

Caso Clínico



Enfermedad celíaca en individuos con autoinmunidad tiroidea que concurren a un centro de atención pública de la provincia de Misiones.

Manulak, MA^{1,4}; López, MS^{2,4}; Haseitel, M³; Fermoselle, G⁴; Mir, CN⁴.

Laboratorio de Alta Complejidad Misiones, Parque de la Salud Dr. Ramón Madariaga; 2: Laboratorio del Hospital Provincial de Pediatría, Dr. Fernando Barreyro. 3: Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. 4: Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales; Universidad Nacional de Misiones.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de setiembre de 2018

Aceptado el 7 de enero de 2019

Palabras clave:

enfermedad celíaca
autoinmunidad tiroidea
transglutaminasa
anticuerpos tiroideos

R E S U M E N

La enfermedad tiroidea autoinmune es el trastorno tiroideo más frecuente en áreas geográficas no deficientes en yodo y es la más común entre las enfermedades autoinmunes. Comprende entidades clínicas como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves-Basedow que pueden llevar a la sobreproducción de hormonas tiroideas o causar destrucción glandular e hipotiroidismo.

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune crónica y sistémica, precipitada por la ingestión de proteínas del gluten que afecta el intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos. Los sujetos con autoinmunidad tiroidea pertenecen a los grupos de riesgo para desarrollar enfermedad celíaca, ya que por sus características genéticas o inmunológicas tienen mayor riesgo de desarrollarla.

El objetivo 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 los años 2015-2017.

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

En 292 individuos con enfermedad tiroidea autoinmune, 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 y se confirmaron 16 celíacos. 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.

ABSTRACT

Autoimmune thyroid disease is most frequent thyroid disorder in non-deficient iodine geographic areas and the most common among autoimmune diseases. It includes clinical entities such as Hashimoto's thyroiditis and Graves- Basedow's disease that can lead to overproduction of thyroid hormones or cause glandular destruction and hypothyroidism.

Celiac disease is a chronic and systemic autoimmune disease, precipitated by the ingestion of gluten proteins that affect the small intestine in genetically predisposed individuals. Subjects with thyroid autoimmunity belong to risk groups to develop celiac disease, because their genetic or immunological characteristics are at greater risk of developing it.

The objective was to determine the frequency of celiac disease and describe its relationship with the clinical forms of autoimmune thyroid disease in individuals older than fifteen years who consulted in a public provincial reference hospital during the years 2015-2017.

A transversal and descriptive study, thyroid hormones, thyroid antiperoxidase antibodies and antithyroglobulin were determined by chemiluminescence method to determine the thyroid function status of individuals with autoimmune thyroid disease. The celiac disease screening was performed through the serum measurement of IgA-type human tissue anti-transglutaminase antibodies by ELISA technique and total IgA, and was confirmed with endoscopic small bowel biopsy.

In 292 individuals with autoimmune thyroid disease, 241 (82%) subjects with Hashimoto's thyroiditis and 51 (18%) with Graves-Basedow's disease, 18 patients with positive serology for celiac disease were found and 16 celiac patients were confirmed. The frequency of celiac disease in autoimmune thyroid disease was 5.47% (CI 95%: 3.16- 8.74%). Among the celiacs detected, 15 (94%) of them had Hashimoto's thyroiditis, and no relationship was found between the clinical forms of autoimmune thyroid disease and celiac disease.

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}. Comprende a un grupo de entidades clínicas bien definidas o síndromes, como la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) y otras variaciones de estos síndromes como el hipotiroidismo autoinmune atrófico, tiroiditis silente y la tiroiditis posparto^{5,7-11}, todas ellas unidas entre sí por mecanismos inmunológicos estrechamente relacionados y transición de un cuadro clínico al otro dentro del mismo individuo a lo largo del tiempo; los fenotipos probablemente difieren debido al tipo específico de respuesta inmunológica que se produce⁷⁻¹¹. Una de las características invariables de la ETA es la producción de anticuerpos hacia los principales autoantígenos de la tiroides, específicamente, los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPOAb); anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) y los anti-receptor de tirotrófina (TRAb)⁹.

