



MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO

**TIROIDITIS EN CELIAQUÍA: SCREENING
SISTEMÁTICO EN EDAD PEDIÁTRICA**

Curso académico: 2021-2022

AUTOR: MARTA VACAS GORDILLO

TUTOR: DR. ALEJANDRO ROMERO ALBILLOS

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD CELIACA?	8
1.1. Incidencia en la población general	8
1.2. Patogénesis (5).....	9
1.3. Clínica. Tipos: Formas sintomáticas clásicas y no clásicas, formas silentes. .	11
1.3.1. <i>Forma asintomática</i>	11
1.3.2. <i>Forma clásica</i>	11
1.3.3. <i>Forma no clásica</i>	12
1.3.4. <i>Forma subclínica</i>	12
1.3.4. <i>Forma potencial</i>	12
1.4. Diagnóstico: Serología, biopsia y genética	13
1.4.1. <i>Estudio serológico</i>	14
1.4.2. <i>Biopsia intestinal</i>	15
1.4.3. <i>Estudios genéticos</i>	17
1.4.4. <i>Diagnóstico diferencial con otras entidades relacionadas con reacciones adversas al trigo</i>	18
2. ASOCIACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA CON OTRAS ENTIDADES AUTOINMUNES Y NO AUTOINMUNES	19
3. ¿QUÉ ES LA TIROIDITIS DE HASHIMOTO?	20
4. ¿CÓMO SE RELACIONAN LAS DOS ENTIDADES?: HIPÓTESIS GENÉTICA (HLA, LCA4) E HIPÓTESIS AMBIENTAL (PERMEABILIDAD INTESTINAL) (10)	21
5. PREVALENCIAS DE TIROIDITIS EN POBLACIÓN CELIACA ADULTA E INFANTIL	22

MOTIVACIÓN DEL TRABAJO	24
MÉTODOS Y POBLACIÓN	24
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EC: Enfermedad Celiaca
LSN: Límite Superior de la Normalidad
EA: Enfermedad Autoinmune
DSG: Dieta sin gluten
TH: Tiroiditis de Hashimoto
TGB: Tiroglobulina
TPO: Peroxidasa tiroidea
Anti-dAGA: Anticuerpos gliadina desaminada
EMA: Anticuerpos antiendomiso
Anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tipo 2

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Esquema fisiopatología EC (5).....	10
Figura 2 Imágenes endoscópicas del duodeno (5)	15
Figura 3 Ilustración Clasificación Marsh	16
Figura 4 Algoritmo diagnóstico de EC (5).....	18
Figura 5 Dermatitis herpetiforme en ambos codos en paciente celiaco (11).....	20

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Signos y síntomas relacionados con la EC (6).....	12
Tabla 2 Clasificaciones histopatológicas Marsh modificada (Oberhuber) (5).....	16
Tabla 3 Estudios de prevalencia de patología tiroidea autoinmune en celíacos adultos	24
I Tabla 4 Relación resultados alteraciones tiroideas no TH	27
Tabla 5 Relación existencia de antecedentes entre los grupos a estudio	27

Tabla 6 Estudio de prevalencia de alteraciones tiroideas autoinmunes en niños celíacos 28

Tabla 7 Estudio de prevalencia de la patología TH en niños celíacos..... 29

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad intestinal autoinmune multisistémica crónica causada por la intolerancia al gluten en individuos genéticamente predispuestos. Es el resultado de la interacción del gluten con factores inmunológicos, genéticos y ambientales en individuos susceptibles.

Entre las comorbilidades autoinmunes asociadas que pueden presentarse en la EC, existe una alta prevalencia de enfermedad tiroidea. La asociación entre EC y autoinmunidad tiroidea puede explicarse, al menos en parte, por factores de riesgo genéticos compartidos para el desarrollo de ambas enfermedades. Gracias a esta conclusión, hemos podido identificar algunas muestras para obtener resultados significativos.

El objetivo de nuestro estudio ha sido examinar la incidencia de Tiroiditis de Hashimoto (TH) en un grupo de pacientes con enfermedad celiaca (EC) mayores de 8 años, haciéndose así un seguimiento anual de los mismos.

Los resultados obtenidos han sido de **9 casos de 150 celíacos** que han resultado desarrollar con el tiempo esta patología tiroidea. La mayoría fueron mujeres (8 contra 1 sólo varón) y asintomáticos. La **edad media del diagnóstico de la TH fue de 11'86 años**.

Como conclusiones principales cabe señalar que del estudio realizado se deduce que el despistaje de la enfermedad es conveniente realizarlo con el estudio analítico de anticuerpos y TSH, **preferentemente en pacientes con EC del sexo femenino en el inicio de la edad puberal**. Se ha observado, además, que la presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea tiene una relación significativa con el posible desarrollo de patología del tiroides.

Palabras clave: Celiaquía, Tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad, TSH, anticuerpos tiroideos, edad pediátrica.

ABSTRACT

Coeliac disease (CD) is a chronic multisystemic autoimmune intestinal disease caused by gluten intolerance in genetically predisposed individuals. It results from the interaction of gluten with immunological, genetic and environmental factors in susceptible individuals.

Among the associated autoimmune comorbidities that may occur in CD, there is a high prevalence of thyroid disease. The association between CD and thyroid autoimmunity may be explained, at least in part, by shared genetic risk factors for the development of both diseases. Based on this finding, we have been able to identify some samples to obtain significant results.

The aim of our study was to examine the incidence of Hashimoto's thyroiditis in a group of patients with celiac disease (CD) over 8 years of age, and to follow them annually.

The results obtained were 9 cases out of 150 coeliacs who developed Hashimoto's thyroiditis (HT) over time. The majority were female (8 versus only 1 male) and asymptomatic. The mean age at diagnosis of HT was 11.86 years.

The main conclusions of the study are that it is advisable to screen for the disease by means of an analytical study of antibodies and TSH, preferably in female patients with CD at the onset of puberty. It has also been observed that the presence of a family history of thyroid disease has a significant relationship with the possible development of thyroid pathology.

Key words: Celiac disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmunity, TSH, thyroid antibodies, paediatric age.

INTRODUCCIÓN

1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD CELIACA?

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune, crónica y multisistémica causada por la intolerancia al gluten en **individuos genéticamente predispuestos**.

Esta se caracteriza por un proceso inflamatorio que da lugar a un aplanamiento de las vellosidades, normalmente en el **intestino delgado**, y a la pérdida de la función de absorción. Es una enfermedad intestinal que se desarrolla contra el gluten, una proteína compleja presente en el trigo, la cebada, el centeno y, en menor medida, en la avena. El cuadro clínico de la enfermedad celíaca oscila entre un estado asintomático a una malabsorción grave. (1,2)

La definición clásica de EC o enteropatía sensible al gluten incluye las tres características siguientes: **atrofia de las vellosidades**; **síntomas de malabsorción** como esteatorrea, pérdida de peso u otros signos de deficiencia de nutrientes o vitaminas; y **resolución de las lesiones de la mucosa y de los síntomas tras la retirada de los alimentos con gluten**. (3)

Como ocurre en otras enfermedades autoinmunes (EAI), la respuesta inmunitaria contra los antígenos da lugar a la producción de autoanticuerpos y a la destrucción de los tejidos en la EC. En la actualidad se considera que el marcador serológico más eficaz en el diagnóstico de la EC es la IgA antitransglutaminasa tisular (dTG) en suero junto a IgA anti-endomisio (EMA); y su positividad requiere una investigación en términos de EC. (2)

La enfermedad está estrechamente relacionada con los genes que codifican HLA-DQ2 y HLA-DQ8; su presencia alcanza más del 95% de los celíacos, aunque pueden estar presentes en un 30% de la población no celíaca. (1)

1.1. Incidencia en la población general

Distintos estudios epidemiológicos demuestran que la EC es una enfermedad común en todo el mundo, aunque presenta cierta predilección por las poblaciones caucásicas y su prevalencia varía entre 1:266 y 1:80 individuos. La enfermedad es 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres (aunque esta relación suele igualarse a partir de los 65 años). Además, puede presentarse a cualquier edad, aunque el inicio parece ser más frecuente en la primera infancia y alrededor de la quinta década.

