



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Autoimunidade familiar e poliautoimunidade em 60 pacientes portadores de esclerose sistêmica da região Centro-Oeste do Brasil



Alex Magno Coelho Horimoto<sup>a,b,c,\*</sup>, Aida Freitas do Carmo Silveira<sup>c</sup>  
e Izaías Pereira da Costa<sup>c,d,e,f</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

<sup>c</sup> Programa de Residência Médica em Reumatologia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

<sup>d</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

<sup>f</sup> Serviço de Reumatologia, Núcleo do Hospital Universitário, Hospital Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de dezembro de 2014

Aceito em 1 de setembro de 2015

On-line em 13 de janeiro de 2016

Palavras-chave:

Autoanticorpos

Esclerose sistêmica

Doença autoimune

Poliautoimunidade

Autoimunidade familiar

## R E S U M O

**Introdução:** A esclerose sistêmica (ES) é uma enfermidade do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, caracterizada pela tríade de injúria vascular, autoimunidade e fibrose tecidual. Sabe-se que uma história familiar positiva representa o maior fator de risco já identificado para o desenvolvimento da ES em um determinado indivíduo. Observação prévia de alta prevalência de poliautoimunidade e de autoimunidade familiar em pacientes com ES reforça a ideia de que fenótipos autoimunes distintos podem dividir variantes comuns de susceptibilidade.

**Objetivos:** Descrever a frequência de autoimunidade familiar e de poliautoimunidade em 60 pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil, bem como relatar as principais doenças autoimunes observadas nessa associação de comorbidades.

**Métodos:** Estudo transversal com recrutamento de 60 pacientes consecutivos, selecionados no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FMUFMS), bem como entrevista de seus parentes, de fevereiro de 2013 a março de 2014.

**Resultados:** Foi encontrada uma frequência de 43,3% de poliautoimunidade e de 51,7% de autoimunidade familiar nos pacientes com ES. Os pacientes com presença de poliautoimunidade e de autoimunidade familiar eram principalmente da forma difusa de ES, porém esse índice não atingiu significância estatística. As doenças autoimunes mais comumente observadas nos pacientes com poliautoimunidade foram: tireoidite de Hashimoto (53,8%), síndrome de Sjögren (38,5%) e miopatia inflamatória (11,5%). As principais doenças autoimunes observadas nos parentes dos pacientes com ES foram: tireoidite de Hashimoto (32,3%),

\* Autor para correspondência.

E-mail: [clinicaactivite@gmail.com](mailto:clinicaactivite@gmail.com) (A.M.C. Horimoto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.002>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

reumatoide (22,6%) e LES (22,6%). A presença de mais de uma enfermidade autoimune em pacientes com ES não se correlacionou com maior gravidade ou atividade da doença.

**Conclusões:** A partir da alta prevalência encontrada de doenças autoimunes coexistentes em pacientes com ES, salientamos a importância do conceito de autoimunidade compartilhada, de forma a promover uma vigilância constante e diagnosticar prontamente uma possível outra doença autoimune nos pacientes ou em seus parentes.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Familial autoimmunity and polyautoimmunity in 60 Brazilian Midwest patients with systemic sclerosis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Autoantibodies  
Systemic sclerosis  
Autoimmune disease  
Polyautoimmunity  
Familial autoimmunity

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease of unknown etiology, characterized by a triad of vascular injury, autoimmunity and tissue fibrosis. It is known that a positive family history is the greatest risk factor already identified for the development of SSc in a given individual. Preliminary observation of a high prevalence of polyautoimmunity and of familial autoimmunity in SSc patients support the idea that different autoimmune phenotypes may share common susceptibility variants.

**Objectives:** To describe the frequency of familial autoimmunity and polyautoimmunity in 60 SSc patients in the Midwest region of Brazil, as well as to report the main autoimmune diseases observed in this association of comorbidities.

**Methods:** A cross-sectional study with recruitment of 60 consecutive patients selected at the Rheumatology Department, University Hospital, Medicine School, Federal University of Mato Grosso do Sul (FMUFMS), as well as interviews of their relatives during the period from February 2013 to March 2014.

**Results:** A frequency of 43.3% of polyautoimmunity and of 51.7% of familial autoimmunity in SSc patients was found. Patients with presence of polyautoimmunity and familial autoimmunity presented primarily the diffuse form of SSc, but this indicator did not reach statistical significance. The autoimmune diseases most frequently observed in polyautoimmunity patients were: Hashimoto's thyroiditis (53.8%), Sjögren's syndrome (38.5%), and inflammatory myopathy (11.5%). The main autoimmune diseases observed in SSc patients' relatives were: Hashimoto's thyroiditis (32.3%), rheumatoid arthritis (22.6%), and SLE (22.6%). The presence of more than one autoimmune disease in SSc patients did not correlate with disease severity or activity.

