Revista Mexicana de Neurociencia
2008; 9(2): 131-135

Trastornos tiroideos en pacientes con esclerosis múltiple

Uribe Jaimes Paul David,* Nuñez Orozco Lilia**

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielizante del sistema nervioso central, donde los oligodendrocitos producen una fisiopatogenia autoinmune contra la mielina. Se ha reportado una frecuencia de enfermedad autoinmune de 29.9% en los familiares de primero y segundo grados de los pacientes con esclerosis múltiple. Asimismo, los pacientes con esclerosis múltiple tienen una mayor comorbilidad con otros trastornos inmunológicos como la artritis reumatoide, anemia perniciosa, hipotiroidismo autoinmune y diabetes mellitus tipo 1. **Material y método:** Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo con 88 pacientes en el Servicio de Neurología del CMN "20 de Noviembre" de junio del 2006 a marzo del 2007. Los niveles de T3L, T3T, T4L, T4T, anticuerpos anti-microsomales, anti-tiroglobulina y los niveles de TSH fueron medidos con técnicas de radioinmunoensayo específicas, ensayo radioinmunométrico y por un método ultrasensible. **Resultados:** 58 (65.8%) pacientes presentaron la forma recurrente-remitente, ocho pacientes la forma primariamente progresiva (9.2%). En total, 21 pacientes (23.9%) presentaron alteraciones tiroideas. **Conclusión:** El rango encontrado de alteración tiroidea (23.9%) en este estudio concuerda con el reportado en la literatura, con mayor presencia en los pacientes con esclerosis múltiple que en la población general.

Palabras clave: esclerosis múltiple, alteración tiroidea, tratamiento.

Thyroid disorders in patients with multiple sclerosis

ABSTRACT

Introduction: *The multiple sclerosis is a disease demyelinant of the nervous central system, where the oligodendrocytes produce an autoimmune physiopathogenia against the myelin. There has been reported a frequency of autoimmune disease of 29.9% in the relatives of firstly and the second degree of the patients with multiple sclerosis. Likewise the patients with multiple sclerosis have a major comorbidity with other immunological disorders as the arthritis rheumatoid, pernicious anemia, hypothyroidism autoimmune and diabetes mellitus type 1.* ***Material and method:*** *A observacional, transversal, descriptively and comparatively study was realized with 88 patients in the Servicio de Neurologia of the CMN "20 de Noviembre" from June, 2006 to March, 2007. The levels of T3L, T3T, T4L, T4T, antibodies anti-microsomales, anti-tiroglobulina and TSH's levels were measured by techniques of specific radioinmunoenssay, test radioinmunometric and for an ultrasensitive method.* ***Results:*** *58 (65.8%) patients presented the form appellant-sender, eight patients the primarily progressive form (9.2%). In whole, 21 patients (23.9%) presented thyroid alterations.* ***Conclusion:*** *The range of thyroid alteration founded (23.9%) in this study agrees with the reported in the literature, with major presence in the patients with multiple sclerosis that in the general population.*

Key words: *Multiple sclerosis, thyroid alteration, treatment.*

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, en la que se ha demostrado una fisiopatogenia autoinmune contra la mielina producida por los oligodendrocitos, además de daño neuronal secundario.

EM y autoinmunidad

Dada la evidencia de alteraciones inmunológicas en la génesis de las lesiones desmielinizantes en la esclerosis múltiple, se ha estudiado su asociación con otras enfermedades autoinmunes.

Se ha reportado una frecuencia de enfermedad autoinmune de 29.9% en los familiares de primero y segundo grado de los pacientes con esclerosis múltiple. La frecuencia aumenta a 40% si el enfermo con esclerosis múltiple tiene además otra enfermedad autoinmune.[1] Entre los padecimientos asociados con mayor frecuencia en los familiares se encontró la psoriasis, tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus tipo 1.

