

Prevalencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroglobulina en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica

Olga Lidia Vera-Lastra,^{a*} Gabriela Medina-García,^b Lidia Guadalupe-Reséndiz-Pérez,^a Ulises Ángeles-Garay,^c Pedro Torres-Ambriz^d y Luis J. Jara^e

Departamentos de ^aMedicina Interna, ^cEpidemiología y ^dEducación e Investigación, ^bUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica y ^eDirección de Investigación en Salud, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de mayo de 2007

Aceptado: 14 de septiembre de 2007

RESUMEN

Objetivo: Investigar la prevalencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroglobulina (AATg) en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica (ES).

Material y métodos: Se estudió la función tiroidea en pacientes con ES y controles. Se les determinaron los niveles séricos de triyodotironina, tiroxina, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y AATg.

Resultados: Fueron 110 pacientes (106 mujeres y 4 hombres), edad promedio de 48.1 ± 28.5 años, versus 80 controles (76 mujeres y 4 hombres), edad promedio 47.5 ± 28.8 años. El hipotiroidismo clínico se encontró en 19% de pacientes con ES y en 1.3% de los controles ($p < 0.01$). Las medianas respectivamente de triyodotironina en ES y controles fueron: 82 versus 160 ng/dl, $p < 0.01$; tiroxina 5.4 versus 7 ng/dl, $p < 0.01$; TSH 8.2 versus 1.1 μ UI/ml, $p < 0.001$. El hipotiroidismo subclínico se observó en 35% de los pacientes con ES y en 0% de los controles. Los valores de TSH en ES y en controles fueron 7.2 versus 1.2 μ UI/ml, $p < 0.01$; triyodotironina 116 versus 160 ng/dl, p ns; tiroxina 7 versus 7 ng/dl, p ns, respectivamente. Los AATg estuvieron presentes en 54% de los pacientes y 2.5% en el grupo control, $p < 0.01$.

Conclusiones: Los pacientes con ES presentan elevada prevalencia de hipotiroidismo, especialmente subclínico, por lo que debe investigarse la función tiroidea para iniciar tratamiento oportuno.

Palabras clave:

Esclerosis sistémica, hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, anticuerpos antitiroglobulina, hormonas tiroideas

SUMMARY

Objective: Assess the prevalence of hypothyroidism and anti-thyroglobuline antibodies (AbATg) among Mexican patients with systemic sclerosis (SSc).

Material and methods: Thyroid function was studied in SSc patients and controls. Triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulant hormone (TSH) and AbATg were measured.

Results: 110 SSc patients (106 women and 4 men), mean age 48.1 ± 28.5 yrs versus 80 healthy controls (76 women and 4 men) with mean age 47.5 ± 28.8 yrs were included. Hypothyroidism was diagnosed in 19% patients compared with 1.3% in the control group. The following results were found; triyodotironina: 82 ng/dl versus 160 ng/dl, $p < 0.000$; tiroxina: 5.4 ng/dl versus 7 ng/dl, $p < 0.01$; TSH: 8.2 uUI/mL versus 1.1 ± 2 uUI/mL, $p < 0.000$. Subclinical hypothyroidism was observed in 35% patients versus 0% controls, TSH: 7.2 uUI/ml versus 1.2 ± 1.4 uUI/ml, $p < 0.000$; triyodotironina: 116 ng/dl compared with 160 ng/dl, p ns; tiroxina: 7.0 ng/dl vs. 7.0 ng/dl, p ns; AbATg were positive in patients 54% and 2.5%, $p < 0.001$ in the control group.

Conclusions: Our study reports a high prevalence of hypothyroidism among SSc Mexican patients, especially of the subclinical type. We need to consider hypothyroidism as a clinical entity often found among SSc patients, and start hormone replacment treatment accordingly.

Key words:

Systemic sclerosis, subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, anti-thyroglobulin antibodies, thyroid hormones

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conjuntivo, autoinmune crónica, que se caracteriza por la excesiva producción de colágena por los fibroblastos, afección endotelial en los vasos pequeños con hiperplasia de la íntima, isquemia tisular y activación del sistema inmune.¹ Las anomalías de la estructura y la función de

la glándula tiroides en pacientes con ES fueron descritas en los años sesenta por D'Angello y colaboradores,² quienes informaron la presencia de fibrosis de la glándula en 24% de las autopsias de pacientes con ES, comparado con 7% de los controles. Gordon y colaboradores³ confirmaron estos hallazgos y encontraron fibrosis de la glándula tiroides en 15% de los pacientes con ES y en 2% de los controles, e identificaron hipotiroidismo subclínico en 26%. En otro estudio se encontró

