
Marija Miletić¹, Miloš Stojanović¹, Mirjana Stojković¹, Biljana Nedeljković Beleslin¹, Milina Tančić Gajić¹, Jasmina Ćirić¹, Miloš Žarković¹

GRANULOMATOZA SA POLIANGITISOM – MOGUĆI ENDOKRINI ASPEKTI

Apstrakt: Granulomatoza sa poliangitisom (GPA), ranije poznata kao Wegener-ova granulomatoza, je nekrotizirajući vaskulitis krvnih sudova male i srednje veličine koje karakteriše difuzno zapaljenje vaskularnih struktura i perivaskularna i ekstravaskularna granulomatoza. U svom sistemskom obliku, GPA dominantno zahvata uho, nos i grlo, uz zahvaćenost pluća i bubrega sa tipično brzo progresivnim nekrotizirajućim glomerulonefritisom sa ekstrakapilarnim polumesecima, dok se odsustvo oštećenja bubrega u vreme postavljanja dijagnoze definiše kao ograničen oblik GPA prognostički povoljnijeg toka (1, 2). Antineutrofilna citoplazmatska antitela (c-ANCA) sa specifičnošću za proteinazu 3 (PR3) predstavljaju biohemijsku dijagnostičku odrednicu. Detektuju se u 90% generalizovanih oblika i u oko 50% ograničenih oblika granulomatoze sa poliangitisom (1, 2).

U odsustvu lečenja GPA je oboljenje progresivne evolucije. Sistemska kortikosteroidna terapija i imunosupresivna terapija su značajno izmenili prognostički aspekt oboljenja. O endokrinim oboljenjima povezanim sa GPA objavljeno je tek nekoliko sporadičnih zapažanja. Predstavljamo slučaj 39-godišnjeg muškarca sa autoimunim poremećajem štitaste žlezde koje se eksprimovalo 8 godina nakon inicijalne dijagnoze granulomatoznog poliangitisa.

Ključne reči: granulomatoza sa poliangitisom, autoimuna oboljenja štitaste žlezde, antineutrofilna citoplazmatska antitela, vaskulitis malih krvnih sudova

Uvod

Granulomatoza sa poliangitisom (GPA), ranije poznata kao Wegener-ova granulomatoza, je nekrotizirajući vaskulitis krvnih sudova male i srednje veličine koje

¹ Univerzitetska klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, drmariamiletic@gmail.com

karakteriše difuzno zapaljenje vaskularnih struktura i perivaskularna i ekstravaskularna granulomatoza. U svom sistemskom obliku, GPA dominantno zahvata uho, nos i grlo, uz zahvaćenost pluća i bubrega sa tipično brzo progresivnim nekrotizirajućim glomerulonefritisom sa ekstrakapilarnim polumesecima, dok se odsustvo oštećenja bubrega u vreme postavljanja dijagnoze definiše kao ograničen oblik GPA prognostički povoljnijeg toka (1, 2). Antineutrofilna citoplazmatska antitela (c-ANCA) sa specifičnošću za proteinazu 3 (PR3) predstavljaju biohemijsku dijagnostičku odrednicu. Detektuju se u 90% generalizovanih oblika i u oko 50% ograničenih oblika granulomatoze sa poliangitisom (1, 2).

U odsustvu lečenja GPA je oboljenje progresivne evolucije. Sistemska kortikosteroidna terapija i imunosupresivna terapija su značajno izmenili prognostički aspekt oboljenja. O endokrinim oboljenjima povezanim sa GPA objavljeno je tek nekoliko sporadičnih zapažanja.