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad crónica, inmunomediada, sistémica, provocada por la exposición a las proteínas del gluten del trigo, centeno, cebada y avena de los alimentos, que afectan la mucosa del intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos, la presencia de anticuerpos específicos, un HLA tipo DQ2/DQ8 específico y enteropatía¹²⁻¹⁷.

El diagnóstico de EC se realiza mediante la combinación de los hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos¹². 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^{12,13,15,18}. 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^{12,13,16}. El tratamiento más efectivo es una dieta libre de gluten estricta de por vida¹.

La prevalencia de EC realizada por cribado serológico en población general es del orden del 1% entre las naciones occidentales y aquellas orientales que incorporan alimentos a base de trigo en sus dietas; mientras que suele ser menor en regiones orientales con bajo consumo de gluten y es más alta en

los niños Saharawi en el Sahara Occidental al Norte de África, donde se encontró una incidencia de EC de 5,6%^{4,12,13,19,20}.

La EC puede afectar a cualquier grupo etario¹³ y determinar diversas formas clínicas de presentación^{12,13,18,20} ya sea clásica, no clásica o asintomática, estos últimos casos suelen descubrirse por hallazgos endoscópicos o por rastreo en la población general y en grupos de riesgo donde se encuentran los familiares de primer grado de pacientes celíacos y los sujetos con enfermedades autoinmunes asociadas como ETA, diabetes mellitus tipo I, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, nefropatía por depósitos IgA, miocardiopatías y enfermedades genéticas como síndrome de Down o de Turner.

Según el modelo propuesto por Richard Logan en 1991¹³ la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg donde los casos diagnosticados se encuentran por encima de la línea del agua y los casos no diagnosticados en la porción sumergida. La estrategia más aceptada para investigar los casos no diagnosticados de EC es el cribado en grupos de riesgo reconocidos, mediante un proceso de búsqueda sistemática de la enfermedad¹². Es por ello que el objetivo de este trabajo 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 los años 2015-2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La muestra se conformó por 292 individuos mayores de quince años con diagnóstico de ETA previamente confirmado, que consultaron de modo consecutivo al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones (LACMI) del Parque de la Salud Misiones Dr. Ramón Madariaga de la ciudad de Posadas, Misiones y firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité de ética del Parque de la Salud Misiones en el periodo comprendido entre junio de 2015 y noviembre de 2017.

Para conocer el estado de la función tiroidea de los individuos con ETA, a cada consultante se le determinó en muestra de suero con ayuno de 8 horas, tirotrófina u hormona estimulante de tiroides (TSH), triyodotironina total (T3), tiroxina total (T4), tiroxina libre (T4l) y anticuerpos tiroideos (TPOAb y TgAb) por método Quimioluminiscencia en equipo Inmulate 2000-Siemens. La misma muestra se utilizó para la búsqueda de anticuerpos específicos de EC mediante el dosaje de anticuerpos atTG-IgA por método de enzimoimmunoensayo (ELISA, kit-ORGENTEC) que se cuantificó con lector de placas Stat Fax 303 (Awareness) más dosaje de IgA total por método Inmunturbidimétrico en equipo DimensionRxL-Siemens.

Aquellos individuos que presentaron valores de atTG-IgA mayor al valor de corte de 10 U/ml (serología positiva) e IgA dentro de los límites de referencia fueron invitados a realizar biopsia endoscópica de intestino delgado, que se efectuaron por un médico gastroenterólogo con gastroscopio Olympus 180 y bajo anestesia general. Las muestras de biopsias se analizaron por un médico anatomopatólogo y los hallazgos histológicos se clasificaron según los criterios de Marsh modificados por Oberhuber²¹⁻²³ (Marsh 0, 1, 2, 3a, 3b y 3c). La EC se diagnosticó

en aquellos que presentaron serología positiva y biopsia con hallazgos histológicos tipo Marsh 2 y 3¹²⁻¹⁴.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que se negaron a realizar la biopsia endoscópica de intestino delgado, los que presentaron algunas de las contraindicaciones de este procedimiento y los que no consumían gluten al momento de la biopsia.

