

## ARTICULO ORIGINAL

### Enfermedad celiaca silente en pacientes adultos con enfermedades tiroideas autoinmunes

#### Silent celiac disease in adult patients with autoimmune thyroid diseases

Real, Raúl Emilio<sup>1</sup>;Valenzuela, José Antonio<sup>1</sup>;González, Nelson Rodrigo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

---

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad celiaca puede estar asociada en forma silente a las tiroiditis autoinmunes. **Objetivo:** determinar la presencia de enfermedad celiaca silente en pacientes con tiroiditis autoinmunes. **Metodología:** estudio observacional, prospectivo, multicéntrico realizado en pacientes adultos con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves de tres centros hospitalarios de Paraguay en años 2018-2019. Se determinó la presencia anticuerpos IgA antitransglutaminasa e IgA sérica en aquellos que aceptaron participar del estudio. Se midieron además variables demográficas y clínicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Itapúa.**Resultados:** se contactaron 87 pacientes, pero la muestra final estuvo constituida por 22 sujetos. La edad media fue 50 años, con predominio del sexo femenino (77%). Se detectaron anticuerpos para enfermedad celiaca en 3 casos (13%) y todos fueron confirmados con biopsia duodenal. **Conclusiones:** la frecuencia de enfermedad celiaca silente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves fue 13%.

**Palabras Clave:** Enfermedad celiaca, Anticuerpo antitransglutaminasa, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves.

---

*Autor correspondiente:* Dr. Raúl Emilio Real. Postgrado en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Itapúa. Encarnación, Paraguay. E-mail: raulemilioreal@gmail.com.

*Fecha de recepción el 21 de Febrero del 2020; aceptado el 12 de Marzo del 2020.*

## ABSTRACT

**Introduction:** celiac disease may be asymptotically associated with autoimmune thyroiditis. **Objective:** to determine the presence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. **Methodology:** we carried out an observational, prospective, multicenter study in adult patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease from three hospitals in Paraguay in the years 2018-2019. The presence of IgA antitransglutaminase and serum IgA antibodies was determined in those who agreed to participate in the study. Demographic and clinical variables were also measured. The study was approved by the Ethics Committee of the National University of Itapúa. **Results:** 87 patients were contacted, but the final sample was established with 22 subjects. The mean age was 50 years, with a predominance of the female (77%). Antibodies to celiac disease were detected in 3 cases (13%) and all were confirmed with a duodenal biopsy. **Conclusions:** the frequency of silent celiac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease was 13%.

**Keywords:** Celiac disease, Anti-transglutaminase antibody, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease.

## INTRODUCCION

La enfermedad celiaca (EC) es una afección sistémica inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles y en quienes produce lesiones características en la mucosa intestinal, que llevan a un estado de malabsorción. El gluten desencadenante de esta enfermedad se encuentra en el trigo, avena, cebada y centeno (1-3).

La prevalencia de la EC es muy variable pero se estima entre 0,5 a 1 % de la población general, sobre todo en raza caucásica (4). Predomina en las mujeres, con una relación 7:3 respecto a los varones. Estudios genéticos demuestran que la EC aparece en sujetos susceptibles y portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2 en el 90% y HLA-DQ8 en el 10% restante (1,2). En el Paraguay la incidencia va en aumento por la mejoría en su reconocimiento y métodos diagnósticos más accesibles (5).

Existe un amplio espectro de presentación de EC que se agrupa en formas clínicas manifiestas, silentes y latentes (6,7). La EC manifiesta clásica es la más reconocida porque se presenta con los síntomas de un síndrome de malabsorción intestinal. Pero en muchos

sujetos la manifestación suele ser atípica: anemia ferropénica, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, estatura baja, aftas bucales a repetición, infertilidad, entre otras. La EC latente es la observada en pacientes celiacos que realizaron una dieta libre de gluten por lo que no tienen síntomas, los marcadores serológicos son negativos y la biopsia intestinal es normal o presenta algún grado de atrofia. En la EC silente ó subclínica el paciente presenta los anticuerpos elevados y las lesiones intestinales características. En esta forma está la mayoría (75%) de los celiacos, que pueden ser reconocidos por pertenecer a los grupos de riesgo de padecer esta afección (1-3).