La prevalencia de EC ha aumentado significativamente en los últimos 50 años, presentándose aproximadamente en 1% de la población general. (4)

1.2. Patogénesis (5)

La celiaquía no es más que el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales en personas predispuestas. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como son el trigo, la cebada, el centeno y la avena. Durante la digestión el gluten es parcialmente hidrolizado, formándose las prolaminas. En el trigo, el gluten contiene dos tipos de prolaminas que son la **gliadina** y la **glutenina**, en la cebada se denominan **hordeínas**, y en el centeno, **secalinas**. Todas estas son proteínas que están relacionadas ya que estos cereales presenten un origen evolutivo común. La avena tiene las aveninas, menos relacionada con los anteriores, e incluso algunos celíacos pueden tolerarla sin que les provoque enfermedad. (5)

La gliadina es una proteína que es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano ya que tiene la capacidad de resistir a la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete en cepillo intestinal. De esta degradación resultan péptidos de los que se han identificado muchos **epítopes inmunogénicos**, de ellos el más importante es un monómero de 33 aminoácidos. En algunas situaciones patológicas (por ejemplo, cuando hay alteraciones de la permeabilidad intestinal) estos péptidos derivados de gliadina pueden atravesar el epitelio, donde son desaminados por la transglutaminasa tisular-2, interactuando así con las células presentadoras de antígeno de la lámina propia. (5)

La desamidación de los péptidos de gluten por la transglutaminasa tisular se considera un mecanismo **clave** en la patogenia de la EC, que aumenta la inmunogenicidad de la gliadina y asocia la respuesta de anticuerpos frente a la gliadina y a la transglutaminasa tisular.

En la EC existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata en la EC se caracteriza por una sobreexpresión de la interleukina 15 por los enterocitos, lo que determina la activación de linfocitos intra-epiteliales del tipo NT (*natural killer*). Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I en situaciones de inflamación. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ anti-gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de

antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas pro-inflatorias (especialmente interferón- γ). Lo anterior genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. Ambos tipos de respuesta inmune determinan el daño de intestino delgado caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en lámina propia y epitelio y atrofia vellositaria (5)

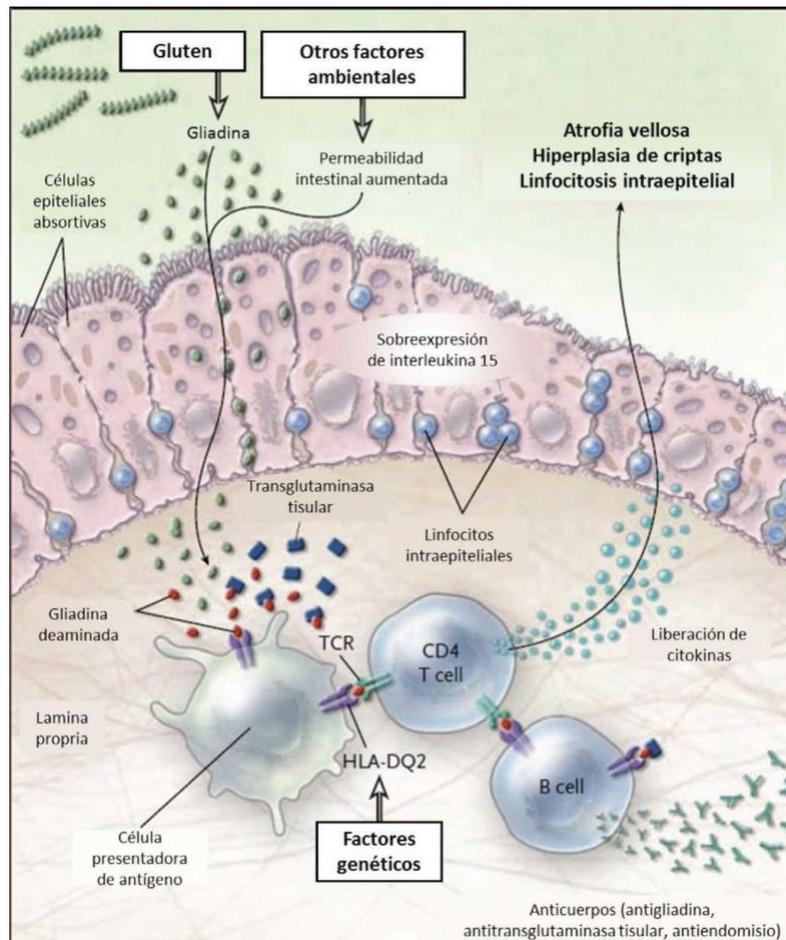


Figura 1 Esquema fisiopatología EC (5)

La enfermedad celíaca mayoritariamente se manifiesta en aquellos individuos que expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Esto pretende explicar en parte la agregación familiar de la enfermedad. Sin embargo, para el desarrollo de la enfermedad deben involucrarse otros factores ya que el 30% de la población general expresa HLA-DQ2 y solo una minoría de estos es susceptible de desarrollar EC. Algunos de estos genes no HLA son COELIAC2 (que contiene clusters de genes de citoquinas), COELIAC3 (que codifica la molécula CTLA4 -*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*-), COELIAC4 (que codifica una variante del gen de la miosina), otras variantes en regiones que albergan los genes para las interleukinas 2 y 21, y otros genes relacionados a la respuesta inmune. (5)

Se ha demostrado que durante la infancia existen factores ambientales, principalmente infecciones por virus entéricos, que pudiesen tener un papel fundamental en el desarrollo de EC. Se ha descrito también en diversos estudios epidemiológicos una relación inversa entre infección por *Helicobacter pylori* y EC, encontrándose que la frecuencia de infección en celíacos es la mitad que, en aquellos no celíacos, postulándose un rol inmunomodulador de la bacteria en la ingesta de gluten. (5)

1.3. Clínica. Tipos: Formas sintomáticas clásicas y no clásicas, formas silentes.

La enfermedad celíaca puede manifestarse clínicamente de diversas maneras ya que, como se ha mencionado anteriormente, presenta una afectación multisistémica. A lo largo del tiempo se ha conseguido describir un esquema de clasificación clínica que agrupan los síntomas en pacientes asintomáticos y sintomáticos, que a su vez pueden presentar EC clásica o EC no clásica, pacientes con EC subclínica y EC potencial. (4)

Se definen como síntomas clásicos la diarrea crónica, distensión abdominal, desnutrición y pérdida de peso. Los síntomas no clásicos se dividen en digestivos y extradigestivos. Los síntomas gastrointestinales incluyen dispepsia, dolor abdominal recurrente y estreñimiento. Los síntomas extradigestivos incluyen anemia ferropénica, fatiga, osteoporosis, hipertransaminasemia, dermatitis herpetiforme, depresión, ataxia, amenorrea, abortos e infertilidad. (4)

A lo largo de los años ha evolucionado la nomenclatura de las distintas formas clínicas de presentación de la EC, lo que ha dado lugar a cierto grado de confusión. En 2012 un grupo de expertos efectuó una revisión de este tema con el fin de reunir las definiciones creándose la Clasificación de Oslo, que describe los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad en:

1.3.1. Forma asintomática

Es aquella en la que el paciente no experimenta ningún síntoma, incluso cuando se le pregunta de forma específica. (6)

1.3.2. Forma clásica

Es la que se presenta con signos y síntomas de malabsorción, es decir, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o fallo de medro, escaso apetito y distensión abdominal. (6)

1.3.3. Forma no clásica

En esta forma clínica existen síntomas gastrointestinales diferentes a la malabsorción, y síntomas extraintestinales. (6)

1.3.4. Forma subclínica

Cuando existen síntomas por debajo del umbral de detección, ya que los síntomas y signos que presentan son lo suficientemente leves como para no ser una indicación de búsqueda activa de la enfermedad. (6)

1.3.4. Forma potencial

Se refiere a pacientes que presentan serología positiva pero que su biopsia intestinal es normal. (6)

En los últimos años se ha observado un cambio en la presentación clínica de la EC. Ha disminuido el fenotipo de la forma clásica y la presentación con múltiples síntomas (propia del niño pequeño *-lactante y preescolar-*). Esta última forma tiene una mayor probabilidad de atrofia total de las vellosidades intestinales, aunque no existan diferencias en el título de anticuerpos antitranglutaminasa IgA (anti-TG2 IgA) ni en los depósitos de estos anticuerpos en el epitelio intestinal, cuando se compara con las formas clínicas más leves. (6)

Sin embargo, se observa una mayor frecuencia en el diagnóstico en niños mayores y adolescentes con síntomas más leves, como el dolor abdominal de características poco específicas, y manifestaciones extraintestinales como aftas orales, alteraciones en el esmalte dental, cefaleas, artralgias o artritis y anemia ferropénica (Tabla 1). (6)