Asimismo, es también conocido que los pacientes con esclerosis múltiple tienen una mayor comorbilidad con otros trastornos inmunológicos, como la artritis reumatoide, anemia perniciosa, hipotiroidismo autoinmune y diabetes mellitus tipo 1;[2] además de que puede existir en ellos una elevación subclínica de autoanticuerpos de diferentes tipos.[3]

EM y enfermedad tiroidea

La prevalencia de trastornos tiroideos en esclerosis múltiple es mayor que en la población general. Se ha encontrado una frecuencia de disfunción tiroidea de hasta tres veces mayor en mujeres con esclerosis múltiple que en controles sanos.[4] Dentro de la evidencia que existe para intentar explicar esta asociación se han implicado

* CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México.
** Jefe del Servicio de Neurología CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

alteraciones en la conversión periférica de las hormonas tiroideas,[5] disminución en la secreción hipofisiaria de la TSH[6] y disminución global en la función del eje hipotálamo-hipofisiario.[7]

No obstante, se ha observado que muchos casos de enfermedad tiroidea en esclerosis múltiple corresponden a las formas autoinmunes, como la enfermedad de Graves (Sloka) o la tiroiditis de Hashimoto.[8] Se ha encontrado una prevalencia de hipotirodismo autoinmune hasta en 9.4% de los hombres con esclerosis múltiple en comparación con un 1.9% de los controles. El predominio en mujeres ha sido menos claro aunque también es mayor.[9]

En relación a la elevación de anticuerpos antitiroideos, existe una prevalencia de hasta 19% de anticuerpos antimicrosomales tiroideos,[10] 21.7% de anticuerpos antiperoxidasa y 8.3% de anticuerpos antitiroglobulina[11] en los pacientes con esclerosis múltiple, con una diferencia significativamente mayor respecto a los controles y en algunas presentaciones clínicas específicas de esclerosis múltiple, como la forma optospimal, la prevalencia de anticuerpos antitiroideos ha llegado hasta 30%.[12]

Existen también estudios donde se encuentra que la elevación subclínica de anticuerpos antitiroideos es mayor que la de otros autoanticuerpos,[13] lo que parece reafirmar el hecho de una asociación especial entre esclerosis múltiple y enfermedad tiroidea autoinmune.

Interferón y enfermedad tiroidea

El interferón recombinante se utiliza como inmunomodulador en el tratamiento de diversas enfermedades, como la hepatitis viral crónica, algunos trastornos oncológicos y la esclerosis múltiple. En caso del interferón alfa, se ha demostrado que induce la formación de anticuerpos antitiroideos, como se ha reportado en pacientes con cáncer de mama,[14] tumores carcinoides,[15] leucemia[16] y hepatitis C[17] que reciben este fármaco. En estos reportes, se ha observado que la mayoría de las alteraciones tiroideas son subclínicas, que pueden remitir aun sin suspender el tratamiento.[18]

Schurid, et al. reportaron los primeros casos de pacientes con esclerosis múltiple que desarrollaron tiroiditis autoinmune asociada al inicio del interferón beta como tratamiento modificador de la enfermedad, lo que llevó a la hipótesis de que este fármaco incrementa aún más el riesgo de enfermedad tiroidea en los pacientes con EM.[19]

El estudio de Caraccio, et al. encontró un aumento en la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con EM que recibían interferón beta-1a o 1b de 8.5% antes de recibir el manejo a 22% posterior al inicio de éste, sobre todo durante el primer año.[20] Existen otros reportes donde la prevalencia es cercana a 30% si hay un seguimiento mayor a un año[21] y otros donde el riesgo es mayor si los pacientes presentan positividad en los anticuerpos antitiroideos de forma basal.[18]

En la mayoría de los casos, las alteraciones tiroideas han sido subclínicas;[22] aunque existen reportes de casos donde la enfermedad tiroidea manifiesta, aunque infrecuente, puede ser muy severa.[23]

Se ha observado que a la par del aumento en la formación de anticuerpos antitiroideos, puede existir también aumento en otros autoanticuerpos, como los anti-dSDNA o antimicrosomales hepáticos; sin embargo, no se ha demostrado que exista incremento en los autoanticuerpos contra sistema nervioso.[24]

Tomando en cuenta el tipo de interferón beta, el estudio de Monzani, et al. reporta que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos fue de 23% para los que recibían interferón beta-1a y de 33% para los que recibían interferón beta-1b, sin haber una diferencia significativa.

