

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "29 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE

11244  
2ej  
⑥

ALTERACIONES TIROIDEAS  
EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. ALFREDO A. REYES SALINAS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION.-

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por trastornos en la inmunoregulación, formación de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes (1-4), y que a pesar de intensos esfuerzos la etiología continúa sin conocerse, se propone que ésta sea multicausal, involucrándose factores inmunológicos, genéticos, ambientales, hormonales e infecciosos (5-8).

Caracterizándose por un involucro multisistémico, con un espectro de manifestaciones clínicas las cuales pueden tomar curso crónico, intermitente o inclusive impredecible. En el LES se han estudiado en forma amplia diversas manifestaciones sistémicas de la enfermedad, tales como: alteraciones cardíacas (9-11), pulmonares (12-14), renales (15-16), hematológicas (17-19) neuropsiquiátricas (20-23), etc.

No ha sucedido así con las manifestaciones tiroideas que se han documentado en forma más amplia en otras enfermedades del tejido conjuntivo como es: el síndrome de Sjögren (24-26), la artritis reumatoide (27-30) y la esclerosis sistémica progresiva (31) y otras condiciones autoinmunes (32-37).

Actualmente está comprobado que la patología tiroidea en la que incluimos a la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto y otras formas de tiroiditis, son trastornos autoinmunitarios órgano-específicos, en donde se supone un trastorno en inmunoregulación, que puede alterar la función, o lesionar un tejido específico (38), ya que se han identificado múltiples anticuerpos dirigidos contra antígenos del tejido tiroideo, desde que Roitt y cols. descubrieron anticuerpos antitiroglobulina (38).

Dichos anticuerpos dirigidos contra antígenos del tejido tiroideo incluyen anticuerpos antireceptor de TSH, anticuerpos estimulantes y bloqueadores del crecimiento tiroideo, anticuerpos antimicrosomales, antitiroglobulina, anticuerpos anti-T3, anti-T4, anti-TSH y otros que aún no están bien caracterizados (38-39). Aunado a todo esto se conoce también que hay una predisposición -

genética en el desarrollo de los trastornos tiroideos autoinmunes (38-39),

Por lo mencionado anteriormente debe considerarse a los pacientes con LES un grupo de alto riesgo para el desarrollo de -patología tiroidea autoinmune, misma que había sido pobremente-reconocida, con algunos estudios reportados (40-43).

Hasta fechas recientes existen solo 3 reportes en la literatura, estudiando formalmente estas alteraciones (44-46). Trabajos que fueron realizados en pacientes caucásicos, no existiendo publicaciones nacionales al respecto.

Por lo que fué nuestro interés al tratar de caracterizar -la patología tiroidea con LES, en nuestra población mestiza la-cual posee un fondo genético diferente(47).

## MATERIAL Y METODOS

**Pacientes.**- En este estudio se incluyeron a 23 pacientes - con diagnóstico de LES vistos en la consulta externa del servicio de Reumatología y hospitalización de Medicina Interna del "H.R." 20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F., en un período que abarcó de marzo de 1987 a octubre de 1988.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Todos los pacientes - cumplir con 4 ó más criterios propuestos por la Asociación Americana de Reumatología (ARA)(48); 2) Sin antecedentes de patología tiroidea; 3) Ser mayores de 16 años.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes que no cumplieron con 4 ó más criterios propuestos por la ARA para LES; - 2) Embarazo; 3) Pruebas de función tiroidea incompletas; 4) Que los pacientes tomaran fármacos que alteraran las pruebas de -- función del tiroides.

## METODOS.-

**Estudio clínico.**- A todos los pacientes se les estudiaron las características clínicas en el momento del estudio, estableciéndose además si se encontraban en período de actividad o - inactividad de acuerdo a cada órgano involucrado.

**Laboratorio.**- A todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios convencionales que incluyeron: biometría hemática con diferencial y plaquetas (Coulter Conter), química - sanguínea y examen general de orina.

**Inmunológicos.**- Inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la detección de anticuerpos antinucleares (AAN), anticuerpos antimitocriomiales y antitiroglobulinas, utilizando como sustrato - riñón de ratón y glándula tiroidea humana respectivamente en -- cortes de 4 micras de espesor (dilución 1:20), efectuándose los estudios de acuerdo a métodos establecidos internacionalmente - 44-50) y de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

La detección de anticuerpos a DNA nativo (DNA<sub>n</sub>) se realizó

empleando monocapas de *Crithidia luciliae* con una dilución de 1:20 (AFT system III Behring Diagnostics).

