

Desórdenes tiroideos autoinmunes en artritis reumatoidea. ¿Factores etiopatogénicos interrelacionados?

Elisa A. Molina¹, María J. Molina²

¹Laboratorio de Análisis Clínicos y Hormonales; ²Consultorios de Medicina Integral. Tucumán.

Introducción

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA), principalmente tiroiditis de Hashimoto (TH) y enfermedad de Graves (EG), son desórdenes autoinmunes órgano-específico caracterizados por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes estructuras: tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) o antígenos del receptor de tirotrófina (TSH)¹. La frecuencia en la población general es del 5% al 10%²⁻⁴. La etiopatogenia de estas enfermedades involucra la interacción de factores ambientales, genéticos y susceptibilidad endógena⁵. La etiología genética es compleja y multifactorial, involucrando: complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4) y CD40; genes específicos tiroideos y genes relacionados con citoquinas: interleuquina (IL)-4, IL-1 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)⁵. Varios estudios previos han mencionado la asociación de ETA y otras enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) o artritis reumatoidea (AR)⁶⁻¹².

Artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria frecuente. Estudios epidemiológicos han demostrado una prevalencia de AR en adultos caucásicos del 1%^{13,14}. Sin embargo, existe una amplia variación dependiendo de diferentes poblaciones entre 0,1% hasta 5,3%¹⁵⁻¹⁷. En el contexto de su etiopatogenia, diversas citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6 e interferón (IFN)- α) estarían involucradas en la progresión de la enfermedad, llevando a la inflamación crónica y destrucción progresiva de las estructuras articulares^{18,19}. Por otro lado, existe una fuerte asociación genética con HLA-DR, principalmente HLA-DR4, DRB1, involucrados en el desarrollo y severidad de

esta enfermedad^{20,21}. El rol de la herencia en la etiopatogenia permanece incierto, sin embargo, existe evidencia de agregación familiar en pacientes con AR, al igual que en otras enfermedades autoinmunes (EAI), tales como: desórdenes tiroideos autoinmunes, diabetes mellitus (DM) tipo I, SS, vitiligo y colitis ulcerosa²²⁻²⁶. La prevalencia de desórdenes tiroideos en pacientes con AR varía ampliamente, según las diferentes series, de 7% a 34%^{10,11,23,27-34}. Considerando la interacción de factores ambientales, genéticos y endógenos implicados en ambas enfermedades autoinmunes (ETA y AR), presentamos esta revisión sobre la prevalencia, epidemiología y etiopatogenia de enfermedades tiroideas autoinmunes en artritis reumatoidea.

Epidemiología

Aproximadamente entre el 5% y el 10% de la población general en USA presenta ETA, principalmente, en el 25% de mujeres blancas mayores de 60 años²⁻⁴. La prevalencia de anticuerpos tiroideos positivos varía en relación a diversos factores: edad, sexo, raza y etnia²⁻⁴. La ETA es la condición autoinmune más prevalente en la población general y está asociada frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes⁶⁻¹². Diversos estudios epidemiológicos han descripto una amplia variación en la frecuencia de desórdenes autoinmunes tiroideos en pacientes con AR^{10,11,23,27-34}. Shiroky y col. evidenciaron que el 30% de mujeres con AR presentaron enfermedad tiroidea, principalmente hipotiroidismo y TH, mientras que solo se evidenció un caso de EG¹⁰. Por otro lado, un reciente

Correspondencia

Dra. María Josefina Molina

Consultorios de Medicina Integral

Av. Aconquija 2936, Tucumán

E mail: josefina28molina@yahoo.com.ar

estudio describió una baja frecuencia de hipotiroidismo subclínico y clínico pero con alta frecuencia de autoanticuerpos tiroideos positivos: anti-TPO (37%) y anti-Tg (23%) en AR²⁷. Otros estudios mostraron una importante variación en la frecuencia de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con AR desde 2% hasta 50%^{8,11,12,22,24,27,35-37}. Por lo tanto, es importante el screening de estas ETA en pacientes con AR, para determinar su coexistencia.