Prikaz slučaja

M. N., 39 godina, 8 godina ranije hospitalizovan u Klinici za pulmologiju, nakon radiografski uočenih promena u plućima obostrano. Tegobe su se javile u vidu krvarenja iz nosa, migrirajućeg bola u zglobovima, malaksalosti, otežanog gutanja čvrste hrane. ORL pregledom dijagnostikovao erozivni rinitis, a u brisu nosa detektovan *Staphylococcus aureus*. Prisutna mikrohematurija u sedimentu urina. MDCT grudnog koša pokazao je multiple fokalne promene promera do 30 mm, desno hilobazalno zone kondenzacije parenhima po tipu subsegmentne atelektaze. Učinjene imunološke analize koje su potvrdile Wegener-ovu granulomatozu, cANCA 1:320, antiPR3At 100. Angiotenzin konvertujući enzim, tumorski markeri, serološki virusni markeri su bili u granicama referentnih vrednosti. Uvedena je terapija pulsnom dozama ciklofosfamida i glukokortikoida, primio je 6 ciklusa, nakon čega je započeta oralna terapija. Kontrolne vizuelizacije pluća pokazale su progresivan tok, nakon čega je pacijent primio dva ciklusa terapije imunoglobulinima, a dalje lečenje nastavljeno je Metotreksat tbl per os, uz folnu kiselinu i oralnu glukokortikoidnu terapiju uz postepeno smanjivanje doze. Zbog porasta PR3At, ANCA c i CRP, uz stacionaran nalaz NMR pluća i odsustvo tegoba, učinjena je pozitronska emisiona tomografija celog tela (FDG PET/CT), koja je pokazala pojačano vezivanje FDG u štitastoj zlezdi, difuzno i umereno (SUV max 4.7 u desnom, SUV max 3.3 u levom lobusu, diskretno vezivanje u nivou multiplih promena u plućima obostrano (SUV max do 1.9, u okolnom plućnom tkivu SUV max 1.1). U porodičnoj anamnezi majka je imala tireoidektomiju zbog strume. EHO štitaste žlezde: pravilno položena tiroidea, uobičajene veličine, pseudoseptirana, heterogena, izmenjena po tipu hroničnog tiroiditisa, bez izdvajanja cističnih ili solidnih promena. Biohemijske analize bile su uredne, kao i procena bubrežne funkcije. Hormonske analize: tiroitropni hormoni (TSH) 4,4 m IU/L, slobodni tiroksin (FT4) 9,9 ng/l,

antitireoperoksidazna antitela 37,09 IU/ml, antitireoglobulinska antitela (AntiTg at) 124,2 IU/ml, folikulostimulišući hormon (FSH) 2,6 IU/L, luteotropni hormon (LH) 3,2 IU/L, testosteron (T) 13,3 nmol/l, PRL 314 mIU/L, dehidroepiandrosteron (DHEA-S) 5,7 mmol/l, vitamin D 95 nmol/l, PTH 50 ng/l.

Uvedena je terapija preparatima inozitola, uz praćenje tiroidne funkcije na 3 meseca.

Diskusija

Granulomatoza sa poliangitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) je idiopatska sistemska bolest koja se klasično manifestuje kao trijada zahvaćenosti gornjeg i donjeg respiratornog trakta sa glomerulonefritisom (3). Najčešći simptomi su nespecifični i podrazumevaju febrilnost, malaksalost, kašalj, gubitak težine, bol u grudima i hemoptizije. Prevalenca WG procenjena je na 23,7–156,5: 1.000.000 (4, 5) sa godišnjom incidencom 3,0–14,4: 1.000.000 (6,7).

Antineutrofilna citoplazmatska autoantitela (ANCA) su serološka odrednica GPA. ANCA su uglavnom usmerene protiv proteinaze 3 (PR3-ANCA). Sinusitis je najčešća inicijalna prezentacija kod oko polovine do dve trećine pacijenata sa VG (3). Zahvaćenost pluća i bubrega su klasične manifestacije WG, a očne manifestacije javljaju se u 28% do 58% pacijenata sa WG. Ostale prilično neuobičajene prezentacije WG uključuju pljuvačne žlezde, zahvaćenost kože, gastrointestinalnog trakta i srca. Oboljenje se može javiti u bilo kom uzrastu, ali vrhunac incidencije je u ranom srednjem dobu. Nešto češće se javlja u muškaraca. Nelečena, bolest je povezana sa veoma lošim prognozama. Iako se ANCA nalaze u većini pacijenata sa WG, histopatološka analiza i dalje pruža najpouzdaniju osnovu za dijagnozu.

