

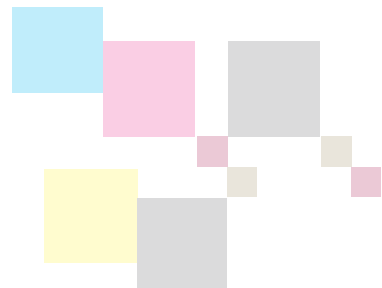


ÓRGANO DE DIFUSIÓN OFICIAL

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología

Reumatología al Día

ISSN: 1390-9185
Volumen 10, año 2015



HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS DE ORIGEN AUTOINMUNE

Olivo Pallo. Pablo. MD¹. Villacís Tamayo. Rómulo. MD². Dra. Verónica Villacís Vaca. Verónica. MD³.

¹Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito – Ecuador

²R3 Postgrado de Medicina Interna UCE, ^bJefe de la Unidad de Reumatología,

³Médico tratante de la Unidad de Reumatología

Correspondencia: pablolivo@yahoo.es

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 05/junio/2015

Aceptado: 27/julio/2015

On-line: 19/octubre/2015

Palabras clave:

Hipotiroidismo, clínico, subclínico, Enfermedad Reumática Autoinmune.

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 05/jun/2015

Accepted: 27/july/2015

On-line: 19/october/2015

Keywords:

Hypothyroidism, clinical, sub-clinical, Rheumatic Autoimmune Disease.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de Hipotiroidismo en pacientes con Enfermedades Reumáticas Autoinmunes, atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, Ecuador.

Materiales y métodos: El estudio se realizó con la colaboración de médicos tratantes y postgradistas rotativos del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, de la ciudad de Quito, con los datos obtenidos del Sistema AS400, historia clínica, interrogación y evaluación de los pacientes atendidos en el periodo de enero a marzo del año 2014. Fueron reclutados 305 pacientes con diagnóstico definido de Enfermedades Reumáticas (214 Artritis Reumatoidea, 36 Lupus Eritematoso Sistémico, 20 Espondilitis Anquilosante, 14 Esclerodermia, 6 Dermatomiositis, 5 Polimiositis, 6 Síndrome de Sjögren Primario y 4 Síndrome Antifosfolípido Primario), a los que se les había realizado perfil hormonal: TSH, T4, T3 o tenían antecedente de recibir terapia de sustitución hormonal con levotiroxina.

Resultado: De los 305 pacientes, se incluyó 250 mujeres y 55 hombres, con un promedio de edad en años de 52.03 +/-13.94, de los cuales 11 pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico (3.6%) y 80 hipotiroidismo clínico (26.2%).

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de Hipotiroidismo en este grupo de pacientes con diagnóstico de Enfermedades Reumáticas Autoinmunes, por lo que dentro del manejo general del paciente se debería incluir la evaluación de la función tiroidea.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of hypothyroidism in patients with Rheumatic Autoimmune Diseases at the Department of Rheumatology, from Carlos Andrade Marín Hospital, in Quito - Ecuador.

Materials and Methods: The study was conducted in collaboration with treating physicians and medical postgradista at the Department of Rheumatology, from Carlos Andrade Marín Hospital in Quito - Ecuador, with data obtained in S400 System, clinical history, interrogation and evaluation of the patients treated in the period from January to March, 2014. They were recruited 305 patients with rheumatic diseases (214 Rheumatoid Arthritis, 36 Systemic Lupus Erythematosus, 20 Ankylosing Spondylitis, 14 Scleroderma, 6 Dermatomyositis, 5 Polymyositis, 6 Syndrome Primary Sjögren's Syndrome, and 4 Primary Antiphospholipid Syndrome), with hormonal profile: TSH, T4, T3 or history of receiving replacement therapy with levothyroxine.

Results: Of the 305 patients were included 250 women and 55 men; with an average age of 52.03 + -13.94 years, Of those 91 patients had hypothyroidism, with an overall prevalence subclinical hypothyroidism (3.6%) and clinical hypothyroidism (26.2 %).

