

Trastornos enzimáticos en la tiroiditis autoinmune

Por los Dres.:

MANUEL GOMEZ ALZUGARAY*, ERNESTO ALAVEZ MARTIN** y MARINO PEREZ PAZ*

Gómez Alzugaray, M. y otros. *Trastornos enzimáticos en la tiroiditis autoinmune*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Se estudiaron 32 pacientes que presentan tiroiditis autoinmune, la cual fue diagnosticada mediante historia clínica y la biopsia por punción del tiroides. Se les realizó un estudio del metabolismo del yodo de la glándula tiroides, para buscar la presencia de trastornos en la hormonagénesis debido a defectos enzimáticos. Los resultados se comparan con 10 sujetos controles. En lo hallado se pudo comprobar un defecto en la organificación del yodo en los pacientes con la enfermedad, lo cual se puso en evidencia mediante el *test* de SCNK que fue positivo en el 50% de los pacientes con la enfermedad, hipotiroideos, y en el 27% de los que se encontraban eutiroideos, mientras fue negativo en el grupo control: ($p < 0,05$). Además se evidenció un defecto en la proteólisis hormonal por los resultados del BII-131 que fue mucho mayor en los enfermos que en el grupo control: ($p < 0,05$), y el cual coincidió en un grupo de pacientes con un PBI-131 elevado y un almacenamiento de yodo normal.

INTRODUCCION

La tiroiditis autoinmune, conocida más comúnmente como enfermedad de Hashimoto, por haber sido descrita por primera vez por este autor en 1912, constituía antes de la década del 50 una entidad poco frecuente que solamente se diagnosticaba por el patólogo en el examen *post mortem* o después de la tiroidectomía¹. Con el uso de la biopsia por punción del tiroides² se observó un aumento en su frecuencia y posteriormente al ser considerada una enfermedad autoinmune y al introducirse técnicas inmunológicas en su estudio

con los trabajos iniciales de *Witebsky* y *Ross* en 1956³ y los de *Roitt* y *Doniach* en 1957⁴; se demostró que la enfermedad de Hashimoto o tiroiditis autoinmune era más común de lo que se creyó hasta ese momento. Al contar de medios diagnósticos que permiten una detección de estos enfermos, se frecuencia, tanto en los adultos como en los hijos.

Esto a su vez ha permitido que se puedan realizar estudios en el metabolismo del yodo intratiroideo de los enfermos que presentan tiroiditis

autoinmune y así llegar a determinar la existencia de defectos en diferentes pasos de la hormonogénesis que demuestran déficits de las enzimas que rigen dichos pasos.

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos, en el estudio de la función tiroidea de pacientes con tiroiditis autoinmune, en los cuales se demuestra la presencia de defectos en diferentes pasos de la síntesis hormonal en la glándula tiroidea y que indirectamente señala un trastorno en los sistemas enzimáticos que rigen éstos.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 32 pacientes que presentaban tiroiditis autoinmune, quienes fueron atendidos en la consulta de tiroides del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, cuyo diagnóstico clínico se comprobó mediante biopsia por punción del tiroides (cuadro I).

Una vez hecho el diagnóstico se le realizó a los pacientes las siguientes pruebas para estudio de los diferentes pasos de la hormonogénesis: PBI, captación de 1-131 de 24 horas, PBI-131 BII-131, *test* de SCNK y se le determinó el almacenamiento intratiroideo de yodo (IEI) (cuadro II).

Este estudio se realizó también en 10 personas supuestamente normales, y sirvió como control para comparar los casos cuando se hizo el análisis estadístico.

Yodo unido a las proteínas (PBI). Se utilizó el método de Barker modifica-

CUADRO I

DISTRIBUCION DE LOS CASOS ESTUDIADOS	
Casos	No
Tiroiditis autoinmune	32
Controles	10
Total	42

do¹⁰, cuyos valores considerados como normales en nuestro medio son de 3 a 7 ng %.

Captación de 1-131¹¹. Después de la administración oral de 12,5 M-g de 1-131 se determinó la captación de isótopo en la región tiroidea a las 24 horas.

El equipo utilizado fue un Vam 160 para la captación y un Vam 141 para medir en pozo; el cristal de centelleo se mantuvo a 30 cm del cuello. Los valores normales en nuestro laboratorio son entre 15 y 45% a las 24 horas.

