

## Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas\*

Dr. Italo Marsiglia G. \*\*

### RESUMEN

*Durante el desarrollo las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la diferenciación celular y, en la vida adulta, ayudan a mantener la homeostasis termogénica y metabólica. Los efectos de la T3 y la T4, al regular el metabolismo basal de todas las células, resultan esenciales para el normal crecimiento, desarrollo y función de órganos y sistemas. Las hormonas tiroideas ejercen estas funciones valiéndose de receptores hormonales nucleares que modulan la expresión de los genes involucrados.*

*En buena parte, las enfermedades de la tiroides resultan primariamente de procesos autoinmunes que, bien llevan a la sobreproducción de hormonas tiroideas (tirotoxicosis), o bien causan destrucción glandular y disminución de la producción hormonal (hipotiroidismo).*

*Esta actualización sobre "Enfermedad tiroidea asociada a enfermedades sistémicas", es un enfoque eminentemente clínico y un intento personal de clasificación etiopatogénica de los distintos procesos patológicos involucrados con las enfermedades de la tiroides y su disfunción. Debido a que con mayor frecuencia, tal asociación la establece la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis crónica autoinmune, tiroiditis silente y enfermedad de Graves-Basedow) con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas o sistémicas, se discuten los principales mecanismos patogénicos y se presentan las frecuencias informadas en la bibliografía médica más reciente. Adicionalmente, se señala la asociación de la enfermedad tiroidea autoinmune*

*con otros procesos endocrinos autoinmunes, incluyendo al síndrome poliglandular autoinmune.*

*Mención especial nos merece la influencia de la disfunción tiroidea sobre órganos y sistemas, particularmente el cardiovascular, que adquiere relevancia en ciertas enfermedades con elevada prevalencia en la comunidad, como hipertensión arterial, enfermedad aterosclerótica y dislipidemia. Pero las alteraciones cardiovasculares del hipo o hipertiroidismo no quedan restringidas a las formas de disfunción tiroidea clínicamente evidentes, ya que, la disfunción de grado menor, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo subclínicos, también pueden alterar la función cardíaca e incrementar la morbi-mortalidad cardiovascular. En tales circunstancias, resulta un imperativo terapéutico la restauración del estado de eutiroidismo y, un eufemismo y equívoco el término "subclínico", para designar la disfunción tiroidea que, a pesar de su grado menor, es capaz de producir manifestaciones clínicas en otros órganos con efectos potencialmente devastadores que, ejemplizamos con un caso clínico en esta actualización.*

### SUMMARY

*Thyroid hormones play a critical role in cell differentiation during development and help to maintain thermogenic and metabolic homeostasis in the adult. The T3 and T4 are essential for normal organ growth, development and function; they regulate the basal metabolic rate of all cells and thereby modulate organ and system functions. T3 and T4 act through nuclear hormone receptors to modulate gene expression.*

*Disorders of the thyroid gland result primarily from autoimmune diseases that either stimulate the overproduction of thyroid hormones (thyrotoxicosis) or cause glandular destruction and underproduction of thyroid hormones (hypothyroidism).*

\* Trabajo presentado en las Jornadas Científicas Endocrinología 2005. American College of Physicians-Capítulo Venezuela (ACP) y Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). Caracas, Hotel Tamanaco Intercontinental, 4 de marzo 2005.

\*\* Profesor Titular UCV. Ex Jefe de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica C, Escuela de Medicina Luis Razetti y del Servicio de Medicina III Hospital Universitario de Caracas. MTSVMI, FACP-ASIM.

*This review about "Thyroid disease associated with systemic diseases" is an eminently clinical view and a personal intent for etiopathogenic classification of the distinct pathological processes involved with thyroidal diseases and their dysfunction. Because frequently these associations are established between autoimmune thyroid disease (chronic autoimmune thyroiditis, silent thyroiditis and Graves' disease) with other organ-specific and systemic autoimmune diseases, we discuss principally pathogenic mechanisms and frequency informed in the most recent medical bibliography. Additionally, this view points the association of thyroid autoimmune disease with others endocrine autoimmune processes, including polyglandular autoimmune syndrome.*

*It is specially mentioned the influence of thyroid dysfunction over organs and systems, particularly the cardiovascular system, that are relevant in some diseases with elevated prevalence in the community, as arterial hypertension, atherosclerotic disease and dyslipidemia. However, the cardiovascular alterations of hypo or hyperthyroidism are not restricted to the forms clinically overt of thyroid dysfunction, because the minor grade dysfunction, subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism, can also alter the cardiac function and increment cardiovascular morbimortality. Under these circumstances, it results a therapeutic imperative to restore the euthyroid state and, it is both euphemistic and equivocal the term "subclinical", for design thyroidal dysfunction that although in her minor grade, may be capable of inducing clinical manifestations in other organs with potentially devastating effects, that are illustrated in this review with a clinical case.*

## INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la diferenciación celular y, en la vida adulta, ayudan a mantener la homeostasis termogénica y metabólica. Los efectos de la T3 y la T4, al regular el metabolismo basal de todas las células, resultan esenciales para el normal crecimiento, desarrollo y función de órganos y sistemas. Las hormonas tiroideas ejercen estas funciones valiéndose de receptores hormonales nucleares que modulan la expresión de los genes involucrados.

Al abordar el tema de "Enfermedad tiroidea asociada a enfermedades sistémicas", debemos considerar, no sólo, los efectos directos o indirectos de los procesos sistémicos sobre la glándula tiroidea, sino también los efectos que, en condiciones fisiológicas o patológicas, puede tener la tiroidea sobre los restantes órganos de la economía y en la expresión de los procesos sistémicos.

En buena parte, las enfermedades de la tiroidea resultan primariamente de procesos autoinmunes que, bien llevan a la sobreproducción de hormonas tiroideas (tirotoxicosis), o bien causan destrucción glandular y disminución de la producción hormonal (hipotiroidismo). Estos procesos autoinmunes tiroideos están vinculados con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas y sistémicas.

Por razones de tiempo y espacio, sólo trataremos sobre la enfermedad tiroidea autoinmune asociada a desórdenes inmunes extratiroideos o sistémicos, la afección tiroidea que tiene su origen en otras enfermedades sistémicas, el trastorno tiroideo relacionado con la enfermedad neoplásica e inmunológica pluriglandular y los efectos de la disfunción tiroidea sobre otros órganos, que adquieren relevancia en ciertas enfermedades con elevada prevalencia en la comunidad, como ocurre con las alteraciones cardiovasculares producidas por disfunción tiroidea y su repercusión sobre la enfermedad aterosclerótica y la dislipidemia.