Conclusions: There is high prevalence of hypothyroidism, mainly clinical, in this group of patients diagnosed with Autoimmune Rheumatic Diseases. Hence, the overall management of the patient should include assessment of thyroid function.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de patologías caracterizadas por cambios de la respuesta inmune normal, con pérdida de la tolerancia a constituyentes del propio huésped en el que las células del sistema inmunitario se convierten en células agresoras. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo, las causas son desconocidas¹.

Hay dos grupos de enfermedades autoinmunes: las sistémicas no órgano específicas como: Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Dermatomiositis, Polimiositis, Esclerosis Sistémica, Vasculitis Sistémica, Síndrome de Sjögren (SS), etc; y las enfermedades autoinmunes órgano específicas como: Diabetes mellitus tipo 1, la Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Anemia perniciosa, Miastenia grave, Enfermedad de Addison, etc.².

La mayor parte de 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). Estos procesos autoinmunes tiroideos están vinculados con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas y sistémicas³. Varios estudios indican la asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas con trastornos de la función tiroidea (hipertiroidismo e hipotiroidismo)⁴.

OBJETIVO

El estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de Hipotiroidismo subclínico y clínico, en un grupo de pacientes con diagnóstico de Enfermedades Reumáticas de origen Autoinmune, atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un Estudio Descriptivo Transversal realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito – Ecuador, en los pacientes atendidos durante el periodo de enero a marzo del año 2014.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con enfermedad reumática autoinmune establecida.

- Pacientes atendidos durante el periodo de enero a marzo del 2014.
- Hombres y mujeres de 18 a 80 años de edad.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con posible diagnóstico de enfermedad autoinmune por confirmar.
- Pacientes con gota y/o artrosis.
- Menores de 18 años y mayores de 80 años de edad.
- Pacientes que toman medicación que puedan alterar la función tiroidea descritos en la literatura médica científica.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con cáncer tiroideo.

Los datos fueron obtenidos de Sistema AS400 del Hospital Carlos Andrade Marín, interrogatorio y evolución directa de los pacientes, considerando hipotiroidismo de acuerdo a los datos de laboratorio o el antecedente de terapia sustitutiva con levotiroxina.

Para la recolección de datos de los pacientes se emplearon tablas de contingencias, posteriormente las medidas de tendencia central (promedio, desviación estándar), el cálculo de prevalencia mediante proporción y el diseño de los gráficos se realizó en el programa Microsoft Excel©.

RESULTADOS

Fueron incluidos todos los pacientes que acudieron durante los tres meses al Hospital Carlos Andrade Marín que cumplían los criterios de inclusión, en total 305 pacientes con patologías reumáticas autoinmunes fueron reclutados: 250 mujeres y 55 hombres, con un promedio de edad en años de 52.03 +-13.94.

De los 305 pacientes, la mayor parte del grupo tenían ya antecedentes de Hipotiroidismo, en tratamiento con terapia de sustitución hormonal con levotiroxina, por los servicios de Endocrinología o Medicina Interna, se completó estudio de perfil tiroideo a los 305 pacientes, sintomáticos y asintomáticos, el screening fue con TSH (Hormona estimulante de la tiroides: 0.5 – 5.0 mUI/L), T4L (Tetrayodotironina o tiroxina libre: 0.7 – 1.7 ng/dl) y T3 (Triyodotironina: 60- 180 ng/dl). A continuación las características demográficas de los pacientes. Tabla1.