Para el estudio de inmunodifusión doble se utilizó como antígeno, extracto de timo de conejo, agarosa al 0.4% y suero monoespecífico controles para la búsqueda de anticuerpos anti-Sm.

Los estudios realizados por nefelometría (Beckman Instruments, Inc. BREA California USA) incluyeron: factor reumatoide, inmunoglobulinas G, M y A, y las fracciones C3 y C4 del complemento.

Otros estudios realizados fueron VDRL y células L.E.

Y finalmente estudios de medicina nuclear que incluyeron: Triyodotironina (T3) utilizando kits comerciales de radioinmunovaloración (Gamma coat (I-125)-T3 Uptake Laboratories Dade Baxter Travenol Diag.). (Valores de captación normales 30-40%). Tiroxina T4 kit (Gamma coat (I-125) Free/total T4 IRMA) Laboratories Dade (valores normales 4.5-11.5 ug/dl).

Y hormona estimulante del tiroides TSH kit comercial (Gamma coat (I-125) hTSH IRMA) Laboratories Dade (valores normales 0.5-4.0 uIU/ml.).

Y gamagrama tiroideo utilizando como radiofármaco tecnecio.

Los estudios anteriormente señalados se realizaron en los servicios de Medicina Nuclear y Laboratorio de Inmunología del H.R. " 20 de Noviembre".

Análisis estadístico.- Se realizó mediante la prueba de -- Chi cuadrada ( $\chi^2$ ), tablas de contingencia doble y triples, además de correlación de coeficientes entre variables numéricas.

## RESULTADOS.-

Se estudiaron un total de 23 pacientes adultos, con diagnóstico de LES (criterios de la ARA (48) todos; los cuales correspondieron al sexo femenino y raza mestiza mexicana.

El promedio de edad al momento del diagnóstico fué de 38.3 años DS:7.9 (extremos 26-27 años) y con un promedio de evolución en su padecimiento de 5.2 años DS:5.01 (extremos 1-18 años) (Gráfica:1).

Respecto al tratamiento, 21 pacientes recibían una dosis promedio de prednisona de 25 mg/día (extremos 5-60) y 10 pacientes recibían además azatioprina con dosis promedio de 34.7 mg/día (extremos 50-100 mg.).

Además la mayoría de los pacientes recibían otros tipos de medicamentos como eran antihipertensivos y antiinflamatorios no esteroideos.

De los 23 pacientes revisados durante el período de estudio que comprendió de marzo de 1987 a octubre de 1988, en 11 (47.8%) de ellos encontramos alteraciones en las pruebas de función tiroidea (PFT) principalmente en la hormona estimulante del tiroides (TSH); en 9 (39.13%) de los enfermos, con rangos de función tiroidea compatible con hipotiroidismo (Gráfica:2).

En los otros 2 enfermos (8.6%) las cifras eran compatibles con un hipertiroidismo.

El grupo de pacientes con hipotiroidismo, dos enfermos sufrieron cuadros compatibles a tiroiditis que evolucionaron hacia hipotiroidismo, una de ellas 8 años previos al diagnóstico de LES, y la segunda desarrolló en forma simultánea ambas entidades.

Otra de las enfermas tuvo un cuadro compatible con enfermedad de Graves y en otra paciente no se documentó su patología. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de el LES y la enfermedad de Graves fué de 1 año. Además en nuestro grupo de estudio hubo una paciente que desarrolló carcinoma papilar de ti-

roides, 8 años después de establecido el diagnóstico de LES, no recibió citotóxico durante la evolución de su padecimiento.

Solo 3 pacientes presentaron niveles de TSH dos veces arriba de límites normales con cifras bajas de T3 y T4, asociación esperada. Encontrándose resultados estadísticamente significativos al hacer coeficiente de correlación entre T4vs. TSH (-0.5734) no así con T3-TSH (0.1418 N/S).

No encontramos asociación significativa al realizar tablas de contingencia en los pacientes con alteraciones tiroideas y anticuerpos antitiroglobulina y microsomales ( $\chi^2$ : 0.09 y 0.05 -- respectivamente) (Tabla 1).

