



Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido conectivo

Jorge Alberto Barragán-Garfias,^a Arturo Zárate^b

Relation between autoimmune thyroid diseases and connective tissue diseases

The main physiology function of the immunity system consists in the defense against infectious micro-organism. Sometimes there is a loss of immunological tolerance with the consequence ignorance of self-antibodies. Some thyroid diseases are related with autoimmune diseases associated with the most common exocrine glands, between them, there are the autoimmune thyroid organ specific diseases like the Graves-Basedow and the Hashimoto thyroiditis. It has been shown a higher prevalence of autoimmune thyroid diseases between patients with connective tissue diseases (systemic autoimmune) like Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic myopathic diseases. In the same way it has been identified a higher prevalence of antinuclear antibodies and against to antigens extracted from the nucleus in patients with a thyroid autoimmune disease. There is a high percentage of patients with subclinical thyroid diseases, is recommended in patients with connective tissue diseases with hypo or hyperthyroidism, the measuring of thyroid globulin and peroxide antibodies.

Key words

autoimmune diseases
thyroid diseases
connective tissue diseases
anti-thyroglobulin
antibodies
myeloperoxidase

La palabra inmunidad deriva del latín *immunitas*, que designa la protección que se ofrecía a los senadores romanos como defensa frente a cualquier acción judicial durante el ejercicio de su cargo. Por analogía, las células y moléculas responsables de proteger a un organismo constituyen el *sistema inmunitario* y su reacción conjunta contra sustancias ajenas se denomina *respuesta inmunitaria*.

Si bien la función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, en ocasiones hay pérdida de la “autotolerancia”, que deriva en el desconocimiento de los autoantígenos, al que inicialmente Paul Ehrlich nombró “horror autotóxico” y que posteriormente recibió el nombre de autoinmunidad.¹ La *autoinmunidad* es originada por la insuficiencia o pérdida de los mecanismos que en condiciones normales son responsables de la autotolerancia (falta de respuesta frente a autoantígenos) en los linfocitos *B*, *T* o en ambos.

Entre las enfermedades autoinmunes órgano-específicas más frecuentes están la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa y la cirrosis biliar primaria. Las relacionadas con las glándulas exocrinas son las más comunes, como las tiroidopatías.

Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunes, se ha demostrado su asociación con la anemia perniciosa, la miastenia ocular sistémica, la enfermedad de Addison, el vitiligo y la trombocitopenia autoinmune.²⁻⁴ Se ha observado anticuerpos contra proteínas o receptores tiroideos en enfermedades del tejido conectivo, como el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y las miopatías inflamatorias (dermatomiositis o polimiositis); así como anticuerpos antinucleares o contra antígenos extraídos del núcleo en enfermedades tiroideas autoinmunes.⁵⁻⁶ Aunque se desconoce la etiología de esta correlación, se cree que intervienen el complejo mayor de histocompatibilidad, la autorreactividad de las células *T*, el compromiso de los antígenos tisulares, la reacción cruzada con anticuerpos antitiroideos o el desbalance citológico.⁷

Las enfermedades tiroideas autoinmunes más comunes son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow, que afectan a 2 % de la población. Se basan en la producción de anticuerpos contra componentes de la glándula tiroidea como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa o contra receptores estimuladores, los cuales están presentes hasta en 80 % de los pacientes con esas enfermedades y en 5 a 10 % de la población general, proporción que se incrementa con la edad sin que se conozcan los motivos.⁸ Además, se identifica una mayor incidencia con otros padecimientos autoinmunes como los síndromes poliglandulares, las enfermedades inflamatorias intestinales y las del tejido conectivo.⁹

Si bien la función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, en ocasiones hay pérdida de la autotolerancia, que deriva en el desconocimiento de los autoantígenos. Las tiroidopatías son las enfermedades autoinmunes más comunes relacionadas con las glándulas exocrinas, a su vez las tiroideas autoinmunes órgano-específicas más frecuentes son la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis de Hashimoto. Se ha observado que estas tienen una mayor prevalencia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (autoinmunes sistémicas) tales como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y las miopatías sistémicas. De igual forma, se ha identificado una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares y

de anticuerpos contra antígenos extraídos del núcleo en pacientes con alguna enfermedad tiroidea autoinmune. Dado el alto porcentaje de pacientes con enfermedades tiroideas subclínicas, es recomendable que en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo y datos de hipotiroidismo se solicite anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa.

Resumen

Palabras clave

enfermedades autoinmunes
enfermedades de la tiroide
enfermedades del tejido conectivo
antitiroglobulina
anticuerpos
antimieloperoxidasa

Fisiopatogenia

Tanto en las enfermedades tiroideas autoinmunes como en algunas enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, las espondiloartropatías), se han observado factores no genéticos y genéticos.

