



Universidad Nacional de Misiones (UNaM)
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales (FCEQyN)
Carrera de Posgrado Especialidad Bioquímica
Clínica Área Endocrinología



Trabajo Final para optar a título de Especialista en Bioquímica Clínica Área Endocrinología

Título:

“Enfermedad celíaca: frecuencia y asociación con enfermedad tiroidea autoinmune”

Autor: Bioquímica María Alejandra Manulak.

Director: Bioquímica Especialista Miryan Susana López.

Lugar de Ejecución:

- Laboratorio de Alta Complejidad Misiones (LACMI).
- Laboratorio del Hospital Provincial de Pediatría (HPPP) Dr. Fernando Barreyro.
- Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga de Posadas (HEADRM).

Año: 2017

Índice

	Página
Carátula.....	1
Abreviaturas.....	3
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Objetivos.....	13
Materiales y Métodos.....	14
Resultados.....	18
Discusión.....	24
Conclusiones.....	30
Agradecimientos.....	31
Bibliografía.....	32

Abreviaturas

atTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA.

CD40: cluster de diferenciación/molécula 40.

CTLA-4: proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos.

DLG: dieta libre de gluten.

EC: enfermedad celíaca.

EGB: enfermedad de Graves-Basedow.

EGD: endoscopia digestiva alta.

ETA: enfermedad tiroidea autoinmune.

HEADRM: Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga.

HLA: antígeno leucocitario humano.

HLA-DR: receptor de superficie celular MHC de clase II codificado por el complejo HLA, DR.

HMN: Hospital Materno Neonatal.

HPPP: Hospital Provincial de Pediatría.

IC: intervalo de confianza.

IgA: Inmunoglobulina de tipo A.

LACMI: Laboratorio de Alta Complejidad Misiones.

LIEs: Linfocitos intraepiteliales.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.

PTPN22: proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 22.

T3: triyodotironina total.

T4: tiroxina total.

T4I: tiroxina libre.

Tg: tiroglobulina.

TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina.

TH: tiroiditis de Hashimoto.

TPO: peroxidasa tiroidea.

TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea.

TRAb: anticuerpos anti-receptor de tirotrófina.

TSH: tirotrófina u hormona estimulante de tiroides.

TSH-R: receptor de tirotrófina.

Resumen

La enfermedad tiroidea autoinmune es el trastorno tiroideo más frecuente en áreas geográficas no deficientes en yodo y la más común de las enfermedades autoinmunes, factores ambientales y genéticos intervienen en su desarrollo. Comprende un grupo de entidades clínicas bien definidas, como tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow que llevan la sobreproducción de hormonas tiroideas o causan destrucción glandular con hipotiroidismo.

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune crónica, sistémica que afecta a individuos genéticamente predispuestos al entrar en contacto con alimentos con gluten. Los sujetos con enfermedad tiroidea autoinmune pertenecen a grupos de riesgo de enfermedad celíaca, es decir individuos que por sus características genéticas o inmunológicas presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de enfermedad celíaca y describir su relación con las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune en individuos mayores de quince años que consultaron en un hospital público de referencia provincial durante el periodo 2014-2015.

Se realizó un estudio transversal y descriptivo, en el que se determinó en suero de los pacientes, las hormonas tiroideas, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina por método quimioluminiscencia para el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune. La enfermedad celíaca se buscó mediante la valoración de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA por técnica ELISA más dosaje de IgA sérica total y se confirmó con la realización de biopsia endoscópica de intestino delgado.

En 292 individuos con enfermedad tiroidea autoinmune, se encontraron 241 (82%) sujetos con tiroiditis de Hashimoto y 51 (18%) con enfermedad de Graves-Basedow. Se hallaron 18 pacientes con serología positiva para enfermedad celíaca, se confirmaron como celíacos 16. La frecuencia de enfermedad celíaca en la enfermedad tiroidea autoinmune fue 5,47% (IC 95%: 3,16-8,74%). Entre los celíacos detectados, 15 (94%)

de ellos tenían tiroiditis de Hashimoto, no encontrándose relación entre las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca.

Este estudio permitió aumentar el porcentaje de detección de enfermos celíacos en grupos de alto riesgo. En estos, la sospecha debería aumentar, evitando de esta manera que la enfermedad siga permaneciendo subdiagnosticada y así implementar el tratamiento oportuno para evitar las complicaciones de esta patología.

Introducción

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) es un trastorno autoinmune complejo y poligénico, órgano-específico que lleva a la sobreproducción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo) o bien causa destrucción glandular y disminución de la producción hormonal¹⁻⁴(hipotiroidismo). Es el trastorno tiroideo más frecuente en áreas geográficas no deficientes en yodo y la más común de las enfermedades autoinmunes^{5, 6}.

La ETA comprende a un grupo de entidades clínicas bien definidas o síndromes, como la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), también se reconocen otras variaciones de estos síndromes como el hipotiroidismo autoinmune atrófico, tiroiditis silente y la tiroiditis posparto^{5, 7-11}. Los síndromes están unidos entre sí por su patología tiroidea similar, mecanismos inmunitarios similares, co-ocurrencia en grupos familiares y transición de un cuadro clínico al otro dentro del mismo individuo a lo largo del tiempo⁷⁻¹¹. Los mecanismos inmunológicos implicados están estrechamente relacionados, mientras que los fenotipos probablemente difieren debido al tipo específico de respuesta inmunológica que se produce^{8, 11}.

Durante el desarrollo de la misma, la interacción de factores ambientales y genéticos juegan un papel importante en la iniciación, progresión y resultado clínico del padecimiento; los principales genes de susceptibilidad que se han identificado y caracterizado son los loci genéticos HLA-DR, así como aquellos que no pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), entre ellos genes inmunomoduladores como CTLA-4, CD40, PTPN22 y los genes de la tiroglobulina (Tg) y del receptor de tirotrófina (TSH-R)^{1-5, 12-14}. Entre los factores ambientales, se han mencionado el contenido de yodo en la dieta, las infecciones, el hábito de fumar y posiblemente el estrés.

La ETA en cualquiera de sus presentaciones clínicas resulta cuando los linfocitos autorreactivos escapan a la tolerancia inmune, causan daño celular y alteran la función tiroidea por mecanismos humorales y celulares. Una de las características invariables de la ETA es la producción de anticuerpos hacia los principales autoantígenos de la tiroides, específicamente, la peroxidasa tiroidea (TPO), enzima que cataliza la

organificación del yodo; la Tg, proteína principal de la coloide y el TSH-R⁹. Se produce daño celular cuando los linfocitos T sensibilizados o los autoanticuerpos se fijan a las membranas celulares tiroideas provocando lisis celular y reacciones inflamatorias. Las alteraciones en la función tiroidea también resultan de la acción de los autoanticuerpos estimulantes o bloqueantes sobre los receptores de membrana de las células tiroideas¹¹.

La TH o tiroiditis crónica autoinmune es una enfermedad autoinmune órgano-específica, la tiroiditis más frecuente y la causa más común de hipotiroidismo¹⁰. Fue descrita en 1912 por el Dr. Hakaru Hashimoto en cuatro pacientes con un trastorno crónico de la tiroides¹⁵⁻¹⁷. Se manifiesta inicialmente por bocio, más frecuentemente asociado a eutiroidismo. Una prolongada evolución lleva a la atrofia glandular, infiltración linfocitaria severa que causa destrucción de los folículos tiroideos y como resultado, hipotiroidismo^{8, 10}. El daño progresivo de las células tiroideas puede cambiar el cuadro clínico a hipotiroidismo primario, o tiroiditis "atrófica", que se considera el estadio final de la TH, sin bocio^{15, 16}.