Aktivnost bolesti procenjuje se na osnovu Birmingham skale aktivnosti vaskulitisa iz 2008. godine, verzija 3 (8), a izabrani modalitet lečenja zavisi od procene težine vaskulitisa prema Vodiču evropske studije o vaskulitisu (9). Za teže oblike oboljenja preporučuje se režim koji se sastoji od glukokortikoida u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili rituksimabom. Rituksimab (anti CD20 monoklonalno antitelo) je efikasan kao ciklofosfamid u postizanju remisije kod pacijenata sa novodijagnostikovanim ili relapsom GPA (10, 11). Stope ozbiljnih neželjenih događaja su slične sa oba leka i trenutno ne postoji generalizovani zaključak o početnom imunosupresivnom režimu.

Endokrine disfunkcije tokom GPA smatraju se neuobičajenim, pri čemu prominira centralni dijabetes insipidus (DI), sa oko 10 objavljenih slučajeva u literaturi (12–15). Centralni DI nastaje sekundarno zbog granulomatozne infiltracije posthipofize i/ili stalka hipofize. Centralni dijabetes insipidus može biti prva klinička manifestacija GPA, kao što ilustruju zapažanja Al-Fakhraoui A i dr. (16), a neki autori procenjuju učestalost zahvatanja hipofize tokom GPA od 1% (17) do 1,3% (18). Zahvaćenost testisa može biti prisutna i kod odraslih i pedijatrijskih oblika GPA (19–21). Takođe,

klinička slika obuhvata i primarni hiperparatiroidizam ili češće hiperparatiroidizmu sličnu kliničku sliku kao posledicu hiperkalcemije izazvane ektopičnom aktivacijom D vitamina usled hiperaktivnosti makrofaga u GPA granulomima (22, 23). Švedska studija, na osnovu švedskog „višegeneracijskog” registra, pokazala je da je dijabetes melitus tipa 1 kod potomaka bio značajno povezan sa 13 različitih autoimunih bolesti roditelja, uključujući GPA sa standardizovanim odnosom učestalosti (SIR) od 2,12 (24). Oštećenje parenhima nadbubrežne žlezde granulomatoznim vaskulitisom objavljeno je po prvi put od strane Tomasa GO i Luisa RJ 1979. tokom autopsijskog nalaza muškarca koji je preminuo posle hemoragičnog infarkta nadbubrežne žlezde (25). Važno je napomenuti specifične slučajeve granulomatoznog poliangitisa tokom lečenja Graves-Basedow-ljeve bolesti tireosupresivnom terapijom (propiltiouracil (PTU)) i metimazol (MMI)) (26). Procenjuje se da će $\approx 25\%$ pacijenata sa Graves-ovom bolešću lečenih PTU razviti ANCA antitela, a neki od pacijenata će razviti pravi sistemski vaskulitis povezan sa ANCA uključujući GPA (27, 28).

