

## PIEL Y MEDICINA

# Cribado de la enfermedad tiroidea en dermatología

Sonia Molinos Castro<sup>a</sup>, Ignacio García Doval<sup>b</sup>  
y Manuel Cruces Prado<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

### INTRODUCCIÓN

En la consulta dermatológica es frecuente sospechar la existencia de una alteración tiroidea, bien porque el motivo de consulta (como la alopecia difusa o el prurito sin lesiones) pueda ser causado por una enfermedad tiroidea (tabla I), o porque exista una asociación de la enfermedad del paciente (p. ej., el vitiligo o la alopecia areata) con enfermedades del tiroides<sup>1</sup> (tabla II). En estos casos los dermatólogos realizan con frecuencia estudios de cribado de la enfermedad tiroidea. Nuestra intención en esta revisión es valorar la utilidad de estos estudios y la mejor forma de llevarlos a cabo.

### LAS BASES TEÓRICAS DEL CRIBADO

Las principales condiciones necesarias para que un cribado sea útil son las siguientes<sup>2</sup>: debe tratarse de una enfermedad común y grave, habitualmente con una fase preclínica larga; debe ser factible distinguir claramente la enfermedad de la normalidad; el tratamiento en el estado presintomático debe reducir la mortalidad de forma más amplia que el tratamiento tras la aparición de los síntomas; si no reduce la mortalidad, la calidad de vida debe mejorar. ¿Se dan estas condiciones en la enfermedad tiroidea?

#### Frecuencia de la enfermedad tiroidea

En la población general las alteraciones de las hormonas tiroideas son situaciones relativamente frecuentes. La prevalencia de valores elevados de TSH es de aproximadamente un 9,5%, mientras que la de valores bajos es de un 2,2%<sup>3</sup>. El hipotiroidismo clínico está presente en un 0,2-2% (variable dependiente del sexo) y el hipertiroidismo en un 0,3%<sup>4,5</sup>. Estas prevalencias aumentan con la edad.

Aunque no existen cifras precisas, es probable que la enfermedad tiroidea se presente con más frecuencia en pacientes con otras enfermedades asociadas, como vitiligo<sup>6,7</sup>, urticaria crónica<sup>8,9</sup>, prurito sin lesiones<sup>10</sup>, alopecia

areata<sup>11</sup>, enfermedades del tejido conectivo<sup>12,13</sup>, entre otras. Este aumento de la prevalencia hace más rentable el cribado en estos pacientes.

#### ¿Es posible distinguir fácilmente la enfermedad de la normalidad?

Aunque las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea han mejorado, en los últimos años han surgido nuevos problemas. La distinción entre lo normal y lo patológico en este grupo de enfermedades se ha visto dificultada por la descripción reciente de los cuadros de hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos, mucho más frecuentes que las formas clínicas, y caracterizados por alteraciones en los valores de TSH con cifras normales de hormonas tiroideas<sup>14</sup>. La importancia del diagnóstico y el tratamiento de estas formas de enfermedad tiroidea es controvertida, como veremos en los siguientes apartados.

#### ¿Qué ventajas e inconvenientes supone el tratamiento precoz de estas enfermedades?

Los beneficios del tratamiento precoz en el hipotiroidismo clínico incluyen: evitar la progresión a situaciones graves como el coma mixedematoso (con una elevada mortalidad), corregir las repercusiones clínicas en diferentes órganos (sistema nervioso, cardiovascular...), mejorar el perfil lipídico contribuyendo así a disminuir el riesgo cardiovascular, y permitir un desarrollo neurológico adecuado en niños y fetal en mujeres embarazadas<sup>15</sup>. En el hipotiroidismo subclínico se pretende

TABLA I. Manifestaciones cutáneas en la enfermedad tiroidea

SÍNTOMAS O SIGNOS DE HIPERTIROIDISMO	SÍNTOMAS O SIGNOS DE HIPOTIROIDISMO
Piel caliente, húmeda, lisa	Piel fría con xerosis
Rubor (cara, palmas...)	Palidez cutánea
Sudación excesiva	Arrugas finas
Alopecia difusa	Pelo seco, quebradizo y de lento crecimiento
Onicólisis (uñas de Plummer)	Caída cola ceja y vello corporal
Acropaquia tiroidea	Uñas quebradizas y de lento crecimiento
Prurito generalizado	Carotinemia
Hiperpigmentación	Mixedema
Mixedema pretibial	

