pacientes con AP, se interpretó asociada a hemólisis secundaria y eritropoyesis ineficaz (prueba de Coombs negativa) (21). Este trabajo permitió relevar datos actualizados para la deficiencia de vitamina B₁₂ en la población estudiada e identificar a la malabsorción como etiología de la misma para la implementación de intervenciones terapéuticas adecuadas. Se destaca la importancia de las pruebas de laboratorio, en particular la medida de anticuerpos ACPG y AFI, como parte de una estrategia de diagnóstico temprano y una vigilancia endoscópica adecuada, para evitar o disminuir las manifestaciones relacionadas con la deficiencia de hierro y vitamina B₁₂ y las complicaciones de una enfermedad avanzada. La GAI y AP son enfermedades con presentación clínica

heterogénea que deben abordarse dentro de un equipo de salud multidisciplinario en donde las pruebas de laboratorio cumplen un rol fundamental.

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. 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. Partido de 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. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNYS Documento de resultados – Biblioteca Cesni [Internet]. Disponible en: <https://cesni-biblioteca.org/ennys2/> (fecha de acceso: 23 de marzo de 2023).
4. 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.
5. Lazarowski A. Transporte de vitamina B₁₂. Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *Hematología* 2015 Oct; 19: 208-21.
6. Wolffenbuttel BH, Wouters HJ, Heiner-Fokkema MR, Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019 Jun; 3 (2): 200-14.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. Sun A, Chang JY, Wang YP, Cheng SJ, Chen HM, Chiang CP. Do all the patients with vitamin B₁₂ deficiency have pernicious anemia? *J Oral Pathol Med* 2016; 45: 23-7.
11. Htut TW, Thein KZ, Oo TH. Pernicious anemia: pathophysiology and diagnostic difficulties. *J Evid-Based Med* 2021 May; 14 (2): 161-9.
12. 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.
13. Karlsson FA, Burman P, Lööf L, Mårdh 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 1994. *Am J Surg Pathol* 1996 Oct; 20: 1161-81.
17. Misiewicz JJ. The Sydney system: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991 May-Jun; 6 (3): 207-8.
18. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015 Sep; 64 (9): 1353-67.
19. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdörffer E, *et al.* Decrease of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract* 1999; 195 (4): 243-6.
20. Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, Villanacci V, *et al.* *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991 Aug; 101 (2): 437-45.
21. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, *et al.* Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003 Oct 20; 198 (8): 1147-56.
22. Hooi JKY, Lai WY, Khoo 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.
23. 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.
24. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, Klersy C, Di Stefano M, Lunetti O, *et al.* Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single-institution, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 Dec; 50 (11-12): 1172-80.
25. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patzl J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006 Feb 15; 107 (4): 1673-9.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

Recibido: 17 de octubre de 2023

Aceptado: 23 de diciembre de 2023