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Olga L. Vera-Lastra. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, 02990 México D.F., México. Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

que 23% de pacientes con ES sin datos clínicos de enfermedad tiroidea, tenía alteraciones en las hormonas tiroideas (hipotiroidismo) y 50% de estos pacientes tenía anticuerpos antitiroideos.⁴ Durante largo tiempo la asociación entre ES y enfermedad tiroidea autoinmune fue motivo de controversia. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los pacientes con ES tienen una prevalencia de enfermedad tiroidea 220 veces mayor que la población general.⁵ La presencia de hipotiroidismo clínico y subclínico de origen autoinmune se ha asociado a mayor duración de la ES,⁶ y la disfunción tiroidea tanto clínica como bioquímica se ha demostrado hasta en 43%.⁷ Los anticuerpos antitiroideos se han observado en 12 a 52%^{4,7-9} y los anticuerpos antitiroglobulina (AATg) o anticuerpos antiperoxidasa (AATPO) en 12 y 52% de los pacientes con ES.^{8,9} En México no se ha investigado la frecuencia de alteraciones tiroideas en la ES. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es investigar la prevalencia de disfunción tiroidea y anticuerpos antitiroideos en pacientes mexicanos con ES.

Material y métodos

Pacientes

Durante el periodo 2002-2003, de una cohorte de 250 pacientes con ES, se estudió la función tiroidea en 110, clasificados de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología,¹⁰ que acudieron a la Clínica de Esclerodermia del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 16 años o más con ES variedad difusa y limitada. Se excluyeron los pacientes con ES y enfermedad tiroidea diagnosticada (cáncer de tiroides, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis subaguda, bocio), pacientes en tratamiento con litio, amiodarona o interferón, y pacientes con síndrome de sobreposición (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o dermatopolimiositis), enfermedad mixta del tejido conjuntivo, ES de forma localizada y pacientes con hiperprolactinemia.

De los 250 pacientes, sólo 140 aceptaron participar en el estudio, de ellos 30 se excluyeron: 13 tenían diagnóstico previo de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo) y estaban en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Las causas fueron cáncer papilar de tiroides (uno), bocio (dos), tiroiditis de Hashimoto (dos), quiste tiroideo (dos), hipotiroidismo con aumento de los anticuerpos antitiroglobulina (tres) e hipotiroidismo sin causa identificada (tres). Los 17 pacientes restantes tenían hiperprolactinemia.

Los pacientes con ES estaban en tratamiento con D-penicilamina a dosis promedio de 300 mg al día; cuatro tomaban prednisona (dos a dosis de 10 mg día y otros dos pacientes a 5 mg día), una paciente había tomado ciclosporina A en dosis de 2 mg/kg/día. Se investigó en forma retrospectiva la presencia de anticuerpos antinucleares (anticuerpos antinucleolares y anticentrómero). A estos pacientes no se les determinó la presencia de otros autoanticuerpos: anti Scl-70, anti-Ro ni anti-La.

Los pacientes fueron pareados por edad y sexo con individuos aparentemente sanos que acudieron a donar productos sanguíneos al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza. También se investigó la presencia de otras enfermedades coexistentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, depresión y síndrome de Sjögren, de acuerdo con los criterios europeos.¹¹ El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y de Ética del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza.

Métodos

Se realizó una evaluación clínica para investigar las manifestaciones físicas de función tiroidea (hiperfunción o hipofunción). A todos los pacientes y controles se les midieron los niveles séricos de triyodotironina, (rangos normales 86-187 ng/dl), tiroxina (4.5-12.5 ng/dl), hormona estimulante de la tiroides (TSH, 0-4 uUI/ml) y anticuerpos antitiroglobulina (AATg, 0.0-40 uUI/ml), mediante radioinmunoanálisis.

Los pacientes fueron divididos de la siguiente manera:

- Grupo 1, pacientes eutiroideos con valores séricos de TSH, triyodotironina y tiroxina dentro de la normalidad.
- Grupo 2, pacientes con manifestaciones clínicas de hipofunción tiroidea con niveles séricos de TSH aumentados y niveles bajos de triyodotironina o tiroxina (hipotiroidismo clínico).
- Grupo 3, pacientes sin manifestaciones clínicas de hipofunción tiroidea y TSH elevada con triyodotironina y tiroxina dentro de valores normales (hipotiroidismo subclínico).
- Grupo 4, pacientes con hipertiroidismo clínico o subclínico con disminución de TSH y elevación de triyodotironina o tiroxina.

Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de proporciones se usó chi cuadrada (χ^2). Las diferencias entre las cifras de hormonas tiroideas de pacientes y controles fueron analizadas con *t* de Student y *U* de Mann-Whitney.

Resultados

De los 110 pacientes estudiados, 106 fueron mujeres y cuatro hombres, y en el grupo control 76 mujeres y cuatro hombres, todos aparentemente sanos. La mayoría de los pacientes tuvo la forma limitada de la ES: 66/110 (60%) en contraste con 44/110 (40%) de la variedad difusa. De los pacientes con ES difusa 38/44 (88%) tenían positivos los anticuerpos antinucleares patrón nucleolar; en 56/66 (86%) de los pacientes con la forma limitada, los anticuerpos anticentrómero estuvieron positivos ($p = 0.18$). En estos pacientes no se encontró diferencia entre la forma difusa y limitada, así como los criterios clínicos y bioquímicos para hipotiroidismo clínico o subclínico.

Cuadro I. Datos demográficos, variedad de esclerosis sistémica y comorbilidades en pacientes y controles

| | Pacientes n = 100 | Controles n = 80 | p |
|---------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| Datos demográficos | | | |
| Edad (años) | 48.1 ± 28.5 | 47.5 ± 28.8 | 0.44* |
| Sexo: F/M | 106/4 | 76/4 | 0.21** |
| Evolución de la ES | | | |
| (años): promedio ± DE | 10.2 ± 9.5 | | |
| Variedad de ES | | | |
| Limitada | 66/110 (60%)+ | | |
| Difusa | 44/110 (40%)+ | | |
| Comorbilidad | | | |
| Depresión | 24/110 (22%) | | |
| Síndrome Sjögren | 18/110 (16%) | | |
| HAS | 16/110(14%) | | |
| Diabetes mellitus | 4/110 (3.6%) | | |

*t de Student; ** χ^2 ; F/M = femenino/masculino; ES = Esclerosis sistémica; DE = desviación estándar; HAS = Hipertensión arterial sistémica.

+No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con ES (forma difusa y limitada) y las alteraciones tiroideas.

Las manifestaciones clínicas de los paciente con ES e hipotiroidismo fueron por orden de frecuencia fatiga (58%), cabello seco (55%), intolerancia al frío (45%), constipación intestinal (42%), caída del cabello (39%), hiporexia (31%), voz grave (30%), aumento de peso (18%), bradilalia (10%) y disminución de la concentración (9%). En ninguno de los pacientes se observó macroglosia. En el grupo control sólo 3.7 % mencionó fatiga. En el cuadro I se muestran los datos demográficos y las comorbilidades que presentaron los pacientes con ES: depresión, síndrome de Sjögren, hipertensión arterial sistémica, y diabetes mellitus. Los pacientes con síndrome de Sjögren y depresión leve se asociaron con hipotiroidismo.

La disfunción tiroidea fue significativamente mayor en los pacientes con ES en comparación con los controles (54% *versus* 1%, $p < 0.001$), así como la presencia de anticuerpos antitiroideos (54% *versus* 2.5%, $p < 0.001$). No todos los pacientes con ES e hipotiroidismo presentaron incremento de

Cuadro II. Prevalencia de disfunción tiroidea y anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con esclerosis sistémica y controles

| | Pacientes | | Controles | | p* |
|-------------------------------|-----------|----|-----------|------|--------|
| | n | % | n | % | |
| Función normal de la tiroides | 51 | 46 | 79 | 98.7 | < 0.01 |
| Función tiroidea anormal | 59 | 54 | 1 | 1.3 | < 0.01 |
| Hipotiroidismo clínico | 21 | 19 | 1 | 1.3 | < 0.01 |
| Hipotiroidismo subclínico | 38 | 35 | 0 | 0 | < 0.01 |
| Anticuerpos antitiroglobulina | 59 | 54 | 2 | 2.5 | < 0.01 |

* χ^2

Cuadro III. Perfil bioquímico en pacientes con esclerosis sistémica e hipotiroidismo subclínico

| Perfil bioquímico | Pacientes (n = 38) | Grupo control (n = 80) | p* |
|---|-----------------------|---------------------------|-------|
| | Mediana (rango) | Mediana (rango) | |
| Triyodotironina (ng/dl) | 116 (86-168) | 160 (140-179) | <0.01 |
| Tiroxina (ng/dl) | 7 (5-11.7) | 7 (0.58-9) | 0.67 |
| Hormona estimulante de la tiroides (μ UI/ml) | 7.2 (4.6-22) | 1.2 (0.50-2.2) | <0.01 |
| Anticuerpos antitiroglobulina (μ UI/ml) | 24.4 (4-554) | 2 (1-10) | <0.01 |

*U de Mann-Whitney.

