

CASO CLÍNICO

El síndrome tirogástrico autoinmune: sus efectos sobre los micronutrientes y la tumorigénesis gástrica

The Thyrogastric Autoimmune Syndrome: Its Effects on Micronutrients and Gastric Tumorigenesis

Artículo publicado y traducido con autorización de la revista *Revue Medicale de Liège The Rev Med Liege* 2013 Nov;68(11):579-84.

H. Valdés Socin¹, L. Lutteri², E. Cavalier³, M. Polus⁴, V. Geenen⁵, E. Louis⁶ y A. Beckers⁷

¹Jefe de clínica. Departamento de Endocrinología. Clínico Investigador FNRS, ²Jefe de laboratorio. Laboratorio de Bioquímica, ³Jefe de Servicio. Laboratorio de Bioquímica, ⁴Jefe de clínica. Gastroenterología, ⁵Jefe de clínica. Endocrinología. Director de Investigación. FNRS, ⁶Jefe de Servicio. Gastroenterología, ⁷Jefe de Servicio. Endocrinología Centro Hospitalario Universitario de Liège. Reino de Bélgica

RESUMEN

El síndrome autoinmune tirogástrico (SAT) fue descrito en pacientes en quienes el suero presentaba reacciones cruzadas de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de células parietales gástricas y tiroideas.

A través de dos casos describimos el espectro patológico de este síndrome. El primero asocia una tiroiditis de Hashimoto y una anemia perniciosa, desarrollando durante el seguimiento un tumor neuroendocrino gástrico. El segundo caso presenta una enfermedad de Graves y una gastritis autoinmune, secundaria a *Helicobacter Pylori*: esta última es reversible luego de tratamiento.

Se considera que la poliendocrinopatía autoinmune de tipo III (dentro de la cual puede inscribirse el síndrome tirogástrico) es rara, pero no lo es en nuestra experiencia. Un total de 13 % (32/240) de los pacientes con tiroiditis que hemos seguido prospectivamente, tienen también una gastritis autoinmune. *Helicobacter pylori* está claramente implicado en el 16 % de estos casos con gastritis autoinmune. Infección, malabsorción y gastritis son potencialmente reversibles después del tratamiento de erradicación bacteriana. En el 84 % restante de los pacientes con gastritis y tiroiditis, no se encuentran pruebas serológicas o histológicas de *Helicobacter pylori*. La autoinmunidad gástrica es entonces irreversible, y conduce a una hipergastrinemia, hipoclorhidria y atrofia gástrica severa. La hipergastrinemia estimula la hiperplasia de las células enterocromafines, con riesgo de progresión a un tumor neuroendocrino. Proponemos un esquema diagnóstico novedoso para mejor caracterización del síndrome tirogástrico. Exponemos la literatura sobre el tema y discutimos a partir de algunos modelos animales pertinentes sobre la autoinmunidad gástrica infecciosa. **Rev Argent Endocrinol Metab** 51:37-43, 2014

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: autoinmunidad, tiroiditis, gastritis, tumores neuroendocrinos, *helicobacter pylori*

ABSTRACT

The thyrogastric autoimmune syndrome (TAS) was described in patients in whom the serum cross-reacted both with gastric parietal cells antigens and thyroid antigens.

We report two cases illustrating the spectrum of pathological features of TAS. The first one is a case of Hashimoto's Thyroiditis associated with pernicious anemia, further developing a gastric neuroendocrine tumor during follow up. The second one is a case of Graves' disease and autoimmune reversible gastritis, secondary to *Helicobacter Pylori*.

Recibido: 07-09-2013 Aceptado: 04-10-2013

Correspondencia: Hernán Valdés Socin. Endocrinología
Rue de l'Hôpital 1 (4000).CHU de Liège. Belgique - Email: hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

While type III autoimmune polyendocrinopathy (which includes TAS) is considered to be rare, this was not the case in our experience. A total of 13 % (32/240) of the patients with thyroiditis that we have prospectively followed have also autoimmune gastritis. *Helicobacter pylori* is clearly implicated in 16 % of the cases of autoimmune gastritis. Infection, malabsorption and gastritis are potentially reversible after bacterial eradication treatment. In the remaining 84 % of patients with gastritis, no histological or serological evidence of *Helicobacter pylori* was found. Gastric autoimmunity is then irreversible, leading to gastric severe atrophy, hypochlorhydria and hypergastrinemia. Hypergastrinemia stimulates enterochromaffin cell hyperplasia, progressing eventually to neuroendocrine tumors. We propose a diagnostic approach to improve the characterization of TAS, including a literature review and discussing some relevant animal models of infectious gastric autoimmunity. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:37-43, 2014**

No financial conflicts of interest exists.