• Síntomas gastrointestinales
— Diarrea crónica o intermitente
— Distensión abdominal
— Náuseas o vómitos de repetición
— Dolor abdominal crónico
— Estreñimiento crónico
• Síntomas extraintestinales
— Pérdida de peso
— Anemia ferropénica
— Elevación persistente de las transaminasas
— Aftas orales recurrentes
— Talla baja
— Retraso puberal, amenorrea
— Dermatitis herpetiforme
— Fatiga crónica, irritabilidad en el niño pequeño
— Fracturas óseas ante traumatismos banales, osteopenia, osteoporosis
— Neuropatía periférica
— Artritis, artralgias
— Defectos del esmalte dental (hipoplasia)

Tabla 1 Signos y síntomas relacionados con la EC (6)

En nuestro medio este cambio en la forma de presentación se está produciendo de manera más lenta. La Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica inició un registro de niños celíacos, en el que participaron 39 hospitales de nuestro país, y que se mantiene en la actualidad. Se pudo comprobar que, a diferencia de otros países europeos, los niños celíacos de España seguían diagnosticándose a una edad media de 2,3 años, mayoritariamente con una forma de presentación clásica (70,9%), frente al 21,9% de formas no clásicas y el 7% de asintomáticas. En el momento actual se está revalorando, años después, si se ha producido un cambio en los últimos años de este registro. (6)

Otra observación relacionada con la presentación clínica de la EC es la descripción reciente de la EC ultra-corta. En estos pacientes la lesión de la mucosa intestinal está circunscrita al bulbo duodenal. Parece un fenotipo específico que afecta con mayor frecuencia a mujeres, adolescentes y adultos jóvenes. Se estima que la prevalencia de este tipo de presentación se sitúa en torno al 11%. Presentan con menor frecuencia diarrea, anemia ferropénica y títulos de anti-TG2 IgA superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad. Esta forma más leve podría explicarse por verse afectado un segmento corto del intestino, lo que causa una mínima pérdida de la capacidad absorbente. (6)

Dentro de las manifestaciones de la EC es frecuente el hallazgo de una anemia ferropénica, siendo en ocasiones la única manifestación de la enfermedad. Con una dieta sin gluten y, en la mayoría de los casos, sin necesidad de aportar hierro suplementario, el paciente tiende a normalizar los parámetros hematológicos. (6)

Los niños con anemia ferropénica tienen una afectación serológica e histológica más grave y, aunque en la mayoría la anemia ha desaparecido al año del tratamiento, los niveles de hemoglobina siguen siendo inferiores a la de celíacos sin anemia al diagnóstico. (6)

1.4. Diagnóstico: Serología, biopsia y genética

El diagnóstico de EC se basa en la historia clínica, serología y biopsia de duodeno (la cual presenta capacidad diagnóstica de enfermedad). El estudio del HLA también puede ser utilizado para el diagnóstico de la celiaquía, pero se reserva sólo para situaciones de duda diagnóstica. (5)

1.4.1. Estudio serológico

La elevada precisión de los tests utilizados para la determinación de los anticuerpos de la EC ha elevado a la serología a la primera línea de diagnóstico en pacientes con sospecha de esta enfermedad, haciendo innecesaria a la biopsia en algunos supuestos. (6)

Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

Los anti-TG2 IgA son los indicados como primera determinación en el diagnóstico de la EC por su elevada sensibilidad y especificidad, además de tener la ventaja de efectuarse mediante técnica automatizada. Los títulos elevados de anti-TG2 IgA, superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN), predicen la existencia de lesión de las vellosidades intestinales con gran especificidad. (6)

Anticuerpos antiendomiso

Los anticuerpos antiendomiso (EMA) reaccionan con el endomiso, que es una forma de tejido conectivo perivascular que se encuentra entre las fibras musculares lisas. La precisión diagnóstica de los EMA IgA es muy elevada y son unos excelentes anticuerpos por su elevada sensibilidad y especificidad. Su mayor problema radica en que se efectúan mediante inmunofluorescencia indirecta, que es una técnica semicuantitativa y subjetiva en la que es importante la experiencia del personal que efectúa su lectura (6). Además, tiene el problema no menor de que las muestras de endomiso pertenecen al músculo liso del esófago del mono verde, aunque se están desarrollando técnicas con cultivos celulares.

Anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina

Los péptidos de gliadina son desamidados por la transglutaminasa tisular produciéndose un aumento importante de su inmunogenicidad. Se han desarrollado test que detectan los anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (anti-dGA), que han sustituido a los anticuerpos frente a la gliadina nativa, que han sido abandonados en la práctica clínica. Tienen la ventaja de determinarse mediante técnica automatizada (enzimoinmunoanálisis), sin embargo, en contra de las expectativas iniciales, no han conseguido superar a los AntiTG2 IgA, excepto en el grupo de edad de los menores de dos años, donde la sensibilidad de los anti-TGT y EMA es menor. Los anti-dGA isotipo IgG son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA. La positividad aislada de estos anticuerpos, tanto isotipo IgA como IgG, se considera poco

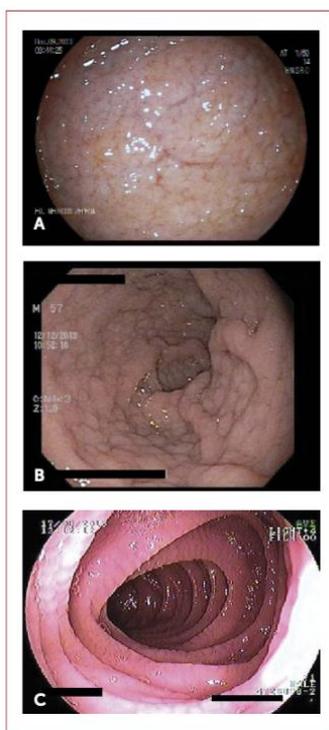
predictiva de EC y da lugar a resultados falsos positivos que aumentan el número de endoscopias innecesarias. (6)

1.4.2. *Biopsia intestinal*

Aunque la biopsia intestinal (dirigida por endoscopia) ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico de algunos casos de EC, sigue siendo obligada cuando los valores de anti-TG2 son inferiores a 10 veces LSN o en ausencia de clínica característica. Para optimizar el rendimiento de la biopsia intestinal, se recomienda la toma de al menos cuatro biopsias a nivel duodenal y una o dos en bulbo.

Las imágenes endoscópicas no son patognomónicas, pero es característico encontrar pérdida de aspecto vellososo con aumento de la trama vascular, scalping (pequeñas pérdidas de continuidad en los pliegues duodenales) y nodularidad.

La clasificación más utilizada es la de Marsh modificada por Oberhüber que categoriza la mucosa intestinal en Marsh 0 (mucosa normal), Marsh 1 (linfocitosis intraepitelial), Marsh 2 (aumento de la profundidad de las criptas al doble del tamaño de la vellosidad), Marsh 3A (atrofia parcial), Marsh 3B (atrofia subtotal) y Marsh 3C (atrofia total). Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 ó 3. (6)



Se aprecian nodularidad, adelgazamiento y visualización de vasculatura submucosa (A), marcada nodularidad con patrón empedrado (B), y aspecto festoneado de la mucosa (C).