Doce pacientes (52%) se encontraban con pruebas de función tiroidea dentro de rangos normales, aunque es importante resaltar que 2 pacientes en este grupo eran portadores de bocios eutiroides.

Se realizó coeficiente de correlación para edad, tiempo de evolución del padecimiento y alteraciones tiroideas, no encontrándose asociación estadísticamente significativa.

También practicamos correlación entre alteraciones tiroideas, con manifestaciones clínicas de LES y con criterios serológicos de actividad, los cuales se detallan en la Tabla No. 2 y 3!

Finalmente respecto al estudio gammagráfico (Tecnecio) el cual se realizó en 12 pacientes (6 del grupo de hipotiroidismo, 5 del grupo con PFT normales y un paciente con hipertiroidismo) -- evidenciaban lo siguiente: un estudio dentro de límites normales y los 5 restantes mostraban distribución irregular del radiofármaco, con captación incrementada en 2 de ellos.

Del grupo con eutiroidismo, tres de ellos se reportaron con crecimiento glandular (2 de estos citados previamente como bocios eutiroides) además mostraban defectos en la captación y distribución del radiofármaco.

## DISCUSION.-

Contrario a lo que se pensaba inicialmente de la coexistencia de LES y alteraciones tiroideas, que estas entidades no estaban interrelacionadas, o eran poco frecuentes (45), ésto fué desplazado desde el momento de plantearse la hipótesis de que el paciente lúpico tiene una mayor incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune (44-46), causando tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo (42-43-45-46).

En el estudio que nosotros realizamos encontramos una elevada frecuencia de función tiroidea alterada, en pacientes que no se conocía una patología previa en tiroides que fué del orden del 17%, resultado que difiere con estudios realizados al respecto, sobre todo, del grupo de Miller (44) en que se reporta una cifra del 6-8%. Dicho estudio fué realizado con población anglosajona, donde la frecuencia de alteración tiroidea es del 1-2% en su población general, por lo que es evidente que las alteraciones tiroideas son más frecuentes en el LES que en la población general, desafortunadamente en México no hay estudios al respecto para realizar dicha comparación, además nuestro estudio no cuenta con grupo control.

Por otro lado al tomar en forma global los datos de nuestros pacientes con alteraciones tiroideas (conocidos y no conocidos con patología glandular) encontramos una frecuencia sumamente elevada (47%). La principal patología detectada en este estudio fué el hipotiroidismo en un 39% de nuestros enfermos, el 13% correspondía al tipo bioquímico primario (T3 normal o baja -T4 baja y TSH elevada) comparado con otros reportes cuyo resultado es del 5%, también observamos que el 26% de pacientes en nuestro grupo, tuvieron hipotiroidismo subclínico (T3-T4 normal, con TSH elevada) porcentaje menor que el reportado en la literatura que es de 39% (44,51).

En el análisis de nuestros datos encontramos una asociación estadísticamente significativa entre TSH elevada, con AAN y anti-DNA (aunque no con anticuerpos antitiroglobulina y microsomas) asociación que puede ser explicada por la mayor producción

de autoanticuerpos, que desarrollan una tiroiditis autoinmune -- evolucionando hacia un hipotiroidismo .

Respecto a clasificar al paciente en algún subgrupo de hipotiroidismo, esto solo es con fines didácticos, más no así con fines terapéuticos. Cabe la posibilidad de que los pacientes puedan pasar de un subgrupo a otro o llegar a un estado eutiroido durante su evolución, ya que es muy controversial la administración de L-tiroxina, en pacientes con solo anomalías bioquímicas, o que también se le ha llamado "Síndrome del enfermo eutiroido (52), o sea aquellos pacientes con pruebas de función tiroidea anormales, pero sin síntomas clínicos evidentes. Esto es importante ya que algunos autores sugieren el beneficio de la L-tiroxina, defendiendo que estos pacientes pueden desarrollar formas más severas de hipotiroidismo (53), esto es condicionado por la severidad de las alteraciones clínicas como lo es la contractilidad cardíaca y datos serológicos como la elevación de triglicéridos y colesterol.