AATg, cuyos niveles sólo se encontraron elevados en una tercera parte de los pacientes. También se observó elevada frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con ES (38/110, 35%) en contraste con 0% en los individuos controles. La frecuencia de hipotiroidismo con manifestaciones clínicas y bioquímicas fue 21/110 (19%) y sólo un individuo del grupo control tuvo hipotiroidismo (cuadro II).

El cuadro III muestra los niveles séricos de las hormonas tiroideas, TSH y AATg en pacientes con ES que cumplieron criterios para hipotiroidismo subclínico. El cuadro IV muestra los niveles séricos de las cifras de las hormonas tiroideas, TSH y AATg de los pacientes que cumplieron criterios para hipotiroidismo clínico.

No se encontró hipertiroidismo clínico ni subclínico en los pacientes con ES ni en los controles.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran anomalías significativas de la función tiroidea, tanto clínicas como bioquímicas, y aumento de las cifras de AATg en pacientes con ES, tal como ha sido informado por otros autores.^{3,4,7} Se encontró elevada prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en

Cuadro IV. Perfil bioquímico en pacientes con esclerosis sistémica e hipotiroidismo clínico

| Perfil bioquímico | Pacientes (n = 21) | Grupo control (n = 80) | p* |
|---|-----------------------|---------------------------|--------|
| | Mediana (rango) | Mediana (rango) | |
| Triyodotironina (ng/dl) | 82 (44-151) | 160 (140-179) | < 0.01 |
| Tiroxina (ng/dl) | 5.4 (1.40-40) | 7 (0.58-9.0) | <0.01 |
| Hormona estimulante de la tiroides (μ UI/ml) | 8.2 (1.3-47) | 1.2 (0.50-2.2) | <0.01 |
| Anticuerpos antitiroglobulina (μ UI/ml) | 28 (8-128) | 2 (1-10) | <0.01 |

*U de Mann-Whitney.

estos pacientes, comparados con los controles. La anomalía más frecuente en las pruebas de función tiroidea fue el hipotiroidismo subclínico, el cual fue de 35% y mayor a lo informado en estudios realizados en Estados Unidos (23%).⁴ Esta diferencia puede deberse a que en nuestro país, al igual que en otras naciones latinoamericanas, existe mayor prevalencia de hipotiroidismo porque hay mayor número de zonas bociógenas.^{6,12,13} También se demostró elevada prevalencia de hipotiroidismo clínico (24%), superior a la descrita por otros autores cuyas cifras han sido de 12.5 a 16%.^{3,14} Algunas de las manifestaciones del hipotiroidismo pueden ser semejantes a las de la ES, como piel seca, constipación intestinal, artralgias y síndrome del túnel del carpo; por lo tanto, las manifestaciones de hipotiroidismo pueden no ser diagnosticadas en forma oportuna y generalmente se atribuyen a la ES; por esta razón la determinación de las hormonas tiroideas es indispensable en estos pacientes.¹⁵