De los 305 pacientes (214 Artritis Reumatoidea, 36 Lupus Eritematoso Sistémico, 20 Espondilitis Anquilosante, 14 Esclerodermia, 6 Dermatomiositis, 5 Polimiositis, 6 Síndrome de Sjögren Primario y 4 Síndrome Antifosfolípido Primario). En el grupo de pacientes con Artritis Reumatoidea 3 presentaron Síndrome de Sjögren Secundario y

Tabla 1. Características demográficas.	
Mujeres	250/305 (81,97%)
Hombres	55/305 (10.03%)
Edad promedio	52.03 +-13.94 años
Duración de la enfermedad > 10 años	121/305 (39.67%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus tipo 2	10/305 (3.28%)
Hipertensión Arterial Esencial	36/305 (11.80%)
Dislipidemia	6/305 (1.97%)
Enfermedad Cardíaca	4/305 (1.31%)
Medicación habitual	
Aines	234/305 (70,7%)
Corticoides	193/305 (63.2%)
Metotrexate	203/305 (66.5%)
Antipalúdicos	30/305 (9.8%)
Agentes Biológicos	32/305 (10.4%)
Otros inmunosupresores (Micofenolato, azatropina, leflunamida, Sulfazalacina).	69/305 (22.6%)

tis y 1/4 en Síndrome Antifosfolípido primario.

La prevalencia (%) de acuerdo a cada una de las patologías de base, se distribuyó según el siguiente gráfico . Gráfico 1.

De los 91 pacientes con Hipotiroidismo clínico y subclínico, 25 tenían antecedentes de bocio, anticuerpos anti-TPO (anti tiroperoxidasa) positivo y anti-Tg (anti tiroglobulina) positivo según la siguiente distribución. Tabla 2.

DISCUSIÓN

La prevalencia de Hipotiroidismo en nuestro grupo de pacientes fue alta, principalmente Hipotiroidismo clínico y en menor proporción Hipotiroidismo subclínico, que coinciden con otras series que han evaluado alteraciones tiroideas (hipotiroidismo e hipertiroidismo) en base de las enfermedades reumáticas autoinmunes en alrededor del 8.2%, variando de acuerdo a cada patología, analizada de forma individual⁴.

en el grupo de Lupus Eritematoso Sistémico 4 presentaron Síndrome Antifosfolípido Secundario. El 81,9 % fueron mujeres y 10.03% varones, con una edad media de 52,03 años. De estos pacientes, 11 fueron diagnosticados de Hipotiroidismo subclínico (3.6%) y 80 de Hipotiroidismo Clínico (26.2%). La frecuencia de presentación de hipotiroidismo clasificado en grupos por enfermedad reumatológica autoinmune fue: 66/214 en Artritis Reumatoidea (60 H. clínico, 6 H. subclínico), 9/36 en Lupus Eritematoso Sistémico (7 H. clínico, 2 H. subclínico), 7/14 en Esclerosis Sistémica (4 H clínico, 3 H. subclínico), 2/20 en Espondilitis Anquilosante, 2/6 en Síndrome de Sjögren Primario, 3/5 en Polimiositis, 1/6 en Dermatomiositis

Sin embargo, antes debemos tomar en cuenta, que al evaluar función tiroidea en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, se debe tener a consideración algunos factores de interferencia como la edad del paciente, uso de inmunosupresores, uso de anti-inflamatorios no esteroideos y actividad de la enfermedad sistémica, que se han asociados a una disminución de T3 total y libre, conocida por síndrome de T3 bajo o síndrome del eutiroideo enfermo⁵.

En nuestro grupo de pacientes la medicación mas frecuente fueron los AINES (70.7 %), metotrexate (66.5%) y los corticoides (62.3%), por lo que dentro de este grupo se