## I. Enfermedades sistémicas que afectan a la tiroidea

(Cuadro 1)

### 1. Infecciones de la tiroidea (Cuadro 2)

Las infecciones de la tiroidea son raras, ya que parece existir una resistencia natural relacionada con la rica suplenia arterial y linfática de la glándula, su alta concentración local de yodo con efecto bacteriostático y la presencia de fascias que establecen una barrera o separación con las restantes estructuras de cabeza y cuello.

La enfermedad tiroidea pre-existente constituye el más importante factor de predisposición de infección tiroidea, presente en las 2/3 partes de las hembras y en la 1/2 de los varones con infección tiroidea, bien, como bocio simple o nodular, o bien, como tiroiditis, adenoma o carcinoma. Además, la infección de la tiroidea con agentes patógenos oportunistas, es una posibilidad en la inmunodeficiencia adquirida (1).

La infección de la tiroidea se origina en focos infecciosos contiguos o cercanos, por cirugía, infección de quistes de origen embrionario (fístulas del seno piriforme, quistes de la tercera y cuarta bolsa branquial), amigdalitis, faringitis, infecciones odontológicas, mastoiditis, sinusitis, procesos esofágicos y traqueales. En los niños, la tiroiditis

Cuadro 1

## La tiroides en las enfermedades sistémicas

- 
- I. Enfermedades sistémicas que afectan la tiroides
    - 1. Infecciones
    - 2. Enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) asociada a otras enfermedades autoinmunes
      - a. ETA asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, LES, ESP
      - b. ETA asociada a enfermedad celíaca
      - c. ETA asociada a enfermedad autoinmune múltiple y vitíligo
      - d. ETA asociada a gastritis autoinmune
      - e. ETA y cáncer tiroideo asociados a crioglobulinemia mixta por virus de la hepatitis C
      - f. ETA asociada a linfomas
    - 3. Enfermedades infiltrativas de la tiroides  
Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, ESP, condrocalcinosis
    - 4. Enfermedad tiroidea asociada a desórdenes diversos  
Arteritis temporal, arteritis de Takayasu, fibromialgia, colangitis esclerosante primaria.
  - II. Enfermedad neoplásica e inmunológica pluriglandular
    - 1. Neoplasia endocrina múltiple  
Síndrome MEN2A y MEN2B y carcinoma medular de la tiroides
    - 2. Síndrome poliglandular autoinmune  
Síndrome PGA tipo I y síndrome PGA tipo II (S de Schmidt)
  - III. Enfermedad tiroidea y alteración de órganos y sistemas
    - 1. ET y alteración cardiovascular
    - 2. ET y alteración cutánea
    - 3. ET y alteración hepática
- 

aguda supurada guarda relación en 90 % de los casos con fístula del seno piriforme izquierdo, que lleva hasta la tiroides gérmenes aerobios y anaerobios procedentes de las vías aéreas superiores.

La infección con origen en focos distantes que alcanza la tiroides por vía hematogena, ocurre en las sepsis con punto de partida en piel o sistemas respiratorio, gastrointestinal o genitourinario. Esta modalidad de infección es la más frecuente en los adultos y generalmente, está asociada con otras enfermedades subyacentes que afectan la respuesta inmune.

La infección aguda de la tiroides y la consecuente tiroiditis aguda bacteriana, generalmente es

Cuadro 2

## Infecciones de la tiroides

- 
- Raras
  - Resistencia natural
  - Enfermedad pre-existente (mujeres 2/3, hombres 1/2)
  - Infección sistémica y oportunistas en inmunodeficiencia (SIDA, linfomas y neoplasias malignas, inmuno-supresores, glucocorticoides)
  - Fístula seno piriforme izquierdo en niños
  - Infección sistémica en adultos
  - Gérmenes piógenos, gramnegativos, *M. tuberculosis* o *M. atípicas*
  - Micosis sistémica, *Pneumocystis carinii*, infección por parásitos
  - Infección por HIV con disfunción tiroidea precoz
- 

producida por gérmenes piógenos, *Staphylococcus* o *Streptococcus* o por gramnegativos.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* o *Micobacterias atípicas* (*M. avium-intracellulare*), tiene un curso más lento y es una rara posibilidad de tiroiditis bacteriana en pacientes con SIDA e infecciones diseminadas. Hoy resulta excepcional la infección de la tiroides por sífilis terciaria, cuyos "gomos" se manifiestan como nódulos tiroideos indolores de lento crecimiento.

La infección micótica es rara, debiendo señalarse la resultante de aspergilosis diseminada, en pacientes inmuno-comprometidos por leucemia, linfoma o terapia con glucocorticoides, o por las formas diseminadas de micosis endémicas (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*), o de la candidiasis o la criptococosis que raramente afectan la tiroides.

La infección por *Pneumocystis carinii* es muy frecuente en pacientes inmuno-comprometidos con cáncer, terapia inmuno-supresora o infección por HIV. Los estudios de autopsia en la forma diseminada demuestran invasión de la tiroides en el 20 % de los casos, sin embargo, la manifestación clínica de esta localización es poco común.

Las infestación de la tiroides en la equinococosis (*Echinococcus granulosus*) se manifiesta por quistes hidatídicos de la glándula. En la estrongiloidosis, la auto-infección por *Strongyloides stercoralis* especialmente en el inmuno-comprometido, origina el síndrome de hiperinfección y las formas diseminadas que pueden afectar la tiroides. La cisticercosis, producida en el humano por la ingestión

de carne de cerdo contaminada con cisticercos de *Taenia solium*, en algún caso ha afectado la tiroides.

Aunque la infección viral de la tiroides, especialmente por *Enterovirus*, parece responsable de la tiroiditis subaguda, la presencia del agente viral en la tiroides sólo se ha confirmado en casos aislados (2).

Recientemente se ha investigado la posible inducción de autoinmunidad en infecciones por retrovirus, endógenos o exógenos.

La mayor parte de los casos de infección temprana por HIV, en pacientes con peso estable, presentan función tiroidea normal, pero aún en la etapa temprana y asintomática de la enfermedad, se han descrito anormalidades discretas en las pruebas de función tiroidea, incluyendo, T3 inadecuadamente normal, reducción de la T3 reversa e incremento de la TBG (3). En la enfermedad más avanzada, la tiroides puede ser afectada por infecciones oportunistas, linfoma o sarcoma de Kaposi y también por los medicamentos. La disfunción tiroidea resultante debe tratarse de la manera habitual, sin embargo, habrá que mantener un alto índice de sospecha de la enfermedad y tener precaución al interpretar las pruebas de función tiroidea, para descartar el síndrome del eutiroides enfermo que puede acompañar a la forma sistémica de esta infección.