Sin embargo, al no encontrarse dichas alteraciones la mayor parte de los médicos, no justifican la administración del medicamento, ya que se ha planteado también que los niveles de TSH se incrementan en estados agudos o crónicos y que no tienen relación directa con patología tiroidea (54). Por lo que requeriríamos de un seguimiento más prolongado y de realizar varias determinaciones de hormonas tiroideas para comprobar si es un fenómeno transitorio. Además de que la patología tiroidea es difícil de reconocer en la población general por lo inespecífico de sus manifestaciones, en enfermos con LES la sospecha diagnóstica, se complica aún más, ya que ambas patologías pueden causar fatiga, edema, debilidad, mialgias, y alteraciones en piel y anexos, la mayor parte de las veces se atribuye a estos síntomas a actividad del LES más que a otra patología asociada, por lo que el diagnóstico de hiper o hipotiroidismo tiene un bajo índice de sospecha.

Es frecuente que las alteraciones tiroideas, no sean causadas por una patología tiroidea primaria, sino por fenómenos secundarios, como la producción de tirotropina por linfocitos acti

vados (55) o autoanticuerpos dirigidos contra hormonas o sus receptores, que el metabolismo tiroideo del paciente lúpico es diferente al de una persona normal, o una con hipotiroidismo primario.

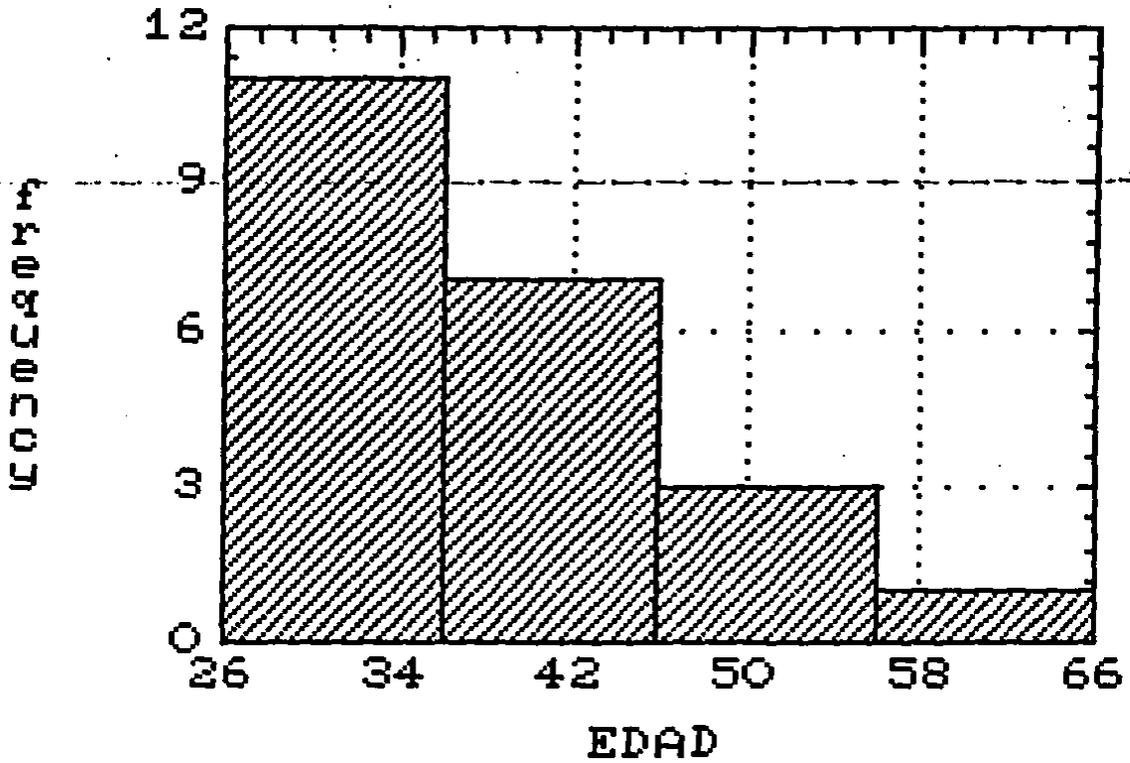
En caso de patologías tiroideas como la enfermedad de Graves y Hashimoto, éstas comparten con el LES antígenos de histocompatibilidad B8/DR3 que favorecen una mayor predisposición genética para desarrollar estas dos entidades. Estudio que sería interesante practicar en nuestro grupo de pacientes, ya que nuestra población es raza mestiza en la que es más frecuente el LES-comparada con población caucásica y tal vez expresara mayor B8/DR3, explicando que exista mayor predisposición de asociarse estas dos patologías, como la encontramos en nuestro trabajo. Otra posibilidad que se ha planteado acerca de mayor incidencia de alteraciones tiroideas en LES, se refiere a la tiroiditis autoinmune, donde está implicada la producción local de interferon, con una mayor expresión de antígenos la sobre tejido tiroideo (56)-y se sabe que en LES activo existe un incremento en la producción de interferon (57). Otra asociación que nos ha parecido interesante, planteada por el Dr. Alarcón Segovia (51) es la presencia de alteraciones tiroideas con trombocitopenia y anticuerpos antifosfolípidos y aunque en 2 de nuestros pacientes la primera manifestación fué una PTI, las pruebas de función tiroideas fueron normales, y el resto de los pacientes en sus exámenes no encontramos trombocitopenia al momento del diagnóstico, ni durante su seguimiento, así como pruebas serológicas indirectas o datos clínicos que nos hiciera pensar en la posibilidad de anticuerpos antifosfolípidos.