El diagnóstico de EC se realiza habitualmente con la sospecha clínica y posterior dosaje de anticuerpos, sobre todo IgA antitransglutaminasa tisular (8-10). Sin embargo, el patrón de oro del diagnóstico en los adultos es la biopsia duodenal donde se observa el infiltrado linfoplasmocitario, la atrofia duodenal y la hiperplasia de las glándulas submucosas en grados variables (11).

Dentro del contexto de las enfermedades autoinmunes asociadas a la EC, existen

dos que involucran a la glándula tiroides y que tienen en común que son mediadas por los linfocitos T y la infiltración linfocítica del parénquima (12,13). En la tiroiditis de Hashimoto los autoanticuerpos van dirigidos contra la peroxidasa (90%) y la tiroglobulina (25-50%) (14). Se manifiesta clínicamente por atrofia glandular e hipotiroidismo. La otra es la enfermedad de Graves, afección autoinmune en la cual se producen anticuerpos dirigidos contra el receptor de la TSH (90%), que se manifiesta clínicamente por bocio e hipertiroidismo (15). Ambas conforman un grupo de patologías llamadas enfermedades tiroideas autoinmunes (16).

Existen numerosas enfermedades asociadas a la EC silente entre las que destacan la de origen autoinmune: diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, adrenalitis autoinmune, hepatitis autoinmune, colagenopatías, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, entre otras (1-3). En el Paraguay, 6,6% de los celíacos son hipotiroideos, pero no se sabe cuántos celíacos existen entre los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes en este país (5). Reconocer oportunamente a la EC silente permite a estos pacientes iniciar el tratamiento y disminuir el riesgo de complicaciones como las neoplasias del tubo digestivo (4,6).

## **OBJETIVOS**

Determinar la frecuencia de EC en portadores de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves.

Describir las características demográficas (edad, sexo, IMC) y clínicas (estado funcional tiroideo, presencia de diarreas, anemia e hipoalbuminemia).

## **MATERIALES Y METODOS**

Se aplicó un diseño observacional, descriptivo, prospectivo, multicéntrico. La población de

estudio estuvo constituida por varones y mujeres, mayores de 18 años, portadores de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, que consultaron en el Hospital Nacional (Itauguá), Policlínico Municipal (Asunción) y Hospital de Policía Rigoberto Caballero (Asunción) en 2018 y 2019.

Fueron incluidos todos aquellos sujetos que accedieron a la determinación anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular y la IgA sérica. Se excluyeron a los conocidos portadores de EC, portadores de deficiencia de IgA, pacientes en tratamiento inmunosupresor por vía sistémica, hipotiroidismo congénito, post tratamiento con yodo radioactivo y post tratamiento quirúrgico.

Se aplicó un muestreo no probabilístico, de casos consecutivos. Por conveniencia, se incluyó a todos los pacientes que reunían los criterios de inclusión en el tiempo de estudio.

Se midieron variables demográficas (edad, sexo, procedencia), tipo de enfermedad tiroidea, estado nutricional, estado funcional tiroideo, síntomas digestivos (meteorismo, diarreas, constipación, dolor abdominal, intolerancia a lactosa) y datos laboratoriales: anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular, IgA sérica, anticuerpo antiperoxidasa, anticuerpo antitiroglobulina, índices hematimétricos, albuminemia. Se consideró positivo al anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular a todo valor  $\geq 10$  U/mL y déficit de IgA a  $< 70$  mg/dL.

Para el reclutamiento se solicitó permiso a las autoridades sanitarias. Luego, a los sujetos afectados de hipo e hipertiroidismo se les solicitaron las determinaciones séricas que fueron realizadas en el Departamento de Laboratorio del Hospital Nacional o en centros privados de Asunción.