Entre los factores no genéticos, el estrés, la contaminación y las infecciones han demostrado ser desencadenantes de las enfermedades autoinmunes. La infección por *Yersinia enterocolitica* está relacionada con la tiroiditis de Hashimoto y las espondiloartropatías, al parecer por el modelo de mimetismo molecular.^{10,11}

Entre los genéticos, hay una mayor prevalencia del antígeno leucocitario humano clase II en ambos grupos de enfermedades: el HLA-DR (en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y artritis psoriásica o espondilitis anquilosante)^{12,13} y, con menor frecuencia, HLA-DQA1*0301, HLA-DQB1*0401 y HLA-DRB1*0405, los cuales se han relacionado con artritis reumatoide y enfermedades tiroideas autoinmunes; el HLA-DR15 puede estar implicado en los pacientes con esclerodermia y tiroiditis de Hashimoto.¹⁴

Otro factor genético involucrado en las enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide es la presencia de polimorfismos del gen CTLA-4 (que aparentemente predispone a dichos padecimientos)¹⁵⁻¹⁸ y polimorfismos del gen PTPN22 (el cual expresa la enzima tirosina-fosfatasa, encargada de regular los linfocitos T, relacionados con la susceptibilidad a la autoinmunidad).^{19,20}

También se ha informado variaciones en el gen de la interleucina 10 (la cual regula la respuesta inmuno-lógica), la interleucina 12B y el receptor de la interleucina 2 en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide; así como polimorfismos del gen que codifica el receptor de quimiocina 6 (CCR6), tanto en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow como en pacientes con artritis reumatoide.²¹

Enfermedades tiroideas autoinmunes

Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto generalmente presenta un componente familiar y tiene mayor incidencia en el sexo femenino; también es llamada *tiroiditis linfocítica crónica* y en algunos países es considerada la enfermedad tiroidea más común. A la exploración física se identifica crecimiento homogéneo de la glándula tiroidea, sin embargo, en algunos pacientes hay crecimiento asimétrico de un lóbulo. Su evolución tiende al hipotiroidismo, ya sea subclínico o sintomático. En etapas iniciales, por la destrucción glandular se puede presentar un cuadro de tirotoxicosis transitoria. La fisiopatología de la enfermedad se basa en autoanticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, los cuales llevan a hipofunción y destrucción de la glándula.²²

En cuanto a la relación de la tiroiditis de Hashimoto con otros padecimientos autoinmunes, en 170 pacientes Biró *et al.* observaron lupus eritematoso sistémico en 6.9 %, artritis reumatoide en 3.5 %, esclerosis sistémica progresiva en 2.4 %, enfermedad mixta del tejido conectivo en 20 %, síndrome de Sjögren en 16.5 % y dermatomiositis-polimiositis en 1.8 %.²³

Enfermedad de Graves-Basedow

Esta enfermedad provoca la producción y liberación acelerada de la hormona tiroidea, es más frecuente en las mujeres (8:1) y en la edad reproductiva. Suele acompañarse de manifestaciones extraglandulares como exoftalmopatía o dermatopatía infiltrativa. En su génesis están involucrados factores ligados al antígeno de histocompatibilidad B8 y DR3. Los mecanismos fisiopatológicos se basan en autoanticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroide en las membranas celulares de la glándula, estimulándola y originando hiperfunción de la misma.^{24,25}

En cuanto a otros padecimientos autoinmunes, en un estudio de 256 pacientes con enfermedad de Graves se observó una incidencia de 5.5 % de lupus eritematoso sistémico, 1.2 % de artritis reumatoide, 2 % de esclerosis sistémica progresiva, 1.6 % de enfermedad mixta del tejido conectivo, 4.7 % de síndrome de Sjögren y 0.8 % de dermatomiositis-polimiositis.²³

Enfermedades del tejido conectivo

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de base autoinmune, caracterizada por inflamación articular, dolor y destrucción del tejido sinovial a largo plazo que puede ocasionar discapacidad y alteración en la calidad de vida. En el año 2010 se publicaron los nuevos criterios de clasificación de la artritis reumatoide propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo, en los que se incluyeron nuevos estudios séricos y de gabinete para aumentar la sensibilidad y especificidad de la enfermedad.²⁶

La artritis reumatoide tiene una prevalencia entre 0.5 y 2 % dependiendo el grupo étnico estudiado. Es más frecuente en las mujeres (con una relación de 3:1 respecto a los hombres) y entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, aunque la tendencia actual es a edades más tempranas.²⁷

Entre las manifestaciones extraarticulares están los nódulos reumatoideos, la enfermedad pulmonar intersticial, la vasculitis reumatoide, la neuropatía periférica y la glomerulonefritis membranosa.²⁸