Shahin y colaboradores¹⁶ investigaron en población egipcia los valores séricos de las hormonas tiroideas en 24 pacientes con ES y encontraron que 33% de los pacientes tuvo hipotiroidismo. En nuestro estudio, la prevalencia de hipotiroidismo fue mayor (54%). En relación con la presencia de los AATg en los pacientes con ES, encontramos elevación significativa de estos anticuerpos (54%) en comparación con el grupo control que mostró 2.5%. Molteni y colaboradores,⁹ en una investigación en pacientes italianos con ES, encontraron AATg sólo en 10/85 (12%). Sin embargo, Inocencio y colaboradores,⁸ en pacientes brasileños con ES, informaron la presencia de AATg o anticuerpos antiperoxidasa en 13/25 (52%), frecuencia similar a la del presente estudio. La mayoría de nuestros pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico mostraron cifras mayores de AATg que el grupo control, lo que sugiere que la causa del hipotiroidismo en los pacientes con ES puede ser autoinmune. Una tercera parte de nuestros pacientes con hipotiroidismo tuvo valores de AATg mayores a 40 µU/ml. Estos resultados son similares a otros informados.^{6,17-19} En forma frecuente se ha observado asociación de una enfermedad autoinmune órgano específico como la tiroiditis, con una no órgano específica como la ES.^{20,21} Esta asociación parece tener significado patogénico. En ese sentido, Farzati y colaboradores²² investigaron el papel de la tiroiditis autoinmune, una enfermedad TH1 (linfocitos T productores de citocinas proinflamatorias), en el patrón de activación de los linfocitos periféricos en paciente con ES, una enfermedad TH2 (linfocitos T productores de citocinas antiinflamatorias). Se evaluó el contenido intracelular de interferón gamma e interleucina-4 (IL4) en linfocitos T CD4 y CD8, no estimulados y estimulados, en 20 pacientes con ES, en seis de ellos más tiroiditis de Hashimoto, y se compararon con 20 controles. Los pacientes con ES y tiroiditis de Hashimoto mostraron mayor porcentaje de CD8+ interferón gamma y una reducción del porcentaje de linfocitos CD4+ IL4+. Por lo tanto, la tiroiditis de Hashimoto a través de las citocinas TH1, afecta a los pacientes con ES disminuyendo la expresión de citocinas TH2 (IL4). En nuestro estudio, la elevada prevalencia de AATg sugiere la participación de otras citocinas TH2 estimuladoras de la producción de AATg en pacientes con ES. Recientemente, Biro y colaboradores⁵ informaron la asociación de enfermedades tiroideas autoinmunes

y enfermedades autoinmunes reumáticas; la prevalencia de tiroiditis de Hashimoto en ES fue 220 veces mayor que en la población general. Los hallazgos del presente estudio confirman que los pacientes con enfermedades no órgano específicas, como la ES, y órgano específica, como la tiroiditis autoinmune, son frecuentes y pueden coexistir como parte del mosaico de la autoinmunidad.²³

En nuestro estudio, varios pacientes con ES e hipotiroidismo clínico y subclínico tenían niveles normales de AATg, aunque más elevados que los controles; es posible que la causa de hipotiroidismo en estos pacientes no sólo sea autoinmune. Otros factores como depósitos de colágena que sustituyen el tejido tiroideo pueden explicar el hipotiroidismo en estos pacientes con ES.^{2,3}

El 16% de pacientes con ES e hipotiroidismo tenía síndrome de Sjögren, entidad autoinmune que también se asocia a hipotiroidismo. En síndrome de Sjögren, hasta 20% de los pacientes tiene enfermedad tiroidea de origen autoinmune y en 16% es de origen no autoinmune.²⁴ En nuestros pacientes con ES y síndrome de Sjögren, todos tuvieron hipotiroidismo.

Por otra parte, en ninguno de nuestros pacientes se encontraron manifestaciones clínicas ni bioquímicas de hipertiroidismo, y nuestros resultados son similares a los derivados de investigaciones previas que han demostrado que la principal afección tiroidea es el hipotiroidismo.^{4,7,14}

La elevada prevalencia de hipofunción tiroidea subclínica sugiere que en un futuro estos pacientes podrían evolucionar a hipotiroidismo clínico.^{25,26} Por lo tanto, los pacientes con ES e hipotiroidismo subclínico deben recibir tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.²⁷⁻²⁹ Se ha demostrado que el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo para disfunción cardiaca, en especial para la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica, lo cual justifica la terapia sustitutiva.³⁰⁻³⁴ Por otro lado, la ES se asocia con aterosclerosis acelerada con elevada prevalencia de enfermedad macrovascular;³⁵ la administración de hormonas tiroideas mejora el perfil de lípidos^{27,28,36} y los trastornos del estado de ánimo (síndrome depresivo y ansiedad),^{37,38} de tal manera que el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo subclínico disminuye la morbimortalidad de estos pacientes y mejora su calidad de vida.^{29,38}

Las alteraciones de la función tiroidea encontradas en nuestros pacientes con ES pueden formar parte de otras alteraciones hipotalámicas, hipofisiarias e inmunológicas que reflejan anomalías en la regulación neuroendocrina.^{39,40}

En conclusión, en pacientes mexicanos con ES se encontró elevada prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico autoinmune, mayor que la informada en otras poblaciones. Por lo tanto, en pacientes con ES se deben realizar pruebas de función tiroidea para identificar hipotiroidismo e iniciar tratamiento sustitutivo.