Key words: autoimmunity, thyroiditis, gastritis, neuroendocrine tumors, helicobacter pylori

INTRODUCCIÓN

El Síndrome autoinmune Tirogástrico (SAT) es descrito en la década de 1960. Este consiste en la asociación autoinmune de una tiroiditis (ya sea tiroiditis de Hashimoto o bien la enfermedad de Graves- Basedow) con la atrofia concomitante de la mucosa gástrica (enfermedad de Biermer) en un mismo paciente⁽¹⁾. Aunque esta asociación sea considerada como integrante de las Poliendocrinopatías Autoinmunes (ver tabla 1), su verdadera prevalencia es subestimada, en gran medida, en la literatura y en los libros de texto⁽²⁾. Mientras que el hipotiroidismo autoinmune es frecuente en la población general, se estima erróneamente que la enfermedad autoinmune gástrica es rara, y que estaría limitada únicamente a los países escandinavos o asiáticos. Aun cuando estos estudios asiáticos y nórdicos sugieren una susceptibilidad genética y hereditaria en los pacientes con gastritis autoinmune, otras causas infecciosas y ciertos

aspectos ambientales, que pueden favorecerla, son a menudo pasados por alto.

De hecho, en este trabajo, expondremos el rol del agente infeccioso *Helicobacter Pylori* (HP) en la autoinmunidad gástrica, así como también sus consecuencias sobre la malabsorción de los micronutrientes y la tumorigénesis gástrica⁽³⁾. El diagnóstico del SAT depende en gran medida de la sospecha del clínico, de la colaboración del endocrinólogo y del gastroenterólogo, y del rol decisivo del laboratorio. Cuando se ignora este síndrome, las consecuencias sobre la salud del paciente son una malabsorción de micronutrientes esenciales para la vida, tales como vitamina B12 y el hierro. Por otra parte, la identificación y el seguimiento adecuado de estos pacientes, puede favorecer un diagnóstico y un tratamiento precoces. Por último, el hecho de realizar una endoscopia gástrica de rutina en este tipo de pacientes, favorece el diagnóstico precoz de un tumor neuroendocrino o de un carcinoma gástrico. A partir de dos casos clínicos que serán

TABLA 1. Poli endocrinopatías autoinmunes: clasificación y prevalencia

Poli endocrinopatías	Tipo 1*	Tipo 2	Tipo 3
	Hipoparatiroidismo	Insuficiencia Suprarrenal	3a-Thyroiditis Autoinmune + DM1
	Candidiasis mucocutánea	Autoinmunidad tiroidea	3b-Thyroiditis + anemia perniciosa
	Addison Hipogonadismo	Diabetes tipo 1(DM1) Hipofisitis	3c-Tiroiditis +Vitiligo + Alopecia
Prevalencia	1/25 000 (Finlandia)	1/20 000	Desconocida

*EL síndrome APECED –Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis and Ectodermal Dystrophy- o poli endocrinopatía autoinmune de tipo 1 (APS-1), es una enfermedad monogénica asociada a un mutación del gen AIRE.

expuestos, el lector comprenderá que el SAT es un continuo fisiopatológico, resultando en diferentes complicaciones clínicas, dependiendo del momento del diagnóstico.

Primer caso clínico

En 2009, una mujer de 61 años de edad se presenta a control en endocrinología, siendo portadora de una tiroiditis de Hashimoto⁽⁴⁾. La mujer se queja de disestesias y dolor en ambas manos. Se sospecha un síndrome del túnel carpiano, bilateral. La paciente está bien equilibrada con 150 µg/día de LThyroxina. La vitamina B12 es medida a 58 pg/mL (> 200), la hemoglobina : 11,7 ng/L, el volumen corpuscular medio: 78 µ3 (84-94), la ferritina : 7 ng/ml (22-112), la gastrina: 1705 ng/ml (< 120). Los Anticuerpos antiperoxidasa (TPO), antimucosagástrico (PCA) y el factor intrínseco (IF) son positivos, mientras que la serología para Helicobacter es negativa. Una electromiografía con velocidad de conducción del carpo confirma una lesión de los nervios de tipo de sensor y motor, en forma bilateral. Se diagnostica entonces una gastritis autoinmune con malabsorción de vitamina B12 (pero aún sin anemia asociada). La Gastroscofia y la biopsia confirman una gastritis atrófica crónica. En la