La EGB se expresa clínicamente como hiperfunción y explica el 50-80% de los casos de hipertiroidismo¹⁸; la infiltración linfocitaria es moderada e induce producción de anticuerpos anti-receptor de tirotrófina (TRAb). Parte de estos autoanticuerpos llevan a la activación del receptor⁸, lo que conduce a hiperplasia e hipertrofia folicular, que se traduce clínicamente en bocio, hipertiroidismo, exoftalmos, dermatopatía y mixedema pretibial. Muchos pacientes con EGB, después de tratados, evolucionan hacia el hipotiroidismo debido a destrucción tisular autoinmune o a incremento de anticuerpos bloqueadores de la tiroides^{10, 19}. Su nombre deriva de la descripción de la enfermedad que hizo en 1835 el médico irlandés Robert Graves²⁰ y el epónimo "enfermedad de Basedow" se utiliza para reconocer la descripción de Karl A. von Basedow¹⁹.

La tiroiditis silenciosa o indolora es un síndrome que tiene un curso clínico de disfunción tiroidea, tiroiditis linfocítica con bocio¹⁶. Los pacientes parten de una fase tirotóxica, pasando posteriormente por eutiroidismo, hipotiroidismo y, finalmente, regresan al eutiroidismo. La tiroiditis postparto ocurre dentro de los 6 meses posteriores

al parto y tiene un curso clínico idéntico. Se considera idéntica a la tiroiditis silenciosa y este término se utiliza para los pacientes que desarrollaron tiroiditis silenciosa en el período postparto¹⁵. Se cree que ambas son manifestaciones de tiroiditis autoinmune crónica¹⁶, de formas precoces e inusuales.

Los anticuerpos anti-TPO (TPOAb) parecen participar en los procesos tisulares destructivos asociados con el hipotiroidismo que se observan en la TH y en la tiroiditis atrófica³. Su aparición generalmente precede al desarrollo de disfunción tiroidea, su determinación es el método más sensible para la detección de ETA. El rol patológico de los anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) no está aún del todo claro; en áreas con deficiencia de yodo, su determinación es útil para detectar ETA, en especial para pacientes con bocio nodular¹. Los TRAb pueden simular la acción de TSH y causar hipertiroidismo como se observa en la EGB, o pueden antagonizar la acción de TSH y causar hipotiroidismo, como en la tiroiditis atrófica^{1, 5, 21}.

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune crónica sistémica provocada por la exposición al gluten de los alimentos, que se produce en individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos inducidos por el gluten, la presencia de anticuerpos específicos, un HLA tipo DQ2/DQ8 específico y enteropatía²²⁻²⁷. Consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo, centeno y cebada. Estudios recientes sugieren que la avena en estado puro (no contaminada por harina de trigo) no parece influir en la patogénesis de la enfermedad^{23, 24}. La lesión que se produce revierte con la supresión del gluten y reaparece con su introducción^{22, 26}.

En la patogenia de la EC se ha postulado que las moléculas no digeridas de la gliadina resistentes al jugo gástrico, pancreático y proteasas del borde en cepillo intestinal, permanecen en el lumen después de la ingestión del gluten y pueden atravesarlo posiblemente durante las infecciones intestinales o cuando hay un aumento en la permeabilidad intestinal e interactuar con las células presentadoras de antígeno en la lámina propia^{23, 28}. En personas susceptibles, la ingestión de estas proteínas conduce a una respuesta adaptativa mediada por metaloproteinasas y otros

mediadores que dañan el tejido y producen en última instancia hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades²⁸. Como consecuencia puede producirse un defecto de malabsorción de nutrientes (principios inmediatos, sales minerales y vitaminas) que conduce a diversos estados carenciales responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas²³.

La influencia genética en la patogénesis de la EC está indicada por su ocurrencia familiar. En las poblaciones europeas de origen caucásico, alrededor del 90% de los pacientes celíacos son portadores de los alelos HLA-DQA1*0501-DQB1*0201 que codifican el heterodímero HLA-DQ2. El resto de pacientes celíacos presentan HLA-DQ8 (codificado por DQA1*03-DQB1*0302), y únicamente un porcentaje muy pequeño de pacientes (menos del 1-2%) pueden expresar otros genes o tan sólo un alelo de los dos que conforman el haplotipo HLA-DQ2²⁹. La EC no se desarrolla a menos que una persona tenga alelos que codifican para las proteínas HLA-DQ2 o HLA-DQ8²⁸, sin embargo estos alelos se presentan en un 20-30% la población general, por lo tanto, su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

La prevalencia de la EC es del orden del 1% en la mayoría de las poblaciones estudiadas, de diversas etnias y orígenes^{4, 22, 23, 28}. Antiguamente, la EC se consideraba como un síndrome de malabsorción que solía presentarse en la niñez luego de la introducción del gluten. Sin embargo, durante los últimos años se ha reconocido que puede afectar a cualquier grupo etario²³ y determinar diversas formas clínicas de presentación^{22, 23, 28, 30} como:

- EC clásica, típica o sintomática: Se caracteriza por la aparición de diarrea crónica y/o malabsortiva, pérdida de peso, desnutrición, distensión abdominal y baja talla en niños, este patrón de presentación es hoy en día excepcional en la edad adulta. Los anticuerpos séricos son positivos y hay atrofia grave de las vellosidades.

- EC atípica, subclínica o monosintomática: Actualmente es la forma más frecuente de EC, tanto de la edad adulta como de la pediátrica. Puede cursar con síntomas intestinales y/o extraintestinales como constipación crónica, anemia ferropénica inexplicable y/o que no responde al tratamiento con hierro, aftas orales, uñas

quebradizas, dermatitis herpetiforme, caída de cabello, menarca tardía, menopausia precoz, abortos a repetición, baja estatura, trastornos del esmalte dental, parestesia, tetania, fatiga crónica, dolor abdominal crónico, fracturas óseas con traumas mínimos, osteopenia, osteoporosis, transaminasas elevadas. El espectro histológico es variable, desde enteritis linfocítica a la atrofia total y el porcentaje de positividad de autoanticuerpos séricos es variable (15-100%) y dependiente de la gravedad histológica.

- EC silente o asintomática: No hay manifestaciones clínicas, pero sí lesiones histológicas características (incluso atrofia de vellosidades). Estos casos suelen descubrirse por una determinación de marcadores séricos o bien por pertenecer a alguno de los grupos de riesgo. Se consideran grupos de riesgo para padecer la enfermedad a los familiares de primer grado de pacientes celíacos (padres hermanos e hijos de pacientes con diagnóstico de EC) y los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas: ETA, diabetes mellitus insulino-dependiente, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, nefropatía con depósitos IgA, miocardiopatías y enfermedades genéticas como síndrome de Down o de Turner. Estos individuos tienen mayor prevalencia de EC que la población general.

El diagnóstico de EC se realiza mediante la combinación de los hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos²². Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de EC, si bien la biopsia intestinal sigue siendo el patrón oro para establecer el diagnóstico^{22, 23, 25, 28, 29}. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA (atTG-IgA) se han mostrado como los marcadores más útiles y hoy en día existe acuerdo generalizado en utilizarlos para el cribado de EC^{22, 23, 26, 30}. El estudio histopatológico de la biopsia de intestino delgado proximal persigue la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas que confirmen un resultado serológico positivo.