Etiopatogenia

Tanto en EG como en TH se observa una infiltración tiroidea de linfocitos T y B y antígenos tiroideos reactivos desencadenando la producción de autoanticuerpos tiroideos generando cuadros de hipertirodismo e hipotiroidismo, respectivamente³⁸.

Actualmente no existe clara evidencia sobre el mecanismo patogénico implicado en la asociación de ETA y AR. Sin embargo, en la etiopatogenia de ambas enfer-

medades participan citoquinas proinflamatorias (Th1, Th2), así como factores inmunogenéticos (HLA-DR, gen CTLA-4 y CD40) y ambientales^{5,18,20,21,38,39}. Por lo tanto, algunas posibles explicaciones podrían ser: a) efectos inmunomoduladores de los anticuerpos antitiroideos, b) mimetismo molecular entre tiroides y epítopes específicos de AR, y c) factores genéticos compartidos entre autoinmunidad tiroidea y susceptibilidad de enfermedades autoinmunes^{38,39}. En EG existiría una polarización hacia Th2, con predominio de IL-4, IL-5 e IL-10 generando una predominancia de inmunidad humoral con estimulación de linfocitos B, producción de anticuerpos: antitiroglobulina (anti-Tg), antitiroperoxidasa (anti-TPO) y anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TRAbs) e infiltración linfocítica de la tiroides⁴⁰. Aproximadamente el 79% de la predisposición de desarrollar EG está basada en factores genéticos (en particular, genes HLA, CD40 y CTLA-4)^{5,38}. Mientras que en TH habría una polarización hacia Th1, con producción de IFN- γ , TNF- α e IL-2, pre-