TABLA II. Enfermedades dermatológicas asociadas a alteraciones tiroideas

Alopecia areata
Urticaria crónica/angioedema
Vitiligo
Enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, esclerodermia)
Síndrome de Sjögren
Acantosis nigricans
Síndrome de Sweet
Secuela de síndrome DRESS
Neoplasia endocrina múltiple (2A y 2B)
Síndrome del hamartoma múltiple (síndrome de Cowden)
Síndrome de DiGeorge

Correspondencia: Dra. S. Molinos Castro.  
Bernardino Fondevila, 44, 4.ºA. 36002 Pontevedra. España.  
Correo electrónico: mofli@munro-r.com

evitar la progresión a hipotiroidismo clínico (sobre todo en aquellos pacientes con valores de TSH > 10 mU/l y/o anticuerpos antitiroideos presentes, en los cuales hay un riesgo mayor)<sup>5,16</sup>, mejorar la sintomatología y/o calidad de vida y disminuir el riesgo cardiovascular (ya que esta enfermedad es un factor de riesgo al respecto)<sup>17</sup>.

En relación con el hipertiroidismo, los beneficios obtenidos con el tratamiento precoz también son notables: mejorar la sintomatología, evitar la aparición de arritmias cardíacas (entre ellas la fibrilación auricular en ancianos) y las repercusiones sobre el miocardio (en cuanto al desarrollo de una miocardiopatía tirotóxica)<sup>18</sup> y, finalmente evitar la pérdida de masa ósea que se daría en caso de no corregirse dicha situación<sup>14</sup>.

Aparte de los riesgos que supone un cribado sobre una población (p. ej., la existencia de falsos positivos y falsos negativos de la prueba diagnóstica, así como las molestias ocasionadas al paciente), el tratamiento tiene una serie de inconvenientes, como son el coste y el peligro del hipertiroidismo iatrogénico en el tratamiento del hipotiroidismo, con sus consecuencias (fibrilación auricular, osteopenia), que puede llegar hasta un 21%<sup>3</sup>.

Como se puede comprobar, la mayoría de las condiciones necesarias para realizar un cribado de la enfermedad tiroidea en la consulta dermatológica están presentes. No existen unas indicaciones precisas; sin embargo, a pesar de los inconvenientes, varios comités de expertos aconsejan realizar este cribado en determinadas situaciones, como veremos más adelante.

## HIPOTIROIDISMO

Es el conjunto de síntomas y signos resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas. Cabe destacar la descripción reciente del hipotiroidismo subclínico que se caracteriza por valores de hormonas tiroideas normales y TSH alta en ausencia de síntomas o con síntomas muy inespecíficos<sup>14</sup>.

### Epidemiología

El hipotiroidismo clínico es una enfermedad relativamente frecuente, con una prevalencia en adultos del 2% en las mujeres y del 0,2% en los varones<sup>4</sup>, siendo la tasa de incidencia de 3,5 por 1.000 personas-año<sup>5</sup>. En cuanto al hipotiroidismo subclínico, la prevalencia es mucho mayor; oscila entre el 1 y 10%; es más alta en personas mayores de 60 años, y alcanza cifras del 20% en algunos estudios<sup>16</sup>.

### Etiología

En más del 98% de los casos, está producido por una enfermedad tiroidea (hipotiroidismo primario); el resto es debido a enfermedad hipofisaria o hipotalámica (hipotiroidismo central). En el hipotiroidismo primario, la causa más frecuente en el mundo es el déficit de yodo; sin embargo, en EEUU y la mayor parte de Europa donde el aporte de yodo es suficiente, la causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune (con o sin bocio) seguida de la ablación quirúrgica o postratamiento<sup>19</sup> con <sup>131</sup>I. Otras posibles causas son: hipoplasia o aplasia tiroi-

dea, déficit congénito de biosíntesis, bociógenos (yodo, antitiroideos, litio, amiodarona), enfermedades infiltrativas (amiloidosis, esclerodermia, sarcoidosis, cistinosis, hemocromatosis, leucemia, tiroiditis de Riedel o infecciones).