Los que presentaban anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo fueron sometidos a endoscopia digestiva alta para la toma

de biopsias duodenales en el Servicio de Endoscopia Digestiva del Hospital Nacional o en centros privados de Asunción. Todos los informes anatomopatológicos se basaron en la clasificación de Marsh. Si el estudio anatomopatológico resultaba confirmatorio de EC, se informaba al paciente sobre su afección y era educado por los autores para iniciar una dieta libre de gluten y derivado a la Fundación Paraguaya de Celiacos. Las afecciones tiroideas eran tratadas según del criterio del médico de cabecera.

Los datos se registraron en fichas técnicas y transcritas a planilla electrónica. Los datos fueron descritos con el programa estadístico Epi Info 7©.

### **Cuestiones Éticas**

Los pacientes fueron contactados en su idioma materno por los autores, quienes les entregaron una hoja de información. Los que aceptaron participar del estudio firmaron un consentimiento informado para las determinaciones laboratoriales y endoscópicas.

Todos decidieron voluntariamente someterse al estudio, no se sacó provecho de sujetos vulnerables, minoritarios ni dependientes, no fueron sometidos a riesgos innecesarios. Los casos de EC detectados se beneficiaron del tratamiento, mejorando su calidad de vida. Se protegió al máximo la confidencialidad.

Se recomendó la realización del estudio anatomopatológico de mucosa duodenal de los casos positivos, obtenida por endoscopia digestiva alta. Los resultados fueron entregados a los médicos tratantes para que los mismos determinen la conducta terapéutica adecuada. Los pacientes que se rehusaron a la realización del estudio laboratorial o la biopsia duodenal, siguen siendo atendidos en los centros donde consultan sin ningún tipo de discriminación.

Los costos de los estudios en el Hospital Nacional fueron gratuitos. No existió conflictos de interés comercial. Los autores no recibieron financiamiento externo. Los pacientes detectados con EC fueron remitidos a la Fundación Paraguaya de Celiacos y se beneficiaron con la información sobre la dieta sin gluten.

El protocolo de investigación fue evaluado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

### **RESULTADOS**

Fueron contactados 87 pacientes con trastornos tiroideos (Figura1).

La edad promedio de los pacientes fue 50 años y hubo predominio del sexo femenino (77%). La mayoría de los pacientes eran procedentes del Departamento Central (77%), con predominio de la ciudad de Itauguá (22%).

Las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune fueron la tiroiditis de Hashimoto en 18 casos (86,3%) y enfermedad de Graves Basedow en resto (13,7%). Los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos en 31,82% de los sujetos, los anticuerpos antitiroglobulina en 36,36% y la positividad de ambos anticuerpos se detectó en 31%. Según el estado funcional, los pacientes estaban en hipotiroidismo (68%), hipotiroidismo subclínico (18%) y en hipertiroidismo (14%).

Se detectó anticuerpos antitransglutaminasa positivo en tres pacientes, siendo todos del sexo femenino. No se detectó déficit de IgA sérica. La biopsia duodenal confirmó la presencia de lesiones compatibles con EC en los tres casos positivos (Figura 2).