PBI-131¹. Se administró una dosis oral de 100 ng de 1-131 y a las 48 horas de la dosis se extrajeron 20 mi de sangre, la cual se centrifugó durante 15 minutos y se obtuvo suero. Este suero se pasó por una columna de intercambio amónico y se obtuvo finalmente el yodo unido a las proteínas. Después se pasaron 5 mi de suero fisiológico recogido en un vial para medir en pozo. Además, se midió ambiente y patrón y se aplicó la fórmula correspondiente.

Yodo insoluble en butanol (BII-131)³

Se administró 60 >¹g de 1-131 al paciente por vía oral en ayunas. A las 48 horas se extrajo sangre en cantidad suficiente para obtener 10 mi de suero. Se tomaron 5 mi de este suero y se midieron en pozo con ácido sulfúrico ± 3,5 N; se llevó a un pH entre 1 y 2; previamente se preparó el butanol equi-

CUADRO II

COMPLEMENTARIOS REALIZADOS A TODOS LOS CASOS Complementarios

PBI

Captación de 1-131 de 24 horas

PCI-131

BII-131

IEI

Test de SCNK

librándolo con ácido clorhídrico 0,1 N; a los 5 ml de suero se añaden 15 ml de butanol clorhídrico y se extrajeron por agitación y centrifugación los yoduros. Este proceso de extracción se realizó tres veces y a cada extracción se le botó el sobrenadante. Las dos últimas extracciones (la cuarta y la quinta) se realizaron con butanol y se botó el sobrenadante y el precipitado se disolvió en 5 ml de hidróxido de sodio 0,5 N; se decantó el vial para medir en pozo. Además se mide ambiente y patrón y el cálculo se hace aplicando la fórmula correspondiente.

Almacenamiento de yodo intratiroideo IEI¹⁴

El cálculo de éste se realizó aplicando el test de Nodine. Test de tiocianato de potasio (SCNK). Se administró una dosis de 1-131 en ayunas y se midió captación a la hora y a las 2,5 horas. Después se administró al paciente SCNK: 2 en 10 ml de agua y se midió a la hora y 2 horas post SCNK.

Los valores de la captación después del SCNK no deben caer en más del 10% de la basal de 2,5 horas.

Para exponer los resultados, los pacientes que presentaban tiroiditis autoinmune se dividieron en dos grupos, según el cuadro clínico funcional presentado por los pacientes. Así los 32

pacientes se separaron en 22 eutiroides y 10 hipotiroideos y cada grupo se comparó con el grupo control (cuadro III).

RESULTADOS

En los controles el promedio de PBI fue de 5,1 microgramos % con un rango entre 4,7 y 6,7 (µg%). En los enfermos hipotiroideos se halló un valor medio de 3,5 µg% con valores extremos de 1 µg% y 7 µg%. En 4 de estos pacientes los valores fueron normales. Se encontró diferencia significativa entre estos dos grupos: (p<0,05).

En los 22 pacientes eutiroides el valor promedio para el PBI fue de 4,9 µg% (2,1 µg% a 7,7 µg%) no existió diferencia significativa al comparar con el grupo control: (p>0,05) (cuadro IV).

CUADRO III

CUADRO CLINICO FUNCIONAL DE LOS QUE PRESENTAN TIROIDITIS LINFOCITICA CRONICA

Cuadro clínico	No.
Eutiroides	22
Hipotiroideos	10
Total	32

CUADRO IV

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS

Estudios	Tiroiditis autoinmune hipotiroideos (10)	Controles (10)	Tiroiditis autoinmune eutiroides (22)
PBI	x 3,5 SD 2,4*	x 5,1 SD 0,5	x 4,9 SD 1,4
Capt. 1-131 24 horas	x 27,6 SD 16,6*	x 28 SD 5,1	x 41,2 SD 14,4*
PBI 1-131	x 0,35 SD 0,23*	x 0,08 SD 0,07	x 0,41 SD 0,4*
BII-131	x 29 SD 16,0*	x 14,7 SD 4,7	x 22,4 SD 7,4'
IEI	x 3,9 SD 3,8*	x 26 SD 11,2	x 8,3"
SCNK	5 positivos	Todos negativos	6 positivos

Existe diferencia significativa con el grupo control.