El diagnóstico de ETA de los participantes del estudio fue realizado por la presencia de TPOAb positivo (> 10 UI/ml) y/o TgAb positivo (> 15 UI/ml) y características clínicas evaluadas por médico endocrinólogo. Las formas clínicas de ETA se clasificaron como TH y EGB. TH se definió por la presencia de anticuerpos tiroideos (TgAb y/o TPOAb), estado eutiroideo, hipotiroidismo manifiesto o subclínico y clínica compatible²⁴ (bocio difuso y firme). EGB se definió por clínica compatible^{25,26} (bocio, exoftalmos y mixedema pretibial) y la presencia de hipertiroidismo bioquímico y/o anticuerpos tiroideos (TgAb y TPOAb). El dosaje de TRAb no se determinó por dificultades metodológicas.

El estado de la función tiroidea se clasificó como eutiroideos: pacientes con TSH y hormonas periféricas dentro de valores de referenciadescriptos por fabricante (TSH: 0,35-4,94 uUI/ml; T3: 70-170 ng/dl; T4: 4,5-12,5 ug/dl; T4l: 0,8-1,9 ng/dl); hipotiroidismo subclínico: pacientes con TSH entre 4,94 y 10,00 uUI/ml asociada a hormonas periféricas dentro de los valores de referencia²⁷; hipotiroidismo clínico o manifiesto: pacientes con TSH > 4,94 uUI/ml asociada a T3, T4 y/o T4l bajas²⁷ (menores al límite inferior de referencia); hipertiroidismo subclínico: pacientes con TSH < 0,01 uUI/ml asociada a hormonas periféricas dentro de los valores de referencia²⁸; hipertiroidismo clínico o manifiesto: pacientes con TSH > 0,01 uUI/ml y T3, T4 y/o T4l elevadas²⁸ (mayores al límite inferior de referencia).

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 correspondiera 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%). Se encontraron 241 (82%) sujetos con diagnóstico de TH y 51 (18%) con EGB. 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. Entre las TH, 135 (56%) sujetos se encontraban eutiroideos al momento del estudio, 51 (21%) hipotiroideos subclínicos y 55 (23%) hipotiroideos manifiestos. Entre las EGB, 11 (22%) se hallaban eutiroideos, 39 (76%) hipertiroides manifiestos y 1 (2%) hipotiroideo; no se encontró ningún paciente con

hipertiroidismo subclínico.

Los TPOAb presentaron positividad en el 91% (n: 265) de los ETA, 90% (n: 217) de las TH y 94% (n: 48) de las EGB con mediana de 399,0 UI/ml (133,0-1000,0 UI/ml); los TgAb fueron positivos en 52% (n: 151) de los ETA, 52% (n: 125) de los TH y 43% (n:22) de los EGB y su mediana fue 253,0 UI/ml (81,3-754,0 UI/ml). Ambos anticuerpos fueron positivos en el 42% (n: 100) de las TH y en el 43%(n: 22) de las EGB.

Se hallaron 18 pacientes con serología positiva para EC, encontrándose histopatología compatible con EC en 16 de ellos. 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%).

Todos los individuos diagnosticados con EC fueron de sexo femenino, con edades medias de 42 ± 10 años, 15 (94%) eran 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 hipertiroidismo manifiesto. Se hallaron 13 (81%) celíacos con valores de atTG-IgA ≥ 100 U/ml y lesiones de la mucosa digestiva del tipo Marsh 3. Además, 9 (56%) de ellos tenían atrofas vellositarias totales correspondiente a la clasificación Marsh 3c.

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 III. Se encontró que los valores de T4I son significativamente menores entre los ETA celíacos comparados con los no celíacos (p=0,004).

Con el 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, no existiendo relación entre ellas (p= 0,224).