Na osnovu podataka iz literature, zahvaćenost štitaste žlezde WG je izuzetno redak događaj. Velika studija na 158 pacijenata, koju su uradili Hoffman i saradnici, nije otkrila dokaze o zahvaćenosti štitaste žlezde (29). Cordier i saradnici su u uzorku od 77 pacijenata zabeležili jedan slučaj hipotireoze, ali štitasta žlezda nije histološki evaluirana (30). Koliko nam je poznato, do danas postoji samo jedan dobro dokumentovan slučaj WG u štitastoj žlezdi, o čemu su nedavno izvestili Šuerverg i saradnici (31). Njihovo istraživanje naglašava da WG treba da bude uzeta u obzir u diferencijalnoj dijagnozi inflamatornih lezija štitaste žlezde. WG, sa pojavom dobro formiranih granuloma, treba razlikovati od drugih oblika granulomatoznog tiroiditisa. Granulomatozne lezije, uključujući dobro formirane granulome, mogu se videti u slučajevima subakutnog granulomatoznog tiroiditisa, takozvanog bolnog tiroiditisa, infekcije (tuberkuloza), sarkoidoze, histiocitne reakcije blizu krvarenja u hiperplastičnim čvorovima ili tumorima, reakcije stranog tela i vaskulitisa. Nasuprot subakutnom granulomatoznom tiroiditisu i bolnom tiroiditisu, infektivni granulomi i granulomatozni vaskulitis se vrlo retko vidaju. Štitasta žlezda može biti ciljani organ bilo kog oblika sistemskog vaskulitisa. Opisani su slučajevi izazvani sistemskim vaskulitisom preosetljivosti na farmakološke agense (npr. fenitoin i fenilhidantoin) (32, 33). Rana faza De Quervain-ovog tiroiditisa može da se prezentuje mikroapscesima, što takođe može biti i deo prezentacije WG. U cilju diferencijalne dijagnoze neophodna je pažljiva obrada patološkog uzorka, posebno u periferiji nekrotizirajućeg granulomatoznog zapaljenja.

Koegzistencija autoimune bolesti štitaste žlezde i ANCA vaskulitisa malih krvnih sudova (engl. SVV, small vessel vasculitis) je opisana u maloj seriji slučajeva sa MPO-ANCA SVV (34) i u nekoliko studija slučajeva (35, 36). Opisani su slučajevi pacijenata sa ANCA SVV koji su dijagnostikovani, istovremeno ili sekvencijalno, sa drugim autoimunim bolestima, uključujući reumatoidni artritis (37), sistemski lupus

(38), Sjogrenov sindrom (39), miastenui gravis (40). Činjenica da se nekoliko različitih autoimunih bolesti mogu javiti među članovima porodice podržava postojanje zajedničke genetske odrednice. Polimorfizam citotoksičnog T limfocitnog antigena-4 (CTLA-4) je povezan sa autoimunim tiroiditisom (41, 42), kao i Wegenerova granulomatoza, što ukazuje na potencijalnu genetsku predispoziciju za autoimunost. U kohorti od 218 pacijenata sa autoimunim oboljenjem tiroidee utvrđeno je da 14% ima sistemsku autoimunu bolest (42). U drugoj studiji, od 426 pacijenata sa Hašimoto tiroiditisom ili Graves-ovom bolešću 30% je imalo drugi oblik autoimune bolesti; 51% među onima sa hroničnim tiroiditisom i 16% među onima sa Grejvsovom bolešću (43). Prikazan je odnos između AIT i ANCA vaskulitisa u radovima Lionaki i sardnika (44). Pokazano je da je kada je dijagnostikovano ANCA vaskulitis čak 40% žena imalo oboljenje štitne žlezde. Među muškarcima, prevalencija bolesti štitne žlezde bila je znatno niža. Pacijenti sa pozitivnom anamnezom za bolesti štitaste žlezde imaju veću verovatnoću da će imati mieloperoksidazu (MPO)-ANCA (86%) nego proteinazu 3-ANCA (14%). I genetska predispozicija i unakrsna reaktivnost između antigena su pretpostavljeni kao potencijalni mehanizmi. Funkcionalni polimorfizam u genu tirozin fosfataze, alel PTPN22 620V, prepoznat je kao predisponirajući faktor za nekoliko autoimunih bolesti, uključujući Grejvsovu bolest i hronični tiroiditis (45), a nedavno i Wegenerovu granulomatozu i ANCA pozitivnost (46). PTPN22 se nalazi na hromozomu 1p13.3–13.1.10 i kodira protein od 807 aminokiselina koji je u interakciji sa tirozin kinazom, koja je uključena u intracelularnu kaskadnu signalizaciju nakon aktivacije T-ćelija. Missense varijacija u alelu koji predisponira autoimunost dovodi do povećanja funkcije, što povećava prag za signalizaciju receptora T-ćelija (47).