### Manifestaciones clínicas

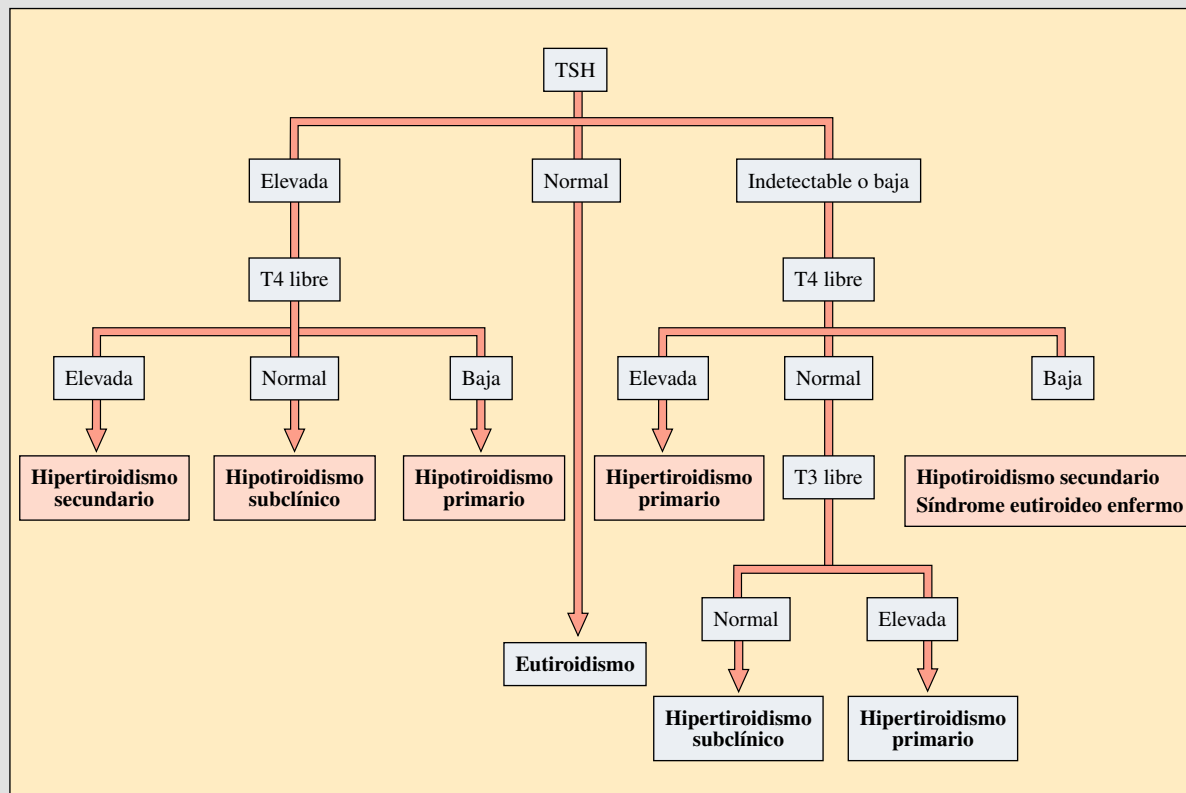
Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy variables, según la etiología, el tiempo de evolución, la edad del paciente y la gravedad. Hoy día, es difícil encontrar formas graves de la enfermedad, como el coma mixedematoso, gracias a la utilización de pruebas de cribado de la función tiroidea.

En el hipotiroidismo clínico la sintomatología referida puede ser muy variada. Además, la existencia de valores de hormonas tiroideas normales es importante durante el embarazo para conseguir un desarrollo neurológico fetal adecuado<sup>15</sup>. En la tabla III se enumeran las manifestaciones clínicas. Se ha intentado definir la utilidad de los síntomas y signos clínicos utilizados como índices para el diagnóstico, llegando a la conclusión de que únicamente son de ayuda para la valoración del estado clínico y la monitorización del tratamiento<sup>20,21</sup>. En ancianos (≥ 70 años) la presentación clínica suele ser atípica y puede faltar la mayoría de los síntomas. Ésta es una de las causas más frecuentes del retraso en el diagnóstico. Entre los síntomas más habituales destacan el cansancio y la debilidad, cuya especificidad en la práctica clínica es muy baja<sup>22,23</sup>. De ahí que se plantee en la actualidad la necesidad de realizar un cribado de la enfermedad tiroidea en este grupo de población.