El tratamiento más efectivo es una dieta libre de gluten (DLG) estricta de por vida¹. Aproximadamente un 70% de pacientes presentan una clara mejoría clínica, al cabo de dos semanas de iniciada una DLG, dependiendo del grado de adherencia a la dieta, así

como de la extensión de las lesiones intestinales que presente. La normalización serológica ocurre entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento¹. El diagnóstico de EC, sin embargo, es considerado definitivo cuando hay resolución sintomática después del tratamiento con una DLG estricta.

En 1991 Richard Logan publicó su idea de un iceberg de la EC donde la prevalencia de la misma se refiere al tamaño del témpano, el área por encima del agua representa el número de casos diagnosticados clínicamente mientras que el área por debajo de la línea del agua representa los casos no diagnosticados en una población dada en un punto del tiempo en particular^{22, 23}. Actualmente se acepta que el tamaño total del témpano del iceberg celíaco es el mismo a nivel mundial, si bien la "línea de agua" puede diferir de un continente a otro. La estrategia más aceptada para investigar la porción sumergida del "iceberg celíaco" es el cribado en grupos de riesgo reconocidos, mediante un proceso de búsqueda sistemática de EC^{22, 23, 29}.

Objetivos

Objetivos generales:

- Determinar la frecuencia de enfermedad celíaca y describir su relación con las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune en individuos mayores de quince años que consultaron en un hospital público de referencia provincial durante el periodo 2014-2015.

Objetivos específicos:

- Describir el estado de la función tiroidea en individuos con enfermedad tiroidea autoinmune según sus formas clínicas tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves-Basedow.
- Describir las características serológicas e histopatológicas de los individuos con enfermedad celíaca.
- Describir los valores de hormonas tiroideas y anticuerpos tiroideos de los individuos con enfermedad tiroidea autoinmune al momento del diagnóstico de enfermedad celíaca y compararlos con los individuos no celíacos.
- Comparar las proporciones de celíacos en sujetos con enfermedad tiroidea autoinmune en sus formas clínicas tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves-Basedow.

Materiales y Métodos

Diseño:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. El estudio tuvo un diseño muestral no probabilístico debido a dificultad para identificar pacientes con clínica compatible y/o diagnóstico de ETA a través de un muestreo probabilístico, se tomaron los casos consultantes en nuestro centro de salud.

Población:

En el periodo comprendido entre 01 de junio de 2014 y 30 de noviembre de 2015, concurrieron consecutivamente 292 individuos adultos con diagnóstico de ETA al LACMI del Parque de la Salud Misiones Dr. Ramón Madariaga de la ciudad de Posadas, Misiones.

Criterios de inclusión:

Individuos mayores de quince años con diagnóstico de ETA que firmaron el consentimiento informado para ingresar a este estudio.

Criterios de exclusión:

Todos aquellos pacientes que se negaron a realizar la biopsia endoscópica de intestino delgado o que presentaron algunas de las contraindicaciones de este procedimiento (pacientes con hemorragias graves, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca o respiratoria grave, sospecha de perforación de tubo digestivo, alteraciones de la coagulación no controladas) o que no estén consumiendo gluten al momento de la biopsia.

Selección de pacientes:

Los individuos que concurrieron al LACMI con pedido de perfil tiroideo y anticuerpos tiroideos según clínica y criterio médico fueron invitados a participar en el estudio. Se les realizó las determinaciones de las hormonas tiroideas: tirotrófina u hormona estimulante de tiroides (TSH), triyodotironina total (T3), tiroxina total (T4), tiroxina libre

(T4I) y anticuerpos tiroideos (TPOAb y TgAb). Los individuos con diagnóstico de ETA, firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité de Ética del Parque de la Salud Dr. Ramón Madariaga y se les dosó anticuerpos atTG-IgA más IgA total. Aquellos individuos que presentaron serología compatible con EC fueron invitados a realizar una biopsia endoscópica de intestino delgado para la confirmación diagnóstica.

Descripción de técnicas analíticas:

Las determinaciones del perfil tiroideo (hormonas TSH, T3, T4 y T4I) y los anticuerpos TPOAb y TgAb se realizaron por método Quimioluminiscencia en equipo Inmulite 2000-Siemens. Las determinaciones de anticuerpos a-tTG-IgA se ejecutaron en el Laboratorio del HPPP, por método de enzimoimmunoensayo (ELISA, kit-ORGENTEC) que se cuantificó con lector de placas Stat Fax 303 (Awareness); el dosaje de IgA total se realizó por método Inmunoturbidimétrico en equipo Dimension RxL-Siemens.

Las biopsias se efectuaron por un médico gastroenterólogo con endoscopia digestiva alta (EGD), gastroscopio Olympus 180 con anestesia general en el HEADRM. Se tomaron cuatro muestras de segunda porción de duodeno y 2 muestras de bulbo. La preparación para la toma de biopsia por endoscopia consistió en 7-8 horas de ayuno y evaluación prequirúrgica por un médico anestesista. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado del procedimiento y la anestesia previa a la realización del mismo.

Operacionalización de las variables:

La ETA se definió por la presencia de TPOAb > 35 UI/ml o TgAb > 40 UI/ml y características clínicas.

Se tomaron los siguientes valores de referencia de hormonas tiroideas: TSH: 0,35-4,94 uUI/ml; T3: 70-170 ng/dl; T4: 4,5-12,5 ug/dl; T4I: 0,8-1,9 ng/dl.

El estado de la función tiroidea se clasificó como:

- Eutiroides: pacientes con TSH normal (0,35-4,94 uUI/ml) y hormonas periféricas normales (T3: 70-170 ng/dl; T4: 4,5-12,5 ug/dl; T4I: 0,8-1,9 ng/dl;).
- Hipotiroidismo subclínico: pacientes con TSH entre 4,94 y 10,00 uUI/ml asociada a T3, T4 y/o T4I normales (T3: 70-170 ng/dl; T4: 4,5-12,5 ug/dl y/o T4I: 0,8-1,9 ng/dl).
- Hipotiroidismo: pacientes con TSH > 4,94 uUI/ml asociada a T3, T4 y/o T4I bajas (T3 < 70 ng/dl; T4 < 4,5 ug/dl y/o T4I < 0,8 ng/dl).
- Hipertiroidismo: pacientes con TSH < 0,35 uUI/ml y T3, T4 y/o T4I elevadas (T3 > 170 ng/dl; T4 > 12,5 ug/dl y/o T4I > 1,9 ng/dl).

Las formas clínicas de presentación de ETA se clasificaron como:

- TH se definió por la presencia de anticuerpos tiroideos (TgAb y TPOAb), estado eutiroides, hipotiroidismo manifiesto o subclínico y clínica compatible¹⁵ evaluado por médico endocrinólogo (bocio difuso y firme con agrandamiento del lóbulo piramidal).
- EGB se definió por la presencia de anticuerpos tiroideos (TgAb, TPOAb y/o TRAb), hipertiroidismo y clínica compatible^{19, 20} evaluado por médico endocrinólogo (bocio, exoftalmos y mixedema pretibial).