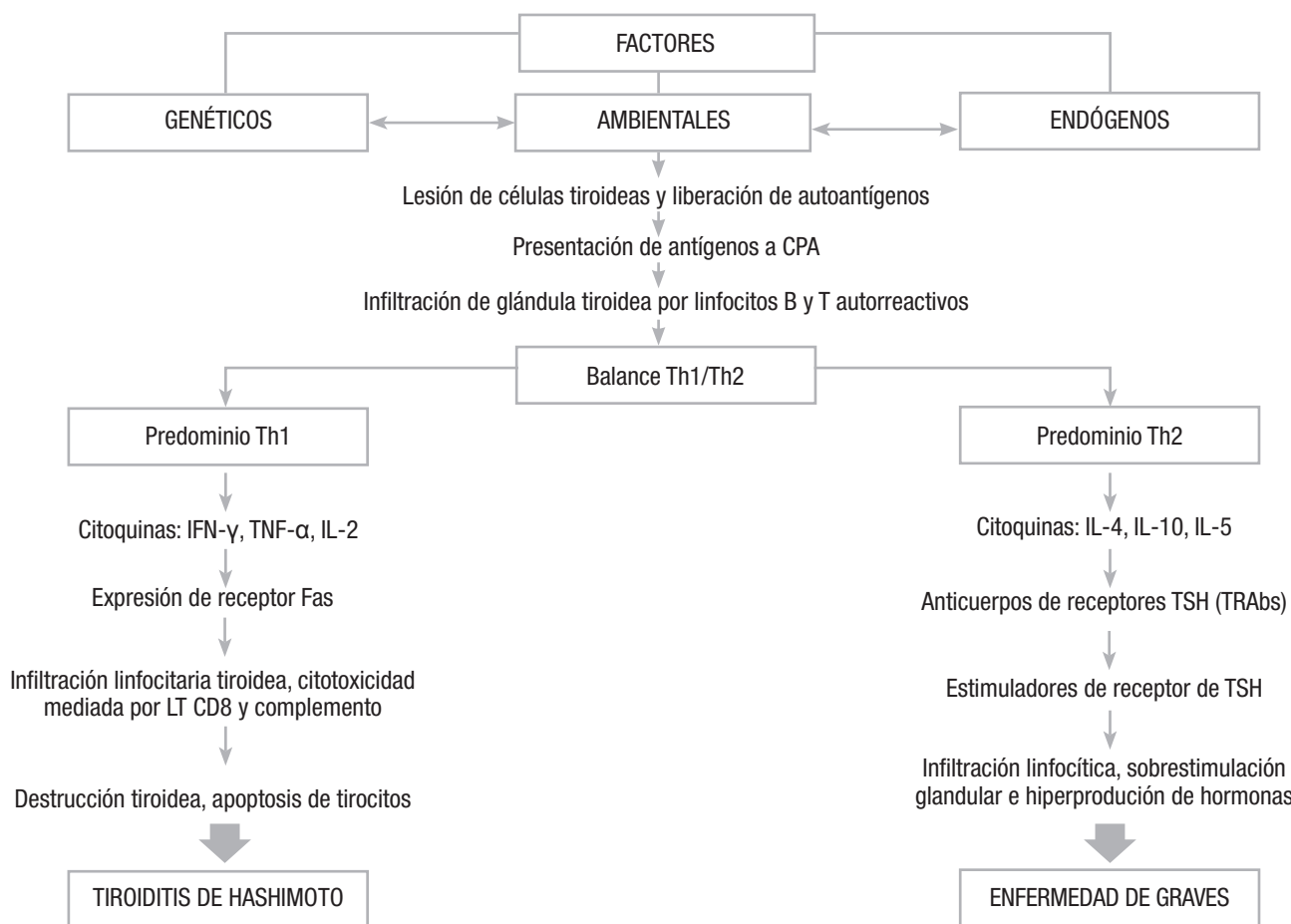


Figura 1. Secuencia de factores involucrados en la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes tiroideas.

dominio de inmunidad celular, infiltración linfocitaria, producción de autoanticuerpos (anti-TPO y anti-Tg) y citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8 (Figura 1)⁴⁰. En su etiopatogenia se ha observado influencia de HLA pero no así de CTLA-4⁴¹⁻⁴². Por otro lado, en AR se combinan múltiples factores genéticos y no genéticos determinantes de susceptibilidad, siendo una condición clínicamente heterogénea⁴³. Como es conocido, en su etiopatogenia existe clara evidencia de la asociación de alelos HLA-DRB1 y diversas citoquinas proinflamatorias: TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, entre otras⁴³.

En AR, la agregación familiar es relativamente frecuente. De igual forma, se describió asociación familiar de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con AR, incluyendo casos de TH y EG^{22,44}. Un estudio reciente describió la frecuencia de AR y/u otras enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes franceses con AR²⁶. La prevalencia general de EAI en familiares de primer grado fue del 6,1% en tríos familiares (padres y paciente) y del 10,2% en familias con pares de hermanos (par de hermanos más el paciente)²⁶. Las más frecuentes EAI fueron: AR (2,3%), ETA (1,9%) y vitiligo (0,8%), particularmente entre familiares de primer grado²⁶. Debido a que la prevalencia de EAI entre familiares se encuentra incrementada, puede suponerse que diferentes enfermedades autoinmunes presentarían epítopes genéticos comunes y factores ambientales compartidos, los cuales podrían ser causa de agregación familiar de EAI en familiares de pacientes con AR.

Factores involucrados en la etiopatogenia de ETA y AR

HLA-DR

La mayoría de las enfermedades autoinmunes tienen alelos HLA específicos, los cuales, son más comunes en pacientes que en individuos sanos^{45,46}. Estos genes, con frecuencia, son difíciles de identificar debido a la gran heterogeneidad genética y se requiere una interacción de múltiples genes para el desarrollo de enfermedades autoinmunes^{45,47,48}. Esto podría indicar que varios alelos estarían implicados en múltiples EAI, mientras que otros son específicos de una enfermedad en particular^{45,47,48}. Por ejemplo, alelos de CTLA-4 se han visto implicados en la patogénesis de EG, TH, DM tipo I y AR^{45,47,48}.