Figura 2 Imágenes endoscópicas del duodeno (5)

Clasificación de Marsh

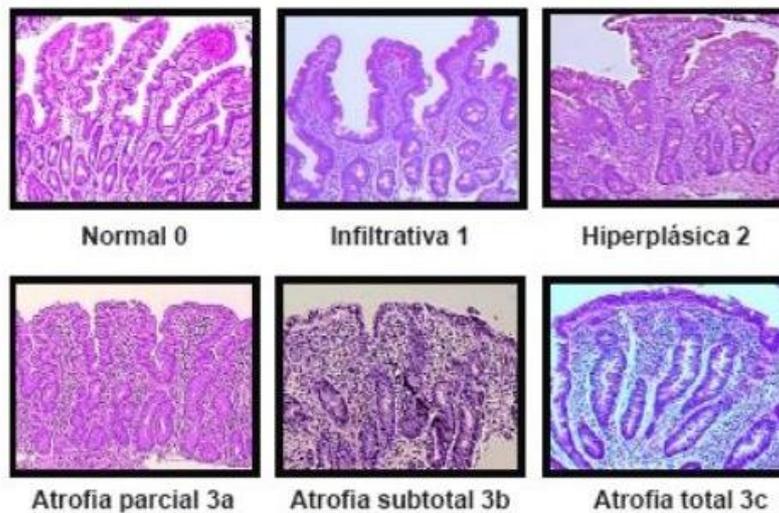


Figura 3 Ilustración Clasificación Marsh

CRITERIO HISTOLÓGICO			MARSH MODIFICADA (OBERHUBER)
<i>Aumento de linfocitos intraepiteliales</i>	<i>Hiperplasia de criptas</i>	<i>Atrofia vellositaria</i>	
No	No	No	Tipo 0
Si	No	No	Tipo 1
Si	Si	No	Tipo 2
Si	Si	Si, parcial	Tipo 3a
Si	Si	Si, subtotal	Tipo 3b
Si	Si	Si, total	Tipo 3c

Tabla 2 Clasificaciones histopatológicas Marsh modificada (Oberhuber) (5)

El individuo con EC potencial, es decir, con serología positiva pero mucosa intestinal Marsh 0 o 1 resulta un problema diagnóstico. En un esfuerzo por intentar valorar la historia natural de estos pacientes y los factores de riesgo de desarrollar atrofia intestinal con el tiempo, se ha publicado un estudio de seguimiento de 280 niños con EC potencial valorados a largo plazo. La incidencia acumulada de atrofia intestinal a los 12 años fue del 43%, lo que indica que hay que valorar cuidadosamente la retirada del gluten de la dieta en estos casos dudosos, ya que muchos niños con EC potencial probablemente nunca van a desarrollar lesión intestinal. Se consideran factores protectores la edad menor de 3 años, la lesión Marsh 0 y un menor número menor de linfocitos T γ/δ . Aunque

no fue el factor más discriminante, el efecto de la genética de riesgo en el desarrollo de atrofia intestinal fue más importante en niños entre 3 y 10 años. (6)

Otra opción de ampliar el estudio en casos de EC potencial es la valoración de los depósitos de Anti-TG 2 IgA, tanto a nivel del epitelio como en la lámina propia. Se considera un marcador sensible de EC aun cuando la morfología de las vellosidades intestinales es todavía normal, por tanto, se correspondería a un estadio temprano de la enfermedad. Sin embargo, su papel en el diagnóstico de los casos dudosos no está completamente clarificado. (6)

1.4.3. Estudios genéticos

En nuestro medio, la mayoría (96%) de los pacientes son portadores del heterodímero HLA-DQ2.5, codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02, que pueden ser heredados en el mismo cromosoma (configuración cis) o separados en dos cromosomas homólogos (configuración trans). El 2% portan el heterodímero HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*03:02, 1,5% portan el HLA-DQ2.2, codificado por los alelos HLA-DQA1*02:01 y HLA-DQB1*02:02 y el 0,4% portan el HLA-DA7.5, codificado por los alelos HLA-DQA1*05:05-HLA-DQB1*03:01. (6)

Considerando que la frecuencia de la EC es de 1:100, muestran un riesgo superior a la población general los portadores del HLA-DQ2.5 con dos copias del alelo HLA-DQB1*02 (1:12) y los homocigotos para el HLA-DQ8 (1:25). El genotipo HLA-DQ7.5, aunque no confiere un mayor riesgo, ya que es más frecuente en los controles que, en los celíacos, no debe utilizarse para descartar la EC si la sospecha clínica es muy alta. (6)

Los haplotipos de la EC son muy frecuentes en la población caucásica general llegando al 30-40%, pero solo un pequeño porcentaje desarrollará la EC. Por ello, no pueden ser utilizados para su diagnóstico. De hecho, en las últimas guías ESPGHAN 2020, se retira el requisito de su positividad para el diagnóstico de la EC sin biopsia. La indicación principal del estudio genético es descartar la EC cuando no sea compatible y en el caso contrario, identificar a individuos con riesgo genético de desarrollar la EC en familiares de primer grado y enfermedades asociadas. (6)

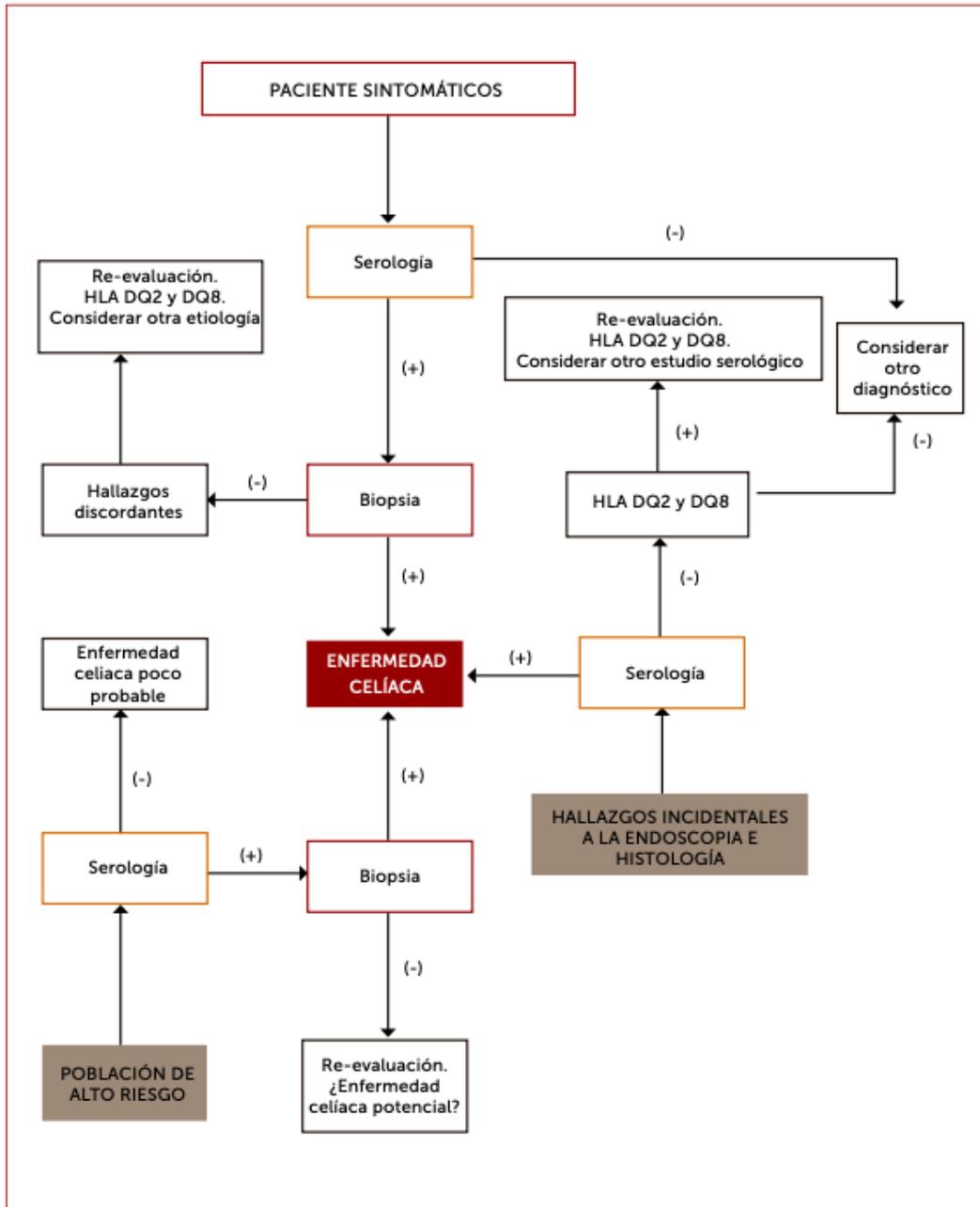


Figura 4 Algoritmo diagnóstico de EC (5)

Por serología se entiende IgA anti transglutainasa tisular, anti endomisio o anti péptido gliadina deaminado en casos con niveles de IgA sérica normales, o IgG anti transglutaminasa tisular o anti péptido gliadina deaminado en casos con déficit de IgA.