En resumen concluimos con lo hecho en otros trabajos de que la alteración más frecuente en el LES es el hipotiroidismo de tipo subclínico, y que hablar de frecuencias comparándola con otros estudios no es concluyente por lo pequeño del grupo estudiado, además es necesario un mayor tiempo de seguimiento con determinaciones seriadas de hormonas tiroideas, para determinar si éstas regresan a la normalidad después de un tiempo determinado o por-

el contrario la alteración se hace más severa o evidente.

Es necesario estudiar si el daño es primario (glándula tiroidea) o central (Hipófisis) mediante la realización de pruebas dinámicas, con TRH, y aunque más agresivo por lo invasivo del procedimiento pero también de utilidad, biopsia con aguja, buscando el tejido tiroideo depósito de inmunoreactantes, o bien expresión de antígenos de histocompatibilidad, sobre todo clase II, mediadores solubles o linfocinas, o bien infiltración linfocitaria ya que para esta última posibilidad hay reportes acerca de la coexistencia de LESy síndrome de Sjögren (58) con patología tiroidea, donde se plantea que el Sx. de Sjögren sea el responsable de dichas alteraciones. En nuestros pacientes no se documentó esta asociación, un punto interesante de estudio posterior.

GRAFICA 1



GRAFICA 2

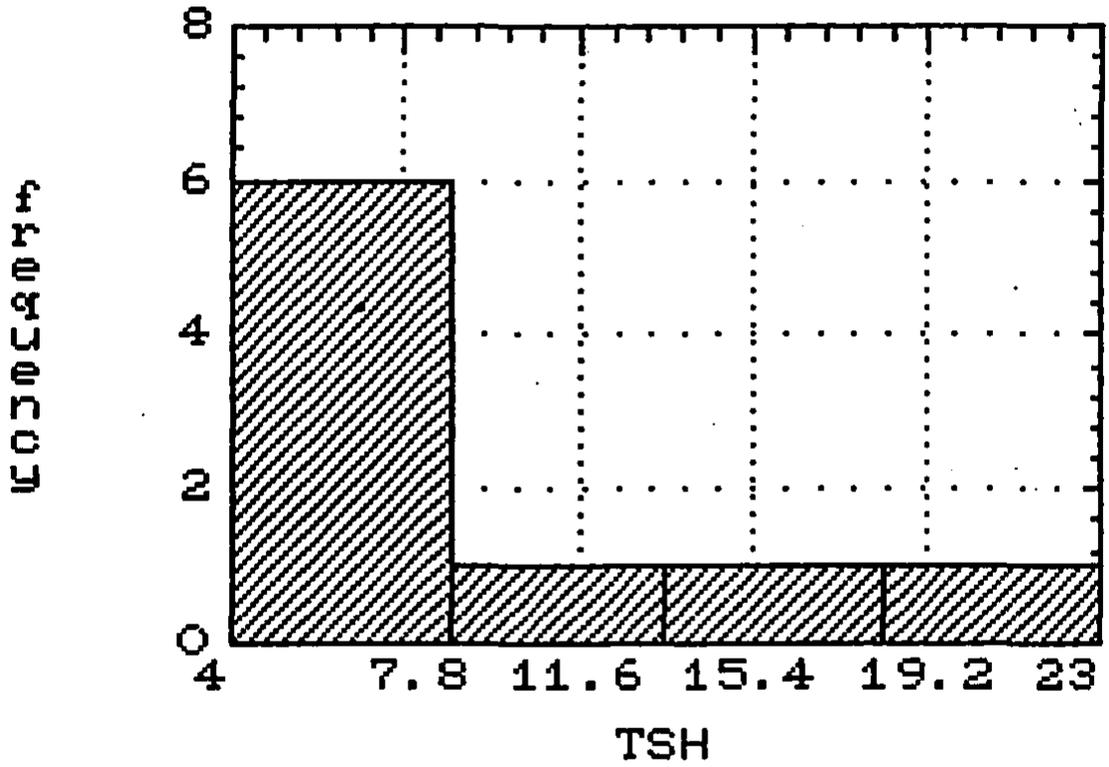


TABLA 1.

DETERMINACION	NO. DE OBSERVACIONES	RANGO	MEDIA Y DS.	NO.R/N	NO.R/B	NO.R/E
T3 (30-40%Captación)	23	26.4-45	34.4 4.85	15	5	3
T4 (4.5-11.5ug/dl)	23	0.9-20	8.72 3.66	19	1	3
TSH (0.5-4.0uIU/ml)	22	0.16-22	4.83 5.35	12	2	9

El paréntesis inferior indica los valores normales.

DS: Desviación estandar.-NO.R/N:Número de resultados normales.-NO.R/B:Número de resultados bajos.-NO.R/E:Número de resultados elevados.

No se encontró correlación estadísticamente significativa en los pacientes con alteraciones en la PFT y anticuerpos antitiroglobulina y microsomales.

El coeficiente de correlación solo fué estadísticamente significativo para T4 vs.TSH ----- (-0.5734), no así para T3 vs. TSH.