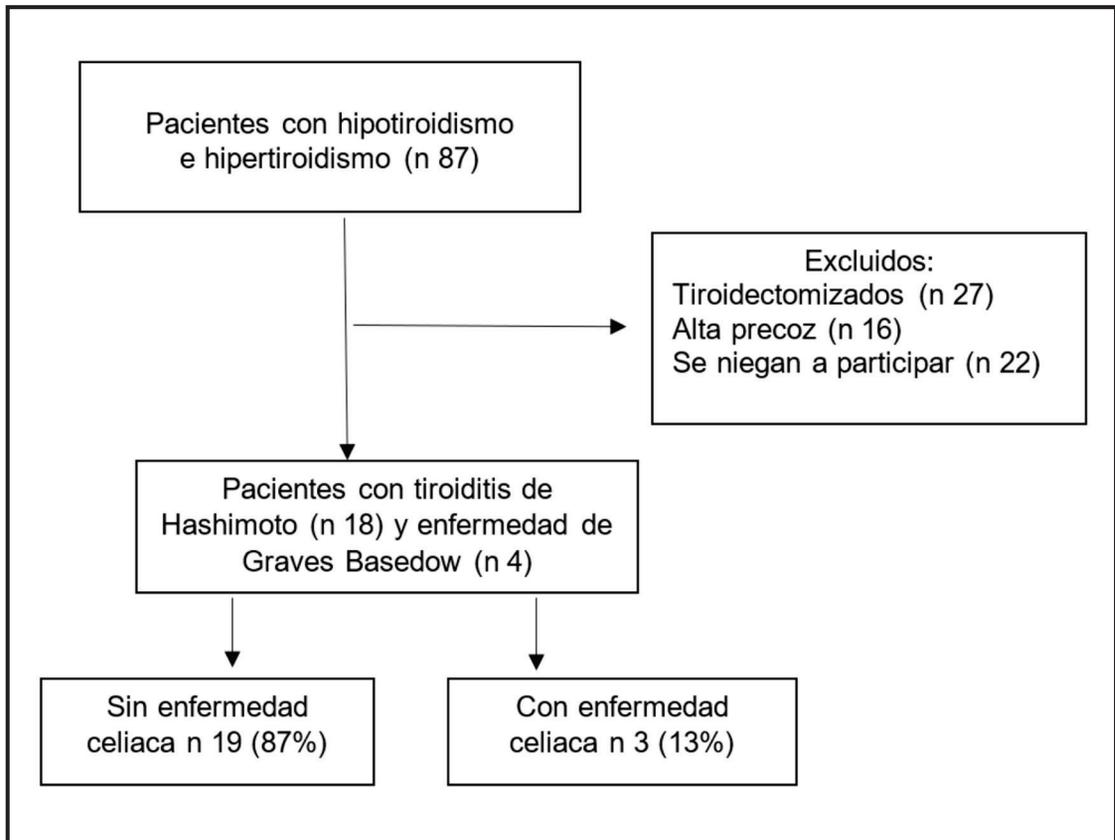


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

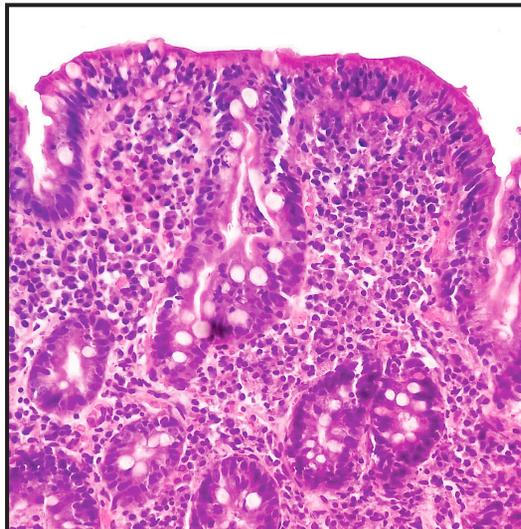


Figura 2. Microfotografía de mucosa duodenal de paciente con tiroiditis de Hashimoto y anticuerpo IgA antitransglutaminasa positivo. Se observa marcado infiltrado linfoplasmocitario, atrofia de las vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas. HE (40x).

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba otra enfermedad autoinmune asociada. Entre las características clínicas

destacó la presencia de diarreas entre los pacientes con enfermedad celiaca (Tabla 1).