Se ha observado una mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes en la artritis reumatoide: 3.2 % tiene tiroiditis de Hashimoto y 5.9 %, enfermedad de Graves.²³

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica de etiología idiopática, caracterizada por infiltrado periductal focal linfocítico (principalmente células T cooperadoras²⁹) del tejido afectado, lo cual provoca disfunción progresiva de las glándulas salivales y lagrimales. Su diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los resultados de exámenes especiales (pruebas oculares, orales e inmunológicas séricas) y la biopsia de glándulas salivales menores.³⁰

Su prevalencia es de 0.5 %, es más frecuente en las mujeres (9:1) y entre el quinto y el sexto decenio de la vida. En su fisiopatología intervienen el componente genético (fuerte relación con el antígeno de histocompatibilidad DR3), la presencia de autoanti-

cuerpos (anti-SSA, anti-SSB y el factor reumatoide, aunque su relación con la fisiopatología de la enfermedad se desconoce) y un factor desencadenante (infección por retrovirus, Coxsackievirus o virus de Epstein-Barr).³¹

Clínicamente, los pacientes presentan xeroftalmia y xerostomía progresivas, sin embargo, algunos pueden tener manifestaciones extraglandulares como artritis (hasta 85 % de los casos), acidosis tubular distal renal (hasta 33 %), glomerulonefritis (menos de 5 %), hepatitis autoinmune (2 a 4 %), cirrosis biliar primaria (4 %), neuropatía periférica (hasta 38 %), neumopatías (hasta 35 %) y vasculitis cutánea (hasta 32 %), entre otras.^{32,33}

Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunes, 10 a 24 % de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves, por lo que ha sido catalogado como el síndrome de sobreposición más frecuente en las enfermedades tiroideas autoinmunes.³⁴

En algunos informes se indica que la tiroiditis de Hashimoto tiene una incidencia de 4.2 % en los pacientes con síndrome de Sjögren y de 3.4 % en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.⁵ En un estudio en el que se analizó la función tiroidea en 33 pacientes con síndrome de Sjögren primario, se observó disfunción de la glándula tiroidea en 45 % de los pacientes y tiroiditis autoinmune en 24 %; además, se detectaron anticuerpos antiperoxidasa en 45 %, antitiroglobulina en 18 %, antitiroxina en 42 % y anti-triyodotironina en 36 %.³⁵

En una investigación de 63 pacientes con tiroiditis autoinmune en quienes se buscaron criterios compatibles con síndrome de Sjögren, se identificó xerostomía y queratoconjuntivitis sicca en 32 %, sialoadenitis autoinmune en 21 % y únicamente un paciente presentó positividad para anti-SSA (anteriormente anti-Ro).³⁵ En otro estudio de 88 pacientes con enfermedad de Graves, 40 con tiroiditis de Hashimoto y 48 con mixedema primario, se determinó que 24 % cumplía con criterios para síndrome de Sjögren, con una prevalencia similar entre los tres padecimientos (20, 27 y 29 %, respectivamente).³⁶

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es un síndrome clínico complejo autoinmune mediado por anticuerpos que pueden afectar a múltiples órganos. Su diagnóstico se basa en los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, los cuales incluyen manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y autoanticuerpos. La prevalencia es mayor en las mujeres (10:1 respecto a los hombres) y en la edad reproductiva (de 15 a 40 años).³⁷

El curso clínico de la enfermedad varía de leve y episódico a grave y fulminante. Al parecer, las hormonas sexuales desempeñan un papel primordial, ya que la incidencia de la enfermedad disminuye después de la menopausia. El componente genético también es importante: 50 % de los casos se presenta en hermanos monocigotos, a diferencia de 5 % en hermanos dicigotos. También se ha observado su relación con los antígenos de histocompatibilidad DR2 y DR3.³⁸

La fisiopatología de la enfermedad se basa en el depósito de inmunocomplejos en ciertos órganos, lo que ocasiona un proceso inflamatorio local progresivo.³⁹ Se ha identificado que en 2.9 % de los pacientes coexiste con la enfermedad de Graves y en 2.3 % con la tiroiditis de Hashimoto.²³

Espondiloartropatías

Genéricamente se denomina así a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas en las que se incluye la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva, las espondiloartropatías enteropáticas y la espondiloartropatía indiferenciada. Se caracterizan por el compromiso de las articulaciones sacroiliacas, del esqueleto axial y del apendicular, aunado a otras manifestaciones clínicas (uveítis, psoriasis, colitis ulcerativa, entre otras) y la presencia sérica del antígeno leucocitario humano B27.⁴⁰⁻⁴²