Tabla I. Valores medios de hormonas y anticuerpos tiroideos en los individuos con tiroiditis de Hashimoto clasificados según el estado de la función tiroidea(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	2,25 ±1,44	111 ± 22	8,9 ± 1,6	1,1 ± 0,2	239 (69 - 772)	42 (20 - 205)
Hipotiroidismo subclínicos n=51	7,63 ± 1,45	108 ± 18	8,4 ± 1,7	1,0 ± 0,2	278 (75 - 1000)	48 (20 - 450)
Hipotiroidismo manifiestos n=55	26,48 ± 23,85	79 ± 31	5,5 ± 2,2	0,7 ± 0,2	766 (150 - 1000)	47 (20 - 500)

Referencias: TSH: tirotrófina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina total; T4I: tiroxina libre; TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina. TSH, T3, T4 yT4I expresados en media ± desvío estándar; TPOAb y TgAb expresados en mediana y percentiles (p25 y p75). Valores de referencia descriptos por fabricante 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; TPOAb < 10 UI/ml; TgAb < 15 UI/ml.

Tabla II. Valores medios de hormonas y anticuerpos tiroideos en los individuos con enfermedad de Graves-Basedow clasificados según el estado de la función tiroidea (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	2,1 ± 1,2	98 ± 18	8,5 ± 2,1	1,2 ± 0,3	220 (54 - 1000)	38 (20 - 151)
Hipertiroidismo manifiestos n=39	<0,01	264 ± 142	15,9 ± 4,5	2,7 ± 1,2	613 (207 - 1000)	49 (20 - 469)
Hipotiroidismo manifiesto n=1	24,50	90	8,7	0,7	118	20

Referencias: TSH: tirotrófina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina total; T4I: tiroxina libre; TPOAb: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina. TSH, T3, T4 y T4I expresados en media ± desvío estándar; TPOAb y TgAb expresados en mediana y percentiles (p25 y p75). Valores de referencia descriptos por fabricante 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; TPOAb < 10 UI/ml; TgAb < 15 UI/ml.

Tabla III. Valores medianos de hormonas tiroideas y porcentajes de anticuerpos tiroideos positivos en los individuos estudiados clasificados según la presencia de enfermedad celíaca.

Variable	EC n=16	No EC n=276	Total n=292	p-valor
TSH (uUI/ml) ^a Me (P25-P75)	5,71 (2,42 - 11,81)	3,18 (0,84 - 8,50)	3,21 (0,85 - 8,60)	0,185
T3 (ng/dl) ^a Me (P25-P75)	108 (93 - 123)	107 (89 - 128)	107 (89 - 127)	0,820
T4 (ug/dl) ^a Me (P25-P75)	7,6 (6,3 - 9,3)	8,7 (6,9 - 10,5)	8,5 (6,8 - 10,5)	0,103
T4I (ng/dl) ^a Me (P25-P75)	0,8 (0,7 - 0,9)	1,1 (0,9 - 1,2)	1,0 (0,8 - 1,2)	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 (2); p-valor < 0,05 estadísticamente significativo. Valores de referencia descriptos por fabricante 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; TPOAb < 10 UI/ml; TgAb < 15 UI/ml.

DISCUSIÓN

La ETA y EC son enfermedades autoinmunes que ocurren en individuos genéticamente predispuestos¹²⁻¹⁷, la primera es órgano específica y la segunda sistémica con un disparador externo conocido, el gluten de la dieta. Ambas expresaron predominio del sexo femenino(89% en ETA y 100% en EC), estos hallazgos son habituales en la literatura que abarca patologías de naturaleza autoinmune^{1,12,13,19,29-33}. La ETA incluye varias formas clínicas de presentación o síndromes^{5,7-10}, donde laTH y la EGB son las más comunes. En los individuos estudiados, la mayoría fueron TH (82%) y solo el 18% fueron EGB. Esta relación entre formas clínicas también fue descrito por Cuoco y col.³⁴, quien estudió a 92 pacientes con ETA, hallando que el 75% de ellos eran TH y el 25% EGB.