biopsia se describe una pangastritis, con signos de metaplasia intestinal. Se instaura un tratamiento a base de cianocobalamina (Sterop® vitamina B12 1 mg/semana IM, el primer mes, luego 1 mg/mes en lo sucesivo) que se acompaña de mejoría clínica del cuadro neurológico. En 2010, una nueva biopsia gástrica demuestra una hiperplasia de las células enterocromafines del estómago. En 2012, se observa un incremento de los niveles de gastrina a 2800 pg/ml (< 120) y de la cromogranina a 212 ng/ml (< 40). La gastroscofia de control confirma un tumor neuroendocrino de estómago de grado II. Se logra la resección completa del tumor endoscópicamente, con remisión de la paciente, que sigue en seguimiento endocrino y gastroenterológico.

Segundo caso clínico

Una paciente de 35 años de edad, nacida en el Congo Belga, se presenta a la consulta con un hipertiroidismo asociado a la enfermedad de Graves Basedow. El laboratorio demuestra una TSH indetectable. La T3 y T4 están sumamente elevadas y los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH son de 18 (< 1,5 IU/L). Los anticuerpos PCA son positivos a 1:160 y el antifactor intrínseco es negativo. La gastrina está en valores normales a

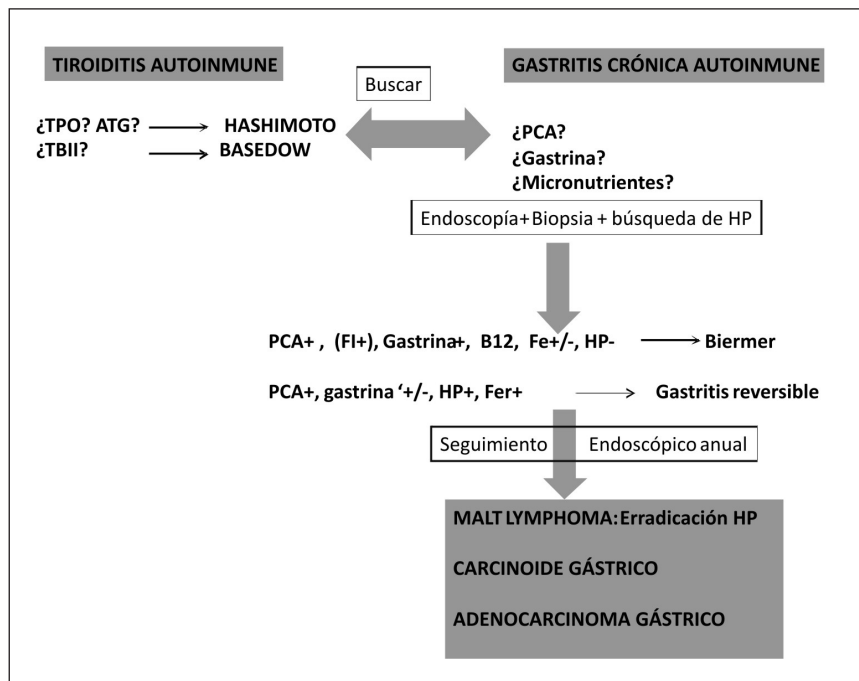


Figura 1. Diagnóstico del síndrome tirogástrico. HP: *Helicobacter Pylori*. TPO: anticuerpos antitiroperoxidasa. ATG: anticuerpos antithyroglobulina. TBII: anticuerpos antireceptor de la TSH. PCA: parietal cell antibody o anticuerpos antimucosa gástrica. FI: anticuerpos antifactor intrínseco. B12: vitamina B12. Fe: parámetros de hierro. HP: *Helicobacter pylori*.