Los hallazgos histológicos de las muestras de biopsias realizadas por un médico anatomopatólogo en el HEADRM, se clasificaron según los criterios de Marsh modificados por Oberhuber³¹⁻³³:

- Marsh 0: Lesión preinfiltrativa, histología normal. Relación vellosidad/cripta (V/C) >2,5:1. Linfocitos intraepiteliales (LIEs) normales (<30 LIEs/100 células epiteliales superficiales).
- Marsh 1: Lesión infiltrativa con vellosidad/cripta normal (V/C 2,5-2:1). LIEs aumentados (>30 LIEs/100 células epiteliales superficiales).
- Marsh 2: Lesión hiperplásica, hiperplasia críptica con vellosidades normales (V/C 2-1:1) y aumento de LIEs (30-40 LIEs/100 células epiteliales superficiales). Esta lesión es rara y precede al acortamiento vellositario.

- Marsh 3a: Lesión destructiva, atrofia vellositaria leve a moderado grado de acortamiento y ensanchamiento (V/C 1-0,5:1), con hiperplasia críptica y aumento de LIEs (>40 LIEs/100 células epiteliales superficiales).
- Marsh 3b: Lesión destructiva, atrofia vellositaria severa o marcada con hiperplasia críptica (V/C 1-0,5:1) y aumento de LIEs (>40 LIEs/100 células epiteliales superficiales).
- Marsh 3c: Lesión destructiva, atrofia vellositaria total (V/C 1-0,5:1), con aplanamiento donde ninguna vellosidad puede ser reconocida, con hiperplasia críptica y aumento de LIEs (>40 LIEs/100 células epiteliales superficiales).

La EC se diagnosticó en aquellos que presentaron serología positiva con valores de atTG-IgA > 10 U/ml y biopsia compatible, es decir con hallazgos histológicos tipo Marsh 2 y 3²²⁻²⁴.

Análisis de datos:

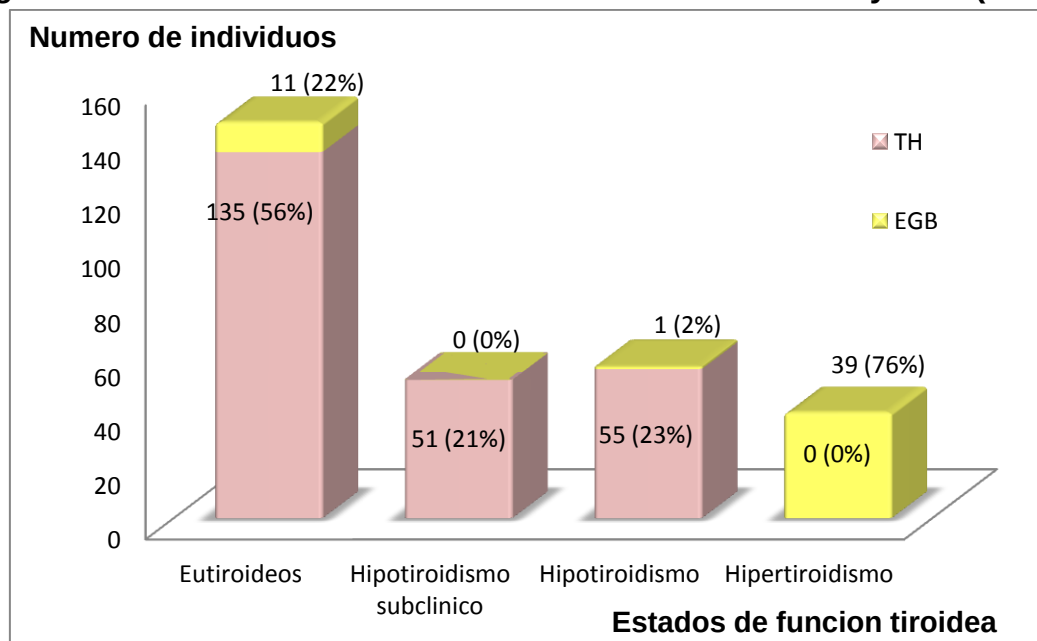
El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso de un programa estadístico de libre acceso. Los datos continuos con distribución normal se presentaron como media $\pm$ desvío estándar, los no paramétricos como mediana y percentiles (P25 y P75), los datos categóricos con frecuencia y porcentaje. La comparación entre grupos se realizó para los datos continuos mediante el test de t de Student o Wilcoxon a dos colas, según corresponda y para los datos categóricos tabulaciones cruzadas mediante prueba de chi-cuadrado (χ^2), cuando los valores esperados fueran menores a cinco se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró un p-valor menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

La edad promedio de los 292 individuos con ETA estudiados fue 45 ± 13 años, la mayoría fueron mujeres (89%).

Las principales formas clínicas de ETA encontradas fueron 241 (82%) sujetos con diagnóstico de TH y 51 (18%) con EGB. Los participantes del estudio se clasificaron además según los estados de la función tiroidea encontrados en ambas formas clínicas, la distribución se muestra en la figura 1.

Figura 1: Estados de función tiroidea en individuos con TH y EGB (n=292).



Referencias: TH: tiroiditis de Hashimoto; EGB: enfermedad de Graves-Basedow.

Las tablas I y II muestran los valores medios de hormonas y anticuerpos tiroideos en los individuos con TH y EGB respectivamente, según el estado de la función tiroidea.

Los TPOAb fueron positivos en 265 (91%) de los enfermos tiroideos autoinmunes con mediana de 399,0 UI/ml (133,0-1000,0 UI/ml); los TgAb fueron positivos en 151 (52%) individuos con ETA y mediana de 253,0 UI/ml (81,3-754,0 UI/ml).

En los sujetos con diagnóstico de TH los TPOAb fueron positivos en 217 (90%), los TgAb en 125 (52%), mientras que 100 (42%) individuos presentaron ambos anticuerpos positivos. En los EGB, presentaron positividad en TPOAb 48 (94%) individuos, en TgAb, 25 (49%) individuos y en 22 (43%) de ellos ambos anticuerpos fueron positivos.

Tabla I. Valores de hormonas tiroideas según el estado de la función tiroidea en los individuos con tiroiditis de Hashimoto (n=241).

Función tiroidea	TSH (uUI/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (ug/dl)	T4I (ng/dl)	TPOAb (UI/ml)	TgAb (UI/ml)
Eutiroideos n=135	2,246 ± 1,442	110,710 ± 21,65	8,87 ± 1,62	1,09 ± 0,19	239,0 (68,9-772,0)	42,4 (20,0-205,0)
Hipotiroidismo subclínico n=51	7,692 ± 1,452	108,07 ± 18,02	8,39 ± 1,68	1,02 ± 0,18	278,0 (74,9-1000,0)	47,70 (20,0-450,0)
Hipotiroides n=55	26,480 ± 23,850	79,34 ± 30,84	5,55 ± 2,16	0,68 ± 0,19	766,0 (150,0-1000,0)	46,9 (20,0-500,0)

Referencias: Valores expresados en media ± desvío estándar o mediana y percentiles (P25 y P75, respectivamente), según corresponda. TSH: tirotrofina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina total; T4I: tiroxina libre; TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina.

Tabla II. Valores de hormonas tiroideas según el estado de la función tiroidea en los individuos con enfermedad de Graves-Basedow (n=51).