En una revisión sobre tiroiditis crónica autoinmune hecha por Collin y col.³⁵, refieren que entre 50- 75% de los sujetos con anticuerpos tiroideos positivos son eutiroideos, 25- 50% tienen hipotiroidismo subclínico y 5- 10% tienen hipotiroidismo manifiesto. Yanes Quesada y col.³⁶ encuentra en población cubana con TH, 58% de eutiroideos, 24% hipotiroidismo subclínico y 17% de hipotiroidismo clínico. Nuestros resultados coinciden con dichos autores en el porcentaje hallado de función tiroidea normal, pero la cantidad de sujetos con hipotiroidismo clínico es mayor que aquellos con estado subclínico. Teniendo en cuenta que los ETA incluidos tenían diagnóstico previo del mismo, estas discrepancias halladas en nuestro estudio, podrían representar una evolución de la enfermedad hacia estados más avanzados de disfunción tiroidea.

En los individuos con EGB, la gran mayoría se encontraban hipertiroideos (76%); esto coincide con lo aportado por la bibliografía^{26,37}, indicando que esta patología se expresa mayoritariamente como hiperfunción y puede evolucionar a hipotiroidismo.

Los TPOAb fueron positivos en aproximadamente el 90% de los ETA, sean TH o EGB; los TgAb presentaron positividad en la mitad de los ETA, tanto TH como EGB y solo el 42% de las TH y el 43% de las EGB tuvieron ambos anticuerpos positivos. La bibliografía nos indica que los TPOAb resultan positivos en 85 a 100% de los casos de ETA, mientras que los TgAb se evidencian en el 56 a 100% y aunque los anticuerpos tiroideos están siempre presentes en la ETA¹⁰, no siempre ambos anticuerpos son positivos. El 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 y una expresión fenotípica distinta⁸.

En el presente estudio, se buscó EC en un grupo de riesgo como la ETA. La frecuencia encontrada (5,48%) confirma, al igual que lo demostrado por numerosos autores en todo el mundo^{3,9,29,38-43}, que la EC se presenta en este grupo con mayor prevalencia que en la población general (1%)^{4,12,13,18,44-49}. En una revisión hecha por Kumar en 2001⁴⁰ 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.²⁹ informan que la prevalencia de EC es del 3,2% en 220 pacientes con ETA en comparación con 0,4% en los controles. En un metanálisis de varios autores hecha por Chng y col. en 2007³⁸ se informa una prevalencia de EC del orden de 2- 5% en los trastornos autoinmunes de la tiroides. Mainardi y col. en 2002⁴¹ encontraron una frecuencia menor (2%), al igual que Ventura y col.³⁰ en Brasil, quienes hallaron una prevalencia de 1,8%. Sharma y col.⁴⁸ en 220 individuos de la India encontraron una frecuencia mayor de 8,6% en 2016. Collin y col.⁴⁹ en 1994 estudiaron a 83 pacientes con ETA, encontrando presencia de anticuerpos antigliadina y antiendomisio 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 una prevalencia de EC de 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.

Respecto al estado de la función tiroidea de los celíacos

prevaleció el eutiroidismo, seguido del hipotiroidismo subclínico y menor número de individuos con hipotiroidismo clínico. 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 y distintos estados de función tiroidea, siendo frecuente de encontrar eutiroidismo.

Los valores de T4l fueron menores entre los ETA celíacos de reciente diagnóstico comparados con los no celíacos, los cuales recibían reemplazo hormonal de la función tiroidea. Uno de los fundamentos que se propone para este hallazgo es que en aquellos pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina la absorción puede verse afectada por la presencia de EC^{31,48}, afectando los niveles séricos de tiroxina o su fracción libre, T4l. Aunque este hecho no ha sido evaluado en este estudio; 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 después de una dieta libre de gluten puede ser suficiente para mejorar la absorción de T4, reducir las dosis terapéuticas y mejorar el hipotiroidismo^{31,48,50,51}.