80 pg/ml y la serología para *Helicobacter Pylori* serología sugiere una infección en curso. La vitamina B12 es normal a 883 pg/ml, ferritina es de 10 ng/ml, la hemoglobina es de 7,7 g/dl. Una vez controlado el hipertiroidismo con antitiroideos de síntesis (Propilthiouracilo 6 comprimidos/día), se decide realizar una gastroscopía con biopsias. Se detecta una gastritis linfocítica sin atrofia, con signos de metaplasia de la mucosa gástrica. Se encuentra a su vez *Helicobacter pylori* en las biopsias gástricas y duodenales. Se inicia un tratamiento combinando omeprazol 40 mg por día y antibióticos (amoxicilina 1g x 2/día y claritromicina 500 mg x 2/día). Este tratamiento de erradicación se prescribe al paciente por 10 días. Se confirma luego la erradicación de *Helicobacter Pylori* por *breath test*. Después de 3 meses, un nuevo control demuestra la desaparición de los anticuerpos antimucosa gástrico. Se normalizan a su vez los parámetros de hierro y disminuyen los niveles de gastrina.

DISCUSIÓN

Los casos clínicos que hemos presentado son dos manifestaciones posibles del síndrome autoinmune tirogástrico o SAT. Mientras que la tiroiditis autoinmune se puede manifestar desde un punto de vista clínico bajo la forma de un hipotiroidismo –conocida como enfermedad de Hakaru Hashimoto (1881-1934)– o incluso un hipertiroidismo –conocida también como enfermedad de Carl von Basedow (1799-1854), la gastritis autoinmune es, *prima facie*, asintomática⁽³⁻⁵⁾. En esta última, se producen cambios histológicos en el revestimiento del estómago, pudiéndose observar una malabsorción de micronutrientes tales como la vitamina B12 y el hierro. La anemia perniciosa, tal como lo conocemos, es en realidad la consecuencia de una etapa muy avanzada de la gastritis autoinmune⁽⁶⁾. El desafío para todo clínico es poder identificar marcadores tempranos de autoinmunidad gástrica y así evitar sus complicaciones.

La ruptura de la tolerancia inmune en todo individuo con enfermedad autoinmune, se ve favorecida por elementos genéticos y ambientales. En relación a los factores ambientales, cabe destacar particularmente las infecciones. *Helicobacter Pylori* (HP) es una bacteria Gram negativa espiralada que coloniza la superficie de la mucosa gástrica, sin invadirla. La infección digestiva por HP desencadena una intensa respuesta inmune

en los seres humanos. Puede inclusive determinar una gastritis crónica activa en algunos casos. En la década de los setenta, se describía la gastritis crónica autoinmune de tipo A (o esencial) y la tipo B (o gastritis crónica infecciosa). En la actualidad, la clasificación etiológica de la gastritis crónica no resulta tan sencilla. De hecho, se sabe que cuando la mucosa gástrica se torna atrófica, HP no encuentra más en ella, pues el medio se ha vuelto hostil a la supervivencia de dicha bacteria.

Se han descrito diversos agentes infecciosos, bacterianos y virales (parvovirus) pudiendo participar, a su vez, como desencadenantes de la tiroiditis autoinmune⁽⁷⁻¹⁰⁾. Ciertos trabajos recientes sugieren un nexo epidemiológico entre la infección por HP y la tiroiditis autoinmune. En primer lugar, la infección por HP resulta más frecuente en pacientes con tiroiditis atrófica⁽⁸⁾. En segundo lugar, las cepas de HP que expresan Cag A (el antígeno de cápside que le confiere una cierta agresividad a la bacteria) son más frecuentes en mujeres con autoinmunidad tiroidea⁽⁹⁾. En tercer lugar, las cepas con Cag A presentan varias secuencias de nucleótidos en común con la peroxidasa tiroidea (TPO), enzima esencial para la síntesis de hormonas tiroideas⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, este mimetismo molecular genera una reacción cruzada entre los anticuerpos de HP y anti TPO, sugiriendo una posible relación causal entre la infección por HP y la tiroiditis. Asimismo, el lector recordara también que hay un mimetismo molecular entre la cápside de HP y la H+/K+ ATPasa de la mucosa gástrica⁽¹⁰⁾. Se sugiere que los anticuerpos dirigidos contra HP inactivan la H+/K+ ATPasa, no está probado si son capaces de atacar las células tiroideas. La erradicación de HP disminuye, curiosamente, la producción de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con tiroiditis⁽¹¹⁾. Esta serie de argumentos sugieren que la tiroiditis autoinmune pudiese ser una manifestación extragástrica de la infección por HP. A continuación, abordaremos otras consecuencias fisiopatológicas de interés generadas por la gastritis crónica autoinmune.

GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE: MALABSORCIÓN DE MICRONUTRIENTES Y MEDICAMENTOS

Tanto la vitamina B12 como el factor intrínseco, contribuyen a la fisiopatogénesis de la anemia megaloblástica o anemia fatal, descrita por Thomas Addison (1793-1860) en su monografía sobre la enfermedad de las cápsulas suprarrenales. El

alemán Anton Biermer (1827-1892) profundiza luego su estudio, describiéndola como una anemia perniciosa o anemia de Biermer⁽⁶⁾.

La principal alteración funcional en la gastritis es una disminución de la secreción ácida del estómago por las células parietales gástricas. La disminución de la secreción de ácido gástrico genera una malabsorción de vitamina B12 y del hierro. Clásicamente, la malabsorción exclusiva de B12 causa una anemia macrocítica, mientras que una anemia microcítica es el resultado de una malabsorción en hierro. Pero la aclorhidria puede acompañarse también de una malabsorción de tiroxina. El clínico sospechará esta situación en todo paciente hipotiroideo bien equilibrado desde hace tiempo con T4 que se desequilibra y en aquel cuyas dosis de hormonas tiroideas necesitan incrementarse más allá de las dosis habituales⁽¹¹⁾. La aclorhidria provoca también una secreción descontrolada de la gastrina por el antro, ya que no hay retrocontrol por las células parietales.

Se encuentra, por lo general, valores de gastrina mayores de 1000 ng/ml en la enfermedad de Biermer bien establecida (como en nuestro primer caso clínico), mientras que elevaciones menos importantes son características de una gastritis debutante, no atrófica (como en nuestro segundo caso clínico). La hipergastrinemia puede resolverse después de la erradicación de *Helicobacter Pylori*, pero es persistente en la enfermedad de Biermer. La hipergastrinemia contribuye a la hiperplasia de la células enterochromafines (ECL) del estómago, como se observa en nuestro primer caso clínico. Debe tenerse en cuenta que otra causa muy común de elevación (leve a moderada) de la gastrina, es el tratamiento con inhibidores de la secreción ácida del estómago tales como los inhibidores de la protón potasio/ATPasa (IPP) y los medicamentos antihistaminérgicos de tipo 2 (bloqueadores H2). Cuando estamos frente a una gastritis atrófica establecida de larga data, una elevación substancial de la gastrina puede ser un marcador de progresión de un tumor neuroendocrino.

GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE Y NEOPLASIAS GÁSTRICAS

Una complicación reconocida de la enfermedad de Biermer es el desarrollo de los tumores carcinoides gástricos (4.12). En algunas series escandinavas, el 10 % de los pacientes con anemia perniciosa desarrollan esta complicación tras una década de

seguimiento. En nuestra serie prospectiva, esta complicación se produce en el 2,5 % de los pacientes con gastritis autoinmune durante un período de tres años de observación. Debe tenerse en cuenta también que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en una fase temprana de la gastritis autoinmune⁽¹²⁾.

Helicobacter Pylori, a su vez, es un reconocido carcinógeno gástrico en los seres humanos. Este agente microbiano juega un papel clave en la patogénesis del cáncer gástrico y del linfoma MALT⁽¹³⁾. En los pacientes infectados que desarrollan un linfoma de MALT gástrico, la erradicación de HP, en una etapa temprana, se asocia a menudo a la remisión del linfoma. La erradicación de la bacteria disminuye, a su vez, el riesgo a largo plazo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico. Curiosamente, la tumorigénesis de neoplasias neuroendocrinas gástricas no se ha vinculado con HP en los seres humanos. Pero en modelos animales, como el del roedor de Mongolia (*Mongolian gerbil*) infectado con HP, se ha podido establecer un vínculo entre la infección y el desarrollo de tumores neuroendocrinos gástricos. Cuando el experimentador inoculara *Helicobacter Pylori* a los roedores, desarrollan una gastritis autoinmune. Se observa luego durante el seguimiento una hiperplasia de la células ECL y con posterioridad, una gran mayoría de los animales presentan un tumor neuroendocrino gástrico. En este modelo de roedor, pero no en seres humanos, la erradicación de HP se acompaña de la involución de los tumores neuroendocrinos⁽¹⁴⁾.