1.4.4. Diagnóstico diferencial con otras entidades relacionadas con reacciones adversas al trigo

Existen otras entidades que deben diferenciarse de la EC como la sensibilidad al gluten no celiaca y la alergia al trigo. En estas hay síntomas digestivos y extraintestinales similares a los de la EC, pero sin los marcadores serológicos, sin biopsia concluyente ni la base genética que la caracterizan. (5)

La sensibilidad al gluten de origen no celíaco se refiere a aquellos pacientes que desarrollan síntomas en relación con la ingesta de cereales que contiene gluten y que luego mejoran al suspender el gluten de la dieta, pero no cumplen los criterios de EC. La alergia al trigo es una hipersensibilidad tipo I mediada por Inmunoglobulina E, que se puede medir en sangre. (5)

2. ASOCIACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA CON OTRAS ENTIDADES AUTOINMUNES Y NO AUTOINMUNES

Como ya se ha mencionado, la EC es un trastorno autoinmune que afecta mayoritariamente al intestino delgado. Debido a que el mecanismo patogénico implica una respuesta autoinmune, esta enfermedad se asocia a un mayor riesgo de presentar otras enfermedades también autoinmunes (EA).

Esta enfermedad está especialmente relacionada con trastornos endocrinos autoinmunes, como la diabetes de tipo I y la tiroiditis autoinmune. A menudo, éstos se presentan clínicamente con afectación monoglandular, pero en otras ocasiones hay afectación de varias glándulas a la vez y asociación con otras enfermedades autoinmunes, constituyendo los síndromes poliglandulares autoinmunes. En estas entidades las distintas enfermedades van apareciendo, pudiendo la celíaca estar presente en cualquier momento de la vida del individuo, haciendo necesario el seguimiento de la condición celíaca en enfermos con tiroiditis y diabetes a lo largo de su vida. (7,8)

Sigue siendo controvertido si las afecciones autoinmunes pueden prevenirse o, al menos, retrasar su progresión con un tratamiento dietético (la retirada total cualquier alimento con gluten de la dieta). Aunque inicialmente numerosos estudios propusieron que el cumplimiento estricto de la dieta sin gluten se relacionaba con la disminución de las posibilidades de desarrollar posteriores trastornos autoinmunes, posteriormente distintos trabajos han demostrado que la duración de la ingesta de gluten en el trastorno celíaco no se relaciona con la posibilidad de desarrollar una enfermedad autoinmune y que la retirada del gluten no ofrece protección frente a otras enfermedades autoinmunes, (9)

En un reciente trabajo del grupo de estudio The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (Determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes), se demostró que el haplotipo HLA DR3-DQ2 está asociado con un mayor riesgo de desarrollar autoinmunidad celíaca a los 5 años, en comparación con el haplotipo DR4-DQ8. El

resultado se evaluó en un gran estudio de cohorte prospectivo que incluía a 6403 niños de diferentes países, que se sabía que eran portadores de los haplotipos HLA mencionados, y a los que se hizo un seguimiento desde el nacimiento durante una media de 60 meses. Tanto la homocigosis como la heterocigosis del HLA DR3-DQ2 se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar EC. (10)

Hay que mencionar otras entidades autoinmunes en la piel como el vitíligo y sobre todo, la dermatitis herpetiforme (Figura 5), también conocida con la enfermedad celiaca de la piel, asociada casi un 100% a la enfermedad celiaca. Se caracteriza por ampollas rojas pruriginosas e hinchazones similares a ronchas en varias zonas del cuerpo, principalmente en extremidades inferiores y zonas de roce como los codos.

Aunque en menor frecuencia, también son reseñables nefropatía de Berger, enfermedad de Crohn y hepatitis autoinmune tipo 2. Y si bien no es una entidad autoinmune, el déficit congénito de IgA, la inmunodeficiencia más frecuente, se asocia hasta 10% de las ocasiones a enfermedad celiaca.

Por último, la enfermedad celiaca también se asocia a síndromes genéticos como Down, Turner y Beuren-Williams.



Figura 5 Dermatitis herpetiforme en ambos codos en paciente celiaco (11)

3. ¿QUÉ ES LA TIROIDITIS DE HASHIMOTO?

El término enfermedad tiroidea autoinmune engloba una serie de entidades diferentes caracterizadas por diversos grados de disfunción tiroidea y la presencia de autoanticuerpos séricos contra componentes específicos del tejido tiroideo, como la tiroglobulina (TG) y la peroxidasa tiroidea (TPO). (3)

La tiroiditis de Hashimoto (TH) es la enfermedad tiroidea autoinmune más común y es más frecuente en mujeres de mediana edad. Se sabe que es una causa importante de **hipotiroidismo** (registrada en el 4% al 9'5% de la población adulta) en las zonas del

mundo donde el yodo es suficiente. En niños constituye la primera causa de hipotiroidismo adquirido en áreas con ingesta suficiente de yodo, con una prevalencia de 0.08% (1 por cada 1250 niños).

La TH se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos tiroideos, como los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO-Ab) y antitiroglobulina (TG-Ab) en el suero, que son capaces de deteriorar las células tiroideas. Según los informes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), el 18% de la población de los Estados Unidos sin enfermedad tiroidea previamente conocida, independientemente de la edad o el sexo, tiene anticuerpos tiroideos elevados, hasta el punto de que el 11,3% y el 10,4% de los sujetos eran TPO-Abs y TG-Abs positivos. (12)

4. ¿CÓMO SE RELACIONAN LAS DOS ENTIDADES?: HIPÓTESIS GENÉTICA (HLA, LCA4) E HIPÓTESIS AMBIENTAL (PERMEABILIDAD INTESTINAL) (10)

Entre las comorbilidades autoinmunes asociadas que pueden presentarse en la EC, los trastornos tiroideos muestran una prevalencia significativa.

La asociación entre la EC y la autoinmunidad tiroidea puede explicarse, al menos parcialmente, por los factores de riesgo genéticos compartidos para el desarrollo de ambas enfermedades.

Los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 también pueden detectarse en las enfermedades autoinmunes tiroideas. Además de esto, otro posible punto en común entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y la EC es el gen que codifica el antígeno-4 asociado a los linfocitos T citotóxicos, un factor candidato que confiere susceptibilidad a la autoinmunidad tiroidea. (10)

Tanto la enfermedad de Graves¹ como la tiroiditis de Hashimoto muestran una infiltración linfocítica de la glándula en la microscopía y, al igual que en la EC, una respuesta inmunitaria Th1 desregulada es un mecanismo conocido implicado en el desarrollo de la autoinmunidad.

Las células Th1 reclutadas en la tiroides desencadenan la producción de IFN- γ y TNF- α , que desencadenan un mayor reclutamiento de Th1 al estimular la secreción de CXCR10 de las células tiroideas, perpetuando así el proceso autoinmune. Por otra

¹ Trastorno autoinmunitario que lleva a hiperactividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo).

parte, en un reciente estudio molecular se utilizó un enfoque avanzado de integración entre las bibliotecas disponibles públicamente de polimorfismos de un solo nucleótido que se sabe que están asociados a la EC, y métodos de biología de sistemas. Este interesante estudio confirmó el papel clave de las células T en la patogénesis de la EC. También se descubrió la influencia de los polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la EC en la regulación alterada de las células B, junto con una red genética implicada en la señalización del IFN- γ y relacionada con el desarrollo de la EC. Por lo tanto, parece que estas dos enfermedades comparten varios pasos en términos de inmunopatogenia. (10)

Otro aspecto a tener en cuenta es la contribución de la mucosa intestinal lesionada de los pacientes celíacos, al ser más permeable a la translocación de antígenos externos (productos alimenticios, bacterias, toxinas). Una vez superada la barrera de la mucosa, estos agentes podrían ser responsables de la propagación de procesos autoinmunes secundarios. Curiosamente, en el citado estudio molecular de Kumar et al. (13), los autores sugieren que cuatro genes relacionados con la EC, hasta ahora poco caracterizados (C1ORF106, ARHGAP31, LPP y PTPRK) (13) desempeñan un papel en la función de la barrera intestinal. Aunque una función de barrera defectuosa es un problema conocido en la EC, sus resultados implican a estos genes como causantes del fenotipo de la enfermedad. Así pues, es posible que las alteraciones de la barrera de la mucosa del intestino delgado contribuyan principalmente a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. (10)

Por tanto, podemos concluir que la patogénesis tanto de la EC como de la tiroiditis autoinmune o TH comparten una vía común, particularmente en el locus del antígeno leucocitario humano (HLA), habiéndose demostrado que los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 están presentes en ambas condiciones. Además de compartir una base patogénica, parece que también intervienen los mismos desencadenantes ambientales, la alteración de la barrera intestinal y el aumento de la permeabilidad en el intestino. (10)

5. PREVALENCIAS DE TIROIDITIS EN POBLACIÓN CELIACA ADULTA E INFANTIL

Gracias al resultado de distintas investigaciones se ha podido concluir que la prevalencia de la TH en pacientes con diagnóstico de EC es claramente mayor en comparación con la prevalencia en la población sana. Sin embargo, hay un número limitado de estudios que examinen la prevalencia de patología tiroidea en pacientes en edad pediátrica con celiaquía.