Diferentes series han descripto asociación de EG y diversos haplotipos HLA^{46,48}. De tal manera, varios autores evidenciaron asociación positiva de EG con HLA-DR3 y

HLA-DRB1*0304^{46,48,49}. La frecuencia de HLA-DR3 en pacientes con EG es de 40%-50% con un riesgo relativo para presentar EG para individuos con HLA-DR3 mayor a 4⁵⁰.

La TH está asociada a ciertos alelos HLA, principalmente HLA-DR4, DRB1*04^{51,52}. En un estudio reciente se observó una alta frecuencia de HLA-DRB1*0405 en pacientes con TH, confirmando un riesgo relativo de 2,7⁵¹.

Está bien establecida la asociación de HLA-DRB1 en AR con una secuencia de aminoácidos codificados llamados comúnmente epítope compartido^{53,54}. En un estudio de 204, el 87% de pacientes con AR severa presentaron uno o más alelos conteniendo QK/QR/RRRAA (alelos de alto riesgo) comparados con el 54% de pacientes con enfermedad leve⁵⁴. Por lo tanto, la presencia de estos alelos se asocia, usualmente, con enfermedad más agresiva, mayor progresión radiológica y mayor incapacidad^{53,54}.

Basado en la evidencia, estas enfermedades autoinmunes podrían estar interrelacionadas y coexistir, debido a la interacción de múltiples alelos HLA compartidos, en particular HLA-DR3, DR4 y DRB1, sumado a la presencia de autoanticuerpos y citoquinas involucradas.

CD40

CD40 es una molécula coestimuladora, expresada sobre linfocitos B, la cual jugaría un rol central en la regulación de la respuesta mediada por linfocitos B y posterior producción de anticuerpos⁵⁵. A su vez, estaría involucrada en el desarrollo de un importante número de condiciones autoinmunes, entre ellas EG⁵⁵⁻⁵⁶. En EG se ha identificado susceptibilidad genética para diversos polimorfismos del CD40 (C/T o CC)⁵⁶. Probablemente, dos mecanismos podrían estar involucrados en el aumento de la expresión de CD40 sobre los tirocitos y originar o potenciar EG: un mecanismo intrínseco con activación de linfocito T CD4+ y sobreexpresión de IL-6 que promueven autoinmunidad e inflamación del tejido tiroideo, y un mecanismo extrínseco con expresión de HLA que actuarían como células presentadoras de antígenos³⁸. A diferencia de la EG, no existe evidencia sobre susceptibilidad para el gen CD40 en TH. Así mismo, la vía coestimuladora: CD40-CD40L, se encuentra involucrada en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes, entre ellas AR. En ella se ha observado que la presencia de CD40 de los fibroblastos sinoviales induce expresión del receptor activador para el ligando del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y el aumento de formación de osteoclastos, jugando un rol importante en la destrucción ósea y cartilaginosa⁵⁷.

CTLA-4

La óptima estimulación de linfocitos T requiere, no solo de estimulación del receptor de linfocitos T, sino también de una segunda señal co-estimuladora: CD28 y CTLA-4 unidos a sus ligandos CD86 (B7-2) y CD80 (B7-1)⁵⁸. El CTLA-4 confiere susceptibilidad contra autoinmunidad en general y no hacia un fenotipo autoinmune específico. Se ha descrito asociado a todas las formas de autoinmunidad tiroidea (EG, TH y anticuerpos antitiroideos), así como con otras enfermedades autoinmunes, entre ellas AR^{47,48,59}. Saverino y col. demostraron niveles incrementados de CTLA-4 soluble en el suero de pacientes con ETA, pero estos niveles no estuvieron relacionados con manifestaciones clínicas (hipotiroidismo, hipertiroidismo u oftalmopatía) ni con hormonas tiroideas circulantes⁵⁹. A su vez, diversos estudios hallaron una correlación entre polimorfismos del CTLA-4 y HLA-DRB1 como conocidos genes susceptibles para AR^{48,60}. Lei y col. mostraron que el alelo G +49 fue un factor de riesgo para AR en pacientes chinos⁶⁰.