**2. Autoinmunidad tiroidea asociada con otras enfermedades autoinmunes**

a) Autoinmunidad tiroidea y enfermedades autoinmunes sistémicas  
(Cuadro 3, Cuadro 4)

No se ha comprobado el rol patogénico de los anticuerpos antitiroideos en la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y, más bien, parece posible que en este proceso autoinmune la destrucción celular tenga como mediadores otros mecanismos, como, linfocitos T auto-reactivos, células asesinas naturales o citoquinas (4).

Las citoquinas, pequeñas proteínas secretadas por los leucocitos, juegan un rol esencial como mediadores de la función inmune y, están implicadas en los mecanismos fisiopatológicos y patogénicos, relacionados con las enfermedades autoinmunes. Las potentes citoquinas proinflamatorias IL-I, TNF

Cuadro 3

Patogenia de ETA y enfermedades autoinmunes sistémicas

Linfocitos T autorreactivos, células asesinas naturales, citoquinas  
ETA: citoquinas proinflamatorias tipo Th1  $\rightarrow$  epitelio tiroideo quimoquina CXCL12  $\rightarrow$  daño tisular  $\rightarrow$  folículos linfoides ectópicos (específicos de autoantígenos tiroideos)  
En 265 familias agregación familiar para 2 o más enfermedades autoinmunes, Alelo PTPN22 620W factor de riesgo común: diabetes tipo 1, artritis reumatoide, LES y tiroiditis de Hashimoto

Cuadro 4

Asociación de ETA y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

Relación dual entre ETA y enfermedad autoinmune sistémica

En ETA: 13,7 % EAS, especialmente LES y S. de Sjögren (9 %)  
33 % ANA y ANA+ 10 %-12 % anticuerpos anti Ro, anti DNA  
doble cadena o anticardiolipina y anticuerpos naturales 45 %  
Asociación frecuente artritis no erosiva y síndrome de Sicca

En EAS: S. de Sjögren 20% ETA  
Artritis reumatoide juvenil 11,9 %-14 % AAT+ (1/3 TCA)  
Artritis reumatoide y artritis psoriásica frecuente AAT  
ESP frecuente asociación de TCA y enfermedad de Graves  
ESP y artritis reumatoide 33 % ANA+  
Agregación familiar de LES, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, 24 % ANA y 44 % AAT

alfa, IL-8 e IFN alfa, gamma estimulan la producción de peligrosas proteinasas y oxígeno reactivo que contribuyen al daño tisular. Matei y Matei, en 2002 (5), revisaron los patrones de citoquinas y su rol patogénico en las enfermedades autoinmunes, incluyendo a la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). En la glándula tiroides de pacientes con ETA prevalecen las citoquinas proinflamatorias tipo Th1.

Las quimoquinas y sus correspondientes receptores son fundamentales para el reclutamiento de los linfocitos en los órganos linfoides y para su organización en un proceso de múltiples pasos. En las enfermedades autoinmunes los tejidos afectados contienen folículos linfoides ectópicos y, a pesar de no estar aclarado su rol patogénico en la ETA, son muy activos y específicos para los antígenos tiroideos. La correlación existente entre las quimoquinas y los autoanticuerpos tiroideos en la ETA, sugiere que los centros germinales intratiroideos también juegan un rol fundamental en la respuesta autoinmune. El epitelio tiroideo produce quimoquina CXCL12 en respuesta a citoquinas proinflamatorias y es posible que el estrés tisular resultante lleve a la formación del tejido linfoide ectópico. En 2003, Armengol y col. (6) estudiaron en tiroides de pacientes con ETA, las quimoquinas que determinan la linfogénesis local (tiroidea) y la reducción de los linfocitos T CXCR4+ y linfocitos B y T CCR7(+), encontrando que en comparación con los linfocitos intratiroideos, el porcentaje de linfocitos T CXCR4(+) y de linfocitos B y T CCR7(+) circulantes estuvo significativamente reducido y sugirieron que este efecto sistémico del tejido linfoide activo intratiroideo, puede resultar un nuevo marcador de la actividad de la enfermedad tiroidea autoinmune.

En la ETA, otros autores (4) han demostrado disminución del porcentaje de células naturales asesinas y de las células CD25+, como manifestación de deficiencia inmune periférica.

Los estudios en modelos animales sugieren que la ETA es un proceso poligénico, cuya penetración está muy influenciada por factores ambientales.

Se había considerado que en los pacientes con ETA la asociación con otras enfermedades autoinmunes era baja, si hacíamos excepción de la gastritis autoinmune, forma de gastritis crónica atrófica comúnmente acompañada por anemia perniciosa. En efecto, un tercio de los pacientes con TCA presentan anticuerpos para las células parietales gástricas y para el factor intrínseco (7).

Sin embargo, la frecuencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos está aumentada en otros desórdenes autoinmunes, rebasando la prevalencia de la población general y estableciendo de esa manera una relación entre ellos y la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis crónica autoinmune –TCA-, tiroiditis silente y enfermedad de Graves-Basedow), que es la forma más común de enfermedad

autoinmune órgano-específica. En efecto, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas (vitíligo, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, alopecia, síndrome de Sjögren) y las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico –LES-, esclerosis sistémica progresiva –ESP-) se asocian con la ETA. También se asocian con la ETA otras enfermedades endocrinas autoinmunes, como, diabetes mellitus insulino-dependiente, adrenalitis autoinmune, hipo-paratiroidismo autoinmune, hipofisitis autoinmune y el denominado síndrome poliglandular autoinmune, que afecta simultáneamente a varios órganos endocrinos.

Las enfermedades autoinmunes constituyen grupos de fenotipos diversos con características superpuestas o solapadas y tendencia a la agregación familiar, características que sugieren la participación de genes comunes en estos procesos. Hasta fecha muy reciente, salvo por los pocos genes comunes de los antígenos leucocitarios humanos clase II, no se habían identificado alelos específicos que pudieran asociar las diferentes enfermedades autoinmunes. Criswell y col. (8), en 2005, en 265 familias con enfermedad autoinmune múltiple (*Multiple autoimmune disease genetics consortium*), en las que al menos, 2 de 9 enfermedades autoinmunes, fueron encontradas en cada familia (artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, LES, síndrome de Sjögren primario, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria crónica del intestino —enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa—, diabetes tipo I o enfermedad tiroidea autoinmune —tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves—), informaron que el polimorfismo funcional del nucleótido en la tirosina fosfatasa intracelular, Alelo PTPN22 620W, confiere el riesgo para cuatro fenotipos autoinmunes diferentes: diabetes tipo I, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto, hallazgos que sugieren la existencia de una vía etiológica común en estos procesos.