TABLA 2

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LES.

	No. de Pacientes	%	Nivel de Significancia
ERITEMA MALAR	13	56.5	N/S
FOTOSENSIBILIDAD	16	69.9	N/S
ARTRITIS	10	43.5	N/S
ULCERAS ORALES	8	34.7	N/S
NEFROPATIA	17	0.12	N/S

No se encontró tampoco asociación con Pleuritis, Pericarditis o manifestaciones neurológicas.

TABLA 3

INDICES SEROLOGICOS DE ACTIVIDAD

	No. de Pacientes	%	Nivel de Significancia
LEUCOPENIA	12	52.5	N/S
LINFOPENIA	11	47.8	N/S
CELULAS L.E.	10	43.5	N/S
AAN	21	91.3	0.13
ANTI- DNAn	12	52.2	0.02
FACTOR REUMAT.	8	34.8	N/S
C3 ( 15mg/dl)	11	47.8	N/S
C4 ( 60mg/dl)	12	52.2	N/S

## BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- FAUCI AA, Steinberg DA, Haynes F, et al: Immunoregulatory - aberrations in systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 121:1473,1978.
- 2.- NIWA Y, Kanch T: Immune deficiency states and immune imbalance in systemic lupus erythematosus and other autoimmune disease. Clin. Immunol. Immunopathol.,121:289,1979.
- 3.- KIMBERLY RP, Parris TM, Inman RD, et al: Dynamics of mononuclear phagocyte system Fc. receptor function in systemic lupus erythematosus. Relations to disease activity and circulating immune complexes. Clin. Exp. Immunol.,51:261,1983.
- 4.- SMOLEN JS, Chused TM, Leiserson WM, et al: Heterogeneity of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus. Am. J. Med, 82:783,1982.
- 5.- STEINBERG DA, Ravaché ES, Laskin CA: Genetical environmental and cellular factors in pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 25:734,1982.
- 6.- HUGHES GR, Batchelor JR: Genetics of systemic lupus erythematosus. Br. Med.,286:416,1983.
- 7.- LAHITA RG, Bradlow HL, Fishman J, et al: Estrogen Metabolism in systemic lupus erythematosus patients and family members. Arthritis Rheum.,4:420,1982.
- 8.- PINCUS T: Studies regarding a possible function for viruses in the pathogenesis of systemic erythematosus. Arthritis Rheum.,25:847,1982.