Más frecuente que el hipotiroidismo clínico es la forma subclínica. Suele ser asintomática o con síntomas muy sutiles, por lo que en la mayoría de los casos el diagnóstico es casual. Esta forma de presentación tiene una serie de repercusiones importantes:

TABLA III. Síntomas y signos de hipotiroidismo

Alteraciones generales: pérdida de apetito, aumento de peso, voz profunda y áspera, edema periorbitario, astenia, intolerancia al frío
Piel y faneras: infiltración mucoide de la piel, sequedad, palidez cutánea, disminución de la sudación, fragilidad capilar y de las uñas, vitiligo
Aparato cardiocirculatorio: cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, alteraciones electrocardiográficas, derrame pericárdico
Aparato respiratorio: derrame pleural, disnea, síndrome de apnea del sueño, ronquera y afonía
Aparato digestivo: macroglosia, hinchazón de encías, aquilia, estreñimiento, ascitis
Riñón: disminución del filtrado glomerular, hiponatremia
Sangre: anemia normocítica normocrómica, macrocítica o hipocrómica
Sistema nervioso y muscular: lentitud de las funciones intelectuales, alteraciones psíquicas, ceguera nocturna, pérdida de memoria, rigidez y contractura muscular, síndrome del túnel carpiano, mialgias, artralgias, calambres, pérdida de fuerza, hipoacusia
Sistema endocrino: hiperprolactinemia y galactorrea, disminución de la libido, trastornos menstruales
Metabolismo: aumento de colesterol, triglicéridos, CK, LDH, GOT



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de enfermedad tiroidea. El papel del dermatólogo en el cribado supondría sólo la determinación de TSH.

– Efectos adversos sobre el sistema cardiovascular: se ha comprobado que el hipotiroidismo subclínico en mujeres mayores de 55 años con cifras de TSH entre 5 y 10 mU/l es un factor de riesgo cardiovascular importante (para la aterosclerosis y el infarto de miocardio agudo [IAM]), independiente del colesterol<sup>3,17,24</sup>.

– Existe un riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico; se ha observado que los pacientes con valores de TSH > 10 mU/l y/o anticuerpos antitiroideos presentes tienen un riesgo más elevado<sup>5,16</sup>.

### PUNTOS CLAVE

Existe una asociación entre determinadas enfermedades dermatológicas y las alteraciones de la función tiroidea.

En la consulta dermatológica, en determinadas situaciones es necesario realizar un cribado de la enfermedad tiroidea.

La determinación de los valores séricos de TSH de tercera generación es la prueba más sensible y específica hoy en día para el cribado.

Se debería realizar cribado en las siguientes situaciones:

- Presencia de síntomas cutáneos, como prurito sin lesiones, alteraciones de la pigmentación y alopecia difusa no cicatrizal.
- Ante la presencia de enfermedades dermatológicas, como alopecia areata, urticaria crónica/angioedema, enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Sweet, vitiligo o efluvio telógeno sin causa clara.
- Presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo o hipertiroidismo.

– Modifica el perfil lipídico, aumentando las cifras de cLDL y colesterol total, por lo que se incrementa el riesgo cardiovascular.

– Puede dar lugar a una sintomatología muy sutil, que en ocasiones repercute sobre la calidad de vida del paciente.

### Diagnóstico

La determinación de los valores séricos de TSH de segunda o tercera generación es la prueba más sensible hoy día para el diagnóstico de hipotiroidismo, con una sensibilidad y especificidad del 99 y el 95-99%, respectivamente<sup>25</sup>. Al principio no es necesario efectuar una determinación de hormonas tiroideas, ya que el aumento de TSH antecede a la disminución de  $T_{4L}$  en varios meses, incluso años. El estudio posterior, que realizará otro especialista, incluye la determinación de las cifras de  $T_{4L}$ , las cuales estarán disminuidas, excepto en el hipotiroidismo subclínico que son normales. Las generalidades de este estudio se incluyen en el algoritmo diagnóstico (fig. 1).

En pacientes sin antecedentes de terapia ablativa tiroidea se debería descartar la tiroiditis autoinmune como factor causal mediante la determinación de anticuerpos antitiroideos: anticuerpos anti-TPO (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea) y anti-TG (antitiroglobulina). Es importante descartar la asociación de otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, adrenalitis autoinmune, vitiligo, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, etc.).

## HIPERTIROIDISMO

Los términos de hipertiroidismo y tirotoxicosis se usan indistintamente. El término tirotoxicosis engloba las manifestaciones clínicas y bioquímicas secundarias al exceso de hormona tiroidea independiente de su origen. Éste es preferible al de hipertiroidismo, que se refiere a aquellos casos de hiperfunción tiroidea con origen en el propio tiroides. En la década de los ochenta se describió otra entidad, que se denominó hipertiroidismo subclínico, caracterizada por TSH suprimida y hormonas tiroideas normales<sup>14</sup>.