Ichikawa y Fukuda (9), en 1995, encontraron que la TCA resulta la enfermedad autoinmune más comúnmente asociada con síndrome de Sjögren primario o secundario y también con otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Ramos-Casals y col., en 2000 (10), encontraron que 20 % de 160 casos de síndrome de Sjögren presentaron enfermedad tiroidea autoinmune.

En un estudio de 66 casos de artritis reumatoide juvenil (11), la positividad de anticuerpos

antitiroideos fue 14 % y en ese grupo, 1/3 de los casos presentaron hallazgos ecsonográficos compatibles con enfermedad de Hashimoto. En otro estudio (12) sobre 151 casos de artritis idiopática juvenil, la prevalencia de TCA fue 11,9 %.

En la investigación sobre la frecuencia familiar de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes en una población caucásica de pacientes con LES (13), se encontró agregación familiar de LES, artritis reumatoide y esclerosis múltiple. En las familias con agregación de LES la prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) fue 24 % y la de autoanticuerpos tiroideos (AAT) 44 %, lo que sugiere la influencia de factores genéticos en la patogenia de la enfermedad.

Debe señalarse que recientemente (14) se informó alteración del eje hipófiso-tiroideo, en 9 casos de LES no tratado, consistente con respuesta incrementada de la TSH en la prueba de la TRH.

En un estudio (15) sobre 36 casos de esclerodermia encontraron 7 casos con enfermedad tiroidea, 6 con hipotiroidismo por TCA y 1 con hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

En un informe sobre 218 casos de enfermedad tiroidea autoinmune (16), la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes fue 13,7 %, especialmente lupus eritematoso y síndrome de Sjögren; y en otra investigación (17) sobre 168 casos de enfermedad tiroidea autoinmune, 1/3 de los casos presentó ANA y, de este último grupo, 10 % a 12 % resultaron positivos para los anticuerpos anti-Ro, anti-DNA doble cadena y anti-cardiolipina IgG o IgM, presentando 9 % de los casos síndrome de Sjögren. Inocencio RM y col. (18), en 2004, encontraron alta prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune silente en asociación con esclerosis sistémica progresiva y artritis reumatoide, anticuerpos anti-Tg o anti-TPO 33 %, hipotiroidismo subclínico 8 % e hipertiroidismo subclínico 6 %. En el estudio de Tani y col. (19), en 1997, 6,2 % de 532 casos con enfermedad tiroidea autoinmune presentaron prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTA), no acompañado de otras anormalidades de las pruebas de coagulación y en el grupo con prolongación del PTTA, 51,5 % fue positivo para el anticoagulante lúpico. Jasani y col. (20), en 1999, en 31 de 69 casos de enfermedad de Hashimoto demostraron niveles elevados de anticuerpos naturales circulantes, que también se observan en el LES y en la hepatitis crónica activa y posiblemente resultan de la activación policlonal de

las células B. En una revisión (21) se informó que la frecuencia de autoanticuerpos tiroideos está aumentada en la artritis reumatoide y en la artritis psoriásica y, en la tiroiditis autoinmune, es alta la positividad para anticuerpos anti-cardiolipina, el LES y la esclerosis sistémica progresiva.

Las manifestaciones reumáticas en la TCA (22) pueden resultar de hipotiroidismo, pero también ocurren por asociación con otras enfermedades autoinmunes, como, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, LES o esclerodermia. Además, se ha descrito la frecuente asociación de la TCA con una variedad de artritis no erosiva y ligera, diferente al síndrome de Sjögren, que se acompaña de poliartralgia, mialgia y síndrome de Sicca. Entre las hipótesis patogénicas de este síndrome se han propuesto, su vinculación con los anticuerpos antitiroideos, o con reacción inflamatoria sistémica asociada a la tiroiditis, o con solapamiento de TCA y enfermedad autoinmune reumática.

#### **a. Autoinmunidad tiroidea y enfermedad celíaca (Cuadro 5)**

La prevalencia de enfermedad celíaca asociada a autoinmunidad endocrina o sistémica está aumentada. En un estudio (23), la frecuencia de enfermedad celíaca en la TCA fue 2 %. Alaedini y Green (24), en 2005, informaron que la enfermedad celíaca afecta a 1 % de la población general y que, 5 % a 10 % de los casos se asocian con enfermedad tiroidea autoinmune. En el estudio de Stagi y col. (12), en 2005, sobre 151 niños con artritis idiopática juvenil se encontró aumentada la prevalencia TCA (11,9 %), hipotiroidismo subclínico (9,3 %) y enfermedad celíaca (6,6 %).

Caso clínico N° 1. Una paciente de 23 años consultó por las manifestaciones típicas de la enfermedad de Graves-Basedow, incluyendo evacuaciones frecuentes y los hallazgos de laboratorio propios de la tirotoxicosis. La paciente fue tratada con antitiroideos, observándose la remisión de los síntomas, persistiendo solamente ligero exoftalmos. La recurrencia del hipertiroidismo fue tratada con tiroidectomía amplia, que dejó pequeño remanente glandular. La paciente desarrolló hipotiroidismo posoperatorio que fue adecuadamente controlado con L-tiroxina.

A los 41 años consultó nuevamente por presentar desde hacía varios meses, evacuaciones frecuentes,

4 a 5 por día, pero que en grado menor había presentado durante muchos años. El examen físico no mostró mayores modificaciones salvo por pérdida moderada de peso y ligera hepatomegalia. Las pruebas tiroideas resultaron normales y el perfil de laboratorio mostró anemia ligera, elevación moderada de las transaminasas, hipoalbuminemia y elevación de la Ig A. Los marcadores serológicos de hepatitis fueron negativos, los ANA resultaron positivos con patrón moteado y la biopsia hepática fue informada normal. La positividad de los anticuerpos anti-endomisiales Ig A cuyo título fue 1:10.240, permitió establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca. El tratamiento con dieta libre de gluten corrigió progresivamente las manifestaciones clínicas y las alteraciones del laboratorio con posterior negatividad del anticuerpo anti-endomisial. Actualmente presenta una evacuación al día y su consistencia es normal.