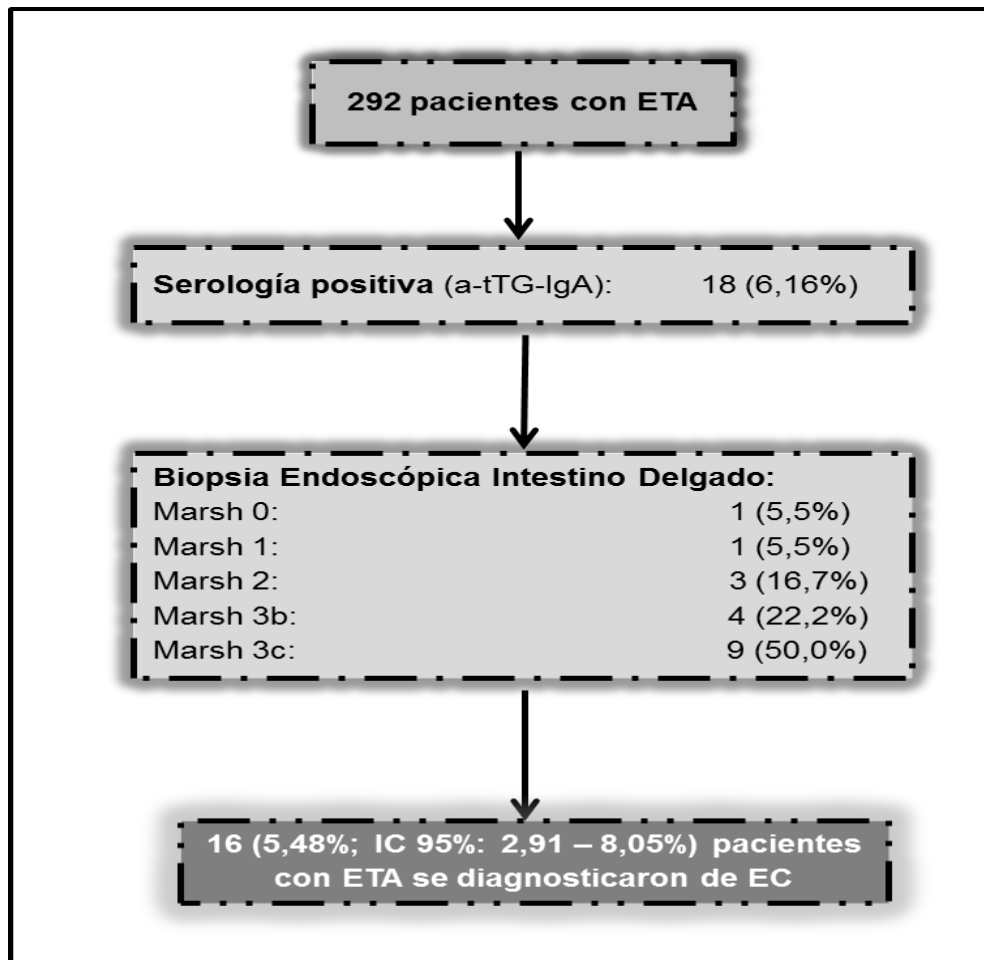
Función tiroidea	TSH (uUI/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (ug/dl)	T4I (ng/dl)	TPOAb (UI/ml)	TgAb (UI/ml)
Eutiroideos n=11	2,111 ± 1,226	98,30 ± 17,72	8,50 ± 2,15	1,21 ± 0,28	220,0 (54,3-1000,0)	38,3 (20,0-151,0)
Hipertiroideos n=39	0,004 ± 0,001	264,20 ± 141,65	15,92 ± 4,52	2,74 ± 1,24	613,0 (207,0-1000,0)	48,9 (20,0-468,9)
Hipotiroides* n=1	24,500	90,50	8,74	0,75	118,0	20,0

Referencias: Valores expresados en media ± desvío estándar o mediana y percentiles (P25 y P75, respectivamente), según corresponda. TSH: tirotrofina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina total; T4I: tiroxina libre; TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina.

* Se informa valor en muestra.

Se hallaron 18 pacientes con a-tTG-IgA positiva para EC (serología positiva), en 16 de los mismos se encontró histopatología compatible con EC, 1 presentó lesión infiltrativa con relación vellosidad/cripta normal y 1 lesión preinfiltrativa (Figura 2). Ninguno de ellos presentó déficit selectivo de IgA total. La frecuencia de EC hallada en la población con ETA fue 5,47% (IC 95%: 3,16-8,74%).

Figura 2: Diagrama de flujo de participantes del estudio.



Referencias: ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; EC: enfermedad celíaca; a-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA; IC: intervalo de confianza.

En la Tabla III se presentan las características demográficas, serológicas e histopatológicas de los pacientes con serología compatible con EC. Se puede observar

que todos (100%) son mujeres, con edades medias de 42 ± 10 años. En 13 (81%) pacientes se encontraron valores de $\text{atTG-IgA} \geq 100$ U/ml y lesiones destructivas de la mucosa del tipo Marsh 3. Las atrofas vellositarias totales (Marsh 3c) se presentaron en 9 (56%) de ellos.

Tabla III: Características demográficas, clínicas, serológicas e histopatológicas en pacientes con serología positiva para EC (n=18).

Número	Genero	Edad	Forma Clínica ETA	Estado función tiroidea	Valores de a- tTG-IgA (U/ml)	Biopsia Endoscópica
1	F	54	TH	Hipotiroidismo	>200	Marsh 3c
2	F	40	TH	Hipotiroidismo	>200	Marsh 3c
3	F	19	TH	Subclínico	>200	Marsh 3c
4	F	34	TH	Hipotiroidismo	25	Marsh 2
5	F	36	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3b
6	F	52	TH	Subclínico	>200	Marsh 3b
7	F	37	TH	Eutiroideo	20	Marsh 1
8	F	37	TH	Hipotiroidismo	>200	Marsh 3c
9	F	37	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3c
10	F	37	TH	Eutiroideo	25	Marsh 2
11	F	55	TH	Eutiroideo	55	Marsh 0
12	F	33	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3c
13	F	52	EGB	Hipertiroidismo	100	Marsh 3b
14	F	41	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3c
15	F	35	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3c
16	F	58	TH	Eutiroideo	>200	Marsh 3c
17	F	56	TH	Hipotiroidismo	50	Marsh 2
18	F	46	TH	Subclínico	60	Marsh 3b

Referencias: ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; a-tTG-IgA: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA; TH: tiroiditis de Hashimoto; EGB: enfermedad de Graves-Basedow.

En los sujetos celíacos, 15 (94%) fueron TH, de los cuales 7 (47%) tenían función tiroidea normal, 5 (33%) con hipotiroidismo subclínico y 3 (20%) hipotiroidismo manifiesto. Se encontró un solo individuo con EGB y EC (6%), el mismo se encontraba hipertiroides.

Se realizó una comparación de valores de hormonas tiroideas y anticuerpos tiroideos positivos entre los ETA con diagnóstico de EC y no celíacos; los resultados se muestran en la tabla IV. Se encontró que los valores de T4I son significativamente menores entre los ETA celíacos comparados con los no celíacos ($p=0,004$).

Tabla IV: Valores de hormonas tiroideas, anticuerpos tiroideos positivos en la muestra estudiada con y sin EC.