Čak i kod genetski predisponiranih pojedinaca verovatno je da faktori životne sredine, uključujući i profesionalnu izloženost i izloženost infekcijama, igraju ulogu u autoimunom fenotipu. Izloženost brojnim faktorima životne sredine, kao što je silicijum (48), i infektivnim agensima, kao što je *Staphylococcus aureus* (49), ima ulogu u razvoju ANCA SVV, dok se za izloženost *Iersinia enterocolitica* ili retrovirusima pretpostavlja da učestvuju u patogenezi autoimune bolesti štitne žlezde (50). Međutim, velike studije koje bi donele zaključak o interakciji gen-sredina i patogenetskim mehanizmima u okviru specifičnih autoimunih bolesti nedostaju.

Literatura

1. Holl-Ulrich K. Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012. *Z Rheumatol.* 2014; 73: 823–833.
2. Karras A, Guiard E, Levi C, Thervet E. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Presse Med.* 2012; 41: 1014–1023.
3. Burns P, Keogh IJ, Waheed K, Timon CV. Wegener's granulomatosis masquerading as unilateral sinusitis. *Ir Med J.* 2004 Feb; 97(2): 51.

4. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol.* 2002; 29: 309–16.
5. Mahr AD. Epidemiological features of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: two diseases or one 'anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis' entity? *APMIS Suppl.* 2009; 127: 41–7.
6. Grisaru S, Yuen GW, Miettunen PM, Hamiwka LA. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol.* 2010; 37: 440–2.
7. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 93–9.
8. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1827–1832.
9. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 310–317.
10. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 221–232.
11. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 211–220.
12. van Durme CM, Kisters JM, van Paassen P, van Etten RW, Tervaert JW. Multiple endocrine abnormalities. *Lancet* 2011; 378: 540.
13. Khalifa M, BenFredj H, Ghannouchi N, Sriha B, Letaief A, et al. Thyroid involvement in Wegener's granulomatosis: a case report. *Rev Med Interne.* 2009; 30: 176–178.
14. Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS, Specks U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: E5.
15. Santoro SG, Guida AH, Furioso AE, Glikman P, Rogozinski AS. Panhypopituitarism due to Wegener's granulomatosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55: 481–485.
16. Al-Fakhouri A, Manadan A, Gan J, Sreih AG. Central diabetes insipidus as the presenting symptom of granulomatosis with polyangiitis. *J Clin Rheumatol.* 2014; 20: 151–154.
17. De Parisot A, Puéchal X, Langrand C, Raverot G, Gil H, et al. Pituitary involvement in granulomatosis with polyangiitis: report of 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e748.
18. Kapoor E, Cartin-Ceba R, Specks U, Leavitt J, Erickson B, et al. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis: The Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3988–3994.
19. Paik ML, MacLennan GT, Seftel AD. Embolic testicular infarction secondary to nonbacterial thrombotic endocarditis in Wegener's granulomatosis. *J Urol.* 1999; 161: 919–920.
20. Agraharkar M, Gokhale S, Gupta R. Wegener's granulomatosis diagnosed by testicular biopsy. *Int Urol Nephrol.* 2002; 34: 559–564.