Comentario: Este es un buen ejemplo de la asociación en un mismo paciente de dos enfermedades autoinmunes: enfermedad autoinmune tiroidea (enfermedad de Graves-Basedow) y enfermedad celíaca, esta última seguramente presente desde hacía muchos años e incrementada por el hipertiroidismo. El título tan elevado de anticuerpos anti-endomisiales y la respuesta a la eliminación del gluten de la dieta, con normalización del cuadro clínico y de los hallazgos de laboratorio, permiten confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca. La alteración transitoria de las pruebas funcionales hepáticas tuvo el mismo origen.

#### **b. Autoinmunidad tiroidea y vitíligo (Cuadro 5)**

En la enfermedad autoinmune múltiple, coinciden en un mismo paciente 3 o más enfermedades autoinmunes, ocupando lugar preponderante las enfermedades dermatológicas, especialmente el vitíligo. En 11 casos de enfermedad autoinmune múltiple, descritos por Klisnick y col. (25), en 1998, 7 casos se asociaron con vitíligo y 10 con ETA, demostrando la estrecha relación existente entre vitíligo y ETA. El vitíligo generalizado, desorden autoinmune que resulta de la pérdida de los melanocitos en las áreas afectadas, es la causa más frecuente de pérdida del pigmento cutáneo, que afecta 0,1 % a 2 % de la población; la enfermedad muestra agregación familiar con un patrón no Mendeliano sugestivo de herencia de múltiples factores, poligénica. En el estudio realizado en EE.UU y Reino Unido, en 2 624 familiares de

pacientes con vitíligo y, relacionado con la epidemiología del vitíligo y su asociación con otras enfermedades autoinmunes (26), la frecuencia de vitíligo fue 6,1 %. En el estudio se observó mayor prevalencia de vitíligo en los consanguíneos y mayor grado de agregación familiar relacionada con el comienzo precoz de la enfermedad, hallazgos que vinculan la patogenia del vitíligo con componentes genéticos mayores, si bien, la concordancia del vitíligo en gemelos monozigóticos fue sólo 23 %, indicando también la importancia de componentes no genéticos. En este estudio, la frecuencia de 6 enfermedades autoinmunes resultó aumentada significativamente en los pacientes con vitíligo y sus familiares en primer grado de consanguinidad: el vitíligo mismo, la ETA y especialmente el hipotiroidismo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, LES y las enfermedades inflamatorias del intestino. Estas asociaciones indican la existencia de lazos genéticos en la etiología de estas enfermedades autoinmunes. Es de esperar que el análisis genómico de familias con vitíligo y esta específica constelación de enfermedades autoinmunes asociadas, sirva para identificar los mecanismos de la susceptibilidad genética en la autoinmunidad.

#### **c. Autoinmunidad tiroidea y cáncer tiroideo asociados con crioglobulinemia mixta por virus de hepatitis C (Cuadro 5)**

La crioglobulinemia mixta (CGM) (27-30) es una vasculitis sistémica secundaria al depósito en los pequeños vasos de complejos inmunes circulantes, especialmente crioglobulinas y complemento, que en más del 90 % de los casos se debe al virus de la hepatitis C. La púrpura leucocitoclástica es la lesión histopatológica característica que afecta a múltiples órganos, en especial, piel, hígado, riñón y nervios periféricos. Menos frecuentemente ocurre vasculitis diseminada y cáncer.

Por otra parte, estudios epidemiológicos, clínico-patológicos y de laboratorio vinculan a la hepatitis C con un amplio espectro de enfermedades inmunolinfoproliferativas, incluyendo, tiroiditis, cáncer tiroideo, carcinoma hepato-celular y linfoma no Hodgkin de células B.

En el estudio de 231 casos de CGM realizado en 2004 por Ferri y col. (29), en más del 50 % de los

Cuadro 5

## Asociación de ETA y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o linfoma

---

Enfermedad celíaca en 2 % ETA y ETA en 5 % - 10 % de enfermedad celíaca
Vitíligo asociado a ETA y otros desórdenes autoinmunes En 2 624 familiares 6,1 % vitíligo, agregación familiar y asociación con ETA e hipotiroidismo
Crioglobulinemia mixta (vasculitis sistémica por depósitos de complejos inmunes circulantes) > 90 % por virus hepatitis C Asociada a ETA (35 %) e hipotiroidismo subclínico (11 %) 15 % enfermedad maligna (linfoma no Hodgkin, carcinoma hepatocelular y carcinoma tiroideo)
Linfoma maligno asociado a autoinmunidad (artritis reumatoide, LES, S de Sjögren y ETA) En 940 casos de linfomas 7,6 %-8,6 % enfermedad autoinmune y en linfoma de Hodgkin, 6 % de ETA.

---

casos el curso clínico fue relativamente benigno, 1/3 adoptó un patrón evolutivo entre moderado y severo, pudiendo presentar insuficiencia hepática y renal y, 15 % desarrolló enfermedad maligna, en particular, linfoma no Hodgkin de células B, carcinoma hepatocelular o cáncer tiroideo.

En 93 casos de CGM relacionados con infección por virus de la hepatitis C, Antonelli y col. (30), en 2004, encontraron aumentada la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune, 35 % presentó ETA y 11 % hipotiroidismo subclínico. En 2003, Cesur y col. (31), en un estudio de 435 pacientes con hepatitis crónica B o hepatitis C, la prevalencia de hipotiroidismo fue respectivamente, 1,5 % y 5,7 % y la de hipertiroidismo 0,75 % y 2,8 %.

#### d. Autoinmunidad tiroidea y linfomas (Cuadro 5)

Se ha descrito la asociación de linfoma y autoinmunidad (32). En efecto, los linfomas son más frecuentes en las enfermedades autoinmunes, como se describe en artritis reumatoide, LES, síndrome de Sjögren y en la ETA y, las manifestaciones reumáticas autoinmunes son descritas en las enfermedades malignas linfocíticas. La enfermedad maligna puede preceder en meses o en años al proceso autoinmune. En 940 casos de linfoma

maligno (33), la prevalencia de enfermedad autoinmune fue 8,6 % en el linfoma de Hodgkin, incluyendo 31 casos de ETA (6 %) y 7,6 % en el linfoma no Hodgkin, de los cuales sólo 3 casos correspondieron a tiroiditis.

### 3. Enfermedades infiltrativas de la tiroides (Cuadro 6)

Las enfermedades infiltrativas de la tiroides, como, sarcoidosis, amiloidosis, esclerosis sistémica progresiva, hemocromatosis o condrocalcinosis, son causa infrecuente de disfunción tiroidea.