Variable	EC n=16	No EC n=276	Total n=292	p-valor
TSH (uUI/ml) ^a Me (P25-P75)	5,710 (2,415 – 11,810)	3,180 (0,842 – 8,500)	3,210 (0,847 – 8,600)	0,185
T3 (ng/dl) ^a Me (P25-P75)	108,00 (93,00 – 123,00)	107,50 (88,75 – 127,50)	107,50 (88,95 – 127,00)	0,820
T4 (ug/dl) ^a Me (P25-P75)	7,57 (6,25 – 9,28)	8,66 (6,94 – 10,50)	8,54 (6,85 – 10,48)	0,103
T4I (ng/dl) ^a Me (P25-P75)	0,85 (0,71 – 0,98)	1,06 (0,87 – 1,24)	1,04 (0,85 – 1,23)	0,004
TPOAb positivo, n (%) ^b	15 (94%)	250 (91%)	265 (91%)	0,870
TgAb positivo, n (%) ^b	9 (56%)	142 (51%)	151 (52%)	0,709

Referencias: EC: enfermedad celíaca; TSH: tirotrófina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina total; T4I: tiroxina libre; TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina; ds: desvío estándar; Me: mediana; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

a: prueba de Wilcoxon; b: prueba de chi-cuadrado (χ^2); p-valor < 0,05 estadísticamente significativo.

Con objetivo de analizar si existe relación entre las formas clínicas de presentación de ETA y EC, se comparó la proporción de celíacos que se presentaron en los individuos con TH y EGB (tabla V). Se encontró que no existe relación entre ellas (p-valor: 0,224).

Tabla V: Proporciones de EC según formas clínica de ETA.

Forma clínica ETA	EC n=16	No EC n=276	Total n=292	p-valor
TH, n (%)	15 (94%)	226 (82%)	241 (82%)	0,224
EGB, n (%)	1 (6%)	50 (18%)	51 (18%)	

Referencias: ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; TH: tiroiditis de Hashimoto; EGB: enfermedad de Graves-Basedow; EC: enfermedad celíaca. Prueba de chi-cuadrado (χ^2); p-valor < 0,05 estadísticamente significativo.

Discusión

La ETA es una enfermedad autoinmune órgano específica compleja y poligénica; el medio ambiente, la genética y los factores endógenos juegan un papel en su inicio, progresión y manifestación clínica^{1-4, 8}. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 30 y 50 años de edad^{5, 6}, lo que concuerda con lo obtenido en nuestro estudio.

La EC también es un trastorno autoinmune crónico, pero a diferencia de la ETA, es sistémica y tiene un disparador externo conocido, es decir, el gluten de la dieta; ambas enfermedades autoinmunes, ocurren en individuos genéticamente predispuestos asociadas a la presencia de genes HLA-DQ2/DQ8²²⁻²⁷. En el presente estudio, se buscó EC en un grupo de riesgo reconocido como la ETA.

La frecuencia encontrada en nuestro estudio (5,48%) confirma, al igual que lo demostrado por numerosos autores^{3, 9, 12, 38-43}, que la EC se presenta en este grupo con mayor prevalencia que en la población general (1%)^{4, 22, 23, 28, 34-37}. En una revisión hecha por Kumar en 2001³⁹ en población estadounidense, la prevalencia global de EC se estima en 2-4,8% en ETA. Cifras similares se han publicado en Italia en 2001, donde Volta y col.⁴¹ informan que la prevalencia de EC es del 3,2% en 220 pacientes con ETA en comparación con 0,4% en los controles. Mainardi y col. en 2002⁴⁰ encontraron una frecuencia menor (2%), al igual que Ventura y col.⁴⁴ en el año 2014, estudiaron 56 pacientes con ETA en Brasil, hallaron una prevalencia de 1,8%. Collin y col.¹⁶ en 1994 estudiaron a 83 pacientes con enfermedad autoinmune de la tiroides, hallando presencia de anticuerpos antigliadina y antiendomiso positivos en cinco pacientes, con una prevalencia de 4,8% en comparación con 0,4% en el grupo control. El mismo autor en 2002⁴ hace una revisión de asociaciones entre ETA y EC, encontrando en varios estudios de tamizaje serológico con pruebas de anticuerpos modernas una prevalencia de EC de aproximadamente 2-4% y recomiendan que los endocrinólogos deben considerar la EC en diferentes condiciones autoinmunes donde la prevalencia de la enfermedad es claramente más alta que en la población general. En una revisión de varios autores hecha por Ch'ng y col. en 2007¹² se informa una prevalencia de EC del orden de 2-5% en los trastornos autoinmunes de la tiroides. Estos autores en

concordancia con nuestros resultados, confirman que la EC se detecta cada vez con más frecuencia en estrecha asociación con enfermedades endócrinas autoinmunes.

Se evidenció predominio del sexo femenino en ambas enfermedades autoinmunes (89% en ETA y 100% en EC), estos hallazgos son comunes en la literatura que abarca patologías de naturaleza autoinmune^{1, 22, 23, 41, 44}. Texeira y col.⁴⁵ informa predominio femenino del 87% en ETA y de 100% en EC, Guliter y col.⁴⁶ predominio femenino del 87% en ETA y 75% en EC y Mojtaba y col.⁴⁷ observó predominio del sexo femenino en los pacientes celíacos, pero no fue significativo.

Se ha informado que el riesgo de padecer EC en pacientes con ETA aumenta con la edad⁵⁸. El rango de edad en el momento del diagnóstico de la EC entre los pacientes con ETA es amplio, con edades medias entre 54,7 y 60,3 años (rango general de edad: 26-84 años)^{41, 44}. Esto concuerda con nuestro estudio ya que los celíacos detectados fueron adultos jóvenes con edad media de 42 años. Bai y col.²³ refiere que cuando un paciente presenta alguna otra enfermedad autoinmune además de EC, esta última entidad es frecuentemente silente y lo habitual es que la otra enfermedad autoinmune sea diagnosticada primero.

La ETA incluye varias formas clínicas de presentación o síndromes, como la TH, la EGB, hipotiroidismo autoinmune atrófico, tiroiditis silente y la tiroiditis posparto^{5, 7-10}; siendo las dos primeras las más comunes y las que comparten muchas características inmunológicas. En los individuos estudiados, la mayoría fue TH (82%) y los EGB solamente representaron el 18%. Esta relación entre formas clínicas también fue descrito por Cuoco y col.⁴⁹, quien estudió a 92 pacientes con ETA, hallando que el 75% de ellos eran TH y el 25% EGB.

Una particularidad de las formas clínicas de ETA es que una forma puede cambiar a la otra a medida que el proceso inmune avanza, esto conduce a la sobreproducción de hormonas tiroideas provocando hipertiroidismo en un extremo o bien causa destrucción glandular y disminución de la producción hormonal (hipotiroidismo) en el otro¹⁻⁴. El estado de la función tiroidea en los TH tuvo mayoría de eutiroideos (56%) y aproximadamente el mismo porcentaje con hipotiroidismo subclínico y clínico (21 y

23%, respectivamente). Collin y col.⁵⁰ en una revisión de tiroiditis crónica autoinmune refieren que entre 50-75% de los sujetos con pruebas positivas para los anticuerpos tiroideos son eutiroideos, 25-50% tienen hipotiroidismo subclínico y 5-10% tienen hipotiroidismo manifiesto. El mayor porcentaje de individuos hipotiroideos en la muestra estudiada, refleja un número más elevado de individuos en estadio más avanzado de daño de la glándula tiroidea por los mecanismos de inmunidad tanto celular como humoral. En los EGB, se encontró un porcentaje de eutiroideos mucho menor (22%), siendo la gran mayoría hipertiroideos (76%) y solo un paciente hipotiroideo; estos datos coinciden con lo aportado por la bibliografía^{18, 20} que indica que esta patología mayoritariamente se expresa como hiperfunción y puede evolucionar a hipotiroidismo.