### Epidemiología

La prevalencia del hipertiroidismo en la población general es de aproximadamente un 0,3%. Ésta depende mucho de la población estudiada; en mayores de 60 años de edad se alcanzan cifras del 2%. La densidad de incidencia es de 0,8 por 1.000 mujeres-año<sup>5</sup>.

La prevalencia del hipertiroidismo subclínico endógeno se sitúa entre el 0,6 y el 1,1%<sup>14</sup>.

### Etiología

Las causas de hipertiroidismo clínico son variadas, siendo la enfermedad de Graves-Basedow, el bocio multinodular tóxico (BMT) y el adenoma tóxico las más relevantes por orden de frecuencia. Uno de los factores con mayor influencia en las causas del hipertiroidismo es la edad. Así, en pacientes jóvenes la enfermedad de Graves es la causa más frecuente (supone un 60-80% de todos los hipertiroidismos), mientras que en ancianos la más frecuente es el BMT (un 5-27%)<sup>26</sup>. Otras causas son: tiroiditis, tirotoxicosis facticia, tumores, resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas...

Cabe destacar que la causa más frecuente de hipertiroidismo subclínico es el tratamiento excesivo con hormona tiroidea<sup>14</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La sintomatología del hipertiroidismo clínico es muy variada e independiente de la causa. En el hipertiroidismo también se ha intentado idear unos índices clínicos con el objetivo de establecer la probabilidad de contraer la enfermedad en función de la puntuación obtenida, no siendo fiables a la hora del diagnóstico. Los síntomas clásicos en jóvenes y adultos pueden no ser tan evidentes en niños y ancianos<sup>26</sup> (tabla IV). Así, en ancianos la taquicardia, el cansancio y la pérdida de peso fueron los síntomas más frecuentes. También hay un aumento de

TABLA IV. Síntomas y signos de hipertiroidismo

SÍNTOMAS	FRECUENCIA	SIGNOS	FRECUENCIA
Nerviosismo	69-99%	Taquicardia	58-100%
Hipersudación	45-91%	Temblor	40-97%
Intolerancia al calor	41-89%	Piel fina	40-97%
Palpitaciones	63-89%	Hiperactividad	39-98%
Debilidad muscular	44-88%	Bocio	37-100%
Diarrea	12-33%	Retracción palpebral	34-80%
Aumento del apetito	11-65%	Fibrilación auricular	3-38%
Ginecomastia	1-10%	Pérdida de peso	52-85%

la frecuencia de anorexia y fibrilación auricular en relación con la población hipertiroides joven<sup>27</sup>.

En el hipertiroidismo subclínico la mayoría de los pacientes están asintomáticos; algunos pueden referir síntomas de hipertiroidismo, si la  $T_{4L}$  está en el límite superior del rango de normalidad. Otro aspecto importante del hipertiroidismo subclínico son las consecuencias que puede tener en mujeres posmenopáusicas que no toman estrógenos; esta situación, si es prolongada y no se corrige, da lugar a una reducción de la densidad ósea más aparente en los huesos corticales que en los trabeculares. Otro efecto a tener en cuenta es el riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores de 60 años (hasta tres veces más frecuente)<sup>14</sup>.

### Diagnóstico

Aquí la determinación de los valores séricos de TSH de tercera generación es la prueba más sensible por sí sola para el diagnóstico de hipertiroidismo, con una sensibilidad y especificidad del 99% (capaz de detectar valores hasta de 0,01 y 0,03 mU/l)<sup>25</sup>. En los casos en que no se disponga de esta técnica es necesario también determinar los valores de  $T_{4L}$  (con una sensibilidad y especificidad del 95%). En los casos en que las cifras de  $T_{4L}$  sean normales y TSH suprimida hay que descartar  $T_3$ -toxicosis mediante determinación de  $T_3$  total<sup>19</sup> (fig. 1).

Para establecer la causa se realizan otros estudios: anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-TPO y anti-TG) y TSI (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides), ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea con <sup>131</sup>I, etc. Es importante descartar la asociación de otras enfermedades autoinmunes asociadas.