En estos pacientes se encontraron cifras de PBI tanto bajas como normales o elevadas. Hay que destacar que dentro del grupo de pacientes hipotiroideos se hallaron algunos con cifras por encima de los valores considerados como normales.

Captación de 1-131 de 24 horas (cuadro IV). En el grupo control fue de 28,8% como promedio con cifras extremas de 19% y 38%. En los que presentaron esta enfermedad, hipotiroideos y eutiroideos, los valores promedio fueron de 27,6% y 41,2%, respectivamente. No se encontró diferencia significativa entre los hipotiroideos y los controles: ($p > 0,05$), pero sí entre estos últimos y los 22 eutiroideos: ($p < 0,05$).

Entre los pacientes hipotiroideos, 5 tenían cifras de captación entre 20 y 29%, en 2 fue superior al 45% y en los tres restantes se encontró por debajo del 15%; mientras que en los 22 pacientes eutiroideos se halló que 11 (50%) tenían valores por encima del 40%.

PBI-131. Se halló un valor promedio para el PBI-131 de 0,08% DL (0,02% a 0,28% DL) en los sujetos controles. En los enfermos hipotiroideos este promedio fue de 0,35% DL valores extremos de 0,04% a 0,66% DL, encontrando cifras por encima de 0,28% DL en 6 de estos 10 pacientes, con diferencia significativa entre estos grupos: ($p < 0,05$).

En los enfermos eutiroideos se obtuvieron valores aún más altos para el PBI-131 con un promedio de 0,46% DL (0,03% DL a 2,7% DL). Como se ve, también la diferencia de este grupo con un rango de 0,76 microgramos a ($p < 0,05$) (cuadro IV).

BII-131. El BII-131 fue de 14,7% como promedio en los sujetos controles (9 a 26%). En el grupo de los 10 pacientes hipotiroideos este valor fue de 29% con cifras entre 10,8% y 50%; se comprobó que existe diferencia significativa entre estos grupos: ($p < 0,05$).

En los enfermos eutiroideos el valor promedio para el BII-131 fue de 22,4% y la diferencia de este grupo con los controles también fue significativa:

($p < 0,05$) (cuadro IV).

Hay que señalar que en 7 de los 10 pacientes hipotiroideos y en 12 de los 22 eutiroideos estas cifras se hallaron por encima del 14%.

Almacenamiento de yodo intratiroideo. En los controles el almacenamiento de yodo intratiroideo tuvo un valor promedio de 26 microgramos. En los pacientes hipotiroideos con la enfermedad, el valor medio fue de 3,9 μ g con un rango de 0,76 microgramos a 11,6 microgramos; existió diferencia significativa: ($p < 0,05$).

En el grupo de enfermos eutiroideos se encontró un valor medio de 8,3 μ g (rango 0,2 a 22 μ g), que fue significativamente más bajo que en el grupo control: ($p < 0,05$). Entre estos 22 pacientes 15 tuvieron valores inferiores a 11 μ g, que se considera por algunos autores como el valor promedio normal para el IEI (cuadro IV).

En el análisis de los resultados del PBI y la captación de 1-131 de 24 horas no se encontró relación entre los mismos, ya que había pacientes que a pesar de tener captaciones elevadas mantenían un PBI bajo o normal.

También se pudo observar que en un número importante de pacientes coexistían cifras elevadas de PBI-131 y de BII-131 mientras que el almacenamiento de yodo intratiroideo (IEI) era normal.

Test de tiocianato (SCNK). Este test se encontró negativo en todos los sujetos controles, mientras que fue positivo en 5 de los 10 pacientes con tiroiditis autoinmune hipotiroideos, y en 6 (27%) de los eutiroideos (cuadro IV).