Referencias

1. Seibold JR. Scleroderma. En: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. pp. 1133-1162.

2. **D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE.** Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428-440.
3. **Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr.** Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;95:431-435.
4. **Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I.** Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1986;13:103-107.
5. **Biro E, Szekanez Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, et al.** Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006;25:240-245.
6. **Besancon MF, Guzman L, Grisanti M, Basualdo J, Alvarado MA, Rendic O, et al.** Thyroid disease in progressive systemic sclerosis. *Rev Med Chil* 1990;118:388-391.
7. **De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, Huberman AK, Ross R, Clements J, et al.** Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:161-169.
8. **Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS.** Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina* 2004;64:227-230.
9. **Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al.** Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:529-534.
10. **Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr.** Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
11. **Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al.** Preliminary criteria for the classification of Sjogren syndrome. Results of a prospective concerted action supported by European community. *Arthritis Rheum* 1993; 36:340-347.
12. **Martínez-Salgado H, Castañeda-Limonos R, Lechuga-Martínez del Campo D, Romero-Hernández RI, Orozco-López M, Rivera-Dommarco J, et al.** Deficiencia de yodo y otros posibles bociógenos en la persistencia del bocio endémico en México. *Gac Med Mex* 2002;138:149-156.
13. **Pretell EA, Aguirre A, Güell R, Canelos P, Higa AM, Cevallos JL, et al.** Consenso sobre los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Criterios de evaluación y monitoreo para su erradicación sostenida. *Rev Cub Endocrinol* 1999;10:146-156.
14. **Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Haddad C, Choueiry R.** Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne* 1997;148:307-310.
15. **Vera-Lastra OL, Jara LJ.** Alteraciones endocrinas en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2(Supl 3):37-41.
16. **Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M.** Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlation with disease manifestations and activity. *Z Rheumatol* 2002;61:903-909.
17. **Punzi L, Betterle C.** Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004;71:275-283.
18. **Yamamoto M, Fuwa Y, Chimori K, Yamakita N, Sakata S.** A case of progressive systemic sclerosis (PSS) with silent thyroiditis and anti-bovine thyrotropin antibodies. *Endocrinol Jpn* 1991;38:265-270.
19. **Punzi L, Betterle C.** Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004 ;71:275-283.
20. **Sanchez-de Rivera JM, Barbado-Hernández FJ, Vázquez-Rodríguez JJ, Gil-Aguado A, García-Puig J, Víguer-García Moreno JM.** Scleroderma with traces of disseminated lupus erythematosus associated with Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid gland (author's transl). *Med Clin* 1979;73:342-346.
21. **Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F.** Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:517-20. Epub 2005 Feb 3.
22. **Farzati B, Mazziotti G, Cuomo G, Ressa M, Sorvillo F, Amato G, et al.** Hashimoto's thyroiditis is associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:43-49.
23. **Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y.** Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:247-255.
24. **Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al.** Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine* 2000;79:103-108.
25. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM.** The incidence of thyroid disorder in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
26. **Cooper DS.** Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-265.
27. **Gartner R.** Subclinical hypothyroidism -does it have to be treated? *MMW Fortschr Med* 2004;146:37-39.
28. **Mann K, Janssen OE.** Subclinical hypothyroidism -what level of TSH is an indication for substitution? *MMW Fortschr Med* 2006;148:26-29.
29. **Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU.** The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb 13 (Epub ahead of print).
30. **Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al.** Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular, and death. *Arch Inter Med* 2005;165:2460-2466.
31. **Crapo LM.** Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Arch Inter Med* 2005;165:2451-2452.
32. **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feedema P, et al.** Subclinical thyroid dysfunction as risk factor for cardiovascular disease. *Arch Inter Med* 2005;165:2467-2472.
33. **Kotyla PJ, Lewicki M, Kucharz EJ.** Hypothyroidism contributes to increased triglyceride levels among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:827.
34. **Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al.** Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006;60:431-436.
35. **Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al.** Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-3347.
36. **Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y.** Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006;260:53-61.
37. **Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al.** fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006;129(Pt 11):2923-2930.
38. **Sait Gonen M, Kisakol G, Savas Cilli A, Dikbas O, Gungor K, Inal A, et al.** Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocr J* 2004;51:311-315.
39. **Walker SA.** Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2006;33:1036-1037.
40. **Vera-Lastra O, Jara LJ, Medina G, Rojas JL, Velásquez F, Ariza R, et al.** Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenoma in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1108-1112.