EL SÍNDROME AUTOINMUNE TIROGÁSTRICO (SAT): PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Recientemente, hemos realizado varios estudios en colaboración con el Laboratorio y el Servicio de Gastroenterología de nuestro Hospital. Primero despistamos la presencia de una autoinmunidad gástrica en 240 nuevos pacientes con enfermedad de Hashimoto⁽¹⁵⁾. La investigación de la autoinmunidad gástrica incluyó en estos pacientes la determinación de anticuerpos antimucosa gástrica –anticuerpos contra células parietales o PCA–. Cuando estos eran positivos, se determinaban también los anticuerpos contra el factor intrínseco o IF. La prevalencia de los PCA fue del 13 % (32/240). Los IF se encontraron en 37,5 % (6/16) de pacientes con APC +. Se encontró en dichos pacientes niveles de gastrina > 120 pg/ml (no asociado con

el uso de antiácidos) en el 37 % (12/32) de los mismos. Una deficiencia en vitamina B12 (definida como < 200 pg/ml) se halló en el 18 % (6/32) de los pacientes. Por último, una infección por HP infección se halló en 16 % (3/19) de los pacientes a los que se hizo una gastroscopía. En el 80 % de las biopsia gástricas, se halló ya sea una gastritis antral o una gastritis fúndica. Basándose en estos resultados, utilizamos la misma metodología, en un segundo estudio que incluyó 50 pacientes con enfermedad de Basedow e hipertiroidismo⁽¹⁶⁾: los resultados confirmaron los datos anteriores. Finalmente, continuamos el estudio prospectivo en 410 pacientes con tiroiditis autoinmune: los pacientes con gastritis estaban sujetos también a un monitoreo digestivo. Un aspecto interesante del seguimiento de estos pacientes es que, al de poder erradicar tempranamente *Helicobacter Pylori*, la gastritis y la malabsorción, mejoraban, y de manera sorprendente desaparecían también los anticuerpos gástricos. Tuvimos la oportunidad de documentar bien este fenómeno en tres pacientes, pero resultados similares fueron reportados por otros autores en series más importantes⁽¹⁷⁾.

El síndrome Tirogástrico autoinmune (SAT): perspectivas terapéuticas

Los pacientes que sufren de MALTomas, de adenocarcinoma gástrico y tumores neuroendocrinos tienen un tratamiento específico, que por razones de espacio no detallaremos en este artículo.

El diagnóstico precoz del SAT, sin embargo, podría abrir perspectivas terapéuticas muy prometedoras. Se recordará al lector que las complicaciones neurológicas y hematológicas son en general reconocidas tardíamente en dichos pacientes. Un diagnóstico precoz de la gastritis (invariablemente asintomática) permite a su vez erradicar la infección por HP. La vigilancia endoscópica de los pacientes con autoinmunidad gástrica es capaz de detectar y erradicar los tumores neuroendocrinos gástricos. Una mejor comprensión de los mecanismos autoinmunes fisiopatológicos y la disponibilidad de nuevos fármacos en desarrollo permitirán en un futuro cercano, actuar de manera mucho más específica y “personalizada”. Por ejemplo, los anticuerpos citotóxicos antilinfocito T dirigidos contra el antígeno 4 (CTLA-4) se utilizan con éxito en ciertos modelos de ratón, para controlar la gastritis autoinmune asociada a la infección por HP⁽¹⁹⁾. Igualmente, los anticuerpos anti CTLA-4 se utilizan para promover la reacción inmune dirigida

contra los adenocarcinomas gástricos. En los seres humanos, el Rituximab, un anti CD20 (receptor específico de linfocitos B) se ha utilizado con éxito en el linfoma de células T de la mucosa gástrica⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

Los datos que presentamos se obtuvieron a partir de pacientes en los cuales el diagnóstico príncipes fue la autoinmunidad tiroidea, y luego entonces se estudió la autoinmunidad gástrica. Con esta metodología, la prevalencia de gastritis autoinmune es de 13 % en nuestra serie prospectiva de tiroiditis autoinmune. Cuando el diagnóstico *princeps* es la gastritis atrófica autoinmune, la prevalencia de la autoinmunidad tiroidea representa casi un 50 %⁽³⁾. De lo dicho anteriormente, creemos que se justifica detectar la asociación de una gastritis y tiroiditis autoinmune en un mismo paciente cuando una de estas dos patologías está presente. En la figura 2, proponemos una serie de marcadores serológicos para orientar el diagnóstico y tratamiento. Recomendamos en el seguimiento de dichos casos realizar una gastroscopía inicial, que se repetirá en caso de confirmar una gastritis autoinmune. Un interés adicional de estos estudios es poder detectar las diferentes comorbilidades en una fase preclínica (deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, infección por *Helicobacter Pylori*, hipergastrinemia e hiperplasia de las células enterocromafines gástricas) ya que todas estas son en su mayoría, potencialmente reversibles. El seguimiento de los pacientes que tienen una gastritis autoinmune podría a su vez disminuir algunas complicaciones tales como los tumores carcinoides y el adenocarcinoma gástrico.