COMENTARIOS

En estudios realizados en pacientes con tiroiditis autoinmune se han informado cifras de PBI bajas, así como normales o elevadas^{9,15-17}. Aunque en nuestra serie podemos decir que en general el cuadro clínico concuerda con

los niveles de PBI, en un grupo de estos pacientes el PBI estuvo elevado aún estando clínicamente hipotiroideos, lo cual puede deberse a la presencia de yodoproteínas anormales. La captación de 1-131 a las 24 horas tuvo también una tendencia a valores máximos de la normalidad y aún superiores a ellos, lo que concuerda con lo hallado por otros autores¹³⁻²¹. Esta alteración en la captación de 1-131 por parte de la glándula puede deberse a varios factores, entre ellos a la mayor producción, secreción, o ambas de TSH en estos pacientes, como consecuencia de disminuir la producción hormonal. Esta baja producción de hormonas tiroideas, si bien está determinada por la destrucción evolutiva de la glándula, también se debe a defectos en la hormonogénesis, lo cual puede dar lugar a cifras de captación de 1-131 elevadas, como lo señala Murray

Otro dato que habla a favor de este último elemento, es que no se encontró relación entre los resultados del PBI y la captación de 1-131 de 24 horas.

Se han señalado en numerosos trabajos, elevados valores de PBI-131 en pacientes que presentan tiroiditis autoinmune^{8-15, 18, 19, 21, 23, 24}, incluso algunos como Doniach,¹⁹ plantean que puede encontrarse dentro del rango del hipertiroidismo.

Aunque este hecho puede deberse a diferentes causas, los trastornos en el metabolismo del yodo que más lo explican son el recambio acelerado que se presenta en esta glándula, que a su vez determina un almacenamiento de yodo intratiroideo disminuido como se demuestra en estos casos. Pero además de este hecho, en las cifras de PBI-131 puede influir la presencia de yodoproteínas anormales en el plasma de los pacientes con tiroiditis autoinmune^{17, 21, 35-28}, ya que la metodología empleada no discrimina las hormonas tiroideas de otras yodoproteínas. La presencia de yodoproteínas anormales es lo que explica

aquellos casos en que coexisten valores elevados de PBI-131 y BII-131, mientras que el IEI es normal.

Los altos valores de BII-131 obtenidos en nuestra serie nos plantean que en estos pacientes existe una liberación importante de proteínas yodadas anormales, lo que concuerda con los resultados informados en la literatura⁸.

La presencia de estas yodoproteínas anormales puesta en evidencia por todos estos resultados, demuestra trastornos de la hormonogénesis en la glándula de los pacientes que presentan tiroiditis autoinmune, localizado en el paso de proteólisis, debido a un trastorno enzimático a dicho nivel. Al respecto Volpé¹⁵ considera igualmente que estas yodoproteínas anormales pueden representar un defecto de la proteólisis normal de la tiroglobulina en la glándula tiroidea o a una yodación intratiroidea de un sustrato no usual, y que su presencia en la circulación se debe a la salida a través de la membrana basai fragmentada.

Además de este defecto en la hormonogénesis, en nuestros pacientes se pudo demostrar la existencia, en un número importante de ellos (50% de los hipotiroideos y 27% de los eutiroideos) de un defecto en la organificación de yodo intratiroideo, lo que se puso en evidencia mediante el test de SCNK, lo cual plantea un déficit enzimático a este otro nivel. Estos resultados coinciden con lo señalado por otros autores^{18, 21, 30}.

La presencia de este defecto en la fijación orgánica de yodo, puede ser en parte también la explicación de los altos valores hallados en la captación y a su vez puede determinar que se presente de forma más rápida el cuadro de hipofunción tiroidea.

En resumen, mediante los resultados obtenidos en este trabajo se pudo evidenciar la existencia de defecto en la hormonogénesis intratiroidea en los pacientes con tiroiditis autoinmune, localizados en los pasos de fijación orgánica y de proteólisis, lo que expresa la presencia de déficit enzimático en la glándula de estos pacientes.

SUMMARY

Gómez Alzugaray, M et al. *Enzymatic disturbances in autoimmune thyroiditis*. Rev Cub Med 19: 2, 1980
Thirty two patients with an autoimmune thyroiditis diagnosed through the clinical record and thyroid puncture biopsy were studied. A study of iodine metabolism in the thyroid gland was conducted in order to rule out the presence of hormonogenesis disorders resulting from enzymatic defects. Results were compared to those from 10 control subjects. It was found a defect of iodine organification in patients which was evidenced by the SCNK test; this was positive in 50% of hypothyroid patients, 27% of euthyroid patients, and was negative in the control group ($p < 0,05$). Furthermore, it was evidenced a hormone proteolysis defect from the results of BII0131 which was much higher in patients when compared to the control group ($p < 0,05$); the defect was also found in a group of patients with a high PBI-131 and a normal iodine storage.