21. Barber TD, Al-Omar O, Poulik J, McLorie GA. Testicular infarction in a 12-year-old boy with Wegener's granulomatosis. *Urology*. 2006; 67: 846.
22. Edelson GW, Talpos GB, Bone HG 3rd. Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism: etiology and management. *Am J Nephrol*. 1993; 13: 275–277.
23. Shaker JL, Redlin KC, Warren GV, Findling JW. Case report: hypercalcemia with inappropriate 1,25-dihydroxyvitamin D in Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci*. 1994; 308: 115–118.
24. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009; 52: 1820–1828.
25. Thomas GO, Lewis RJ. Adrenal infarction: an unusual complication of Wegener's granulomatosis. *Br J Dis Chest*. 1979; 73: 178–180.
26. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7: R1072–1081.
27. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmschurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving antithyroid medication. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142: 587.
28. Pillinger M, Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 28: 124–129.
29. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 488–498.
30. Schuerwegh AJ, Verhelst J, Slabbynck H, Kockx MM, Coolen D. Wegener's granulomatosis presenting as a thyroid mass. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 454–456.
31. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990; 97: 906–912.
32. Schuerwegh AJ, Verhelst J, Slabbynck H, Kockx MM, Coolen D. Wegener's granulomatosis presenting as a thyroid mass. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 454–456.
33. Gaffey CM, Chun B, Harvey JC, Manz HJ. Phenytoin-induced systemic granulomatous vasculitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110: 131–135.
34. Yermakov VM, Hitti IF, Sutton AL. Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Hum Pathol*. 1983; 14: 182–184.
35. Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, Joy MS, Chin H, Jennette CE, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 3508–15.
36. Afeltra A, Paggi A, De Rosa FG, Manfredini P, Addressi MA, Amoroso A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune thyroid disorders. *Endocr Res* 1998; 24: 185–194.
37. Masor JJ, Gal AA, LiVolsi VA. Case report: Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci*. 1994; 308: 112–114.
38. Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome. *Springerplus*. 2015 Feb 1; 4:50.

- Hounoki H, Shinoda K, Matsui A, Okumura M, Yamaguchi S, Kakeshita K, Yamazaki H, Koike
39. Makino T, Tobe K. A Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis Overlap Syndrome. *Case Rep Rheumatol.* 2021 Jan 7; 2021: 6690658.
 40. Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, Charles P, Dunogué B, Abad S, Alvarez F, Gérard F, Devauchelle-Pensec V, Pers JO, Puéchal X, Guillevin L, Saraux A, Cornec D; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) and the French Vasculitis Study Group. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2015 Aug; 14(8): 742–50.
 41. Raillard-Gohin H, Leray-Moragues H, Canaud B, Pages M. Systemic vasculitis and hyperthyroidism in a patient with myasthenia gravis. *J Neurol* 2001; 248: 525–526.
 42. Brand O, Gough S, Heward J. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev Mol Med.* 2005; 7: 1–15.
 43. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes [Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies]. *Rev Med Interne.* 1998 Mar; 19(3): 173–9.
 44. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szucs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar; 25(2): 240–5.
 45. Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, Joy MS, Chin H, Jennette CE, Nachman PE. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study, *Nephrol DialTransplant*, 2007 Dec; 22(12): 3508–3515.
 46. Conzuelo Rodríguez G, Mendieta Zerón H. Familial autoimmune thyroid disease and PTPN-22. *Med Glas (Zenica).* 2015 Aug; 12(2): 151–6.
 47. Martorana D, Maritati F, Malerba G, Bonatti F, Alberici F, Oliva E, et al. PTPN22 R620W polymorphism in the ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 805–12.
 48. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 83–119.
 49. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French L, Parks CG, Chin H, Jennette CE, Lionaki S, Jennette CE, Falk RJ. Association of Silica Exposure with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody Small-Vessel Vasculitis: A Population-Based, Case-Control Study *CJASN* Mar 2007; 2(2): 290–299.
 50. Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, Jayne DRW, Ekstrand A. European Vasculitis Study Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate *Rheumatology* 2017; 56: 965–972.
 51. Corapçıoğlu D, Tonyukuk V, Kiyani M, Yilmaz AE, Emral R, Kamel N, et al. Relationship between thyroid autoimmunity and *Yersinia enterocolitica* antibodies. *Thyroid.* 2002; 12: 613–7.