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que desde el punto de vista histopatológico muestra aumento de linfocitos T y mononucleares fagocitos, granulomas epitelioides sin caseosis y distorsión de la arquitectura normal de los órganos afectados. La forma más frecuente de localización endocrina ocurre por lesión del eje hipotálamo-hipofisario, que suele acompañarse de diabetes insípida. La localización tiroidea pocas veces es comprobada y, ocurre generalmente en casos de sarcoidosis sistémica extensa, o acompañando a las formas mediastino-pulmonares. La sarcoidosis tiroidea da origen a nódulos no captantes, cuya biopsia permite el diagnóstico (34,35).

La amiloidosis, enfermedad sistémica por depósito de material amiloide, raramente afecta la tiroides. En la forma primaria y en algunos casos de mieloma múltiple, que son los más frecuentes, el depósito proteico fibrilar tiene como precursor a un anticuerpo monoclonal de cadena ligera. La amiloidosis secundaria se produce en los procesos infecciosos o inflamatorios crónicos por TBPC, osteomielitis, lepra, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria crónica intestinal o espondilosis anquilosante. En la amiloidosis secundaria por depósito de amiloide A, el proceso inflamatorio produce citoquinas (IL-1, IL-6, TNF —tumor necrosis factor—) que promueven la síntesis hepática del amiloide A sérico. Otras formas de amiloidosis más raras, incluyen las observadas en la fiebre mediterránea familiar, la fiebre irlandesa familiar y la polineuropatía familiar por mutación de una proteína, la transtiretina (transportadora de tiroxina). Raramente, la amiloidosis es causa de bocio (36). La forma localizada de amiloidosis que acompaña al carcinoma medular de la tiroides no causa disfunción tiroidea.

La esclerosis sistémica progresiva puede acompañarse de fibrosis tiroidea, asociada o no a ETA. La hemocromatosis, enfermedad no excepcional, por depósito de hierro en las células parenquimatosas de órganos y tejidos, que en su forma primaria y genética ocurre por incremento de la absorción intestinal del hierro y en su forma secundaria, por sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades hematológicas y tratamiento prolongado con este elemento. La afectación pancreática e hipotálamo-hipofisaria se observa en los períodos avanzados de la enfermedad y, ocasionalmente, también se presenta hipotiroidismo primario.

#### 4. Enfermedad tiroidea asociada a desórdenes diversos (Cuadro 6)

Cuadro 6

Enfermedades infiltrativas de la tiroides y asociación con otros procesos patológicos

Enfermedades infiltrativas de la tiroides causa infrecuente de disfunción tiroidea

Nódulos tiroideos no captantes en sarcoidosis sistémica extensa y formas mediastino-pulmonares.

Depósito amiloide en amiloidosis primaria (origen en anticuerpo monoclonal de cadena ligera) o secundaria (amiloide A) rara vez causa bocio

En hemocromatosis primaria o secundaria, depósito de hierro en tiroides causa de hipotiroidismo primario

ESP origina fibrosis tiroidea asociada o no con ETA

Enfermedad tiroidea asociada a desórdenes diversos: Hipertiroidismo asociado a arteritis temporal de células gigantes

TCA y TSA asociadas a arteritis de Takayasu

Enfermedad tiroidea en 8 % de colangitis esclerosante primaria

Resistencia a la hormona tiroidea en fibromialgia

ETA asociada a glaucoma de ángulo abierto

Tres de 250 casos de arteritis temporal de células gigantes presentaron hipertiroidismo (37).

En 11 de 36 casos de arteritis de Takayasu se encontraron otros procesos inflamatorios, incluyendo, tiroiditis crónica autoinmune y tiroiditis

subaguda (38).

En 72 casos de colangitis esclerosante primaria la frecuencia de enfermedad tiroidea fue 8 % (39). Esta forma de colangitis se asocia en 60 % de los casos con enfermedad inflamatoria del intestino.

El hipotiroidismo puede acompañarse de manifestaciones musculares que recuerdan a la fibromialgia y a su vez, algunos sustentan que la fibromialgia guarda relación con resistencia a la hormona tiroidea, como consecuencia de mutación adquirida del receptor (40).

En el *Blue Mountains Eye Study* (41), realizado sobre 3 654 casos, el diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto resultó más frecuente en casos con antecedente de enfermedad tiroidea tratada con tiroxina (8,8 % vs 2,8 %).

## II. Enfermedad neoplásica e inmunológica pluriglandular

### 1. Neoplasia endocrina múltiple (Cuadro 7)

El carcinoma medular de la tiroides (CMT) constituye la manifestación más importante del MEN2A y MEN2B. La enfermedad tiene una herencia autosómica dominante por mutación del proto-oncogen RET y en donde el RET codifica al receptor de tirosino quinasa (42).

En el síndrome MEN2A, la hiperplasia de las células C productoras de calcitonina representan en la infancia la etapa previa al CMT, que de manera característica se localiza entre el 1/3 superior y 2/3 inferiores de los lóbulos tiroideos. El feocromocitoma ocurre en el 50 % de los casos y con frecuencia es bilateral. El hiperparatiroidismo se presenta en 15 % a 20 % de los casos, con mayor frecuencia en la tercera o cuarta décadas. El síndrome puede acompañarse de amiloidosis liquen cutánea y enfermedad de Hirschsprung (megacolon agangliónico).

En el síndrome MEN2B las metástasis del CMT son más frecuentes y el feocromocitoma se observa en más del 50 % de los casos. Son posibles los neuromas de mucosas o gastrointestinales y las características marfanoides que pueden ser evidentes aún en los niños.

### 2. Síndrome poliglandular autoinmune (Cuadro 7)

En estos síndromes se presenta disfunción inmune

Cuadro 7

## Enfermedad neoplásica e inmunológica pluriglandular

Neoplasia endocrina múltiple:

MEN2A y MEN2B y carcinoma medular de la tiroides

Síndrome poliglandular autoinmune:

Síndrome PGA tipo I Niños con candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Herencia autosómica recesiva mutación gen APECED cromosoma 21q22.3

Síndrome PGA tipo II (S. Schmidt) Adultos con insuficiencia adrenal, tiroiditis autoinmune y DM tipo 1 Asociación con otras enfermedades autoinmunes Gen mutante en cromosoma 6

de 2 o más glándulas endocrinas en asociación con enfermedad inmune no endocrina (43).

En síndrome PGA tipo I se observa en niños con candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal. La enfermedad no asociada al HLA, exhibe herencia autosómica recesiva por mutación en el gen APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) localizado en el cromosoma 21q22.3.