Citoquinas

En la patogénesis de la EG intervienen múltiples citoquinas proinflamatorias⁶¹⁻⁶³. En la EG existe una polarización hacia Th2 con liberación de citoquinas (IL-4, IL-10, etc.)⁴⁰. Sin embargo, podría existir una respuesta mixta Th1/Th2, como lo demostró un estudio reciente⁶¹. El mismo mostró que pacientes con EG presentaron valores incrementados de IL-4, IFN- γ y TNF- α sugiriendo la interacción de ambos subsets de células T⁶¹. Por otro lado, un estudio realizado en pacientes con EG mostró un significativo incremento en los niveles de IL-6 séricos secretados por el tejido adiposo (antes y durante el tratamiento antitiroideo) y un aumento en los niveles circulantes⁶². Además, se observó que polimorfismos en el gen de IL-1 β podrían estar relacionados con mayor susceptibilidad para EG⁶³. Así como en EG, varias citoquinas proinflamatorias están involucradas en la patogénesis de la TH^{64,65}. Un estudio demostró que pacientes con TH presentaron un incremento del genotipo CG del gen IL-6, el cual podría representar un marcador genético predictor de susceptibilidad individual para TH⁶⁴. Por otro lado, pacientes con TH presentan una incrementada producción de IFN- γ y TNF- α que serían responsables del daño y/o muerte celular tiroidea⁶⁵.

La Figura 2 muestra la interacción de células proinflamatorias y sus citoquinas involucradas tanto en la

patogénesis de AR como de ETA. La IL-1, IL-6 y TNF- α son citoquinas claves en el manejo de la inflamación en AR y ETA^{61,65,66}. Los linfocitos T activados estimulan a los linfocitos B a través de ligando CD40, integrinas y CD28, para producir inmunoglobulinas entre ellas factor reumatoideo y autoanticuerpos tiroideos^{61,65,66}. El TNF- α es una de las citoquinas más importantes implicadas en promover el proceso inflamatorio, además es un estimulador autocrino y un potente inductor paracrino de otras citoquinas: IL-1, IL-6 e IL-8 y, por lo tanto, juega un rol clave en la patogénesis de AR, así como en enfermedades tiroideas autoinmunes (EG y TH)^{61,65,66}. Otra importante citoquina proinflamatoria implicada en la patogénesis de ambas enfermedades es la IL-6^{62,64,66,67}. La desregulación en la producción de IL-6 incrementa la reacción autoinmune activando los linfocitos T autorreactivos, induciendo la migración de moléculas de adhesión, a su vez, activa a linfocitos B y causa hipergammaglobulinemia aumentando los títulos de autoanticuerpos (FR y autoanticuerpos tiroideos)^{66,67}.

Conclusiones

En resumen, estos desórdenes autoinmunes (ETA y AR) son complejas enfermedades que podrían estar originadas, perpetuadas y asociadas entre sí por efectos combinados de susceptibilidad a múltiples genes, diversas citoquinas proinflamatorias y disparadores ambientales.

Por ende, la identificación de las mayores variantes genéticas predisponentes, de diversas citoquinas implicadas y de factores ambientales, así como la valoración de sus consecuencias funcionales llevarían a una mayor comprensión del mecanismo molecular asociado a ambas enfermedades autoinmunes.