Recientemente se publicó una investigación en la que se analizaron pruebas de la función tiroidea, títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea de 357 pacientes con alguna espondiloartro-

patía, comparándolos con los de un grupo control. En los pacientes con alguna espondiloartropatía se observó una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes en comparación con el grupo control (24.09 *adversus* 10.69 %, $p < 0.05$) y cuando tenían más de dos años del diagnóstico.⁴³

Recomendaciones para el clínico

Tomando en cuenta la alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo, hasta cuatro veces mayor que en la población en general, en quienes presenten alguna alteración indicativa de hipo o hipertiroidismo es recomendable solicitar anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea, principalmente por el alto porcentaje de pacientes con enfermedades tiroideas subclínicas. A su vez, dada la alta prevalencia de enfermedades del tejido conectivo en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes, principalmente el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, es importante considerar las manifestaciones clínicas de cada uno de estos padecimientos con la finalidad de derivar a los pacientes a tratamiento oportuno.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aHospital General de Zona 48

^bUnidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal México

Comunicación con: Jorge Alberto Barragán-Garfias
Teléfono: (55) 4171 1052
Correo electrónico: barragan81@hotmail.com

Referencias

1. Abbas A. Inmunología celular y molecular. Sexta edición. España: Elsevier; 2008.
2. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin Rheum. 2006;25(2): 240-5.
3. Bernet V, Burman K. Autoimmune thyroid disease. En: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, editores. Clinical immunology: principles and practice. St. Louis, MO: Mosby; 1996. p. 1482-502.
4. Marinó M, Ricciardi R, Pinchera A, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):438-43.
5. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev. 1994;15(6):788-830.
6. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, et al. Presence of systemic disorders in patients with autoimmune thyroid disease. Ann Rheum Dis. 2004;63:1159-61.
7. Masuko-Hongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review. Nihon Rinsho. 1999;57(8):1873-7.
8. Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal thyroïdal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31(1):159-72.
9. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348(26):2646-55.

10. Corapcioglu D, Tonyukuk V, Kiyan M, et al. Relationship between thyroid autoimmunity and *Yersinia enterocolitica* antibodies. *Thyroid*. 2002;12(7):613-7.
11. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(I Suppl 48):S12-7.
12. Yamato E, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 1997;313(1):64-6.
13. Molteni M, Barili M, Eisera N, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;15(5):529-34.
14. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol*. 2003;31(1):21-36.
15. Toussirot E, Saas P, Deschamps M, et al. Increased production of soluble CTLA-4 in patients with spondylarthropathies correlates with disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):101-12.
16. Danoy P, Wei C, Johanna H, et al. Association of variants in MMEL1 and CTLA4 with rheumatoid arthritis in the Han Chinese population. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1793-7.
17. Cunningham Graham DS, Wong AK, McHugh NJ, et al. Evidence for unique association signals in SLE at the CD28-CTLA4-ICOS locus in a family-based study. *Hum Mol Genet*. 2006;15(21):3195-205.
18. Bjornvold M, Undlien DE, Joner G, et al. Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(4):589-96.
19. Salliot C, Dawidowicz K, Lukas C, et al. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology*. 2001;50(10):1802-8.
20. Eliopoulos E, et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with increased risk for SLE in the genetically. *Lupus*. 2011;20(5):501-6.
21. Cho JH, Grengersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1612-23.
22. Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity*. 2002;35(3):169-73.
23. Petranyi G, Dobozy A, Gergely P, editores. *Klinikai immunológia*. Budapest: Medicina; 2000.
24. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(7-8):1100-9.
25. Panzer C. Rapid progression for severe hyperthyroid Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2142-4.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
27. Drosos A. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2004;(3 Suppl 1):S20-2.
28. Turesson C, O'Fallon W, Crowson C, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722-7.
29. Prochorec-Sobieszek M, Wagner T, Loukas M, et al. Histopathological and immunohistochemical analysis of lymphoid follicles in labial salivary glands in primary and secondary Sjögren syndrome. *Med Sci Monit*. 2004;10(4):BR115-21.
30. Vitali C, et al. Classification criteria for Sjögren syndrome; a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
31. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine*. 2002;81(4):270-80.
32. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren syndrome: pathological study of the livers and labial salivary gland 17 patients. *Pathol Int*. 2005;55(2):70-6.
33. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine*. 2004;83:96-106.
34. Pérez B, et al. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1995;99(5):480-4.
35. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the co-existence of the two disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(2):137-41.
36. Coll J, Anglada J, Tomas S, et al. High prevalence of subclinical Sjögren syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol*. 1997; 24(9):1719-24.
37. Gladman DD, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9.
38. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):274-83.
39. Arbuckle MR, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33.
40. Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, et al. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *Am J Roentgenol*. 2006;187(6):1420-6.
41. Ho PY, Barton A, Worthington J, et al. Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):677-82.
42. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118(2):274-8.
43. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1371-7.