RÉSUMÉ

Gómez Alzugaray, M. et al. *Troubles enzymatiques dans la thyroidite auto-immune*. Rev Cub Med 19: 2, 1980

Nous avons étudié 32 patients qui présentaient thyroidite auto-immune, laquelle a été diagnostiquée au moyen du dossier et de la biopsie par ponction de la thyroïde. Ils ont été soumis à une étude du métabolisme de l'iode de la glande thyroïde à la recherche de troubles de l'hormogénèse occasionnés par des défauts enzymatiques. Les résultats ont été comparés avec les obtenus chez 10 individus témoins. Nous avons constaté un défaut dans l'organification de l'iode chez les patients atteints de cette maladie, ce qui a été mis en évidence moyennant le test de SCNK, lequel a résulté positif dans 50% des malades, des hypothyroïdiens, et chez 27% des euthyroïdiens, tandis qu'il a été négatif chez le groupe témoin: ($p < 0,05$). En plus, nous avons constaté un défaut dans la pro- téolyse hormonale par les résultats du BII0131, lequel a été notablement majeur chez les malades que chez le groupe témoin: ($p < 0,05$), et qui a coïncidé dans un groupe de patients avec un PBI-131 élevé et un stockage d'iode normal.

FE3KME

roMec /LKBcyrapaii, M. a ^p. 3H3HMaTKHeCKHe HapymemiH npH - aBTOEMMyHHTeTHOM THpOH^HTe. Rev Cut Mad 19s 2, I960.

Ehjt nccjiejtOBaHK 32 nauneHTa, KOTopue npe ne Ta anima aBTomvjy- HfftftTHKfl TiiDOHiurT, OTarH03 KOToporo dun **noeiaEJieH c** noMom&io- JICTOpIK ÓOJI63HH H ÓÍÍOITCÍIH psajLH30BaHHOM IIODOHCTBOM nyHKUHH- müTOEOAHOí sejie3H. 3» naiaeHTaM óhjo npoBe^eHO oócjie^EOBaHHe MeT8Ó0JIH3Ma HO^Ea UIHTOBiWHOft KeJie3H C IjeJIHO oÓHapyjeHHH npH - **cyTCTBHH nopaxemii b rop^ioreHe3e scjiescTBiiie 3H3aMaTirceckJisx - HanymeaM. ilojiyHeHHHe pe3yjiLTain CDaBKraaiOTCH c 10 kohtpojib hhmii cyóteKTaMji. Ha 'oÓHapyseHHOM yjoajiocB nooBepHTB HapymeHHe b nofOBOñ oprHH3amii y natmeHTOB, cTpa^araiuroc 3thm 3aóo^eBaHH eM, HTO OPfio IipOJieMOHCTpHpOBâHO XIOPefICTEOM TeCTa SCNK ,KO— TopuS ÓHJI nojiioauiTejieH b 50\$ cjiyqaeB naryeHTOB c 3adojieBaHHeM runepoTiipoHflajiBHUM, & b 27% cjiyqaeB c 3yTHpoii^ajiBHUMW, b to- Bper.iB KaK ótui OTOHuaTe.iiHUM b kohtoo^bhoi''! rpyne: p (0,05).- Xpoue topo, ówio np0ieM0HCTpnp0BaH0 Hajiraee nooaseHHH b rop MOKajiBHOM npoTeo;m3e, c noMomsio pe3ynBTaTOB BII-131, kotodhk óhji Haf.iHoro same y óojibhux hsm b kohtpojibhoii roynne: p(0,05) h KOTOpHü tífcui ojiyHaKOB b rDyne nauHeHTOE c PBI-131 bhokhm- c Hoo.v.ajiLHoil àKKOMyjiíliiieE áofla.**