**Conclusions:** From the high prevalence of coexisting autoimmune diseases found in SSc patients, we stress the importance of the concept of shared autoimmunity, in order to promote a continued vigilance and promptly diagnose other possible autoimmune disease in patients, or in their kin.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma enfermidade do tecido conjuntivo de caráter autoimune, extremamente heterogênea na sua apresentação clínica, com acometimento de vários sistemas, e segue um curso variável e imprevisível.<sup>1</sup> Sua etiologia permanece desconhecida, é sugerida uma causa multifatorial, possivelmente desencadeada por fatores ambientais em um indivíduo geneticamente predisposto.<sup>2</sup>

A marca registrada da ES é a microvasculopatia, ativação de fibroblastos e excessiva produção de colágeno<sup>3</sup>. Trata-se de patologia única ao exibir características de três processos fisiopatológicos distintos: consiste na tríade de injúria vascular, autoimunidade (celular e humoral) e fibrose tecidual,

leva a acometimento cutâneo, além de diversos órgãos internos, como pulmão, coração, trato gastrointestinal, bem como manifestações musculoesqueléticas.<sup>3,4</sup>

O componente genético das doenças autoimunes é representado pelo risco aumentado de desenvolvimento de ES em irmãos gêmeos do indivíduo afetado<sup>3,4</sup>. A ES não é primariamente uma desordem genética, mas considera-se que a doença realmente tenha um componente genético por meio de relatos de gêmeos homocigóticos que tinham concordância para a ES.<sup>5</sup>

Em 1953, Rees e Bennett<sup>6</sup> descreveram o primeiro caso de esclerodermia localizada em pai e filha. Posteriormente foram publicados diversos relatos de esclerodermia familiar em diferentes populações e relações de parentesco.<sup>2,5,7</sup> Além disso, tem sido relatada associação entre HLA e a ES.<sup>5,8,9</sup>

Uma história familiar positiva representa o maior fator de risco já identificado para o desenvolvimento da ES em um determinado indivíduo.<sup>8,10</sup> No entanto, a baixa frequência na taxa de concordância das doenças autoimunes entre irmãos, quando comparada com aquela entre gêmeos monozigóticos, apoia a presença de múltiplos genes e contribui para a predisposição genética, incluindo a ES.<sup>11</sup>

Hudson et al. usaram o termo caleidoscópio de autoimunidade em pacientes com ES para descrever o fato de que mais de uma doença autoimune diferente pode coexistir em um único paciente (poliautoimunidade) ou no mesmo núcleo familiar (autoimunidade familiar).<sup>12</sup> A alta prevalência de poliautoimunidade (38%) e também de autoimunidade familiar (36%) em pacientes com ES reforça a ideia de que fenótipos autoimunes clinicamente distintos podem dividir variantes comuns de susceptibilidade.<sup>12</sup>

## Objetivos

Descrever a frequência de autoimunidade familiar e de poliautoimunidade em 60 pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil, bem como relatar as principais doenças autoimunes observadas nessa associação de comorbidades. Avaliar se a presença de mais de uma enfermidade autoimune em pacientes com ES está relacionada com maior gravidade ou atividade da doença.

## Métodos

Estudo observacional, de delineamento transversal. Foram analisados 60 pacientes de forma consecutiva, selecionados no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FMUFMS), de fevereiro de 2013 a março de 2014. Os pacientes para participar do estudo, deveriam obedecer aos seguintes critérios:

- Preencher os novos critérios de classificação de 2013 para ES;<sup>13</sup>
- No caso de não apresentar espessamento cutâneo, deveriam preencher os critérios de ES precoce de LeRoy e Medsger de 2001;<sup>14</sup>
- Foram excluídos os pacientes que apresentavam outras doenças infecciosas associadas ou neoplasias malignas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, parecer CAAE: 31442614.3.0000.0021.

Poliautoimunidade foi definida como a ocorrência de qualquer outra doença autoimune observada nos pacientes portadores de esclerose sistêmica. Autoimunidade familiar foi definida como a ocorrência de qualquer outra enfermidade autoimune que acometesse os parentes consanguíneos ascendentes (avós, avôs, mãe, pai), descendentes (filhas, filhos, netas, netos) ou em linha colateral em segundo (irmãs, irmãos) ou até terceiro grau (tias, tios, sobrinhas e sobrinhos) dos pacientes portadores de ES.

Para confirmar as enfermidades associadas aos pacientes com ES ou seus parentes foram usados os seguintes critérios:

- Para lúpus eritematoso sistêmico (LES): preencher os novos critérios de classificação de LES de 2012 do grupo de colaboração clínica internacional de derivação e validação do lúpus (SLICC);<sup>15</sup>
- Síndrome de Sjögren (SSj): o diagnóstico foi baseado nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 2012;<sup>16</sup>
- Artrite reumatóide (AR): foram usados os critérios de classificação de AR do ACR/EULAR de 2010;<sup>17</sup>
- Psoríase: o diagnóstico foi baseado nos critérios clínicos<sup>18</sup> e, quando necessário, na histopatologia;
- Pênfigo: foram usados critérios clínicos<sup>18</sup> por meio do exame citológico, histopatológico e/ou provas imunológicas para detecção de anticorpos antiepiteliais;
- Vitiligo: foram usados critérios clínicos,<sup>18</sup> por meio da história e do exame físico, assim como a técnica da luz de Wood;
- Espondiloartrites: foram usados novos critérios classificatórios de 2011 das espondiloartrites axiais e periféricas pelo grupo ASAS (Assessment on Spondylo Arthritis International Society).<sup>19</sup>
- Doença de Crohn: foram usados critérios do comitê de parâmetros práticos do Colégio Americano de Gastroenterologia de 2001.<sup>20</sup>
- Síndrome antifosfolípide: foram usados critérios do consenso internacional sobre atualização para a classificação e definição da síndrome antifosfolípide de 2006.<sup>21</sup>
- Tireoidite de Hashimoto: o diagnóstico foi baseado na presença de anticorpos antitireoperoxidase e/ou antitireoglobulina associados às alterações ultrassonográficas parenquimatosas tireoideanas compatíveis com tireoidite.<sup>22</sup>
- Diabetes mellitus tipo 1: foram usados critérios da Associação Americana de Diabetes, com base na hemoglobina glicada, glicemia de jejum, teste oral de tolerância a glicose e sintomas clássicos de hiperglicemia, revisados em 2010.<sup>23</sup>
- Doença mista do tecido conjuntivo (DMTC): Foram usados critérios de Alarcon-Segovia de 1989.<sup>24</sup>
- Miopatia inflamatória: foram usados critérios de Bohan e Peter de 1975.<sup>25</sup>
- Para esclerodermia localizada: o diagnóstico foi baseado principalmente pelo exame visual, por meio das características comumente observadas nas lesões cutâneas, acrescido de biópsia da pele compatível com depósitos aumentados de colágeno.<sup>18</sup>

As informações necessárias para a caracterização socio-demográfica e clínica da doença, foram obtidas a partir dos registros médicos contidos nos prontuários de cada paciente e complementadas com entrevistas do paciente. Na primeira consulta foram colhidos dados demográficos e clínicos, incluindo tempo de doença, ano de diagnóstico, escore cutâneo de Rodnan modificado,<sup>26</sup> pesquisa de autoanticorpos, exame clínico completo e tratamento atual. Os pacientes foram avaliados subsequentemente, bem como entrevista direcionada de todos os parentes, a fim de se confirmar a ocorrência ou não de outras enfermidades autoimunes.

Dados específicos sobre os critérios de gravidade de Medsger,<sup>27</sup> critérios de atividade de Valentini da doença<sup>28</sup> e o Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ)<sup>29</sup> foram colhidos na avaliação inicial do paciente.

Com relação às amostras de soros foram usados soros dos pacientes previamente selecionados e que se encontravam adequadamente congelados a  $-50^{\circ}\text{C}$  e armazenados no laboratório do Hospital Universitário da UFMS.

a. Anticorpos antinucleares (FAN)

Foi usada a técnica de imunofluorescência indireta para a pesquisa do FAN. Tiveram-se como substrato as células HEp2 (técnica de Faar). Foram usados os critérios do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células Hep-2 (2003)<sup>30</sup> para a interpretação dos resultados. Os soros foram considerados positivos se título fosse maior ou igual a 160 e diluídos até obter-se a negatificação da fluorescência.

b. Pesquisa de anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB)

Foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA), como previamente descrita por McClain<sup>31</sup>, com kits específicos de substrato para cada teste, de acordo com as especificações do fabricante. (Hemagen Diagnostics, Inc). Foi considerado positivo quando o valor encontrado era três vezes ou mais superior ao cut-off.

c. Pesquisa de fator reumatoide

Foi usada a técnica de nefelometria e considerado positivo se o título fosse maior do que 40 U/ml.

d. Pesquisa de antitireoglobulina e antitireoperoxidase

Foi usada a técnica de quimioluminescência com as especificações do fabricante (Abbott Architect Anti-Tg e Anti-TPO, imunoenensaio quimioluminescente por micropartículas para a determinação quantitativa da classe IgG de autoanticorpos de tireoglobulina e peroxidase da tireoide no soro e plasma humanos). Para a antitireoglobulina foi considerada não reagente se  $<40,0\text{U/ml}$  e reagente se  $>40,0\text{U/ml}$ . Para o antitireoperoxidase foi considerada não reagente se  $<35,0\text{U/ml}$  e reagente se  $>35,0\text{U/ml}$ .

e. Pesquisa de anticentrômero

Foi usada a técnica de imunofluorescência indireta e tiveram-se como substrato as células HEp2, conforme os critérios do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células Hep-2 (2003)<sup>30</sup>, para a interpretação dos resultados.

f. Pesquisa de anti-DNA topoisomerase 1 (anti-SCL70)

Foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático,<sup>32</sup> com kit específico Quanta Lite TM Scl-70 do Laboratório Inova (Inova Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA). Seguiram-se as especificações do fabricante. Foi considerada não reagente se  $<20$  unidades, fracamente reagente entre 20 e 39 unidades, moderadamente reagente entre 40 e 80 unidades e fortemente reagente (valores elevados) se  $>80$  unidades.

g. Anticorpo anti-RNA polimerase III

Foi usada a técnica de ELISA como previamente descrita,<sup>33</sup> com -se kit específico Quanta Lite RNA POL III ELISA do Laboratório Inova (Inova Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA), seguiram-se as especificações do fabricante. Foram considerados negativos os valores  $<20$  unidades, fracamente reagentes entre 20 e 39 unidades, moderadamente reagentes entre 40 e 80 unidades e fortemente reagentes (valores elevados) se  $>80$  unidades.

## Análise estatística

A comparação entre os pacientes com e sem poliautoimunidade e autoimunidade familiar, em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo, foi feita por meio do teste t de Student. O teste do qui-quadrado foi usado na avaliação da associação entre presença ou não de poliautoimunidade e autoimunidade familiar com as variáveis qualitativas mensuradas neste estudo. Os resultados das demais variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi feita com o software SPSS, versão 20.0, considerando um nível de significância de 5%.

## Resultados

Na **tabela 1** estão apresentadas, em ordem decrescente, as doenças observadas entre os pacientes com poliautoimunidade e entre os parentes dos pacientes em que se observou autoimunidade familiar. As doenças mais observadas entre os pacientes com poliautoimunidade foram tireoidite de Hashimoto ( $n=14-53,8\%$ ), doença de Sjögren ( $n=10-38,8\%$ ) e miopatia inflamatória ( $n=3-11,5\%$ ). Já as doenças autoimunes mais observadas nos parentes dos pacientes de ES foram tireoidite de Hashimoto ( $n=10-32,3\%$ ), artrite reumatoide ( $n=7-22,6\%$ ) e LES ( $n=7-22,6\%$ ).

Na **tabela 2** está apresentada a quantidade de doenças autoimunes concomitantes em pacientes com ES. A grande maioria ( $n=19-73,08\%$ ) dos pacientes apresentava apenas

**Tabela 1 – Doenças mais frequentemente observadas entre os pacientes com poliautoimunidade e entre os parentes dos pacientes com ES e autoimunidade familiar**

Variável	n (%)
<b>Poliautoimunidade (n=26)</b>	
Tireoidite de Hashimoto	14 (53,8)
Sjögren	10 (38,5)
Miopatia inflamatória	3 (11,5)
Diabete tipo 1	3 (11,5)
SAF	2 (7,7)
Artrite reumatoide	1 (3,8)
Doença de Chron	1 (3,8)
Psoríase	1 (3,8)
<b>Autoimunidade familiar (n=31)</b>	
Tireoidite de Hashimoto	10 (32,3)
Artrite reumatoide	7 (22,6)
LES	7 (22,6)
Esclerose sistêmica	5 (16,1)
Diabete tipo 1	3 (9,7)
Esclerodermia	2 (6,5)
Sjögren	2 (6,5)
Vitiligo	2 (6,5)
Doença de Crohn	1 (3,2)
DMTC	1 (3,2)
Pênfigo	1 (3,2)
Espondiloartrite	1 (3,2)

DMTC, doença mista do tecido conjuntivo.

Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa).

**Tabela 2 – Número de doenças autoimunes concomitantes em pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica (n = 26)**

Quantidade de outras doenças concomitantes	n (%)
1	19 (73,08)
2	6 (23,08)
≥ 3	1 (3,84)

Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa).

uma doença autoimune associada com ES. Entre os pacientes com duas outras doenças autoimunes concomitantes com ES (n = 6-23,08%), sempre uma delas era a tireoidite de Hashimoto e as outras enfermidades autoimunes encontradas foram: três pacientes também com síndrome de Sjögren, um com polimiosite, um com psoríase e um com diabetes tipo 1. Apenas uma (3,84%) paciente apresentava mais de três doenças concomitantes, representadas por ES, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto e polimiosite.

Os resultados referentes aos dados epidemiológicos e ao índice de monitoramento, em pacientes com e sem poliautoimunidade, estão apresentados na [tabela 3](#), enquanto que os resultados referentes aos dados epidemiológicos e índice

de monitoramento, em pacientes com e sem autoimunidade familiar, estão apresentados na [tabela 4](#).

O tempo de doença após o diagnóstico entre os pacientes com poliautoimunidade ( $11,27 \pm 1,27$  anos) foi significativamente maior do que o tempo para os pacientes sem poliautoimunidade. Por outro lado, não encontramos outra diferença significativa entre os pacientes com e sem poliautoimunidade em relação às demais variáveis quantitativas e qualitativas.

Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem autoimunidade familiar em relação às variáveis quantitativas ou qualitativas.

Nas [tabelas 5 e 6](#) estão apresentadas, respectivamente, as distribuições dos pacientes com ou sem poliautoimunidade e com ou sem autoimunidade familiar em relação aos resultados referentes aos exames laboratoriais. Observou-se que o percentual de pacientes com poliautoimunidade que apresentavam anticorpo anti-Ro positivo (n = 6-23,1%) foi significativamente maior do que o daqueles pacientes sem poliautoimunidade que também apresentavam anticorpo anti-Ro positivo (n = 1-2,9%; p = 0,016). Não foi observada outra significância estatística entre a presença ou não de poliautoimunidade e autoimunidade familiar.

Neste estudo, o percentual de pacientes com poliautoimunidade que apresentavam anticorpo anticentrômero positivo

**Tabela 3 – Dados epidemiológicos e índice de monitoramento em pacientes com ou sem poliautoimunidade**

Variável	Poliautoimunidade		Valor de p
	Sim (n = 26)	Não (n = 34)	
<i>Dados epidemiológicos</i>			
Idade	52,50 ± 2,12	50,18 ± 2,24	0,466
<i>Sexo</i>			
Masculino	0 (0,0)	1 (2,9)	0,378
Feminino	26 (100,0)	33 (97,1)	
<i>Cor</i>			
Branca	14 (53,8)	16 (47,1)	0,295
Parda	12 (46,2)	15 (44,1)	
Negra	0 (0,0)	3 (8,8)	
<i>Tempo de diagnóstico</i>			
Menos de 5 anos	6 (23,1)	10 (29,4)	0,053
Entre 5 e 10 anos	9 (34,6)	19 (55,9)	
Mais de 10 anos	11 (42,3)	5 (14,7)	
<i>Tempo FRy antes do diagnóstico</i>			
Tempo de doença após o diagnóstico	3,19 ± 1,20	4,12 ± 1,27	0,608
	11,27 ± 1,27	7,76 ± 0,93	0,026 <sup>a</sup>
<i>Forma clínica</i>			
Limitada	9 (34,6)	17 (50,0)	0,634
Difusa	10 (38,5)	10 (29,4)	
Início recente	3 (11,5)	4 (11,8)	
Overlap	4 (15,4)	3 (8,8)	
<i>Índices de monitoramento</i>			
sHAQ	0,68 ± 0,08	0,60 ± 0,07	0,492
Escala de gravidade	5,31 ± 0,60	4,53 ± 0,47	0,307
Escala de atividade	2,31 ± 0,30	2,37 ± 0,22	0,868
Escore cutâneo	13,92 ± 1,39	12,44 ± 1,54	0,491

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa).

<sup>a</sup> Valor de p no teste t-student ou no teste do qui-quadrado.



**Tabela 4 – Dados epidemiológicos e índice de monitoramento em pacientes com ou sem autoimunidade familiar**

Variável	Autoimunidade familiar		Valor de p
	Sim (n = 31)	Não (n = 29)	
<i>Dados epidemiológicos</i>			
Idade	54,00 ± 2,02	48,17 ± 2,31	0,062 <sup>a</sup>
<i>Sexo</i>			
Masculino	1 (3,2)	0 (0,0)	0,329
Feminino	30 (96,8)	29 (100,0)	
<i>Cor</i>			
Branca	15 (48,4)	15 (51,7)	0,741
Parda	15 (48,4)	12 (41,4)	
Negra	1 (3,2)	2 (6,9)	
<i>Tempo de diagnóstico</i>			
Menos de 5 anos	9 (29,0)	7 (24,1)	0,912
Entre 5 e 10 anos	14 (45,2)	14 (48,3)	
Mais de 10 anos	8 (25,8)	8 (27,6)	
<i>Tempo de FRY antes do diagnóstico</i>			
Tempo de doença após o diagnóstico	3,42 ± 0,99	4,03 ± 1,51	0,731
	9,16 ± 1,22	9,41 ± 1,00	0,874
<i>Forma clínica</i>			
Limitada	12 (38,7)	14 (48,3)	0,193
Difusa	14 (45,2)	6 (20,7)	
Início recente	3 (9,7)	4 (13,8)	
Overlap	2 (6,5)	5 (17,2)	
<i>Índices de monitoramento</i>			
sHAQ	0,62 ± 0,07	0,66 ± 0,08	0,682
Escala de gravidade	5,26 ± 0,54	4,45 ± 0,51	0,284
Escala de atividade	2,60 ± 0,27	2,07 ± 0,21	0,136
Escore cutâneo	14,06 ± 1,59	12,03 ± 1,37	0,341

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa).

<sup>a</sup> Valor de p no teste t-student ou no teste do qui-quadrado.

(n = 9-29%), foi significativamente menor do que o daqueles pacientes sem poliautoimunidade que também apresentavam anticorpo anticentrômero positivo (n = 16-55,2%; p = 0,040). No entanto, não houve associação entre a presença ou não de autoimunidade familiar e o resultado para os outros autoanticorpos.

## Discussão

A coexistência de várias doenças autoimunes em pacientes com ES (poliautoimunidade) está bem estabelecida.<sup>12,34-38</sup> A agregação de várias doenças autoimunes dentro das famílias dos pacientes com ES também é cada vez mais reconhecida.<sup>12,36,37,39</sup>

Numerosos fatores genéticos que conferem susceptibilidade à ES foram identificados recentemente e estão relacionados principalmente com genes codificadores de proteínas responsáveis pela transdução de sinais que compõem as vias de autoimunidade, comuns a várias doenças.<sup>12,39-41</sup> Incluem polimorfismos relacionados a vias de imunidade inata (IRF5), ativação e diferenciação de linfócitos T (STAT4, PTPN22) e vias de sinalização autoimunes intracelulares (BANK1, BLK, TNFAIP3).<sup>12,39,40</sup>

O fato de a maioria desses fatores de susceptibilidade ter sido identificada em outras doenças autoimunes apoia a

existência de uma sobreposição genética entre ES e outras doenças autoimunes, bem como o conceito de autoimunidade partilhada.<sup>39,40</sup>

A autoimunidade compartilhada parece ser um componente essencial da base genética das doenças autoimunes.<sup>39,42,43</sup> Polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (HLA) também têm sido relacionados a numerosas doenças autoimunes, tais como AR, espondiloartrites e LES.<sup>39,40,43</sup> É de particular interesse a alta frequência de HLA-DQA1\*0501 em homens com ES.<sup>40</sup>

Inicialmente acreditou-se que o agrupamento familiar de esclerodermia ou esclerose sistêmica fosse incomum.<sup>44</sup> No entanto, demonstrou-se posteriormente que a recorrência de esclerose sistêmica foi de 1,6% nas famílias de indivíduos com ES, contra apenas 0,026% de risco estimado na população geral.<sup>45</sup> Atualmente, sugere-se que uma história familiar positiva representa o maior fator de risco já identificado para o desenvolvimento da ES em um determinado indivíduo.<sup>8,12,40</sup>

Da mesma forma, já é bem conhecida a alta ocorrência de síndromes de sobreposição em pacientes com ES, representada pela associação com miopatias inflamatórias, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico nesses pacientes.<sup>38,43,46-48</sup>

Este estudo corrobora a alta frequência de poliautoimunidade (43,3%) e de autoimunidade familiar (51,7%) nos pacientes portadores de ES da região Centro-Oeste do Brasil.

**Tabela 5 – Autoanticorpos em pacientes com ou sem poliautoimunidade**

Variável	Poliautoimunidade		Valor de p
	Sim (n = 26)	Não (n = 34)	
<i>Autoimunidade familiar</i>			
Sim	15 (57,7)	16 (47,1)	0,414
Não	11 (42,3)	18 (52,9)	
<i>Anti-Ro</i>			
Positivo	6 (23,1)	1 (2,9)	0,016 <sup>a</sup>
<i>Anti-La</i>			
Positivo	1 (3,8)	0 (0,0)	0,249
<i>Anti-Sm</i>			
Positivo	0 (0,0)	1 (2,9)	0,378
<i>Anti-RNP</i>			
Positivo	5 (19,2)	5 (14,7)	0,641
<i>Anti-Jo 1</i>			
Positivo	0 (0,0)	2 (5,9)	0,208
<i>Anti-SCL 70</i>			
Positivo	10 (38,5)	6 (17,6)	0,071
<i>Anti-centrômero</i>			
Positivo	9 (34,6)	16 (47,1)	0,333
<i>Anti-RNA Pol 3</i>			
Positivo	4 (15,4)	3 (8,8)	0,433
Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa).			
<sup>a</sup> Valor de p no teste do qui-quadrado.			

**Tabela 6 – Autoanticorpos em pacientes com ou sem autoimunidade familiar**

Variável	Autoimunidade familiar		Valor de p
	Sim (n = 31)	Não (n = 29)	
<i>Anti-Ro</i>			
Positivo	4 (12,9)	3 (10,3)	0,758
<i>Anti-La</i>			
Positivo	1 (3,2)	0 (0,0)	0,329
<i>Anti-Sm</i>			
Positivo	0 (0,0)	1 (3,4)	0,297
<i>Anti-RNP</i>			
Positivo	6 (19,4)	4 (13,8)	0,563
<i>Anti-Jo 1</i>			
Positivo	1 (3,2)	1 (3,4)	0,962
<i>Anti-SCL 70</i>			
Positivo	9 (29,0)	7 (24,1)	0,668
<i>Anti-centrômero</i>			
Positivo	9 (29,0)	16 (55,2)	0,040 <sup>a</sup>
<i>Anti-RNA Pol 3</i>			
Positivo	4 (12,9)	3 (10,3)	0,758
Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa).			
<sup>a</sup> Valor de p no teste do qui-quadrado.			

Caramaschi et al.<sup>35</sup> encontraram, entre 118 pacientes com ES, 32,2% de uma ou duas doenças autoimunes concomitantes, em 42 diagnósticos diferentes. Em uma maior casuística, estudo com 719 pacientes provenientes do Canadá e Colômbia encontrou 38% de poliautoimunidade e 36% de autoimunidade nos pacientes com ES.<sup>12</sup> Todavia, foram avaliados somente os parentes em até primeiro grau desses pacientes, o que poderia explicar os resultados divergentes dos nossos. Estudo mais recente encontrou, entre 121 de 373 (32,4%) famílias de pacientes acometidos por ES, pelo menos uma doença autoimune em um ou mais parentes de primeiro grau.<sup>39</sup> Provavelmente a porcentagem de autoimunidade familiar muito superior neste estudo em relação aos demais trabalhos deve-se ao fato de termos ampliado nossa pesquisa para parentes ascendentes, descendentes e em linha colateral de até terceiro grau.

As principais doenças autoimunes neste estudo associadas aos pacientes com ES foram concordantes com a literatura, representadas sobretudo por tireoidite autoimune, síndrome de Sjögren e miopatias inflamatórias.<sup>12,35,38,46-48</sup> No entanto, encontramos menor prevalência de artrite reumatóide em nossos pacientes em comparação com outros estudos. Provavelmente isso tenha ocorrido porque adotamos um critério mais rígido para o diagnóstico de verdadeira sobreposição com artrite reumatóide, por meio dos critérios de classificação de AR do ACR/EULAR de 2010,<sup>17</sup> acrescidos da presença obrigatória do anticorpo anticitrulina (anti CCP) e/ou manifestações radiológicas típicas da enfermidade.

Em relação à autoimunidade familiar os dados foram concordantes com a literatura, representados pelo encontro de tireoidite autoimune, AR e LES em parentes de pacientes portadores de ES.<sup>36,39,42,43</sup> Koumakis et al. observaram que a doença autoimune tireoideana e as doenças do tecido conjuntivo (ES, LES, SSJ, AR) ocorreram mais comumente em famílias de pacientes com ES do que em famílias do grupo controle.<sup>39</sup>

Em relação aos dados epidemiológicos, a única diferença encontrada no grupo de pacientes com poliautoimunidade foi que eles apresentavam um maior tempo de doença após o diagnóstico. A explicação mais plausível para esse encontro seria de que o diagnóstico tenha ocorrido mais precocemente nesses pacientes portadores de mais de uma doença autoimune e contribuído para a evolução e sobrevida. Recentemente, outro estudo brasileiro liderado por Skare<sup>49</sup> destacou que o conhecimento da coexistência entre doenças autoimunes é de vital importância para o diagnóstico correto das demais enfermidades autoimunes em pacientes com ES.

Esperávamos encontrar pior qualidade de vida ou maior gravidade e atividade de doença no grupo de pacientes com poliautoimunidade, mas esse resultado não se concretizou. A literatura até descreve o inverso. Por exemplo, Avouac et al.<sup>50</sup> encontraram uma forma mais branda da doença em pacientes com a forma limitada de ES e associação com poliautoimunidade. Caramaschi et al.<sup>35</sup> destacam que a gravidade da ES parece não ser um fator de risco para o desenvolvimento de uma doença autoimune adicional.

No entanto, destacamos em pacientes com ES e poliautoimunidade a possibilidade de diferenças clínicas significativas ao se separar um subgrupo específico de comorbidades associadas. Por exemplo, recente estudo do sul do Brasil encontrou maior frequência de hipertensão pulmonar (HAP) e tendência

à pneumopatia intersticial em grupo de pacientes com ES e associação com tireoidite de Hashimoto (TH) quando comparados com pacientes sem TH.<sup>49</sup> Entre os seis casos de HAP observados nos nossos pacientes com ES também encontramos maior prevalência de HAP naqueles com associação a TH (n = 4-66,67%) quando comparados com pacientes sem TH (dados não publicados). Esses pacientes eram predominantemente da forma limitada (57% versus 34,6%) e com características significativas de vasculopatia, como maior ocorrência de fenômeno de Raynaud objetivo (92,6% versus 66,7%) e telangiectasias (85,7% versus 68,3%). Apesar dos nossos pacientes com ES e TH apresentarem maior ocorrência de fibrose pulmonar, esse dado não atingiu significância (57,1% versus 45%).

Ademais, grande estudo com 24.728 pacientes e 55.632 controles encontrou associação positiva entre histórico de doença autoimune pessoal e familiar com o risco de desenvolvimento de linfoma não Hodgkin e sugeriu que a susceptibilidade partilhada pode explicar apenas uma fração pequena desse aumento.<sup>37</sup>

Neste estudo, a observação de maior frequência de anti-Ro nos pacientes com ES e poliautoimunidade é facilmente explicada, porque a positividade para esse anticorpo estava relacionada com a síndrome de Sjögren, muito prevalente nesse grupo de pacientes. Já a observação de menor frequência de anticentrômero nos pacientes com autoimunidade familiar se deve ao fato de esse grupo de pacientes estar representado sobretudo pela forma difusa da doença, embora sem atingir significância estatística. Os pacientes com presença de poliautoimunidade e de autoimunidade familiar eram principalmente da forma difusa de ES, porém esse índice não atingiu significância estatística.

Uma peculiaridade de Campo Grande (MS) é que sua população foi principalmente composta por imigrantes nacionais e estrangeiros, que vieram principalmente dos estados de Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná e São Paulo; e de países como Alemanha, Espanha, Itália, Japão, Paraguai, Portugal, Síria e Líbano.

A principal limitação do estudo foi a amostragem pequena de pacientes com ES estudados, porém objetivou-se desse modo eliminar o principal viés observado nos grandes estudos de coexistência de doenças autoimunes, nos quais o histórico de autoimunidade familiar era fornecido pelo próprio paciente, sem confirmação independente ou revisão de prontuários. Todos os nossos pacientes com ES são acompanhados pelo mesmo médico, alguns há quase 10 anos, todos os parentes e grande parte dos parentes dos pacientes com ES são acompanhados nos demais ambulatórios da FMUFMS.

Salientamos a importância do conceito de autoimunidade compartilhada, de forma a promover uma vigilância constante dos pacientes com ES, de forma a diagnosticar prontamente uma possível segunda ou terceira doença autoimune associada ou mesmo uma doença autoimune em seus parentes.

## Conclusões

Foi encontrada uma frequência de 43,3% de poliautoimunidade e de 51,7% de autoimunidade familiar nos pacientes com ES.

As doenças autoimunes mais comumente observadas nos pacientes com poliautoimunidade foram: tireoidite de Hashimoto (53,8%), síndrome de Sjögren (38,5%) e miopatia inflamatória (11,5%). As principais doenças autoimunes observadas nos parentes dos pacientes com ES foram: tireoidite de Hashimoto (32,3%), artrite reumatóide (22,6%) e LES (22,6%).

A presença de mais de uma enfermidade autoimune em pacientes com ES não se correlacionou com maior gravidade ou atividade da doença.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557-67.
- Herrick AL, Worthington J. Genetic epidemiology Systemic sclerosis. *Arthritis Res.* 2002;4(3):165-8.
- Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2011;40:92-103.
- Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(3):226-36.
- Briggs D, Welsh KI. Major histocompatibility complex class II genes and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:862-5.
- Rees RB, Bennett J. Localized scleroderma in father and daughter. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1953;68(3):360.
- Barnett AJ, McNeilage LJ. Antinuclear antibodies in patients with scleroderma (systemic sclerosis) and in their blood relatives and spouses. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:365-8.
- Mayers MD, Trojanowska M. Genetic factors in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 2:S5.
- Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(65):S75-86.
- Arora-Singh RK, Assassi S, Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, et al. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2010;35(1):52-7.
- Anaya JM, Gómez LM, Castiblanco J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):185-95.
- Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimm.* 2008;31:156-9.
- Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55.
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
- Shiboski SC, Shiboski LH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International



- Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):475-87.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, 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.
  18. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 3 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. p. 231-56.
  19. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
  20. Hanauer SB, Sandborn W. The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:635-43.
  21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
  22. De Groot LJ, Larsen PR, Henneman G. *Hashimoto's thyroiditis: The thyroid and it's diseases.* 6 ed New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 307-22.
  23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:11-61.
  24. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol.* 1989;16:328-34.
  25. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
  26. Valentini G, D'Angelo S, Rossa AD, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:904-5.
  27. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:255-73.
  28. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:39-41.
  29. Rannou F, Poiraudou S, Berezne A, Baubet T, Le-Guern V, Cabane J, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin hand function scale, health assessment questionnaire (HAQ), systemic sclerosis HAQ, and medical outcomes study 36-item short form health survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):94-102.
  30. Dellavance A, Gabriel A Jr, Cintra AFU, Ximenes AC, Nuccitelli B, Tabilerti BH, et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células Hep-2. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(3):129-40.
  31. McClain MT, Ramsland PA, Kaufman KM. Anti-Sm autoantibodies in systemic lupus target highly basic surface structures of complexed spliceosomal autoantigens. *J Immunol.* 2002;168:2054-62.
  32. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheum.* 2001;40:1135-40.
  33. Codullo V, Morozzi G, Bardoni A, Salvini R, Deleonardi G, Pità O, et al. Validation of a new immunoenzymatic method to detect antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:373-7.
  34. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:468-76.
  35. Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int.* 2007;27:407-10.
  36. Tanaka A, Igarashi M, Kakinuma M, Oh-i T, Koga M, Okuda T. The occurrence of various collagen diseases in one family: a sister with LSSc, PBC, APS, and SS and a brother with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol.* 2001;28:547-53.
  37. Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K, et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):657-66.
  38. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moynzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* 2011;38:2406-9.
  39. Koumakis E, Dieude P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Association des Sclérodermiques de France. Familial autoimmunity in systemic sclerosis - results of a French-based case-control family study. *J Rheumatol.* 2012;39:532-8.
  40. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:17-40.
  41. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):516-24.
  42. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33:2227-34.
  43. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Monteiro J, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet.* 2001;68:927-36.
  44. McGregor AR, Watson A, Yunis E. Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *Am J Med.* 1988;84(6):1023-32.
  45. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359-62.
  46. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:272-80.
  47. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Sugi K. Primary biliary cirrhosis (PBC)-CREST overlap syndrome with coexistence of Sjögren's syndrome and thyroid dysfunction. *Clin Rheumatol.* 2007;26:596-600.
  48. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *IMAJ.* 2011;13:14-20.
  49. Costa CCB, Medeiros M, Watanabe K, Martin P, Skare TL. Tireoidite de Hashimoto pode estar associada a um subgrupo de pacientes de esclerose sistêmica com hipertensão pulmonary. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(5):366-70.
  50. Avouac J, Airò P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from two large cohorts of European caucasian patients. *J Rheumatol.* 2010;37:608-14.