Agradecimientos: Agradecemos al Fondo Nacional para la Investigación Científica en Bélgica (FNRS) por su apoyo.

REFERENCIAS

1. **Tudhope G. R., Wilson G. M.** Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Quart. J. Med.* 29, 513-538, 1960
2. **Warzée E, Legros JJ, Geenen V.** Autoimmune polyendocrine syndrome (APS). *Rev Med Liège* 57:710-4, 2002
3. **Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C, Delle Fave G, Annibale B.** Occurrence and risk factors for autoimmune thy-

- roid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.* 121(2):136-41, 2008
4. **Valdés Socin H, Loly J, Gast P, Lutteri I, Vranken L, Cavalier, E, Beckers A.** The thyrogastric syndrome: an under diagnosed etiology for acquired gastric neuroendocrine tumors. A Case Report. Abstract book. MEN World. Liège 2012
 5. **Khalife A, Valdes-Socin H, Beckers A.** Controverses thérapeutiques : le traitement de la maladie de Basedow. *Rev Med Liège* 54:606-610, 1999
 6. **Okuda K.** Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. *J of Gastroenterology and Hepatology* 14: 301-308, 1999
 7. **De Luis DA, Varela C, de La Calle H, Cantón R, de Arguila CM, San Román AL.** Helicobacter pylori infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol.* 26:259-263, 1998
 8. **Figura N, Di Cairano G, Lorè F, Guarino E, Gragnoli A, Cataldo D, Giannace R, Vaira D, Bianciardi L, Kristodhullu S, Lenzi C, Torricelli V, Orlandini G, Gennari C.** The infection by Helicobacter pylori strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol.* 50:817-826, 1999
 9. **D'Elis MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G.** Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 10:316-323, 2004
 10. **Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanesi B, Favret M, Manca N, Negrini R.** Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 61:650-652, 2004
 11. **Livadariu E, Valdés-Socin H, Burlacu MC, Vulpoi C, Daly AF, Beckers A.** Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris).* 68:460-3, 2007
 12. **Valdés Socin H, Tome M, Lutteri L, Reenaers, C, Polus M, Geenen V, Louis E, Beckers A.** Auto-immune gastritis characteristics in a large series of patients with auto-immune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg AGEB* 2012, fasc1 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/110850>. Consulta del 15 de marzo 2013
 13. **Troch M, Woehrer S, Streubel B, Weissel M, Hoffmann M, Müllauer L, Chott A, Raderer M.** Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol.* 19:1336-9, 2008
 14. **Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, Tatematsu M.** Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 94:235-9, 2003
 15. **Valdes-Socin H, Lutteri L, Latta A, Vroonen L, Betea D, Petrossians P, Geenen V, Beckers A.** Prévalence of autoimmune gastritis and histological studies in a prospective series of 240 patients with Hashimoto Thyroiditis. European Neuroendocrine Association - Liège, 22-25 september 2010. <http://hdl.handle.net/2268/73380>. Consulta del 15de marzo 2013
 16. **Valdés-Socin, Tome-Garcia M, Lutteri L, Louis E, Beckers A.** Prevalence and prediction of gastric mucosal abnormalities in a prospective series of 50 patients with Graves-Basedow disease. *Acta Clin Belg* 2011 (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/101004>. Consulta del 15de marzo 2013
 17. **Di Mario F, Moussa AM, Dal Bò N, Caruana P, Pilotto A, Carallaro LG, Cavestro GM, Feri V, Merli R, Franzé A, Ruge M.** Recovery of gastric function after Helicobacter pylori eradication in subjects with body atrophic gastritis: prospective 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol.* 20:1661-6, 2005
 18. **Watanabe K, Murakami K, Sato R, Okimoto T, Maeda K, Nasu M, Nishizono A.** CTLA-4 blockade inhibits induction of Helicobacter pylori-associated gastritis in mice. *Clin Exp Immunol.* 135:29-34, 2005
 19. **Lévy M, Copie-Bergman C, Molinier-Frenkel V, Riou A, Haioun C, Gaulard P.** Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma.* 51:284-90, 2010