Gráfico 1: Hipotiroidismo en orden de frecuencia según enfermedad autoinmune

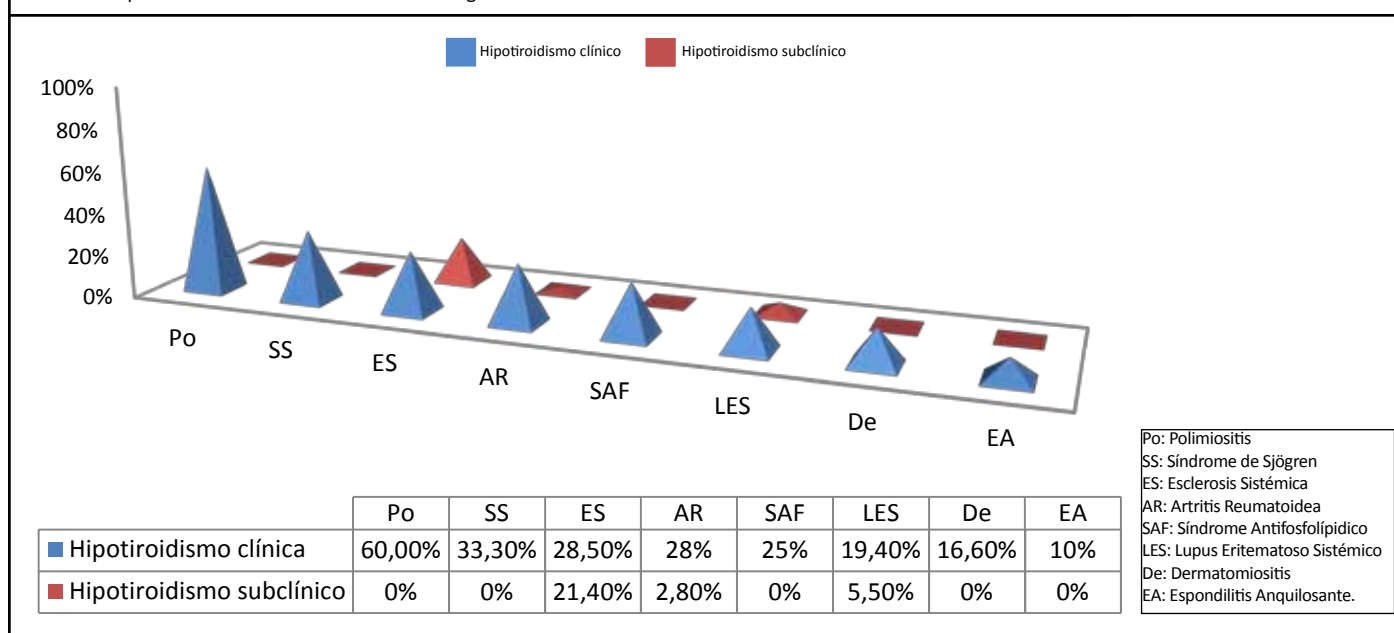


Tabla 2. Alteraciones relaciones al hipotiroidismo

Antecedente de Bocio	15/91 (16.48%)
Anticuerpos anti TPO positivo	5/14 (35,71%)
Anticuerpos anti Tg positivo	5/17 (29.41%)

TPO: Enzimas peroxidasa tiroidea

Tg: tiroglobulina

debe considerar que: los corticoides inhiben levemente la secreción de hormona tiroestimulante (TSH)⁶ y los antiinflamatorios no esteroides interfieren con la ligación de las proteínas transportadoras disminuyendo la concentración sérica de hormonas tiroideas⁷.

Existen pocos datos de la asociación de trastornos tiroideos con enfermedades inflamatorias y autoinmunes como Espondilitis Anquilosante⁸, Síndrome Antifosfolípido⁹, Dermatomiositis, Polimiositis, por lo que se desconoce la posible prevalencia en pacientes con estas patologías¹⁰. Sin embargo dentro de nuestro grupo de estudio se pudo evidenciar una alta prevalencia principalmente en Polimiositis alcanzando un 60%.

La asociación entre Síndrome de Sjögren y enfermedades tiroideas autoinmunes se ha descrito principalmente en mujeres adultas y en presencia de anticuerpos antitiroideos^{11,12,13}. La semejanza desde el punto de vista histológico de las glándulas lacrimales, salivales y tiroidea con gran susceptibilidad al daño inmunológico, más los hallazgos histopatológicos de infiltrado focal o difuso de linfocitos T, podría sugerir posible causa inmunológica^{14,15}.