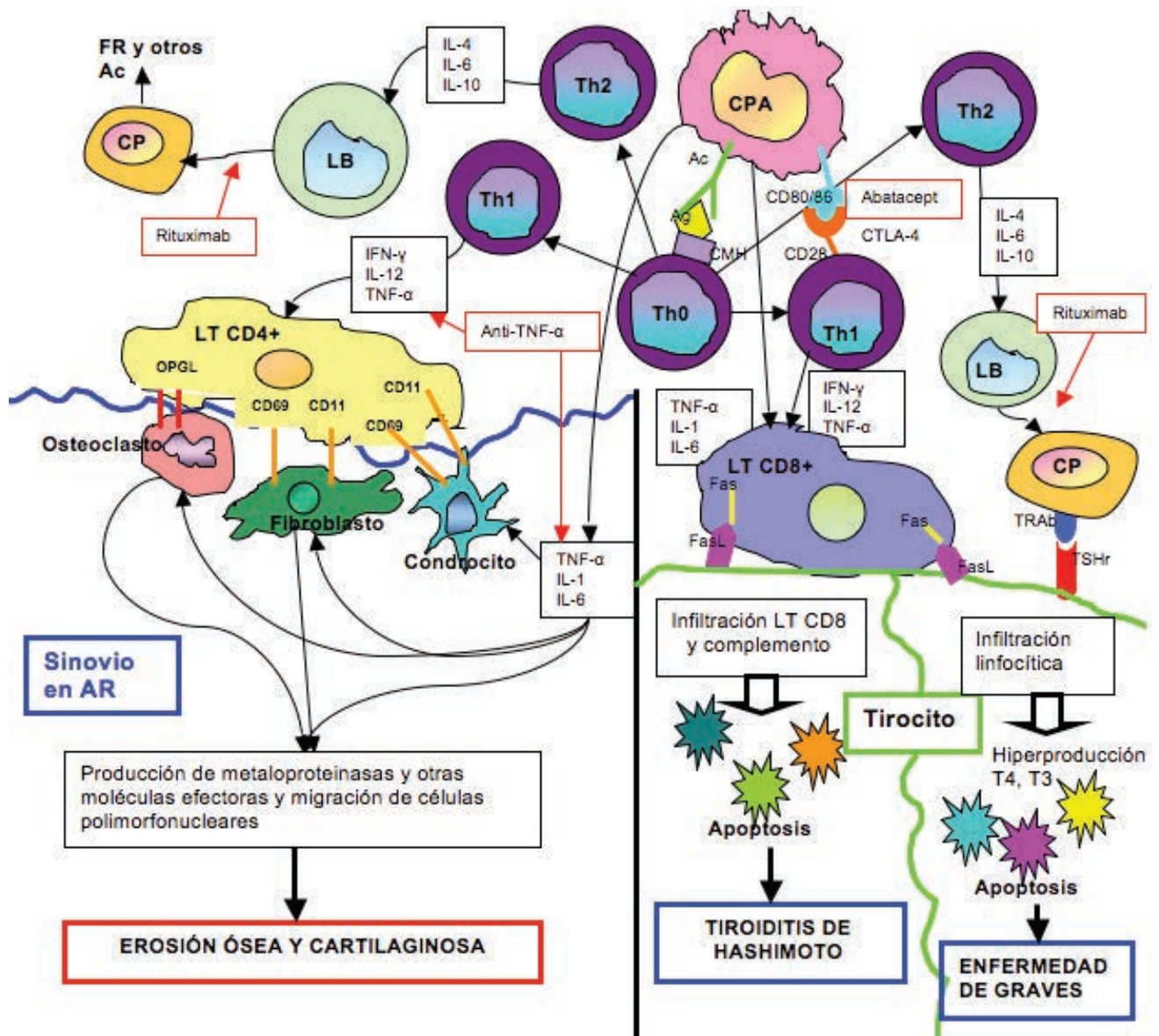


Figura 2. Fisiopatología: células inflamatorias y citoquinas involucradas en el proceso inflamatorio en artritis reumatoidea y en enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves). CPA: célula presentadora de antígenos, LB: linfocito B, LT: linfocito T, CP: célula plasmática, AR: artritis reumatoidea, FR: factor reumatoideo, OPG: ligando de osteoprotegerina, IL: interleuquina, TNF: factor de necrosis tumoral, Th0: precursor de linfocito T helper tipo 1 y tipo 2, Th2: linfocito T tipo 2, Ac: anticuerpo, Ag: antígeno, CMH: complejo mayor de histocompatibilidad, CTLA-4: antígeno 4 de linfocito T citotóxico, Fas: proteína involucrada en apoptosis, FasL: Fas ligando, TRAbs: anticuerpos estimuladores del receptor de TSH, TSHr: receptor de TSH, T4: tiroxina, T3: triiodotirona.