- 9.- AZAM A, Larson PH, Bates HD: Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: Current perspective. Progress Cardiovascular Dis.,36:421-434,1985.
- 10.- DOHERTY NE, Siegel RJ: Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Am. Heart J.,10:1257-1265,1985.
- 11.- DENG Jau Shyong, Bair LW, Shwartz-Shen S: Localization of-- Ro (SS-A) antigen in the cardiac conduction systemic. Arthritis Rheum.,30:1232-1238,1987.
- 12.- ASHERSON & Oakley: Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol.,13:1-3,1986.
- 13.- SEGAL MA, Calabrese LH, Ahmad M, Tubbs RR: The pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum.,14 (3):202-224,1985.
- 14.- HAUPT H, Moore GW, Hutchins GM: The lung in SLE. Am. J. Med.,71:791-798,1981.
- 15.- APPEL, GB, Cohen DJ, Pirani LC: Long-term Follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of WHO. Am. J. Med.,83:877-885,1987.
- 16.- BALOW JE, Austin III, Tsokos CC: Lupus nephritis. Ann. Inter. Med. ,106:79-94,1987.
- 17.- OTSUKA T, Okamura S, Harada M, Ohhara N.:Multipotent Hematopoietic progenitor cells in patients with SLE. J. Rheumatol.,14:1085-1090,1988.
- 18.- BYRON MA: The clotting Defect in SLE. Clin. Rheum. DIS.,8:137-152,1982.

- 19.- BUDMAN DR, Steinberg AD: Hematologic aspects of systemic -  
lupus erythematosus.  
Ann. Intern. Med., 86:220-229, 1977.
- 20.- JACOBS L, Kinkel P.R., Costello P.B.: CNS Lupus erythemato  
sus: the value of magnetic resonance imaging.  
J. Rheumatol., 15:601-606, 1988.
- 21.- KELLY CM, Denburg JA: Cerebrospinal immunoglobulins and neu  
ronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythe  
matusus and related conditions.  
J. Rheumatol., 14:740,744, 1987.
- 22.- ADELMAN CD, Saltiel E, Klinenberg JR.: The neuropsychiatric  
of systemic lupus erythematosus: an overview.  
Semin. Arthritis Rheum., 15:185-199, 1986.
- 23.- TSOKOS GC, Tsokos M, Le Riche N, GH, Klippel JH: A clinical-  
and pathologic of cerebrovascular disease in patients with-  
systemic lupus erythematosus.  
Sem. Arthritis Rheum., 16:70-78, 1986.
- 24.- BUNIM JJ,: A broader spectrum of Sjögren syndrome and its -  
pathogenetic implications.  
Ann. Rheum. Dis., 20:1-10, 1961.
- 25.- KARSCH J, Paulidis N: Thyroid disease in Sjögren's syndrome  
Arthritis Rheum., 23:1326-1329, 1980.
- 26.- WHALEY K, Webb J, Mc. Avoy BA et al: Sjögren syndrome: 2. -  
Clinical associations and immunological phenomena.  
Q.J. Med., 42:513-548, 1973.
- 27.- BUCHANAN WW, Crooks J, Alexander WD: Association of Hashimo  
to's thyroiditis and rheumatoid arthritis.  
Lancet, 1:245-248, 1961.

- 28.- BECKER KL, Ferguson RH, Mc. Conahey WM: The connective tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis.  
N. Eng. J. Med.,268:277-280,1963.
- 29.- THOMAS DJB, Young A, Gorsuch AN: Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease.  
Ann. Rheum. Dis.,42:297-300,1983.
- 30.- WALHBERG P, Nyman D, Carlsson SA: 25 years follow-up of the aland thyroid study of 1956 thyroid status and incidence of rheumatoid arthritis.  
Acta Endocrinol. (Copenh),251:47-52,1983.
- 31.- GORDON MD, Klein I, Dekker A, Rodnan CP, Medsger TA: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism.  
Ann. Inter. Med.,95:431-435,1981.
- 32.- CROWNE JP, Christensen E, Butler J: Primary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid antibodies and sicca syndrome.  
Gastroenterology,78:1437-1441,1981.
- 33.- WITHRINGTON RH, Seifert MH: Hypothyroidism associated with mixed connective tissue disease and its response to steroid  
Ann. Rheum. Dis.,40:315-316,1981.
- 34.- VIERHAPPER H, Grubeck-Loebenstien B, Ferenci P: Alterations in thyroxine metabolism in Crohn's disease,  
Hepatogastroenterology ,28:31-33,1981.
- 35.- GRAY RS, Borseley DQ, Seth J: Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes.  
J. Clin. Endocrinol. Met.,50:1034-1037,1980.