Características Clínicas	Con enfermedad celiaca (n 3)	Sin enfermedad celiaca(n 19)
Diarreas	2 (66%)	1 (5%)
IMC normal	2 (66%)	9 (47%)
Sobrepeso	1 (33%)	9 (43%)
Obesidad	-	2 (10%)
Hipoalbuminemia	1 (33%)	10 (52%)
Anemia	1 (33%)	5 (26%)

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes en relación a la presencia o ausencia de enfermedad celiaca (n 22)

## DISCUSION

La frecuencia de EC detectada en esta muestra (13%) es mucho más elevada que la detectable en la población general de raza caucásica (1%) (4). Así también, esta frecuencia es superior a la detectada por otros autores. Bejares et al. hallaron EC en sólo 1,1% de sujetos con enfermedades tiroideas autoinmunes (17). En un estudio del Brasil la prevalencia de anticuerpos antiendomio en 254 pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes fue 2,7% y en 1,2% se confirmó con biopsia duodenal. Todas eran mujeres y eran portadoras de tiroiditis de Hashimoto (18). Un reporte a gran escala detectó EC en 1,8% de los niños-adolescentes y en 7,2% de adultos con tiroiditis de Hashimoto recién diagnosticada (19). El riesgo de padecer EC silente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto es elevado: RR 6,1 (IC 95% 1,2-17,6) así como en la enfermedad de Graves: RR 5,7 (IC 95% 3,2-9,3) (20).

Las enfermedades autoinmunes son trastornos complejos causados por una combinación de susceptibilidad genética y factores

ambientales que pueden alterar el sistema inmunitario al atacar a los propios órganos. Estas alteraciones pueden facilitar que los pacientes con una enfermedad autoinmune sean vulnerables a otras afecciones autoinmunes. Tal es así que en 25% de la población occidental hay coexistencia de varias enfermedades autoinmunes (21). La asociación entre EC y enfermedades tiroideas autoinmunes se debe a diversos factores: la herencia poligénica, el sexo femenino, la fuerte asociación con antígenos HLA clase II y la presencia de interleukinas (22-24). Se postula además que el aumento de la zonulina y de la permeabilidad de la mucosa intestinal en los celíacos que ingieren gluten sin saber de su condición permitiría el ingreso de alérgenos que dispararían la lesión de otros órganos (25). Actualmente se considera a la mala absorción del Selenio, Iodo y vitamina D en EC como factores predisponentes de las tiroiditis autoinmunes ya que la deficiencia de estos nutrientes predispone a la lesión de la tiroides (26).

La prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes en la población general es 5% (27) y entre 4,1% a 9,3% de los celíacos

son portadores de enfermedades tiroideas autoinmunes (28,29). Por ello, los celíacos deberían tener un perfil tiroideo una vez diagnosticados. Una causa de la falta de respuesta a la dieta sin gluten es la tiroiditis no diagnosticada pues la persistencia de la diarrea puede ser un síntoma de hipertiroidismo (30).

La falta de sospecha clínica de EC puede retardar significativamente su diagnóstico. Es sabido el tiempo de exposición al gluten aumenta el riesgo de desarrollar procesos autoinmunes. Los pacientes con EC atípica y silente serían tan susceptibles a presentar complicaciones por déficit nutricional y autoinmunidad de la enfermedad como aquellos que presentan el cuadro clásico. Por ello conviene realizar una “búsqueda activa” en los grupos de mayor riesgo, como los portadores de enfermedades tiroideas autoinmunes. Estos casos se benefician también con el tratamiento de la dieta sin gluten (1-4).

Todos los casos con serología positiva de esta muestra aceptaron la endoscopia digestiva alta y las biopsias duodenales mostraron signos de EC. La demostración histológica de alteraciones en la mucosa intestinal sigue siendo el método confirmatorio de EC en el adulto (31). Debido al corte transversal de esta investigación no se pudo realizar la evolución del cuadro clínico de estos nuevos celíacos. Es reconocido que la detección de una enfermedad crónica repercute en su calidad de vida (32). Pero en contrapartida, el tratamiento oportuno con la dieta sin gluten disminuye el riesgo de complicaciones nutricionales y la aparición de neoplasias del tubo digestivo (33-36).