Bibliografía

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788-830.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-493.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-499.
5. Dittmar M, Kahaly GJ. Immunoregulatory and susceptibility genes in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Thyroid* 2005; 15:239-250.
6. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:70-72.
7. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 2004; 363:1544-1546.
8. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Prevalence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1159-1161.
9. Pérez B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99:480-484.
10. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:454-456.
11. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol* 2004; 11:81-90.
12. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:353-354.
13. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiology concepts. *Epidemiol Rev* 1981; 3:27-44.
14. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:513-537.
15. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, Garrone N, Torres AI, Romano O, Carraccio A, Leal O, Bazzano A, Vazquez D, Pera O, Arquez G, Valdez M, Lazaro H, Rengel S, Acosta E, Santana M. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J Rheumatol* 2002; 29:1166-1170.
16. Stojanović R, Vlajinac H, Palić-Obradović D, Janosević S, Adanja B. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. *Br J Rheumatol* 1998; 37:729-732.
17. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1170-1178.
18. Drexler SK, Kong PL, Wales J, Foxwell BM. Cell signaling in macrophages, the principal innate immune effector cells of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:216
19. Strietholt S, Maurer B, Peters MA, Pap T, Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:219.
20. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetic of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:399-402.
21. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:205.
22. Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:323-326.
23. Caron P, Lassoued S, Dromer C, Oksman F, Fournei A. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidology* 1992; 4:99-102.
24. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofilous M, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol* 1996; 15:599-603.
25. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S, Lissitchky K, Dimova E. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:55-60.
26. Michou L, Rat AC, Lasbleiz S, Bardin T, Cornélis F. Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 386 rheumatoid arthritis families. *J Rheumatol* 2008; 35:790-796.
27. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M, Sarzi-Puttini P. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity* 2008; 41:111-115.
28. Fazio L, Carrizo N, Balzarini MA, Orellana S. Autoinmunidad y patología tiroidea en pacientes reumatológicos. *RAEM* 2006; Vol 43: Nro Sup.

29. Domínguez-Ruiz R, Gonzalez M. Hipotiroidismo e hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoidea. *Rev Soc Peru Med Interna* 2006; Vol 19: Nro 2.
30. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:517-520.
31. Dessein PH, Joffe BL, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14:443-446.
32. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falascon MC, Iervese T, Vecchi F, Magalotti D, Ferri S. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Rheum* 1993; 12:479-484.
33. Punzi L, Michelotto M, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Betterle C, Vettor R, Todesco. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheum* 1997; 15:373-380.
34. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid disease and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119:39-43.
35. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res* 2005; 36:54-58.
36. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22:494.
37. Staykova ND, Geneva-Popova MG, Troev DD, Kuzmanova SI, Alimanska SA, Murdzheva MA. Immune profile and thyroid function in patients with rheumatoid arthritis. *Folia Med (Plovdiv)* 2000; 42:30-32.
38. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007; 17:949-961.
39. 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.
40. Melo M. Autoimmune Thyroiditis. *Acta Med Port* 2006; 19:387-394.
41. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune disease – a general susceptibility gene of autoimmunity? *Genes Immun* 2000; 1:170-184.
42. Braun J, Donner H, Siegmund T, Walfish PG, Usadel KH, Badenhoop K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1998; 51:563-566.
43. Oliver JE, Worthington J, Silman AJ. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:141-146.
44. Lin JP, Cash JM, Doyle SZ, Peden S, Kanik K, Amos CI, Bale SJ, Wilder RL. Familial clustering of rheumatoid arthritis with other autoimmune diseases. *Hum Genet* 1998; 103:475-482.
45. Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus* 2006; 15:183-190.
46. Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, Concepcion ES, Tomer Y. The influence of human leukocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:81-88.
47. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, Rainbow DB, Hunter KM, Smith AN, Di Genova G, Herr MH, Dahlman I, Payne F, Smith D, Lowe C, Twells RC, Howlett S, Healy B, Nutland S, Rance HE, Everett V, Smink LJ, Lam AC, Cordell HJ, Walker NM, Bordin C, Hulme J, Motzo C, Cucca F, Hess JF, Metzker ML, Rogers J, Gregory S, Allahabadia A, Nithiyanathan R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bingley P, Gillespie KM, Undlien DE, Rønningen KS, Guja C, Ionescu-Tîrgoviște C, Savage DA, Maxwell AP, Carson DJ, Patterson CC, Franklyn JA, Clayton DG, Peterson LB, Wicker LS, Todd JA, Gough SC. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423:509-511.
48. Yanagawa T, Gomi K, Nakao EI, Inada S. CTLA-4 gene polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2740-2742.
49. Zamani M, Spaepen M, Bex M, Bouillon R, Cassiman JJ. Primary role of the HLA class II DRB1*0301 allele in Graves disease. *Am J Med Genet* 2000; 95:432-437.
50. Ban Y, Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. *Clin Dev Immunol* 2005; 12:47-58.
51. Kokaraki G, Daniilidis M, Yiangou M, Arsenakis M, Karyotis N, Tsilipakou M, Fleva A, Gerofotis A, Karadani N, Yovos JG. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1 *04 subtypes' associations of Hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens* 2009; 73:199-205.
52. Petrone A, Giorgi G, Mesturino CA, Capizzi M, Cascino I, Nistico L, Osborn J, Di Mario U, Buzzetti R. Association fo

- DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid* 2001; 11:171-175.
53. Gonzalez-Gay MA, García-Porrua C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:355-360.
 54. Khani-Hanjani A, Lacaille D, Horne C, Chalmers A, Hoar DI, Balshaw R, Keown PA. Expression of QK/QR/RRRAA or DERAA motifs at the third hypervariable region of HLA-DRB1 and disease severity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1358-1365.
 55. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheum* 2007; 19:44-48.
 56. Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 2007; 28:85-98.
 57. Lee HY, Jeon HS, Song EK, Han MK, Park SI, Lee SI, Yun HJ, Kim JR, Kim JS, Lee YC, Kim SI, Kim HR, Choi JY, Kang I, Kim HY, Yoo WH. CD40 ligation of rheumatoid synovial fibroblasts regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis: evidence of NF-kappaB-dependent, CD40-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1747-1758.
 58. Brunner-Weinzierl MC, Hoff H, Burmester GR. Multiple functions for CD28 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 during different phases of T cell response: implications for arthritis and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:45-54.
 59. Saverino D, Brizzolara B, Simone R, Chiappori A, Milintenda-Floriani F, Pesce G, Bagnasco M. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role the immune response dysregulation. *Clin Immunol* 2007; 123:190-198.
 60. Lei C, Dongqing Z, Yeqing S, Oaks MK, Lisham C, Jianzhong J, Jie Q, Fang D, Ningli L, Xinghai H, DaMing R. Association of the CTLA-4 gene with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:823-828.
 61. Alnaqdy A, Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br J Biomed Science* 2007; 64:164-167.
 62. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumor necrosis factor alpha, in Graves's hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:607-611.
 63. Chen RH, Chen WC, Chang CT, Tsai CH, Tsai FJ. Interleukin-1-beta gene, but not the interleukin-1 receptor antagonist gene, is associated with Graves' disease. *J Clin Lab Anal* 2005; 19:133-138.
 64. Chen RH, Chang CT, Chen WC, Tsai CH, Tsai FJ. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Hashimoto's thyroiditis patients. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:260-265.
 65. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, Kletter K, Dudczak R, Willheim M. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:191-196.
 66. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-916.
 67. Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:277-281.