Manifestaciones clínicas similares entre Síndrome de Sjögren e Hipotiroidismo, puede confundir su origen, así se ha relatado conjuntivitis sicca y la xerostomía en el 32% de pacientes con Tiroiditis de Hashimoto¹⁶, en nuestro grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren la prevalencia de hipotiroidismo clínico fue de 33.3%. En definitiva el Síndrome de Sjögren es 10 veces más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y la Tiroiditis de Hashimoto 9 veces más frecuente en pacientes con Síndrome de Sjögren¹⁷.

La prevalencia de Hipotiroidismo clínico en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico fue de 19.4% e hipotiroidismo subclínico de 5.5%, diferentes series han reportado alta prevalencia de trastornos tiroideos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico^{18,19}, principalmente hipotiroidismo clínicamente hasta en el 5.7%²⁰, con una frecuencia hasta de 5 veces más en relación a la población general²¹.

La Artritis Reumatoidea, representa la patología reumática autoinmune más frecuente en nuestro grupo de pacientes, donde la prevalencia de Hipotiroidismo clínico y subclínico fue de 28% y 2.8% respectivamente. La prevalencia en distintas series varían, pero siempre con supremacía al comparar con la población general^{22,23}, así en un estudio

muy grande con 800 pacientes, la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune fue de 9.8%²⁴ se estima que el Hipotiroidismo en mujeres adultas con Artritis Reumatoidea es tres veces mayor a la población general²⁵.

Finalmente la asociación entre esclerodermia e hipotiroidismo también es alta, de acuerdo a diferentes series puede presentarse en más del 10 % de los pacientes^{26, 27}, coincidiendo con nuestro grupo donde la prevalencia de Hipotiroidismo clínico fue del 10%, siendo la única enfermedad en la que puede resultar secundario a fibrosis de la glándula tiroidea, ya evidenciado en otra serie con el 14% y 25% de fibrosis grave de tiroidea e hipotiroidismo respectivamente²⁸.

En nuestro estudio no se puede determinar la patogénesis del Hipotiroidismo, pero de acuerdo a diferentes estudios parece ser multifactorial, se han descrito antígenos de histocompatibilidad con mayor frecuencia de trastornos tiroideos en estos grupos de pacientes, así: HLA-B8 y DR3 en Síndrome de Sjögren y Lupus eritematoso sistémico, HLA DR3 y HLA DR4 en Artritis Reumatoidea, HLA DR15 en esclerodermia²⁹.

También la presencia en mayor porcentaje de anticuerpos antitiroideos: anti peroxidasa (TPO), anti tiroglobulina (Tg), el infiltrado linfocitario focal y difuso de la tiroidea en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, como la fibrosis de la glándula tiroidea en los pacientes con esclerodermia, nos indican una posible respuesta autoinmune anormal que puede ser parte del proceso fisiopatológico de los trastornos tiroideos^{29,30}.