SUMMARY

1. *Furs, W. E.; G. Crile. Struma lymphomatosa: clinical manifestations and response to therapy. J Clin Endocrinol 14: 79, 1954.*
2. *Crile, G.; J. B. Hazard. Classification of thyroiditis with special reference to the use of needle biopsy. J Clin Endocrinol 11: 1123, 1951.*
3. *Bose, N. Fl.; E. Witebsky. Studies on organ specificity. V-changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 76: 417, 1956.*
4. *Doniach, D.; I. M. Roitt. Autoimmunity in Hashimoto's disease and its implications. J Clin Endocrinol 117: 1293, 1957.*
5. *Furszyter, J. et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmster Country. Minnesota. 1935 through- 1967. Mayo Clin Proc 45: 586, 1970.*
6. *Hall, Fl. S. Immunologic aspects of thyroid function. New Engl J Med 266: 23, 1962.*
7. *Mampaa, J. Juvenil goitrous autoimmune thyroiditis. Acta Pediat Scand 61: 49, 1972.*
8. *De Groot, L. J. et al. Hashimoto's thyroiditis: a genetically conditioned disease. New Engl J Med 267: 267, 1962.*
9. *Me Conahay, IN. M. et al. Comparison of certain laboratory tests in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol 21: 879, 1961.*
10. *Barker, S. B. et al. The clinical determination of protein bound iodine. J Clin Invest 30: 55, 1951.*
11. *Koutras, D. A. et al. Studies of stable iodine metabolism as a guide to the interpretation of radio iodine test. Acta Endocrinol 37: 597, 1961.*
12. *Zieve, L. et al. Determination of protein bound radio-iodine with an ion exchange resin. Clin Res Proc 3: 120, 1955.*
13. *Koutras, D. A. et al. Clinical aspects of iodine metabolism (1ra. ed.), Blackwell Scientific Publications Oxford 230-36, 1964.*
14. *Nodine, J. H. et al. Measurement of active iodine stores and daily hormonal output of the Intact human thyroid. J Clin Endocrinol 17: 832, 1957.*
15. *Buchanan, W. W. et al. Iodine metabolism in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol 21: 806, 1961.*
16. *Buchanan, W. W. et al. Abnormalities of iodine metabolism in euthyroid non goitrous women with complement fixing antimicro- somal thyroid antibodies. J Clin Endocrinol 25: 305, 1965.*
17. *Volpe et al. Studies of iodine metabolism in Hashitomo's thyroiditis. J Clin Endocrinol 25: 593, 1965.*
18. *Alavez, E. M.; C. de la Cámara. Diagnosis of Hashimoto's disease. Rev Roumaine D'En- docr 5: 323, 1968.*
19. *Doniach, D.; R. V. Hudson. Lymphoadenoid goitre (Hashimoto's disease); diagnostic and biochemical aspects. Br Med J 1: 672, 1957.*
20. *Gribetz, D. et al. Goiter due to lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's struma): Its occurrence in preadolescent and adolescent girls. New Engl J Med 250: 255, 1954.*
21. *Murray, I. P. C.; E. M. Me Girr. Radioactive iodine strudes in the diagnosis of Hashimotos thyroiditis. Brit Med 1: 838, 1960.*
22. *Murray, I. P. C.; E. M. Me Girr. Iodine metabolism in thyroid dysfunction. Pitt Rivers and Trotter, W. R.: The thyroid gland. (2 ed. Butterworths.), vol. 2, pág. 39, 1964.*
23. *Hoffenberg, R. M. D. Auto-immune thyroiditis. Br J Clin Pract 23: 257, 1969.*
24. *Owen. C. A.; IV. Me Conahey. An unusual iodinated protein of the serum in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol 14: 1570, 1956.*
25. *Grenspan, F. S. et al. Abnormal iodoprotein in nontoxic goiter. New Engl J Med 269: 830, 1963.*
26. *Hossing, G. et al. Serum levels of thyroid hormones in Hashimoto's thyroiditis. Mayo Clin Proc 47: 632, 1972.*
27. *Tata, Jr. et al. An iodinated protein in serum of subjects with cancer of the thyroid. J Clin Endocrinol 16: 1554, 1956.*
28. *Williams, R. H. y colaboradores. Enfermedad de Hashimoto. Tratado de Endocrinología (3ra. ed.). Pág. 273, 1971.*
29. *Doniach, D. et al. Autoimmune phenomena in pernicious anoemia: serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus. Br Med J 1: 1374, 1963.*
30. *Morgans, M. E.; W. R. Trotter. Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroiditis. Lancet 1: 553, 1957.*