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^{49,52}, 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. Mehrdad y col.³³ en pacientes iraníes reportaron que todos los pacientes celíacos detectados padecían TH, sin relación estadística significativa entre las enfermedades. Texeira y col.³¹ en pacientes del sur de Brasil, no encontraron 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.

Los pacientes con dos o más enfermedades autoinmunes, como EC y ETA, suelen presentar síntomas inespecíficos e incluso ser totalmente asintomáticos, lo que amplía el espectro de diagnósticos diferenciales^{33,52}. En el presente estudio se observó que la EC puede estar presente 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) revelando que esta enfermedad sigue siendo una afección esquiva en su diagnóstico y presentación clínica⁵³.

Los afectados por enfermedades autoinmunes pasan años con un diagnóstico incorrecto; Bai y col.¹³ refieren 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. En los adultos, la EC es diagnosticada en promedio más de 10 años después de que el paciente presenta sus primeros síntomas^{13,44}. El diagnóstico tardío, o la ausencia del mismo, se encuentran relacionados con la continuidad de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo^{12,31,47}.

En la EC, existe un tratamiento dietético efectivo que puede proporcionar beneficios en la salud general^{19,33,38,48,52,53} y además, ser beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad endocrinológica subyacente^{4,54}. Debido a que el pronóstico de la enfermedad correctamente diagnosticada y tratada es excelente, un retraso en el diagnóstico genera una alta repercusión individual y social, creando además un alto costo sanitario²⁵.

Este estudio mostró mayor frecuencia de EC en la ETA que en la

población general y permitió la detección de enfermos celíacos en grupos de alto riesgo quienes no habían sido pesquisados con anterioridad.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores del artículo declaran no poseer conflicto de intereses, no existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado inapropiadamente la investigación.

Agradecimientos:

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.

Los autores de la investigación agradecen a los colaboradores de esta investigación: los servicios de endocrinología, gastroenterología y anatomía patológica del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, el sector de endocrinología del LACMI, los técnicos del laboratorio de referencia provincial de enfermedad celíaca en Laboratorio del Hospital Provincial de Pediatría, Dr. Fernando Barreyro y a los individuos participantes del estudio, quienes con su participación gratuita y voluntaria hicieron posible este estudio.

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; 42 (2); 2005.
2. **Marsiglia GI.** Enfermedad tiroidea autoinmune. Estudio clínico-epidemiológico. Gac Méd Caracas; 116 (1): 23-36; 2008.
3. **Marsiglia GI.** Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. Gac Med Caracas; 113 (4): 453-465; 2005.
4. **Collin P, Kaukinen K, Valimaki M and Salmi J.** Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocr Rev; 23 (4): 464-483; 2002.
5. **Órtiz-Ortiz L.** Enfermedad Tiroidea Autoinmune. Revista Médica de la Extensión Portuguesa-ULA; 4 (1): 17-29; 2010.
6. **Canaris J, Manowitz NR, Mayor GM and Ridgway C.** The Colorado thyroid disease prevalence studies. Arch Int Med; 160: 526-534; 2000.
7. **Miralles García JM.** Tiroides. Enfermedades del Sistema Endócrino y de la Nutrición. de Leiva Hidalgo A and Miralles García JM. Ediciones Universidad de Salamanca; España; 1º Edición; 59-96; 2001.
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; 49 (3): 138-144; 2012.
9. **Weetman AP and McGregor AM.** Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev; 15: 788-830; 1994.
10. **Marsiglia GI.** Espectro clínico-patológico de las tiroiditis. Gac Méd Caracas; 115 (2): 93-108; 2007.
11. **Weetman A and DeGroot LJ.** Autoimmunity to the Thyroid Gland. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F and Vinik A. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285552/>
12. **Documento de consenso de enfermedad celíaca.** Ministerio de Salud. Argentina. 2017. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000142cnt-documento_de_consenso_2017.pdf
13. **Bai J, Vázquez H, Smecuol E, Bonorino Udaondo C y Planzer M.** Enfermedad celíaca. Rev Med Clin Condes; 19 (4): 371-380; 2008.
14. **Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.** Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo. Rev Pediatr Aten Primaria; 1: 175-88; 2000.
15. **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; 1 (4): 27-31; 2010.
16. **James S.** NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. Gastroenterology; 128 (4, Supl 1): S1-S9; 2005.
17. **Rewers M.** Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology; 128 (4 Suppl 1): S47-51; 2005.
18. **Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M y Rosinach M.** Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. Gastroenterol Hepatol; 28 (9): 561-6; 2005.