El síndrome PGA tipo 2 o síndrome de Schmidt se observa en adultos con insuficiencia adrenal, tiroiditis autoinmune, hipo o hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia ovárica prematura; el síndrome es clínicamente heterogéneo, pudiendo acompañarse de anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, enfermedad celíaca y miastenia gravis. En las familias con el síndrome, varias generaciones son afectadas por algunos de los procesos mencionados. La enfermedad con herencia poligénica, se debe a un gen mutante en el cromosoma 6 y la susceptibilidad genética está ligada al HLA-B8, DR3 y DR4.

Entre otros síndromes autoinmunes endocrinos se describe el hipotiroidismo debido a anticuerpos antitiroxina.

### III. Enfermedad tiroidea y alteración de órganos o sistemas

#### 1. Enfermedad tiroidea y alteraciones cardiovasculares (Cuadro 8)

La T3, forma fisiológica activa de la hormona tiroidea, se une a receptores nucleares proteicos que median la expresión de genes cardíacos, induciendo por tanto, la transcripción de genes regulados positivamente, relacionados con la cadena pesada de miosina alfa y calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico y, de genes regulados negativamente, vinculados con cadena pesada de miosina beta y fosfolamban (44).

El hipertiroidismo evidente condiciona un estado cardiovascular hiperdinámico que aumenta la contractilidad cardíaca, el gasto cardíaco (función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo), la frecuencia del pulso y la prevalencia de las taquiarritmias supraventriculares, especialmente la fibrilación auricular y, disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial diastólica. Lo contrario ocurre el hipotiroidismo evidente (44-48).

Sin embargo, no está claro si estos cambios en el rendimiento cardíaco de la disfunción tiroidea evidente son debidos principalmente, a alteraciones en la contractilidad miocárdica o son el resultado de las condiciones de sobrecarga imperantes.

Hoy se sabe que las alteraciones cardiovasculares en la disfunción tiroidea no quedan restringidas a las formas de disfunción clínicamente evidentes. Numerosas evidencias indican que el sistema cardiovascular responde a los mínimos, pero persistentes cambios en los niveles de hormonas tiroideas circulantes, que son típicos de la disfunción tiroidea subclínica. El hipertiroidismo subclínico se asocia con aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias auriculares, aumento de la masa del ventrículo izquierdo, relajación ventricular alterada, rendimiento al ejercicio reducido e incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Por su parte, el hipotiroidismo subclínico, se asocia con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica sutil y aumento del riesgo de aterosclerosis e infarto del miocardio. Debido a que todas estas alteraciones cardiovasculares son reversibles al restaurar el estado de eutiroidismo, las medidas terapéuticas quedan justificadas para atenuar los efectos cardiovasculares adversos (47).

Hay que enfatizar que el incremento del riesgo de aterosclerosis en el hipotiroidismo se sustenta en los estudios epidemiológicos y resultados de autopsia y a los factores de riesgo tradicionales, hipertensión arterial y perfil de lípidos aterogénico (este último observado con mayor frecuencia con niveles de TSH mayores de 10 mU/L) y a esos factores, también se

suman, la existencia de disfunción endotelial, “rigidez” arterial, niveles alterados de proteína C reactiva, homocisteína y patrón de coagulación alterado. Esta constelación de anormalidades cardiovasculares reversibles (en pacientes con niveles de TSH menores de 10 mU/L) justificaría el tratamiento con L-tiroxina del hipotiroidismo ligero (46).

Otro factor a considerar en el mixedema cardíaco lo constituye el derrame pericárdico (48).

Caso clínico N° 2. Un paciente de 68 años con antecedentes de cardiopatía aterosclerótica y angioplastia transluminal de la arteria coronaria descendente anterior, hipertensión arterial, hiperlipemia y diabetes mellitus tipo 2, consultó nuevamente por presentar incremento de cifras de tensión arterial y palpitaciones. Inicialmente controlado con 5 mg de amlodipina diariamente, en los meses que precedieron a la consulta, había requerido la adición de 3 antihipertensivos, incluyendo betabloqueadores adrenérgicos, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos. Los estudios de imagen cardiovascular mostraron ligero crecimiento del ventrículo izquierdo y el ECG y prueba de Holter comprobaron arritmia auricular con intervalo PR variable. La tiroidea se encontró ligeramente incrementada. La TSA sérica resultó suprimida (TSH 0,000 mU/ml) y la T4 libre inicialmente elevada y posteriormente, en el rango alto de lo normal. Los anticuerpos anti-Tg y anti-TPO fueron negativos. El ecosonograma tiroideo mostró aumento moderado del volumen tiroideo y tendencia a la formación macronodular. Luego de nuevos exámenes que ratificaron los hallazgos de TSH sérica muy baja y T4 libre normal, se inició tratamiento con propilthiouracilo. La respuesta al tratamiento fue excelente, lográndose mejoría sustancial de la arritmia auricular y en los requerimientos de antihipertensivos.

Comentario: Este caso de hipertiroidismo “subclínico”, es un buen ejemplo de cómo pueden resultar sintomáticos y tener significación clínica, requiriendo la intervención terapéutica para restablecer el estado de eutiroidismo. Y la observación adquiere relevancia, al tratarse de un paciente con enfermedad cardiovascular subyacente (aterosclerosis coronaria) y factores de riesgo cardiovascular adicionales (hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2), que en presencia de hipertiroidismo no tratado podría tener

una evolución desfavorable. El desarrollo de bocio multinodular podría explicar el hipertiroidismo presentado por este paciente.

## 2. Enfermedad tiroidea y alteraciones cutáneas (Cuadro 8)

Cuadro 8

Enfermedad tiroidea y alteración de órganos y sistemas

---

Disfunción tiroidea y enfermedad cardiovascular  
Disfunción tiroidea evidente o no clínicamente causa de alteración cardiovascular que puede agravar curso de enfermedad subyacente (aterosclerosis coronaria, dislipidemia, hipertensión arterial)  
Casos sintomáticos deben tratarse en formas de hiper o hipotiroidismo subclínico.

Enfermedad tiroidea y alteración cutánea  
mixedema pretibial y prurito en hipertiroidismo  
vitíligo y porfiria cutánea tarda en ETA

Enfermedad tiroidea y alteración hepática  
Relación dual función tiroidea y hepática  
Adquiere relevancia con procesos subyacentes (cirrosis hepática, hemocromatosis)

---

Entre las manifestaciones cutáneas de las enfermedades tiroideas deben considerarse: las lesiones específicas, como el quiste tirogloso o las metástasis cutáneas del cáncer tiroideo, lesiones no específicas debidas a distiroidismo, como el mixedema pretibial en la enfermedad de Graves y el prurito por hipertiroidismo y, las enfermedades asociadas, como el vitíligo o la porfiria cutánea tarda en la ETA (49-51).