- 36.- CARMEL RS, Spencer CA: Clinical y subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia.  
Arch. Intern. Med.,142:1465-1469,1982.
- 37.- DENT GR, Edwards OM: Autoimmune thyroid disease an the poly myalgia rheumatic giant cell arteritis wyndrome.  
Clin. Endocrinol.,9:215-219,1978.
- 38.- WALL J.R , Kuroki: Factores inmunitarios en enfermedades ti roideas.  
Clin. North. Am.,69:957-982,1985.
- 39.- VOLPE R: Phatogenesis of autoimmune thyroid disease: In Wer ners's: The Thyroid: fifth edition.  
Philadelphia J.B. Lippincott Company:747-767,1986.
- 40.- JHONSON , Nived O, Sturfelt G:Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus are associated with secondary Sjögren's syndrome (letter).  
Ann. Rheum.Dis.,46:349,1987.
- 41.- DONIACH D, Nilsson LR, Roitt IM: Autoimmune thyroiditis in- children and adolescents:II immunological correlations and- parent study.  
Acta Paediatr.Scand.,54:260-274,1965.
- 42.- PAPADOPOULOS C, Sisi R, Maher E: Lupues erythematosus and- hyperthyroidism.  
Am. J. Dis. Child,118:621-625,1969.
- 43.- GARBER JJ, Whorthington JW, Randall RV: Lupus erythematosus and Hashimoto's thyroiditis.  
Postgrad. Med.,46:100-105,1969.
- 44.- MILLER FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg AD:Prevalence- of thyroid disease and abnormal thyroid functions test re - sults in patiens with systemic lupus erythematosus.  
Arthritis Rheum.,30:1124-1131,1987.

- 45.- WEETMAN AP, Walport MJ: The associated of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus.  
Brit. J. Rheumatol.,26:359-361,1987.
- 46.- GOH KL, Wang F: Thyroid disorders in systemic erythematosus.  
Ann. Rheum. Dis.,45:379-383,1986.
- 47.- GORODEZKY C., Terán L, Escobar Gutiérrez A: HLA frecuencies in mexican mestizo population.  
Tissue Antigens,14:347,1979.
- 48.- TAN EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc.Shane DS, Rothfield N, Shaller JG, Talal N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.  
Arthritis Rheum.,25:1271-1277,1982.
- 49.- DUMONDE DC, Stewart MW: Laboratory test in rheumatic disease. Standarization in laboratory and clinical practice.  
University Park Press, 1979.
- 50.- NORTHWAY EJ, Tan EM: Differentiation of antinuclear antibodies givin speckled-staining pattern in immunofluorescence.  
Clin. Immunophatol.,1:140,1975.
- 51.- ALARCON Segovia D: Trombocitopenia y enfermedad tiroidea.-- Posible relación con anticuerpos antifosfolípidos,(carta).  
Rev. Invest. Clin. (Méx),40:113,1988.
- 52.- SHENKHAN L, Burman DK: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome".  
Endocr. Rev.,3:164-217,1982.
- 53.- COOPER DJ, Halpern R, Wood LC, Levin AA: L-thyroxine in subclinical hipothyroidism.  
Ann. Intern. Med.,101:18-24,1984.

- 54.- WONG ET, Bradley SC, Schults AL: Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness.  
Arch. Intern. Med.,141:873-875,1981.
- 55.- SMITH EM, Phan M, Kruger TE, Copenhauer DH, Blalock JE: Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin.  
Proc. Natl. Acad. Sci.USA,80:6010-6013,1983.
- 56.- LONDEI M., Lamb JR., Bottazzo GF, Feldemann M: Epithelial cells expressing aberrant MHC class II determinants can present antigen to cloned human T cells.  
Nature,31:639-641,1984.
- 57.- JONSSON H., Nived O, Stufelt G: Thyroid disorders are related to secondary Sjögren's syndrome in unselected systemic lupus erythematosus patients (letter).  
Arthritis Rheum., 31:1079-1080,1988.