Llamó la atención la falta de desnutrición de los celíacos detectados en esta muestra, más aún con informe histopatológico de atrofia duodenal que presentaban. El IMC normal y el sobrepeso se explican porque la lesión

intestinal afecta en forma parcheada al tubo digestivo, facilitando la absorción de nutrientes en forma distal. De hecho, hay informes de celíacos detectados con obesidad (37). El estado nutricional normal no debe ser motivo para no solicitar las pruebas serológicas en grupos de riesgo de EC (1-3).

Sería interesante evaluar el impacto de la EC no diagnosticada en el tratamiento de estas enfermedades tiroideas autoinmunes. Se especula que el mal control hormonal tiroideo podría deberse a la inadecuada absorción intestinal de los medicamentos o al contenido de gluten en ellos (30). El mal control del hipo o hipertiroidismo en las tiroiditis puede deberse a una EC no diagnosticada. Hay reportes de una reducción del 50% en la absorción de levotiroxina en hipotiroideos con atrofia duodenal (18). Es más, con la dieta sin gluten los autoanticuerpos tiroideos tienden a disminuir. Existe una correlación positiva entre los autoanticuerpos antitiroideos y el anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular. Otra afectación a evaluar es la anemia presente en las afecciones tiroideas que podría atribuirse a la atrofia vellositaria intestinal (38) aunque es sabido que la anemia es común tanto en el hipertiroidismo (14-40%) como en el hipotiroidismo (7-57%) (39).

Una debilidad de esta investigación fue el tamaño de muestra. Existió una elevada frecuencia de rechazo de los pacientes para participar de esta investigación. La excusa más frecuente fue el temor a conocer la portación de otra enfermedad que requerirá una dieta restrictiva de por vida, sobre todo con la ausencia de síntomas gastrointestinales (32). Este aspecto de la conducta humana requiere una investigación con enfoque cualitativo. En este estudio no se incluyó un grupo control de la población general debido a que las guías recomiendan el tamizaje de la EC en grupos de riesgo, como es aquel de los portadores de enfermedades tiroideas autoinmunes (1-3).

No obstante, como fortalezas se puede mencionar el enfoque prospectivo y multicéntrico, además de la confirmación histológica de todos los pacientes seropositivos. Es importante mejorar los conocimientos del personal sanitario respecto a la posibilidad de que sus pacientes puedan padecer una EC silente (40).

## CONCLUSION

La frecuencia de pacientes con EC silente en los portadores de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves fue 13%.

La presencia de diarreas y anemia fueron más frecuentes en los pacientes con EC.

Se recomienda el tamizaje en este grupo de riesgo a fin de llegar a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. La detección de las formas silentes de EC es muy importante porque con el tratamiento se mejora el pronóstico y calidad de vida, se previenen complicaciones graves como las neoplasias, deficiencias nutricionales, osteoporosis y trastornos en la fertilidad femenina

**Conflicto de intereses:** no se declaran conflictos de interés.

**Fuentes de financiación:** autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142.
2. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA.* 2017 Aug 15;318(7):647-656.
3. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):19-37.
4. Fueyo-Díaz R, Magallón-Botaya R, Masluk B, Palacios-Navarro G, Asensio-Martínez A, Gascón-Santos S, Oliván-Blázquez B, Sebastián-Domingo JJ. Prevalence of celiac disease in primary care: the need for its own code. *BMC Health Serv Res.* 2019 Aug 16;19(1):578.
5. Real Delor RE, Arza G, Chamorro ME, Dalles I, Ibarra Douglas A. La Enfermedad celiaca en el Paraguay. *Rev. Nac. (Itauguá).* 2011;3(2):7-15.
6. Discepolo V, Troncone R. The clinical spectrum of coeliac disease: beyond autoimmunity. *Acta Paediatr.* 2017 Jun;106(6):973.
7. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Mar 28;317(12):1258-1268.
8. Pasinszki T, Krebsz M. Advances in celiac disease testing. *Adv Clin Chem.* 2019;91:1-29.
9. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Aug;57(1):23-38.
10. Real Delor, R. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. *An Fac med.* 2016;77(4):393-8
11. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):885-889.
12. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:82-90.
13. Godlewska M, Banga PJ. Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. *Biochimie.* 2019 May;160:34-45.

14. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):174-80.
15. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, Dayan CM. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019 Jul;8(4):173-185.
16. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Nov;9(11):646-59.
17. Bejares M, Lucero Y, Espinoza N, Araya M. Búsqueda activa de enfermedad celiaca en familiares de primer grado de casos celíacos. *Rev Med Chil.* 2015;1521-6.
18. Teixeira LM, Nishihara R, Utiyama SR, Bem RS, Marcatto C, Bertolazo M, Carvalho GA. Screening of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease from Southern Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Aug;58(6):625-9.
19. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015 May 5;162(9):641-50.
20. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010 Feb;123(2):183.e1-9.
21. Siriwardhane T, Krishna K, Ranganathan V, Jayaraman V, Wang T, Bei K, Rajasekaran JJ, Krishnamurthy H. Exploring systemic autoimmunity in thyroid disease subjects. *J Immunol Res.* 2018 Dec 17;2018:6895146.
22. Aflatoonian M, Sivandzadeh G, Morovati-Sharifabad M, Mirjalili SR, Akbarian-Bafghi MJ, Neamatzadeh H. Associations of IL-6 -174G>C and IL-10 -1082A>G polymorphisms with susceptibility to celiac disease: evidence from a meta-analysis and literature review. *Arq Gastroenterol.* 2019 Sep 30;56(3):323-328.
23. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev.* 2019 Mar;18(3):287-292.
24. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2018 Dec;17(12):1169-1175.
25. Küçükemre-Aydın B, Yıldız M, Akgün A, Topal N, Adal E, Önal H. Children with Hashimoto's Thyroiditis Have Increased Intestinal Permeability: Results of a Pilot Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Jan 28.
26. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017 Jan-Apr;20(1):51-56.
27. Banga JP, Schott M. Autoimmune Thyroid Diseases. *Horm Metab Res.* 2018 Dec; 50(12):837-839.
28. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MB, Dantas-Corrêa EB, Canalli MH, Schiavon Lde L, Narciso-Schiavon JL. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2014 Dec;132(6):364-71.
29. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, Weersma RK. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis.* 2016 May;48(5):499-505.
30. Penny HA, Baggus EMR, Rej A, Snowden JA, Sanders DS. Non-Responsive Coeliac Disease: A Comprehensive Review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. *Nutrients.* 2020 Jan 14;12(1).
31. Dai Y, Zhang Q, Olofson AM, Jhala N, Liu X. Celiac Disease: Updates on Pathology and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2019 Sep;26(5):292-312.
32. Real-Delor RE, Centurión-Medina IC. Calidad de vida en adultos de Paraguay con enfermedad celiaca. *Duazary.* 2018;15(1):61-70.
33. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):451-8.
34. Caio G, Volta U, Ursini F, Manfredini R, De Giorgio R. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. *BMC Gastroenterol.* 2019 Mar 27;19(1):45
35. Hujoel IA, Van Dyke CT, Brantner T, Larson J, King KS, Sharma A, Murray JA, Rubio-Tapia A. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 May;47(10):1358-1366.
36. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, Lahr BD, Poland GA, Camilleri MJ, Murray JA. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):830-839.e5.

37. Real Delor RE. Silent celiac disease in an obese patient. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2017 Dec 14;74(4):398-401
38. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. World J Gastroenterol. 2015 Aug 21;21(31):9233-8
39. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. Pol Arch Intern Med. 2017 May 31;127(5):352-360.
40. Sánchez Palomeque A , Ballesteros García L , Rodríguez Escudero J , Lara Serrano JJ , Rosa Garrido C. Conocimientos sobre celiacía de los médicos de Atención Primaria de Jaén. Med fam Andal. 2018; 2: 125-140.