## 3. Enfermedad tiroidea y alteraciones hepáticas (Cuadro 8)

La T3 y T4 regulan la tasa metabólica de todas las células, incluyendo al hepatocito y, por tanto, modulan la función hepática. A su vez, el hígado está involucrado en el metabolismo de las hormonas tiroideas, regulando de esta manera sus efectos sistémicos. Esta relación dual explica porqué, la disfunción tiroidea puede perturbar la función

hepática y, a su vez, la enfermedad hepática puede tener repercusiones sobre el metabolismo tiroideo. Esta interrelación adquiere especial relevancia cuando hígado y tiroides son afectados simultáneamente por enfermedades sistémicas, como es el caso de la hemocromatosis. La hemocromatosis permite el depósito de hierro en las células del parénquima hepático y glandular alterando la síntesis y secreción hormonal (52,53).

## REFERENCIAS

1. Basgoz N. Infections of the thyroid gland. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The Thyroid*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996.p.1049-1056.
2. Marsiglia I. Etiopatogenia de la tiroiditis subaguda. En: *Tiroiditis subaguda (Tiroiditis granulomatosa de de Quervain)*. Marsiglia I. editor. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2004.p.16-18.
3. Koutkia P, Mylonakis E, Lewis RM. Human immunodeficiency virus infection and the thyroid. *Thyroid*. 2002;12:577-582.
4. Ciampolillo A, Guastamacchia E, Amati L, Magrote T, Mundo I, Jirillo E, et al. Modifications of the immune responsiveness in patients with autoimmune thyroiditis: Evidence for a systemic immune alteration. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1946-1950.
5. Matei I, Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases. *Rom J Intern Med*. 2002;40:27-41.
6. Armengol MP, Cardoso-Schmidt CB, Fernandez M, Ferrer X, Pujol-Borell R, Juan M. Chemokines determine local lymphoneogenesis and the reduction of circulating CXCR4+ T and CCR7 B and T lymphocytes in thyroid autoimmune diseases. *J Immunol*. 2003;170:6320-6328.
7. Marsiglia I. Tiroiditis autoinmune. En: Marsiglia I, editor. *Envejecimiento y enfermedad tiroidea*. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2003.p.56-64.
8. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kera M, et al. Analysis of families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005;76(4):561-571.
9. Ichikawa Y, Fukuda R. Clinical and pathological features of Sjögren's syndrome associated with autoimmune thyroid diseases. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 2545-2550.
10. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:103-108.
11. Alpigliani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:565-568.
12. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:517-520.
13. Corporal S, Bijl M, Kallenberg CG. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:108-113.
14. Koeller MD, Templ E, Riedl M, Clodi M, Wagner O, Smolen JS, Luger A. Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic Lupus erythematosus. *Abb Rheum Dis*. 2004.
15. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne (París)*. 1997;148:307-310.
16. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Interne*. 1998;19:173-179.
17. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1159-1161.
18. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)*. 2004;64:227-230.
19. Tani Y, Morita M, Noguchi S. Prevalence of prolonged APTT and lupus anticoagulant in autoimmune thyroid disease. *Rinsho Byori*. 1997;45:899-902.
20. Jasani B, Ternynck T, Lazarus JH, Phillips DI, Avrameas S, Parkes AB. Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Lab Immunol*. 1999;51:9-20.
21. MasukoHongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: A review. *Nippon Rinsho* 1999;1873-1877.
22. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2004;71:275-283.
23. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: A role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:245-248.

24. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289-298.
25. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P, et al. Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: A retrospective study of 11 cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 1998;19:348-352.
26. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003;16:208-214.
27. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *Autoimmun.* 2001;16:275-285.
28. Ghinoi A, Mascia MT, Puccini R, Ferri C. Autoimmune and lymphoproliferative HCV-correlated manifestations: Example of mixed cryoglobulinaemia (review). *G Ital Nefrol.* 2004;21:225-237.
29. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinaemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-374.
30. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Giuggioli D, Nesti C, Longombardo G, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM* 2004;97:499-506.
31. Cesur S, Akin K, Albayrak F, Birengel S, Kurt H, Balik I. Prevalence of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C: Retrospective study of 435 patients. *Mikrobiyol Bul.* 2003;37:187-193.
32. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:750-756.
33. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases—a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int.* 2002;22:233-237.
34. Warshawsky ME, Shanies HM, Roza A. Sarcoidosis involving the thyroid and pleura. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14:165-168.
35. Lemerre D, Caron F, Delval O, Gonjou JM, Hira M, Meurice JC, Patte F. Thyroid manifestations of sarcoidosis: A case report. *Rev Pneumol Clin.* 1999;55:393-396.
36. Cohan P, Hirschowitz S, Rao JY, Tanavoli S, Van Herle AJ. Amyloid goiter in a case of systemic amyloidosis secondary to ankylosing spondylitis. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:762-764.
37. Liozon E, Loustaud-Ratti V, Soria P, Bezanahary H, Fauchais AL, Nadalon S, et al. Disease associations in 250 patients with temporal (giant cell) arteritis. *Press Med.* 2004;33:1304-1312.
38. Ohta Y, Ohya Y, Fujii K, Tsuchihashi T, Sato K, Abe I, Iida M. Inflammatory diseases associated with Takayasu's arteritis. *Angiology* 2003;54:339-344.
39. Toosi MN, Heathcote J. Pancreatic pseudotumor with sclerosing pancreato-cholangitis: Is this a systemic disease? *Am J Gastroenterol.* 2004;99:377-382.
40. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: The possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses.* 2003;61:182-189.
41. Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2004;18:600-608.
42. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia type 2. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology.* 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.2518-2532.
43. Sherman IS, Gagel RF. Disorders affecting multiple endocrine systems. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15ª edición. New York: McGraw-Hill; 2001.p.2184-2191.
44. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2004;29:139-150.
45. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Re.* 2003;5:513-520.
46. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004;24:1-13.
47. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Re.* 2004;59:31-50.
48. Levy PY, Corey R, Berger P, Habib G, Bonnet JL, Levy S, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:385-391.
49. Leonhardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin.* 2002;30:473-481.
50. Moses S. Pruritus. *Am Fam Physician.* 2003;68:1135-1142.
51. Hiranmanek N. Itch: A symptom of occult disease. *Aust Fam Physician.* 2004;33:495-499.
52. Scanelli G, Stacchini M, Malacarne P. Endocrine disorders in liver diseases. *Recent Prog Med.* 2002;93:436-443.
53. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002;95:559-569.