El estado de la función tiroidea en los celíacos encontrados presenta el mismo patrón observado en los ETA. Marsiglia¹⁰ manifiesta que en la historia natural de la ETA se presentan varios estadios clínicos, caracterizados siempre por positividad de anticuerpos tiroideos, presencia o no de bocio el cual puede ser pequeño, moderado o grave y distintos estados de función tiroidea, donde el eutiroidismo es frecuente de encontrar. Este hecho sugiere que en este grupo de riesgo, no se deben esperar alteraciones de hormonas tiroideas para sospechar EC.

Los TPOAb fueron positivos en el 91% de los sujetos en estudio; estos porcentajes se mantienen al dividir los ETA según formas clínicas (90% de positividad en TH y 94% de positividad en EGB). Este marcador es el más específico en la TH⁵ y son la primera anomalía bioquímica que aparece en la evolución del desarrollo de hipotiroidismo secundario a la TH (90-95%)^{1, 38} y también se detectan en la mayoría de los pacientes con EGB (70-85%)^{5, 51}.

Los TgAb se detectan en el 50-60% de los individuos con TH⁵⁰ y en el 50-70% de los EGB, concordando con nuestros hallazgos, donde el 52% de los sujetos presentaron positividad para TgAb y el mismo porcentaje se observó en las formas clínicas (52% en TH y 49% en EGB).

Aunque los anticuerpos tiroideos están siempre presentes en la ETA¹⁰, no siempre son todos positivos, en nuestro estudio solo el 42% de los TH y el 43% de los EGB

tuvieron ambos anticuerpos positivos. Los TPOAb resultan positivos en 85 a 100% de los casos de ETA, mientras que los TgAb se evidencian solamente en el 56 a 100%¹⁰. Nuestros hallazgos coinciden con lo aportado por la bibliografía. Este porcentaje disímil tiene que ver con la patogenia de la enfermedad autoinmune, diferencias en el microambiente local concluyen en una respuesta inapropiada a autoantígenos tiroideos determinada y una expresión fenotípica distinta⁸. La presencia en suero de estos anticuerpos es importante en la etiología de la ETA, para confirmar la causa del mismo (autoinmunidad), pero no son útiles una vez que el diagnóstico se ha realizado y no se recomienda su uso para el monitoreo del tratamiento⁵.

Los valores de T4I fueron menores entre los ETA celíacos comparados con los no celíacos. El fundamento de estos hallazgos podría explicarse porque la absorción de levotiroxina puede verse afectada por la presencia de EC⁴⁵; el daño de la mucosa, la presencia de alimentos no digeridos y el aumento de agua neto en el lumen intestinal en los enfermos celíacos predisponen a esta situación. La recuperación parcial de la estructura de la mucosa con la DLG puede ser suficiente para mejorar la absorción de T4, reducir las dosis terapéuticas y mejorar el hipotiroidismo^{45, 52}. Este hecho no ha sido evaluado en el estudio, pero sugiere que se podrían implementar nuevas líneas de investigación para evaluar si los celíacos detectados mejoran sus niveles de T4I una vez instalado el tratamiento.

La frecuencia de EC en pacientes con TH es mayor que en los EGB (3,4% - 6,4% frente al 0% - 3,8%) en la bibliografía revisada^{16, 53}, lo que coincide con lo hallado en nuestro estudio (6,22% frente a 1,96%). La mayoría de los celíacos tenían TH (94%) y no se encontró relación entre las formas clínicas de ETA y EC. Mojtaba y col.⁴⁷ en pacientes iraníes encontró que todos los pacientes celíacos detectados padecían TH, sin relación estadística significativa entre las enfermedades. Texeira y col.⁴⁵ en pacientes del sur de Brasil, no encontró diferencia entre grupos cuando comparo los celíacos con EGB y TH. Sin embargo, en el estudio hecho por Hadithi y col.⁵³ en holandeses, se encontró relación entre TH y EC.

Diversos autores recomiendan la detección de la EC en pacientes con ETA^{4, 12, 41, 45, 47}, Hadithi y col.⁵³ considera incluso que el screening por única vez no es suficiente para detectar la enfermedad en pacientes con alto riesgo y recomienda la detección serológica longitudinal en aquellos con presencia de HLA-DQ. Ventura y col.⁴⁴ considera que la mejor estrategia para la búsqueda de EC no es el screening masivo en todos los individuos, sino centrarse en la detección de aquellos que se sabe que tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

En el presente estudio, ha quedado demostrado que la búsqueda de EC en grupos de riesgo es una estrategia razonable, no solo por su mayor frecuencia de aparición, sino también porque la enfermedad puede estar presente sin ser detectada, en forma oligosintomática o silente, con títulos altos de anticuerpos (75% con atTG-IgA >100 U/ml) y hallazgos histológicos con alto compromiso de la mucosa (81% con Marsh 3). Las guías y consensos⁵⁴ de EC recomiendan investigar a las personas con mayor probabilidad de presentar la enfermedad. Los pacientes con enfermedades autoinmunes son casos muy complejos, ya que los síntomas inespecíficos o atípicos pueden solaparse y ampliar el espectro de diagnósticos diferenciales. Tanto la EC como la ETA pueden presentarse con síntomas inespecíficos como letargia, alteración intestinal y anemia^{47, 53}. La EC sigue siendo una afección esquiva a muchos médicos por su presentación atípica o silente⁵⁵.

Los pacientes afectados por enfermedades autoinmunes pasan años con un diagnóstico incorrecto⁵⁶; en los adultos, la EC es diagnosticada en promedio más de 10 años después de que el paciente presenta sus primeros síntomas^{23, 34}. El diagnóstico tardío de EC, o la ausencia del mismo, se encuentran relacionados con una continuidad de la enfermedad y complicaciones a largo plazo tales como osteoporosis y riesgo de fracturas aumentado, resultados de embarazos desfavorables, un aumento del riesgo de malignidad intestinal (linfoma maligno o cáncer de intestino delgado), pubertad retrasada, disminución del crecimiento y problemas dentales en niños^{22, 37, 45}. Los pacientes con EC activa (manifiesta clínicamente) tienen un mayor riesgo de muerte que la población general; sin embargo, esta mayor tasa de muerte disminuye después de tres a cinco años de mantener una DLG estricta³⁴.

En la EC, existe un tratamiento dietético efectivo que permite al paciente vivir una vida normal. La instauración de una DLG podría beneficiar a estos individuos en disminuir el riesgo complicaciones, evitar otras enfermedades autoinmunes asociadas, ser beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad endocrinológica subyacente^{4, 57} y proporcionar beneficios tanto en la salud general y tal vez la esperanza de vida^{12, 29, 47, 53, 55}. Debido a que el pronóstico de los pacientes con EC correctamente diagnosticada y tratada es excelente, un retraso en el diagnóstico genera una alta repercusión individual y social, creando además un alto costo sanitario¹⁹.