## ASPECTOS PRÁCTICOS DEL CRIBADO DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA CONSULTA DERMATOLÓGICA

### ¿Cuál es la mejor técnica para el cribado?

Para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea el primer paso es conocer qué técnica de determinación de TSH se usa en nuestro laboratorio. Si la TSH es de tercera generación (capaz de detectar cifras hasta 0,01-0,03 mU/l), ésta es suficiente para realizar el cribado de la enfermedad tiroidea (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo), ya que la alteración de TSH antecede a la de las hormonas tiroideas en varios meses, incluso años. Si ésta no está disponible, se hará la determinación de TSH de segunda generación y de hormonas tiroideas ( $T_{4L}$ ).

### ¿Cuál es la utilidad de la determinación de los anticuerpos antitiroideos?

En los casos en que encontramos una alteración hormonal, los anticuerpos antitiroideos tiene valor para estudiar la etiología. Se debe descartar la existencia de una tiroiditis autoinmune como causa de hipotiroidismo mediante la determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina. En el hipertiroidismo excluiríamos la presencia de la enfermedad de Graves-Basedow (mediante la determinación de inmunoglobulinas



estimulantes del tiroides) o la tiroiditis autoinmune (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y anticuerpos antitiroglobulina).

Ante determinadas enfermedades de base autoinmune, como vitiligo, alopecia areata, enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, etc., puede ser útil la determinación de anticuerpos antitiroideos. Si se objetivan anticuerpos positivos pero sin alteración hormonal, esta situación es un marcador de riesgo elevado de desarrollo de enfermedad tiroidea en un futuro, lo cual justifica un seguimiento del paciente<sup>9,11-13</sup>. En términos generales, no deben solicitarse rutinariamente.

### ¿En qué pacientes se debe realizar un cribado de la enfermedad tiroidea?

No hay consenso en las indicaciones de cribado de la enfermedad tiroidea. Según los grupos de trabajo, existen diferentes opiniones sobre las recomendaciones de dicho cribado. Teniendo en cuenta la mayor frecuencia de presentación de estas alteraciones en determinadas enfermedades dermatológicas, consideramos que se debe realizar cribado de la enfermedad tiroidea en los siguientes grupos de población:

- Presencia de síntomas cutáneos, como prurito sin lesiones, alteraciones de la pigmentación y alopecia difusa no cicatrizal.
- Ante la presencia de enfermedades dermatológicas, como alopecia areata, urticaria crónica/angioedema, enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Sweet, vitiligo o efluvio telógeno sin causa clara.
- Presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Las siguientes son recomendaciones aplicables a la población general, más útiles en el contexto de otras especialidades<sup>16</sup>. En cualquiera de estas situaciones estaría indicado el cribado. Si además el paciente presenta alguna de las alteraciones dermatológicas antes citadas, la determinación de los valores de TSH estará aún más justificada:

- Mujeres y varones mayores de 35 años, cada 5 años.
- Mujeres embarazadas o preferentemente con deseo de embarazo.
- Infertilidad y disfunción ovárica.
- Valores elevados de colesterol.
- Presencia de taquiarritmias.
- Osteopenia u osteoporosis en edades precoces o sin causa clara.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2001;24:628-38.
2. Morrison AS. Screening. En: Greenland S, editor. *Modern epidemiology*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998; p. 499-518.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Clark F, Grimley Evans J, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
6. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994;188:269-75.
7. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74:120-3.
8. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
9. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:93-5.
10. Aubion D, Degouy A, Aubin F, Puzenat E, Humbert PH. Unexplained pruritus: a prospective study for the search of the cause. *J European Acad Dermatol Venereology* 2002;16:91-2.
11. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitrana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
12. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:70-2.
13. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)* 2001;40:353-4.
14. Fatourehchi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:413-6; quiz 416-7.
15. Dashe JS, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:1855;discussion 1855-6.
16. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
17. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993-3001.
18. Watanabe E, Ohsawa H, Noike H, Okamoto A, Kanai M, Mineoka K, et al. Dilated cardiomyopathy associated with hyperthyroidism. *Internal Medicine* 1995;34:762-67.
19. Woelber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-71.
20. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969;38:255-66.
21. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-6.
22. Rai GS, Gluck T, Luttrell S. Clinical presentation of hypothyroidism in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:592-3.
23. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillemeret P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994;42:984-6.
24. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
25. Dolan JG, Wittlin SD. Hyperthyroidism and hypothyroidism. En: Panzer RJ, editor. *Diagnostic strategies for common medical problems*. 2ª ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1999; p. 473-83.
26. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
27. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Lardin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:50-3.