En estudios realizados con adultos, se ha investigado la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune manifiesta o subclínica al inicio y después de un seguimiento concreto. En el artículo publicado por Metso et al (7) se concluyó que es posible que los pacientes con enfermedad celíaca desarrollen una tiroiditis autoinmune mientras mantienen una dieta estricta sin gluten. Por este motivo, en el seguimiento de la enfermedad celíaca se deben controlar periódicamente las pruebas de función tiroidea y los anticuerpos. En esta investigación de 27 pacientes el 37% en comparación con el grupo control desarrollaron TH durante su seguimiento.

De la misma manera, en el estudio de Sategna-Guidetti et al (14) fueron 73 pacientes de 241 los que desarrollaron problemas tiroideos. En este se pudo determinar que la mayor frecuencia de la enfermedad tiroidea entre los pacientes celíacos justificaría una evaluación sistemática y funcional de la tiroides. Sin embargo se planteaba la posibilidad de revertir la anomalía con la retirada del gluten, supuesto que revocaba con posterioridad Metso et al o Bibbo et al (15), los cuales afirmaban que la dieta sin gluten no tuvo ningún efecto beneficioso sobre los resultados de la ecografía tiroidea, las pruebas de función tiroidea o los autoanticuerpos tiroideos.

Los resultados de este último artículo (*Bibbo et al*) también sugerían la necesidad de una cuidadosa vigilancia del estado autoinmune, especialmente de la tiroiditis de Hashimoto en pacientes con enfermedad celíaca, ya que esta es la patología autoinmune tiroidea más prevalente en estos enfermos.

Se ha informado de una prevalencia que oscila entre el 10% y el 30% para la enfermedad tiroidea autoinmune en general, y del 4 al 19% para la TH en pacientes con EC. A la inversa, la prevalencia de la EC es, aproximadamente, del 2% al 5% en pacientes con trastornos tiroideos autoinmunes. En un metaanálisis, la prevalencia de la enfermedad celíaca en la tiroiditis autoinmune se informó del 1,6%. (12,16)

Consideradas como patologías independientes, la tiroiditis autoinmune tiene una prevalencia de hasta el 5%, mientras que la enfermedad celíaca tiene una incidencia del 1-2% en la población general. La tiroiditis autoinmune suele diagnosticarse antes que la enfermedad celíaca, aunque, algunos autores, informaron de una asociación más frecuente entre la tiroiditis autoinmune, la enfermedad celíaca y la diabetes de tipo 1 en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

AUTOR	AÑO	PAIS	MUESTRA	EDAD	TAMAÑO MUESTRAL	PREVALENCIA PROBLEMAS TIROIDEOS
METSO	2012	Finlandia	Celíacos	Adultos	27	37% problemas tiroideos (vs grupo control)
SATEGNA-GUIDETTI	2001	Italia	Celíacos	Adultos	241	30.3% ATD
BIBBO	2017	Italia	Celíacos	Adultos	255	24.3% Hashimoto (vs grupo control)

Tabla 3 Estudios de prevalencia de patología tiroidea autoinmune en celíacos adultos

MOTIVACIÓN DEL TRABAJO

Gracias a la práctica clínica y a los diferentes estudios dedicados a este tema, sabemos que existe una alta incidencia de Tiroiditis de Hashimoto entre los enfermos celíacos.

El objetivo de este trabajo es investigar hasta qué punto este problema es significativo los celíacos en la edad pediátrica y la utilidad de la detección mediante un programa de screening de forma sistemática en todos los niños celíacos. Además se estudian que condiciones podían tener mayor riesgo de desarrollar tiroiditis, para dar mayor especificidad a nuestro cribado, reduciendo costes y aumentando eficacia. También se valora si el cribado puede ser basado sólo en la clínica y la sintomatología o requeriría el uso sistemático de determinaciones hormonales y serológicas.

MÉTODOS Y POBLACIÓN

Nos encontramos ante un estudio de **cohorte prospectivo** en un único centro hospitalario el *Hospital Materno Infantil de Badajoz -Extremadura*.

Se estudiaron a todos los pacientes pediátricos diagnosticados de EC desde el 1 de enero del 2014 hasta el 31 de diciembre del 2021 a partir del momento que cumplían los 8 años de edad. El despistaje consistía en determinar los niveles TSH y de autoanticuerpos contra tiroglobulina y 3 peroxidasa.

La información que se recogió incluía el género, edad del diagnóstico de EC, antecedentes personales de interés, antecedentes familiares de patología tiroidea, antecedentes familiares de EC y/u otros trastornos autoinmunes, edad en el que se comenzó el screening de patología tiroidea y último control de valores tiroideos, además de los datos analíticos y clínicos correspondientes. Los pacientes con EC estaban en

tratamiento con DSG. La mayoría de los pacientes tenían una excelente adherencia al tratamiento, y no hubo diferencias en el cumplimiento entre afectados de tiroiditis y no enfermos, así que ese dato no se incluyó en el análisis.

Toda esta información fue extraída a partir de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de celiaquía y que acudieron al servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Materno Infantil de Badajoz en el periodo mencionado anteriormente *desde enero del 2014 hasta diciembre del 2021*.

El Hospital Materno Infantil (Badajoz, Extremadura, España) es un hospital universitario y centro de referencia para los pacientes pediátricos con problemas gastrointestinales de toda la provincia de Badajoz.

Como criterios de inclusión al estudio utilizamos el diagnóstico de EC siguiendo el documento consenso de 2011 de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) respecto del diagnóstico de la enfermedad celiaca.

La serología se realizó en el Hospital Universitario de Badajoz (HUB) mediante la técnica ELISA en los anti-TG2 y en anti-gliadina e inmunofluorescencia indirecta en los EMA.

Además, durante el seguimiento, se evaluaron las concentraciones séricas de fT3, fT4 y TSH y los anticuerpos contra la peroxidasa (anti-TPO) y la tiroglobulina (anti-TG) a través de la técnica ELISA. No en todos los sujetos se realizó una ecografía tiroidea, por tanto, este dato no lo hemos tomado como criterio de inclusión o exclusión estricto, simplemente como dato adicional.

Los niveles séricos de TSH que se consideraron como normalidad fueron los que comprendían entre 0.20 - 5.4 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (*ambos inclusive*). Todo lo que superase ese límite superior lo consideraríamos objeto a estudio. La autoinmunidad tiroidea se investigó mediante la evaluación de los anticuerpos anti-TPO y anti-TGB, asumiendo la positividad a partir de los valores mayores de 35 U/ml y 40 U/ml respectivamente.

Los criterios de exclusión fueron que ya presentase tiroiditis de Hashimoto antes de empezar el programa de despistaje, que no hubiese realizado más que una única determinación durante el periodo de estudio, excepto que en la primera determinación ya se detectase la enfermedad, o que tuviese más de 9 años cuando se realizó la primera determinación de TSH y/o autoAc antitiroideos.

RESULTADOS

La muestra del estudio estaba formada por **150 pacientes con EC: 80 niñas (53,3%) y 70 niños (46,7%)**. Tras la investigación pudimos encontrar alteraciones tiroideas en **35 niños** de los 150 pacientes, lo que implica una prevalencia **23%**.

Sobre la prevalencia

Del porcentaje de enfermos celíacos con alteraciones en la glándula tiroideas, una cuarta parte (**25,71%**) presentaban **Tiroiditis de Hashimoto** (9 de 35) que constituiría el **6% del total** de los pacientes a estudio. De estos 9 pacientes con **TH, sólo uno era varón, los 8 restantes eran mujeres; 6 eran hipotiroideos y 2 eutiroideos; 8 eran asintomáticos y solo uno refería clínica de intolerancia al frío.**

La **edad media** de los niños en el momento del diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto fue de **11,86 años**, con un recorrido de 9,3 a 14,5 años y una mediana de 12,2 años.