19. **Green P, Lebwohl B and Greywoode R.** Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*; 135:1099-106; 2015.
20. **Catassi C.** El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoam*; 35:46-55; 2005.
21. **Marsh MN.** Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*; 102(1): 330-54; 1992.
22. **Oberhuber G, Granditsch G and Vogelsang H.** The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 11(10): 1185-94; 1999.
23. **Drut R and CuetoRúa E.** The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Path*; 9: 261-264; 2001.
24. **DeGroot LJ, Amino N and Akamizu T.** Hashimoto's Thyroiditis. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F and Vinik A. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
25. **DeGroot LJ.** Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F and Vinik A. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>
26. **Weetman AP.** Graves' disease. *N Engl J Med*; 343: 1236-1248; 2000.
27. **Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA and Woeber KA.** Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*; 22 (12); 2012.
28. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN and Walter MA.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*; 26 (10); 2016.
29. **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*; 64: 61-65; 2001.
30. **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*; 132: 364-71; 2014.
31. **Teixeira LM, Nisihara 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*; 58 (6): 625-9; 2014.
32. **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*; 13 (10): 1599-1601; 2007.
33. **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*, Article ID 201538, 6 pages; 2012.
34. **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*; 31: 283-287; 1999.
35. **Collin MD, and Gilbert HD.** Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med*; 335:99-107; 1996.
36. **Yanes Quesada M, TurciosTristá S, Alaves ME, Cruz Hernández J, Rodríguez Fernández L, Yanes Quesada MA y Bouza RC.** Caracterización clínica y funcional en pacientes con diagnóstico inicial de tiroiditis de Hashimoto en el año 2007. *Rev Cubana Endocrinol*; 19 (2); 2008.
37. **Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres C y Meza-Cabrera I.** Enfermedad Graves-Basedow. *Fisiopatología y Diagnóstico*. *Medicina*; 35 (1): 41-66; 2013.
38. **Ch'ng CL, Jones MK and Kingham JGC.** Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res*; 5 (3): 184-192; 2007.
39. **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*; 85: 459-463; 1991.
40. **Kumar V, Rajadhyaksha M and Wortsman J.** Celiac disease associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diag Lab Immunol*; 8: 678-685; 2001.
41. **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*; 35:245-248; 2002.
42. **Alaedini A and Green PH.** Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*; 142: 289-298; 2005.
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*; 24: 298-302; 2001.
44. **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*; 47(2): 121-6; 2013.
45. **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*; 42 (8): 587-95; 2010.
46. **Fasano A, Bertí 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*; 163 (3): 286-92; 2003.
47. **Araya M y Bascuñán K.** Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr*; 85 (6): 658-665; 2014.
48. **Sharma BR, Joshi AS, Varthakavi PK, Chadha MD, Bhagwat NM, Pawal PS.** Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. *Indian J Endocr Metab*; 20: 97-100; 2016.

-
49. **Collin P, Salmi J, Ha"llstro"m O, Reunala T and Pasternack A.** Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol*; 130:137-140; 1994.
 50. **Jiskra J, Límanová Z, Vanícková Z and Kocna P.** IgA and IgG anti gliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res.*; 52 (1): 79-88; 2003.
 51. **Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, Picarelli A, Gargiulo P, Gargano L and Centanni M.** Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J ClinEndocrinolMetab*;97 (3): E419-22; 2012.
 52. **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*; 13 (11): 1715-1722; 2007.
 53. **Real Delor RE.** Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. *AnFacmed*; 77 (4): 397-402; 2016.
Ozkan C and Yetkin I. Celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Med Science*; 5 (4): 1055-8; 2016.
-

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar