



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)



## Artigo original

# Tireoidite de Hashimoto pode estar associada a um subgrupo de pacientes de esclerose sistêmica com hipertensão pulmonar



Ciliana Cardoso B. Costa<sup>a</sup>, Morgana Medeiros<sup>a</sup>, Karen Watanabe<sup>b</sup>,  
Patricia Martin<sup>a</sup> e Thelma L. Skare<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de dezembro de 2013

Aceito em 24 de abril de 2014

On-line em 6 de julho de 2014

Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Esclerodermia

Tireoidite de Hashimoto

Hipertensão pulmonar

### R E S U M O

**Introdução:** Estudos recentes mostram associação entre tireoidites autoimunes e esclerose sistêmica (ES), e sugerem que essa condição pode interferir no fenótipo da ES. Entretanto, esses estudos avaliam as tireoidites autoimunes como um todo e nenhum deles aborda especificamente a tireoidite de Hashimoto (TH) na ES.

**Objetivo:** Investigar a presença de TH em pacientes com ES e sua possível associação com as manifestações da doença.

**Casuística e métodos:** Manifestações clínicas de hipotireoidismo, TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos (anti-TPO, anti TBG e TRAb) foram pesquisados em 56 pacientes com ES. Pacientes com ES e TH foram comparados com pacientes com ES sem tireoidite.

**Resultados:** TH foi observada em 19,64% dos pacientes com ES. Não foi encontrada associação entre a TH e as diferentes formas de doença ou com o perfil de autoanticorpos. Da mesma forma, não houve diferença entre a média do escore de Rodnan modificado e entre a presença de fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares, necrose digital, miosite, artrite, sintomas sicca, dismotilidade esofágica ou crise renal esclerodérmica quando os grupos foram comparados. Por outro lado, pacientes com TH apresentaram maior frequência de hipertensão pulmonar quando comparados a pacientes sem TH (66,6% vs 22,5%;  $p=0,016$ ).

**Conclusões:** Na amostra de ES estudada, a TH está associada a uma maior prevalência de hipertensão pulmonar. Estudos de seguimento a longo prazo, englobando um número maior de pacientes com ES e TH, são necessários para confirmar esses dados.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [tskare@onda.com.br](mailto:tskare@onda.com.br) (T.L. Skare).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.04.001>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic sclerosis  
Scleroderma  
Hashimoto thyroiditis  
Pulmonary hypertension

**Introduction:** Recent studies show an association between autoimmune thyroiditis and systemic sclerosis (SSc) and suggest that this condition may interfere with the ES phenotype. However these studies evaluate the autoimmune thyroiditis as a whole and none of them specifically addresses Hashimoto's thyroiditis (HT) in SSc.

**Objective:** To investigate the presence of HT in SSc patients and its possible association with disease manifestations.

**Methods:** Clinical manifestations of hypothyroidism, TSH and anti-thyroid auto antibodies (anti-TPO, anti TBG and TRAb) were studied in 56 patients with SSc. SSc patients with HT were compared with SSc patients without thyroiditis.

**Results:** HT was observed in 19.64% of patients with SSc. No association was observed between HT and the different forms of disease or profile of autoantibodies. Likewise, there was no difference between the mean modified Rodnan score and presence of Raynaud's phenomenon, scars, digital necrosis, myositis, arthritis, sicca symptoms, esophageal dysmotility and scleroderma renal crisis when the groups were compared. On the other hand, patients with HT had higher frequency of pulmonary hypertension in relation to patients without HT (66.6% vs 22.5%,  $p=0.016$ ).

**Conclusions:** In the studied sample patients with ES and HT had higher prevalence of pulmonary hypertension. Long-term follow-up studies with a larger number of TH and SSc patients are needed to confirm these data.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

É comum a associação entre doenças autoimunes, sejam elas órgão-específicas ou sistêmicas.<sup>1</sup> Assim, é necessário que o médico que atende esses pacientes esteja atento para as possíveis associações, não apenas para diagnosticar precocemente tais entidades, mas, também, para entender de uma maneira mais completa as manifestações clínicas que esses pacientes podem apresentar.

Embora não existam explicações claras para associação entre as doenças autoimunes, admite-se que exista uma predisposição genética para um defeito imunológico comum a muitas delas.<sup>1</sup> Dentre outras possibilidades, a exposição a um eventual agente infeccioso ou ambiental que atue como elemento desencadeante das várias enfermidades pode estar implicado.<sup>1</sup>

A tireoidite de Hashimoto (TH) é a doença autoimune da tireoide mais frequente, sendo considerada como protótipo das doenças autoimunes órgão-específicas.<sup>2</sup> Apresenta-se com vários graus de disfunção glandular, presença de anticorpos antitireoidianos e bócio ou atrofia da glândula e infiltrado tissular linfocítico difuso.<sup>2</sup>

Por outro lado, a esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune sistêmica, caracterizada por vasculopatia, depósito excessivo de colágeno nos tecidos e presença de autoanticorpos.<sup>3</sup> O papel exato dos autoanticorpos na ES não está bem definido,<sup>4</sup> mas sabe-se que podem influir no fenótipo apresentado.<sup>4</sup> De fato, flutuações nos títulos de antitopoisomerase I se correlacionam com o espessamento cutâneo avaliado pelo escore de Rodnan modificado e com atividade de doença medida por parâmetros clínicos e laboratoriais.<sup>5</sup>

Interessantemente, um subgrupo de pacientes que evoluiu com negatificação desse anticorpo apresentou menos espessamento cutâneo, menos envolvimento pulmonar e melhor sobrevida quando comparado a pacientes com aqueles persistentemente positivos.<sup>6</sup>

Pacientes com ES podem apresentar anticorpos contra antígenos tireoidianos, com ou sem disfunção da glândula.<sup>7</sup> Uma meta-análise recente mostrou que a doença autoimune tireoidiana foi a doença de autoimunidade órgão-específica mais comum nos pacientes com ES, numa prevalência estimada de 10,4%.<sup>8</sup> A associação de ES com anticorpos antitireoperoxidase está ligada à presença do HLA-DR15.<sup>7</sup> A ligação da ES com outras doenças de autoimunidade também parece interferir no seu fenótipo<sup>4,8</sup> marcando pacientes com uma forma mais branda da doença. Todavia nenhum estudo abordou especificamente a associação de ES com TH. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar a presença de TH em pacientes com ES e sua possível associação com o perfil clínico e sorológico da doença.

## Casuística e métodos

Foi realizado um estudo transversal avaliando 56 pacientes consecutivos em seguimento no ambulatório de esclerose sistêmica de um único hospital de atendimento terciário. Os dados foram coletados no período de junho 2012 a junho de 2013. Todos os pacientes incluídos preenchem os critérios classificatórios para ES do ACR/EULAR 2013.<sup>9</sup>

Foram abordadas as seguintes manifestações da ES: fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares, necrose digital, espessamento cutâneo de acordo com o escore de Rodnan

modificado,<sup>10</sup> artrite, miosite, dismotilidade esofágica, acometimento cardíaco, pneumonite intersticial, hipertensão pulmonar e crise renal esclerodérmica. Considerou-se artrite quando existia a presença de pelo menos uma articulação edemaciada.<sup>11</sup> O diagnóstico de miosite foi feito pela presença de fraqueza muscular proximal associada a pelo menos um dos seguintes itens: aumento de CPK, eletroneuromiografia com padrão miopático ou biópsia com miosite.<sup>11</sup> Dismotilidade distal ou aperistalse foi considerada presente quando documentada por manometria ou seriografia.<sup>11</sup> Acometimento cardíaco foi considerado como causado pela ES quando se apresentou na forma de pericardites e/ou insuficiência cardíaca ou, ainda, arritmia não atribuída a outras causas.<sup>11</sup> Pneumopatia intersticial foi diagnosticada quando a capacidade vital forçada era <70% do previsto ou existiam opacidades em vidro fosco/fibrose observados na tomografia de tórax de alta resolução.<sup>12,13</sup> O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi feito quando a pressão sistólica na artéria pulmonar era >40 mmHg observada no ecocardiograma ou pressão média na artéria pulmonar >25 mmHg com pressão de oclusão na artéria pulmonar <15 mmHg.<sup>4,11</sup>

Avaliou-se também a presença de FAN, anti-Scl 70, anticentrômero, anti-Ro e anti-La. Dados clínicos e laboratoriais foram considerados positivos de maneira cumulativa. A gravidade da doença foi avaliada pelo índice de Medsger.<sup>14</sup>

O diagnóstico de TH foi realizado nos pacientes que apresentavam hipotireoidismo ou bócio associados à presença de anticorpos positivos.<sup>4</sup> Para avaliação da função tireoidiana foram dosados TSH e T4 livre. Os anticorpos dosados foram antiperoxidase (anti-TPO), antitireoglobulina (anti-TBG) e antirreceptor do TSH (TRAb). As dosagens de TSH e T4 livre foram feitas por quimioluminescência sendo considerados os valores normais de 0,5-3,6 UI/mL para o TSH e 0,70-1,80 ng/dL para T4 livre. Os autoanticorpos antitireoidianos também foram pesquisados por quimioluminescência sendo considerados normais os valores inferiores a 35 UI/mL para o anti TBG; 40 UI/mL para o anti TPO e 1,35 UI/L para o TRAb.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética local e os participantes assinaram consentimento informado.

Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ) quando não normais e média com desvio-padrão (SD) quando normais, segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando a variável apresentava indicações de distribuição normal, utilizou-se o teste t-student para comparação entre as médias de duas variáveis contínuas; quando a normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste de Mann Whitney para duas variáveis contínuas.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. O valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os cálculos foram feitos com ajuda do software Med Calc versão 12.0.

## Resultados

### Descrição da amostra estudada

Foram estudadas 56 pacientes, sendo 52 mulheres (92,8%) e quatro homens (7,1%), com idade de 19 a 81 anos (mediana de

**Tabela 1 – Perfil clínico e sorológico de 53 pacientes com esclerodermia**

	n	%
Raynaud	56/57	98,2
Úlcera estelar	34/56	60,7%
Necrose digital	7/56	12,5
Teleangiectasias	21/55	38,1
Rodnan m	Variação de 0-50 (média = 15,04 ± 10,19)	
Miosite	8/54	14,8
Artrite	21/56	14,8
Artralgia	28/54	51,8
Xerostomia	25/52	48,08
Xerofalmlia	19/53	35,8
Dismotilidade de esôfago	29/53	54,7%
Pneumopatia intersticial	20/54	37,04
Hipertensão pulmonar	15/49	30,6
Miocardite	0	
Crise renal	3/55	5,4%
FAN	50/56	89,2
Anti Scl70	8/55	14,55
Anticentrômero	12/52	24,08
Anti Ro	10/56	17,8
Anti La	4/53	7,5

56; IIQ de 39-61). Nessa população, 33% dos pacientes eram afrodescendentes (negros e pardos), 66% eram caucasianos e 1% tinha ascendência indígena. No que concerne à forma de esclerodermia 19/56 (33,9%) tinham a forma difusa e 37/56 (66,1%) tinham a forma limitada. Cerca de 39,6% eram tabagistas.

O perfil clínico e de autoanticorpos da população estudada encontra-se na [tabela 1](#).

A avaliação do índice de gravidade de Medsger estava disponível em 40 pacientes e variou de 1 a 15 com mediana de 5,0 (IIQ de 4,0-7,75).

O anticorpo anti-TPO estava presente em 32,1%; o anti-TBG em 18,8% e o anti-TRAb em 11,4%. O diagnóstico de TH foi observado em 19,64% dos pacientes com ES e todos eles tinham hipotireoidismo no momento do diagnóstico.

### Comparação da população de ES com e sem TH

Não foi observada associação entre a TH e as diferentes formas de doença ou com o perfil de autoanticorpos. Da mesma forma, não houve diferença entre a média do escore de Rodnan modificado e entre a presença de fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares, necrose digital, miosite, artrite, sintomas sicca, dismotilidade esofágica ou crise renal esclerodérmica quando os grupos foram comparados como pode ser observado na [tabela 2](#). Por outro lado, pacientes com TH apresentaram maior frequência de hipertensão pulmonar quando comparados a pacientes sem TH (66,6% vs. 22,5;  $p = 0,016$ ).

## Discussão

Existem vários mecanismos associados com a ocorrência de hipotireoidismo em pacientes com ES. A esclerose dos tecidos glandulares é um deles;<sup>15</sup> ocorrência simultânea de doenças autoimunes da tireoide é outro.<sup>1</sup> Como já comentado anteriormente, a associação entre várias doenças autoimunes é

**Tabela 2 – Análise comparativa da população de esclerodermia com e sem tireoidite de Hashimoto (TH)**

	Com TH	Ausência de TH	p
	n = 11	n = 45	
Etnia	Caucasiana – 63,6% (7/11) Afrodescendente – 36,3% (4/11)	Caucasiana – 65,9% (29/44) Afrodescendente – 31,82% (14/44) Índio – 2,28% (1/44)	0,31 <sup>a</sup>
Gênero feminino/masculino	10/1	42/3	1,0 <sup>b</sup>
Idade mediana do paciente	56 (IIQ = 25-69)	54 (IIQ = 19-81)	0,87 <sup>c</sup>
Forma de esclerodermia	Difusa – 27,3% (3/11) Limitada – 72,7% (8/11)	Difusa – 35,5% (16/45) Limitada – 64,4% (29/45)	1,00 <sup>b</sup>
Tabagismo	45,5% (5/11)	38,1% (16/42)	0,73 <sup>b</sup>
Raynaud	100% (11/11)	97,5% (44/45)	1,0 <sup>b</sup>
Úlcera estelar	54,4% (6/11)	62,2% (28/45)	0,73 <sup>b</sup>
Necrose digital	10% (1/10)	13,3% (6/45)	0,62 <sup>b</sup>
Teleangiectasias	20% (2/10)	40,9% (18/44)	0,29 <sup>b</sup>
Rodnan (mediana)	11 (IIQ = 0-28)	15 (IIQ = 0-50)	0,22 <sup>c</sup>
Miosite	18,2% (2/11)	14% (6/43)	0,66 <sup>b</sup>
Artrite	27,3% (3/11)	12,2% (19/45)	0,17 <sup>b</sup>
Artralgia	27,3% (3/11)	58,1% (25/43)	0,09 <sup>b</sup>
Xerostomia	54,5% (6/11)	46,3% (19/41)	0,74 <sup>b</sup>
Xeroftalmia	45,5% (5/11)	33,3% (14/42)	0,49 <sup>b</sup>
Dismotilidade de esôfago	70% (7/11)	51,2% (22/43)	0,3 <sup>b</sup>
Pneumopatia intersticial	63,6% (7/11)	30,2% (13/43)	0,07 <sup>b</sup>
Hipertensão pulmonar	66,7% (6/9)	22,5% (9/40)	0,01 <sup>b</sup>
Miocardite	0	0	-
Crise renal	9,1% (1/11)	4,5% (2/44)	0,45 <sup>b</sup>
Medsker (mediana)	5,5 (IIQ = 3-12)	5 (IIQ = 1-15)	1 <sup>c</sup>
FAN	100% (11/11)	86,7% (39/45)	0,33 <sup>b</sup>
Scl-70	0	18,2% (8/44)	0,18 <sup>b</sup>
Anticentrômero	40% (4/10)	19% (8/42)	0,21 <sup>b</sup>
Anti Ro	18,2% (2/11)	17,8% (8/45)	1,0 <sup>b</sup>
Anti La	9,1% (1/11)	7,1% (3/42)	1,0 <sup>b</sup>

IIQ, Intervalo Interquartis.  
<sup>a</sup> Qui quadrado.  
<sup>b</sup> Teste de Fisher.  
<sup>c</sup> Mann Whitney.

comumente observada, o que sugere a presença de mecanismos fisiopatológicos comuns dentro dessas afecções.<sup>1</sup> Embora os verdadeiros eventos envolvidos na patogênese de doenças autoimunes ainda sejam incertos, a maioria desses pacientes mostra possuir um fundo genético sobre o qual atuam fatores ambientais.<sup>1</sup> Vários estudos têm demonstrado que o tabagismo, a deficiência de vitamina D, a dieta, a luz ultravioleta, as drogas e as infecções virais podem ser gatilhos ambientais de autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>1</sup>

Observou-se no presente estudo uma alta prevalência de TH em pacientes com ES (20%) o que corrobora para a constatação da coexistência de doenças autoimunes. Conhecer tal associação é de fundamental importância para o clínico que, tratando de uma doença de autoimunidade, se mantém alerta para as demais. Além disso, os sintomas apresentados por um paciente com TH com hipotireoidismo e ES podem ser confundidos entre si, principalmente aqueles mais inespecíficos, tais como cansaço, fadiga, fraqueza muscular, anorexia e artralgias.<sup>16</sup> Eles devem ser atribuídos corretamente ao elemento causal no sentido de tratar o paciente de maneira adequada.

Avouac et al.,<sup>4</sup> estudando pacientes de origem europeia, observaram que pacientes com ES e outra doença de

autoimunidade concomitante pareciam ter uma ES mais branda, associada com a forma limitada de apresentação. Na presente análise esses achados não puderam ser confirmados. Todavia, é importante notar que o autor supracitado incluiu em seu trabalho várias doenças autoimunes órgão-específicas como Síndrome de Sjögren, miosite, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite e não somente a TH como no presente estudo, o que pode justificar a diferença nos achados.

Ainda na amostra atual, pacientes com TH apresentam uma maior prevalência de hipertensão arterial pulmonar (HAP). A associação entre hipotireoidismo e HAP primária já havia sido notada anteriormente.<sup>17-19</sup> Também Opravil et al.<sup>20</sup> relataram um aumento na prevalência de hipotireoidismo em pacientes com HIV e HAP confirmando a possível associação entre essas duas entidades em outro tipo de contexto.

A disfunção tireoidiana tem sido associada com alterações na vasorreatividade, um fenômeno que precede a HAP.<sup>21</sup> Vasoespasmo causando fenômeno de Raynaud tem sido encontrado em pacientes com hipotireoidismo isolado e responde a tratamento com levotiroxina, o que novamente sugere uma relação intrigante entre este hormônio e estabilização da reatividade vascular.<sup>22</sup> Além disso, em modelos animais, o hipotireoidismo tem demonstrado causar aumentos nos níveis de endotelina-1, um vasoconstritor potente que



contribui para a patogênese da HAP<sup>23,24</sup> e da hipertensão pulmonar da ES.<sup>25</sup> Caso essa associação venha se provar verdadeira, tratar o hipotireoidismo pode afetar os resultados obtidos no tratamento da hipertensão pulmonar, sabidamente uma complicação de risco, com alto potencial para morbimortalidade. As alterações de pressão na artéria pulmonar secundárias à disfunção tireoidiana respondem ao tratamento da doença endócrina.<sup>26</sup>

Na presente análise observou-se uma tendência de associação positiva da TH com pneumopatia intersticial e uma tendência para associação negativa com artralgias. Interessantemente existe na literatura a descrição de casos de associação de pacientes com TH e pneumopatia intersticial independente da existência de ES.<sup>27,28</sup>

Existem limitações ao presente estudo: uma delas é o pequeno número de pacientes com ES estudados. A segunda é o fato de que nem todos os pacientes possuíam cateterismo do lado direito do coração, sendo a pressão na artéria pulmonar estimada pela ecocardiografia. Todavia a associação encontrada é muito importante do ponto de vista clínico e merece futuras pesquisas com maior número de pacientes.

Concluindo pode-se dizer que, no presente estudo, encontrou-se uma prevalência de TH em cerca de 20% da população com ES. Maiores estudos são necessários para esclarecer o papel definitivo dessa associação com HAP.

Aprovação C de ética – parecer 398119 – Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Nancy AL, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune disorders. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:57-64.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996;335:99-107.
- Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine.* 2008;75:650-5.
- 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 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol.* 2010;37:608-14.
- Hu PQ, Fertig N, Medsger Jr TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1363-73.
- Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1074-84.
- Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:529-34.
- Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1052-7.
- van den 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.
- Clements PJ, Lachenbruch P, Siebold. Inter and Intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22:1281-5.
- Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43:444-51.
- Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology.* 2008;47:65-7.
- Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology.* 2008;47:59-61.
- Medsger Jr TA, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26:2159-67.
- Robazzi TCMV, Adan LF. Autoimmune thyroid disease on patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:417-30.
- Pearce EN, Farwell AP, Braveman M. Thyroiditis. *N Eng J Med.* 2003;348:2647-55.
- Sweeney L, Voelker NF. Estrogen exposure, obesity and thyroid disease in severe pulmonary hypertension. *Eur J Med Res.* 2009;14:433-42.
- Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;122:1668-73.
- Curnock A, Raed M, Higgins B, Hussein S, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary hypertension. *Am J Med Sci.* 1999;318:289-92.
- Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka H, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:990-5.
- Badesch DB, Wynne KM, Bonvallet S, Voelker NF, Ridgway C, Groves BM. Hypothyroidism and primary pulmonary hypertension: an autoimmune pathogenic link? *Ann Intern Med.* 1993;119:44-6.
- Lateiwish AM, Feher J, Baraczka K, Rácz K, Kiss R, Gláz E. Remission of Raynaud's phenomenon after L-thyroxine therapy in a patient with hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:49-51.
- Lam HC, Wang JP, Lee JK, Ho LT, Han TM, Chiang HT, et al. Tissue contents of endothelin vary according to thyroid hormone status in rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22:S299-302.
- Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114:464-9.
- Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma- new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:13-24.
- Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia AL, Barreto SS. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol.* 2009;35:179-85.
- Hashizume T1, Numata H, Matsushita K. Interstitial pneumonia associated with chronic thyroiditis. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi.* 2002;40:31-4.
- Khardori R1, Eagleton LE, Soler NG, McCnachie PR. Lymphocytic interstitial pneumonitis in autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 1991;90:649-52.