Se observó una diferencia importante entre el porcentaje de pacientes con Tiroiditis de Hashimoto detectados al diagnóstico (3 de 9) y entre los detectados durante el seguimiento (6 de 9), lo que significa que **un tercio de las TH se detectaron al inicio del cribado y dos tercios durante el seguimiento.**

La **media** del seguimiento al grupo total de pacientes celíacos (*en años*) fue de **4 años y dos meses** con una **mediana** de **4 años** y un **recorrido de 1 a 7 años**. En los casos que se diagnosticó la tiroiditis, el seguimiento finalizaba cuando el diagnóstico era establecido por la consulta de Endocrino Infantil, donde eran derivados los casos sospechosos para su valoración.

Comparando con el momento de edad de diagnóstico de la celíaca, observamos que los celíacos que desarrollaban tiroiditis de Hashimoto tenían una media de edad al diagnóstico de celíaca de 2.85 años con un recorrido de 1.4 a 8.1 años; mientras los celíacos que no desarrollaban ninguna alteración tiroidea tenían una media más alta (4.18 años) con un recorrido mayor (1 a 13.7 años) y esa situación era parecida en aquellos con alteraciones tiroideas en algún momento de la evolución (media de 4.69 años con un recorrido de 1.7 a 10.8 años).

Dentro de los diagnosticados de TH la media del seguimiento de los pacientes con EC diagnosticados de esta alteración autoinmune fue de 1,77 años, con un recorrido de 2 a 4 años.

Entre las demás alteraciones tiroideas observamos un caso de hipotiroidismo no autoinmune, **12** casos con **antecedentes personales de elevación de la TSH**, **3** casos con **antecedentes personales de elevación de la TSH más positividad en los anticuerpos tiroideos (Anti-TG y Anti-TPO)**, **2** con **antecedentes de anticuerpos tiroideos positivos**, **6** casos con los **Anti-TG positivos** y **2** TSH elevadas.

Hallazgo	Número de casos
Antecedente TSH alta	12
TSH alta en el momento actual	2
Hipotiroidismo no autoinmune	1
Antecedente de anticuerpos TG y/o TPO positivos	2
Anticuerpos antitiroideos positivos	6 (todos AntiTG)
Antecedente TSH alta con Ac TG y/o TPO positivos	3

Tabla 4 Relación resultados alteraciones tiroideas no TH

Sobre las condiciones o situaciones de riesgo

Además del sexo, con claro predominio femenino, se estudiaron otras condiciones de riesgo en la aparición de tiroiditis, valorando los antecedentes personales y familiares. Los resultados sobre la observación de los antecedentes de todos los pacientes de nuestra muestra se resumen en la Tabla 5.

	Antec. Personales AUTOINMUNIDAD	Antec. Familiares PATOLOGÍA TIROIDEA	Antecedentes Familiares CELIACA	Antec. Familiares AUTOINMUNIDAD
SIN ALTERAC. TIROIDEAS 115	5	2	12	11
CON ALTERAC. TIROIDEAS 26	4	4	8	0
TIROIDITIS HASHIMOTO 9	0	2	0	0

Tabla 5 Relación existencia de antecedentes entre los grupos a estudio

Cómo podemos observar en la tabla, en nuestro estudio el hecho de padecer alteración tiroidea no tiene relación significativa con la presencia de antecedentes personales o familiares de autoinmunidad. En los pacientes con alteraciones tiroideas (no TH) sólo el 15,4% presenta algún antecedente personal de origen autoinmune (*dos padecen DM I y el resto déficit de IgA*), siendo el 0% el de antecedentes familiares de autoinmunidad. Los diagnosticados de TH no presentan relación alguna con la existencia de patología autoinmune.

No obstante, los antecedentes familiares de patología tiroidea parece que puede tener más de fuerza de asociación con la patología tiroidea (un 22,2% en las TH y un 15,4% en las alteraciones no TH).

DISCUSIÓN

Este estudio documenta la relación entre EC y TH en edad pediátrica. Nuestra muestra nos ha permitido estimar una prevalencia significativa 23% de alteraciones tiroideas en niños con EC, siendo tiroiditis de Hashimoto el 6% de la muestra global.

En Tabla 6 y Tabla 7 podemos comparar los resultados de los diferentes artículos de referencia, indicando si han contabilizado anticuerpos, enfermedad autoinmune o tiroiditis de Hashimoto. Si nos centramos en alteraciones autoinmunes, el concepto es demasiado abierto, pues se incluyen anticuerpos frente a distintos antígenos de las células tiroideas, incluyendo no sólo los característicos de la tiroiditis de Hashimoto (TG y TPO) sino también frente al Graves Basedow (receptor TSH), que también se asocia a la enfermedad celiaca, pero en un porcentaje muy bajo en edad pediátrica. Aun así, nuestros resultados, limitados al estudio de Ac frente a tiroglobulina y peroxidasa, no difieren mucho de otros estudios, más aún si consideramos en global, los que fueron Hashimoto de los que no llegaron a serlo.

AUTOR	AÑO	PAIS	TOTAL CASOS	PREVALENCIA ACS	PREVALENCIA ATD	SEGUIMIENTO (en años)
KALYONCU	2015	Turquía	67	16.4%	4.47%	2,3
RASHEED	2020	Pakistán	100	20%		1
DIAMANTI	2011	Italia	545			2
ELFSTROM	2008	Suecia	3659		1.52%	1
MI MUESTRA	2021	España	150	13.3%		1 a 7

Tabla 6 Estudio de prevalencia de alteraciones tiroideas autoinmunes en niños celiacos

Si nos ceñimos sólo a los estudios que valoraron la incidencia de tiroiditis de Hashimoto, tampoco hay una concordancia de resultados, con grandes diferencias desde los italianos Meloni (17) y Diamanti (18) (10%) al sueco de Elfstrom (19) (0.33%), estando nuestro resultado en un punto intermedio (6%) como el pakistaní Rasheed (9) (3%)

AUTOR	AÑO	PAIS	TOTAL CASOS	PREVALENCIA HASHIMOTO	SEGUIMIENTO (media en años)
ELFSTROM	2008	Suecia	3659	0.33%	1
MELONI	2009	Italia	324	10.5%	0
DIAMANTI	2011	Italia	545	10%	2
RASHEED	2020	Pakistán	100	3%	1
MI MUESTRA	2021	España	150	6%	4

Tabla 7 Estudio de prevalencia de la patología TH en niños celíacos

A la hora de interpretar nuestro trabajo hay que tener en cuenta que los pacientes con las alteraciones tiroideas se derivan posteriormente al servicio de Endocrinología Pediátrica, ya que son ellos los que se encargan de realizar otras pruebas complementarias (*como las ecografías, aunque no a todos nuestros pacientes se la han realizado*) para así poder confirmar el diagnóstico. Por tanto, esto puede hacer que nuestros resultados difieran un poco de aquellos artículos en los que no hace falta realizar un seguimiento o una confirmación diagnóstica por parte de otro servicio especializado en esa entidad, lo que ha reducido la tasa de casos.

Otras cuestiones a tener presentes en las grandes diferencias entre los estudios son las edades de la muestra estudiada los años de seguimiento y el sexo mayoritario en la muestra. La mayor duración del seguimiento, el sexo femenino y la mayor edad, condicionan mayor incidencia de esta enfermedad. Observando los resultados de todos los artículos, se ha visto la tendencia de mayor prevalencia de alteraciones tiroideas en mujeres que en hombres. En nuestro estudio, de todos los niños que fueron diagnosticados de TH sólo hubo 1 varón frente a 8 mujeres. Por tanto, la diferencia en esta tasa nos hace reflexionar sobre el predominio femenino en la aparición de fenómenos tiroideos patológicos en los pacientes celíacos, constituyendo un importante factor de riesgo y una condición a tener en cuenta para aumentar la especificidad, sensibilidad y eficiencia del cribado.

Sobre este aspecto cabe destacar que en el estudio de Meloni et al. la proporción mujer/hombre fue mayor en los pacientes con EC y TH, aproximadamente 4,5:1 a favor de las niñas. Este artículo expone que este hallazgo fue totalmente inesperado en edad pediátrica ya que no es típica de este grupo si no en la adolescencia tardía y en la edad adulta. Por eso propusieron determinar un posible papel de las hormonas sexuales para así explicar esa relación observada. Para ello dividieron la muestra en niños prepúberes (de unos 12 años aproximadamente) y en púberes (mayores de 12 años). Sorprendentemente la relación en los prepúberes fue incluso mayor que en los mayores de 12 años. **En nuestro estudio vimos mayor tendencia TH en mujeres en edad puberal, ya que la edad media de las niñas en el momento del diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto era de 11,86 años, con un recorrido de 9,3 a 13,4 años y mediana 12.6 años. Dada la tendencia actual de inicio de la pubertad hacia los 10 a 11 años, creemos que esa sería una buena edad para hacer la primera determinación, aunque en estudios posteriores consideraremos el TANNER como un criterio clínico de referencia más adecuado.**

La diferencia de nuestro estudio con el sueco ELFSTRÖM es básicamente nuestro más prolongado seguimiento (casi 4 años de media frente 1 año) y que nuestra muestra se limitó a edades superiores a 8 años. Dado que la tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad que su incidencia aumenta con la edad, siendo rara en menores de 6 años, y dado que la muestra de Elfström tenía un alto número de menores de esa edad, es lógico que haya una diferencia tan notable.