Conclusiones

Se concluye que la frecuencia de EC es mayor en la ETA que en la población general. Este estudio permitió aumentar el porcentaje de detección de enfermos celíacos en grupos de alto riesgo, contribuyendo además a que la enfermedad no siga permaneciendo subdiagnosticada y así implementar el tratamiento oportuno para evitar las complicaciones de esta patología. La sospecha debería aumentar sobre todo en aquellos con TH.

El conocimiento acerca de la EC continúa creciendo y sorprendiendo a aquellos que la investigan, la buscan y la tratan, siendo una condición que cada día se diagnostica con mayor frecuencia.

Agradecimientos

El autor de la investigación agradece a los individuos participantes del estudio, quienes con su participación gratuita y voluntaria hicieron posible este estudio. Se agradece especialmente a la directora de la investigación, por su generosidad al compartir su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza y afecto, por saber guiarme en el estudio de la patología abordada con paciencia infinita. Se agradece también a los colaboradores del estudio, la médica endocrinóloga Mariel Haseitel, por favorecer el acercamiento de los pacientes al laboratorio; la médica patóloga María Angélica Lorenzati, por los aportes en la realización de las biopsias; el Bqco. Mariano Martinez, por permitirme realizar este trabajo en el sector Endocrinología del LACMI y a la técnica Norma Horodeski, por su ayuda en el procesamiento de la serología en el laboratorio del HPPP Dr. Fernando Barreyro.

El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo del programa de becas “Ramón Carrillo-Arturo Oñativia”, categoría individual, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Comisión Nacional Salud Investiga.

Bibliografía

1. Bergoglio LM y Mestman JH. Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. National Academy of Clinical Biochemistry. Rev Argent Endocrinol Metab 2005; 42 (2).
2. Marsiglia GI. Enfermedad tiroidea autoinmune. Estudio clínicoepidemiológico. Gac Méd Caracas 2008; 116 (1): 23-36.
3. Marsiglia GI. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. Gac Med Caracas 2005; 113 (4): 453-465.
4. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M and Salmi J. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocrine Reviews 2002; 23 (4): 464-483.
5. Ortiz-Ortiz L. Enfermedad Tiroidea Autoinmune. Revista Médica de la Extensión Portuguesa-ULA 2010; 4 (1): 17-29.
6. Canaris J, Manowitz NR, Mayor GM and Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence studies. Arch Int Med 2000; 160: 526-534.
7. Miralles García JM. Tiroides. En: Miralles García JM and de Leiva Hidalgo A. Enfermedades del Sistema Endócrino y de la Nutrición. 1º Edición. Ediciones Universidad de Salamanca 2001; 59-96.
8. Astarita G, Gauna A, Gurfinkiel M y Sequera A. Autoinmunidad tiroidea: Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. Rev Argent Endocrinol Metab 2012; 49 (3): 138-144.
9. Weetman AP and McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev 1994; 15: 788-830.
10. Marsiglia GI. Espectro clínico-patológico de las tiroiditis. Gac Méd Caracas 2007; 115 (2): 93-108.
11. Weetman A and DeGroot LJ. Autoimmunity to the Thyroid Gland. [Updated 2016 Jan 14]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285552/>
12. Ch'ng CL, Jones MK and Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. Clinical Medicine & Research 2007; 5 (3): 184-192.

13. Tomer Y and Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009; 32: 231-239.
14. Brand O, Gough S and Heward J. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev Mol Med* 2005; 7: 1-15.
15. DeGroot LJ, Amino N and Akamizu T. Hashimoto's Thyroiditis. [Updated 2016 Jan 14]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
16. Collin P, Salmi J, Ha'llstro'm O, Reunala T and Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:137-140.
17. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatösen veränderung der schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chirurgie* 1912; 97:219.
18. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres SH y Meza-Cabrera IA. Enfermedad de Graves Basedow: fisiología y diagnóstico. *Medicina (Bogotá)* 2013; 35 (1): 41-66.
19. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. [Updated 2016 Jan 14]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>
20. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
21. Minich WB, Lenzner C and Morgenthaler NG. Antibodies to TSH-receptor in thyroid autoimmune disease interact with monoclonal antibodies whose epitopes are broadly distributed on the receptor. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 129-136.
22. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. Ministerio de Salud. Argentina. 2011.
23. Bai J, Vázquez H, Smecuol E, Bonorino Udaondo C y Planzer M. Enfermedad celíaca. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19 (4): 371-380.
24. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2000; 1:175-88.

25. Mora M, Litwin N, Toca M, Azcona M y Solís Neffa R. Prevalencia de Enfermedad Celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica en cinco distritos urbanos de Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2010; 1 (4): 27-31.
26. James S. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4, Supl 1): S1-S9.
27. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S47-51.
28. Green P and Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731- 43.
29. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M y Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (9): 561-6.
30. Wilches Luna A y Gómez López de Mesa C. Enfermedad celíaca en niños. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25 (2): 204-213.
31. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102(1): 330-54.
32. Oberhuber G, Granditsch G and Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10):1185-94.
33. Drut R and Cueto Rua E. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Path* 2001; 9: 261-264.
34. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH and LeMair A. World Gastroenterology Organization global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 121-6.
35. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E and Mäki M. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42 (8): 587-95.

36. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA and Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92.
37. Araya M y Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (6): 658-665.
38. Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T and Hosoya T. Antithyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 459-463.
39. Kumar V, Rajadhyaksha M and Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 678-685.
40. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R and Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:245-248.
41. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M and Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64: 61-65.
42. Alaedini A and Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142: 289-298.
43. Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncelli A, Fanciulli G, Delitala G and Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 298-302.
44. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MB, Dantas-Corrêa EB, Canalli MH, Schiavon L de L and Narciso-Schiavon JL. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 364-71.
45. Teixeira LM, Nishihara R, Utiyama SR, Bem RS, Marcatto C, Bertolazo M and Carvalho GA. Screening of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease from Southern Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58 (6): 625-9.

46. Guliter S, Yakaryilmaz F, Ozkurt Z, Ersoy R, Ucardag D, Caglayan O and Atasoy P. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (10): 1599-1601.
47. Mehrdad M, Mansour-Ghanaei F, Mohammadi F, Joukar F, Dodangeh S and Mansour-Ghanaei R. Frequency of Celiac Disease in Patients with Hypothyroidism. *Journal of Thyroid Research* 2012, Article ID 201538, 6 pages.
48. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients. *Exp Gerontol* 2003; 38 (5): 589-95.
49. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, De Marinis L, Fedeli P, Fedeli G and Gasbarrini G. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 283-287.
50. Collin M. Dayan, M.D., Ph.D., and Gilbert H. Daniels, M.D. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107
51. Tomer Y. Anti-thymoglobulin autoantibody in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 3-11.
52. Jiskra J, Límanová Z, Vanícková Z and Kocna P. IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res.* 2003; 52 (1): 79-88.
53. Hadithi M, Boer H, Meijer J, Willekens F, Kerckhaert L, Heijmans R, Salvador Peña A, Stehouwer C and Mulder C. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (11): 1715-1722.
54. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014; 63: 1210-28.
55. Real Delor RE. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Fac med* 2016; 77 (4): 397-402.
56. Dr. Shar Institute. Celiaquía y enfermedades autoinmunes. *Journal for Health Care Professionals - Gluten-free - Número 03/2012.*

57. Ozkan C and Yetkin I. Celiac disease and autoimmune thyroid diseases. Med Science 2016; 5 (4): 1055-8.