CONCLUSIONES

La prevalencia de hipotiroidismo, principalmente hipotiroidismo clínico fue alta en nuestro grupo de pacientes. Los hallazgos indican resultados similares a otras series principalmente en los pacientes con artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica. Existen datos escasos en relación a pacientes con dermatomiositis, polimiositis, espondilitis anquilosante y síndrome antifosfolípido. En nuestro grupo se evidenció una alta prevalencia en los paciente con polimiositis, aunque el resultado se obtiene de un pequeño número, por lo que se debería corroborar con una muestra más significativa. Es importante indicar que nuestro estudio es descriptivo transversal, por lo que no indica causalidad, el hipotiroidismo en este grupo de pacientes puede ser multifactorial: predisposición genética, componente policlonal autoinmune, edad, actividad de la enfermedad, medicación que puede ser determinado en un próximo estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee SJ & Kavanaugh A, Autoimmunity, vasculitis and autoantibodies - *J Allergy Clin Immunol* - 2006;117 Suppl:445-50.
2. Scofield RH, Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome - *Clin Exp Rheumatol* - 1996;14:321-30.
3. Marsiglia Italo. Enfermedad tiroidea asociado a otras enfermedades sistémicas – *Gaceta Médica de Caracas* – 2005; 113 (4): 22-30
4. Biro´E, Szekanez Z, Czirja´kL, Danko´K, Kiss E, Szabo´ N et al., Association of systemic and thyroid autoimmune diseases - *Clin Rheumatol* - 2006; 25:240–5.
5. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Epub ahead of print] 2010 Jul 25.
6. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(1):64–71.
7. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffi Ili I, Corti A et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism* 2010; 59(6):896–900.
8. Figen Tarhan, Gonca Orük, Ozgür Niflioglu & Serhat Ozer, Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti TNF alfa treatment.- *Rheumatol Int* – 2012: DOI 10.10007/s00296 – 012 – 2438 -9.
9. Barba Elvia José Roberto – Síndrome de anticuerpos antifosfolípido – *Rev Mex Patol Clin* – 2003; 50(1), 20-32.
10. Álvarez Madrid C, González Fernández A, Lisboa Muñoz M, Molina Rodríguez M, Merino Muñoz R y García-ConsuegraMolina J - Alteraciones tiroideas y enfermedades reumáticas infantiles - *An Pediatr (Barc)*.2009;70(1):53–56.
11. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Penne YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49(6):804–9.
12. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5):575–7.
13. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(10):1601–6.
14. Alfari N, Curiel R, Tabbara S, Irwing MS - Autoimmune thyroid disease and Sjögren syndrome - *J Clin Rheumatol* 2010; 16(3):146–7.
15. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R et al. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med Scand* 1988; 224(6):611–9.
16. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E - Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologie thyroïdiennes auto-immunes - *Rev Med Interne* 1998; 19(3):173–9.
17. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P - Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome -*Thyroid* 2009; 19(1):39–45.
18. Pyne D, Isenberg DA - Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus - *Ann Rheum Dis* 2002;61:70–72.
19. Adriana Maria Kakehasi, Vinicius Naves Dias, Juliana Elias Duarte, Cristina Costa Duarte Lann e Marco Antônio Parreiras de Carvalho - Thyroid Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus: a Study in 100 Brazilian Patients - *Rev Bras Reumatol*, 2006 ,46(6): 375-379
20. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffi Ili I, Corti A et al. - Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus - *Metabolism* 2010; 59(6):896–900.
21. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S et al. - Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus - *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:55–60.
22. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG - Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol* 1996;15(6):599–603.
23. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS - Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases - *Medicina (B Aires)* 2004; 64(3):227–30.
24. Jorge Cárdenas Roldán, Jenny Amaya-Amaya, Juan Castellanos-de la Hoz, Juliana Giraldo-Villamil, Gladys Montoya-Ortiz et al., - Autoimmune Thyroid Disease in Rheumatoid Arthritis: A Global Perspective- Hindawi Publishing Corporation Arthritis Volume 2012, Article ID 864907, 15 pages doi:10.1155/2012/864907.
25. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C - Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey - *Ann Rheum Dis* 1993; 52(6):454–6.
26. Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I - Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma) - *J Rheumatol* 1986; 13(1):103–7.
27. Olga Lidia Vera-Lastra, Gabriela Medina-García, Lidia Guadalupe-Reséndiz-Pérez, Ulises Ángele-Garay, Pedro Torres-Ambriz y Luis J. Jarae - Prevalencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroglobulina en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica- *Gac Méd Mé*, 2007, 143(6):472-475.
28. 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(4):431–5.
29. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi e Luis Fernando Fernandes Adan - Ocorrência de doenças autoimunes tireoidianas em pacientes com doenças reumáticas- *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):417-430.
30. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M et al - Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value - *Autoimmunity* 2008; 41(1):111–5.