En cuanto a Rasheed, la diferencia fundamental vuelve a ser nuestro seguimiento más prolongado y que la proporción de mujeres y niños era más igualada en su estudio que en el nuestro.

Precisamente este dato del sexo, es la principal diferencia con Meloni, con un mayor peso del sexo femenino en su muestra, como ya hemos señalado más arriba. Además nuestro mayor seguimiento condiciona otro dato diferente a su estudio. En nuestro estudio, de los diagnosticados de TH, 6 eran hipotiroideos (66.6%) y 3 eutiroideos (33.3%) mientras que en el estudio de Meloni A et al. se informó que, de 34 pacientes diagnosticados de TH, 28 eran eutiroideos (82.3%) y 6 hipotiroideos (17.7%). Lógicamente, cuanto mayor sea el tiempo de duración del seguimiento, la evolución natural de la tiroiditis de Hashimoto hacia la hipofunción tiroidea se irá haciendo más evidente.

Respecto del estudio de DIAMANTI, no podemos encontrar una explicación a nuestra diferencia de resultados, pero es llamativo, que es un estudio con grupo control, en que la tasa de incidencia de tiroiditis de Hashimoto en los controles llego al 8.2%, posiblemente por el predominio femenino y mayor edad.

Respecto de otras condiciones que podrían actuar como factor de riesgo para el desarrollo de TH, contrariamente a lo esperable hemos visto como no hay fuerza significativa entre los antecedentes familiares o personales de autoinmunidad con la probabilidad de aparición de TH en estos pacientes. Nos basábamos sobre todo en que el alto riesgo de que los pacientes con EC desarrollen tiroiditis autoinmunes se explica por el hecho de que el trastorno celíaco es portador de uno o más MHC u otros genes relacionados con la inmunidad que apoyan la TH. (9) Mayoritariamente, los antecedentes familiares de autoinmunidad de los niños a estudio era tener familiares de primer grado celíacos, el Déficit de IgA y la Diabetes Mellitus tipo I. No encontramos una explicación a este hallazgo. Analizando datos de niños vistos en consulta con patología autoinmune digestiva y endocrina, típicamente la triada DM tipo1, tiroiditis de Hashimoto y celíaca, observamos una edad menor de los 8 años, lo que supondría que dadas las condiciones de nuestro estudio quedaban excluidos. Este permite hipotetizar que los trastornos autoinmunes de inicio más precoz tengan algún elemento genético y/o ambiental asociado que provoca su expresión a edades más cortas y con mayor afectación.

Sin embargo, los resultados le dieron más fuerza de asociación a los antecedentes familiares de patología tiroidea que a los de autoinmunidad en los diagnosticados de TH (*22,2% frente al 0% respectivamente*). Tampoco hallamos una explicación razonable y, además, hemos de admitir un sesgo significativo en el estudio, pues los niños con problemas tiroideos eran interrogados específicamente de la existencia de antecedentes familiares de patología tiroidea, mientras que aquellos que no presentaban problemas no se realizó un interrogatorio dirigido.

CONCLUSIÓN

1. Al igual que en estudios previos, la incidencia de Tiroiditis de Hashimoto en nuestra muestra de celíacos en edad pediátrica es superior a la población infantil en general
2. Como en otros estudios, el sexo femenino constituye el grupo mayoritario de casos.
3. Dada la edad media de diagnóstico de 11.87 años, parece razonable que el cribado se realice principalmente en mujeres en los primeros años de su pubertad.
4. La casi ausencia de clínica de los pacientes celíaco con tiroiditis desaconseja que sea únicamente la clínica el método exclusivo de despistaje de la tiroiditis en estos pacientes.
5. **Dado que la edad media de diagnóstico de enfermedad de celíaca en enfermos con tiroiditis es más joven que los no enfermos (2.85 años frente a 4.18 años) parece deducirse que la aparición de tiroiditis depende más de la edad de inicio de los desórdenes autoinmunes y que el consumo de gluten previo al diagnóstico de celíaca no parece tener un efecto sobre la aparición de tiroiditis.**
6. El alto porcentaje de pacientes con alteraciones analíticas que no se han traducido en patología tiroidea exige ir con cautela en el diagnóstico y obliga a su seguimiento.
7. En nuestro estudio contrariamente a lo esperable no hubo relación entre la aparición de tiroiditis de Hashimoto y antecedentes de autoinmunidad, fueran personales o familiares. Por otro lado, hubo más prevalencia de casos de tiroiditis en pacientes con familiares con enfermedades tiroideas, si bien este dato pudiera estar sesgado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kayar Y, Dertli R. Association of autoimmune diseases with celiac disease and its risk factors. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(6):1548–53.
2. Tuhan H, Işık S, Abaci A, Şimşek E, Anik A, Anal Ö, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatr Ars.* 2016;51(2):100–5.
3. Mehrdad M, Mansour-Ghanaei F, Mohammadi F, Joukar F, Dodangeh S, Mansour-Ghanaei R. Frequency of celiac disease in patients with hypothyroidism. *J Thyroid Res.* 2012;2012:9–14.
4. Méndez Loayza D de LÁ, Arriola Spátola MA, Gonzáles de Campos AL, Montenegro Pucci C, Olano Gossweiler C. Prevalence and characteristics of selective IgA deficiency in celiac patients. *Rev Gastroenterol del Perú.* 2021;41(1):11–5.
5. J. FM, P. RQ. ENFERMEDAD CELIACA: REVISIÓN. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet].* 2015 Sep 1 [cited 2022 Jan 3];26(5):613–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015001261>
6. Cilleruelo Pascual M. Tema de revisión 42 Enfermedad celíaca ADOLESCERE • Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia • Volumen IX • Enero - Febrero 2021 • No 1. 2021;(1):1–12.
7. Metso S, Hyytiä-ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen PIA, Salmi J, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease . A prospective controlled study. 2012;(October 2011):43–8.
8. Freeman HJ, Freeman HJ, Gastroen M. Endocrine manifestations in celiac disease. 2016;22(38):8472–9.
9. Article O, Rasheed J, Hassan R, Khalid M, Zafar F. Frequency of autoimmune thyroiditis in children with Celiac disease and effect of gluten free diet. 2020;(October).
10. Mameli C, Mazzantini S, Colombo V, Zuccotti GV, Mameli C, Mazzantini S, et al. Relevance , pathogenesis and clinical implications of thyroid disorders in children with celiac disease. 2015;6651.

11. Dermatitis herpetiforme - Trastornos de la piel - Manual MSD versión para público general [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-piel/enfermedades-ampollosas/dermatitis-herpetiforme>
12. Sahin Y, Evliyaoglu O, Erkan T, Cokugras FC, Ercan O, Kutlu T. The frequency of celiac disease in children with autoimmune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2018;81(1):5–8.
13. Kumar V, Gutierrez-Achury J, Kanduri K, Almeida R, Hrdlickova B, Zhernakova D V., et al. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Hum Mol Genet.* 2015;24(2):397–409.
14. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: An Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):751–7.
15. Bibbò S, Pes GM, Usai-satta P, Salis R. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease. :1–5.
16. Zara O, Dina I. Hyposplenism, Hashimoto's Autoimmune Thyroiditis and Overlap Syndrome (Celiac Disease and Autoimmune Hepatitis Type 1). 2021;293–9.
17. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Children with Celiac Disease and Effect of Gluten Withdrawal. *J Pediatr.* 2009;155(1):51–6.
18. Diamanti A, Ferretti F, Guglielmi R, Panetta F, Colistro F, Cappa M, et al. Thyroid autoimmunity in children with coeliac disease: A prospective survey. *Arch Dis Child.* 2011;96(11):1038–41.
19. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3915–21.