Por otra parte, en contraposición a la evidencia anterior, existen numerosas investigaciones que niegan una asociación significativa entre el interferón beta y el aumento en la producción de anticuerpos antitiroideos,[25-27] lo que pone en duda el planteamiento anterior sobre un mayor riesgo de enfermedad tiroidea inducida por el uso de interferón en los pacientes con EM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo en pacientes con EM atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre entre junio del 2006 y marzo del 2007, a quienes se les efectuó una determinación única de hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina total (T4T), tiroxina libre (T4L), triyodotironina total (T3T), triyodotironina libre (T3), anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales tiroideos.

Los niveles de T3L, T3T, T4L, T4T y anticuerpos antimicrosomales fueron medidos con técnicas de radioinmunoensayo específicas (Soria Biomedica, Saluggia, Italia), los niveles de anticuerpos antitiroglobulina por medio de un ensayo radioinmunométrico específico (ICN Pharmaceutical, Asse Relegem, Blegium), y lo niveles de TSH por medio de un método ultrasensible (Diasarin, Stillwater, MN).

Los rangos normales en el laboratorio fueron los siguientes: T4L = 7.2-19.3 pmol/L; T4T = 4.5-12.5 ug/dL); T3L = 3.7-8.6 pmol/L; T3T = 82-179 ug/dL; TSH = 0.3-3.6 mUI/L; anticuerpos anti-tiroglobulina ≤ 50 UI/mL; anticuerpos anti-microsomales ≤ 10 UI/mL.

RESULTADOS

Se incluyeron 88 pacientes, 16 de los cuales fueron del sexo masculino y 72 pacientes del sexo femenino, con un promedio de edad de 44.6 años. El tiempo de evolución de la enfermedad varió entre uno y 23 años, con un promedio de 10.6 años.

- ***Variantes de EM.*** Cincuenta y ocho pacientes presentaron la forma recurrente-remitente (65.8%), 22 pacientes la forma secundariamente progresiva (25%), y ocho pacientes la forma primariamente progresiva (9.2%).
- ***Tipo de tratamiento.*** Cuarenta y dos pacientes (47.7%) utilizaban como tratamiento el interferón beta-1a 12 millones UI (Rebif), 16 pacientes (18.2%) utilizaban mitoxantrona más interferón beta-1a 8 millones UI, 12 pacientes (13.6%) utilizaban el interferón beta-1a 6 millones UI (Avonex), tres pacientes (6.8%) utilizaban el interferón beta-1b 8 millones UI, tres pacientes (6.8%) utilizaban el acetato de glatirámero, tres pacientes (6.8%) se encontraban sin tratamiento modificador de la enfermedad.

Alteraciones tiroideas

En total, 21 pacientes (23.9%) presentaron alteraciones tiroideas. Se encontró que 12 de los pacientes (13.6%) presentaban diagnóstico conocido de hipotiroidismo al momento de hacerse el diagnóstico de esclerosis múltiple, todos ellos con elevación conocida de anticuerpos antitiroideos.

Además de estos pacientes, se encontraron alteraciones en las pruebas de función tiroidea no conocidas previamente en nueve pacientes (10.3%).

En total, 23 pacientes (26.1%) presentaron elevación en los anticuerpos antitiroideos: los 12 pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo, los nueve pacientes encontrados con hipotiroidismo primario no conocido y dos pacientes sin alteraciones en las pruebas de función tiroidea.

De los 11 pacientes con elevación no conocida de anticuerpos antitiroideos, seis (54.5%) utilizaban el interferón beta-1a 12 millones UI (Rebif), cuatro (35.4%) utilizaban la mitoxantrona junto con el interferón beta-1b 8 millones UI (Betaferón), y solamente uno (9.1%) utilizaba el acetato de glatirámero. De estos pacientes, seis tenían la forma recurrente remitente de la enfermedad y cinco la variante secundariamente progresiva.

La edad media de los pacientes con elevación en los anticuerpos anti-tiroideos fue de 46 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad promedio de 10.8 años. La mitad de los pacientes fueron del sexo femenino y la mitad del sexo masculino (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, encontramos una prevalencia de alteración tiroidea en 23.9% de los pacientes con esclerosis múltiple, que se encuentra dentro del rango reportado previamente en la literatura.[4,9]

Es evidente que el porcentaje de detección de alteraciones tiroideas aumenta al realizar la medición de las hormonas y anticuerpos después de iniciado el tratamiento. Aunque tal incremento parece significativo, es posible que se deba a que los pacientes no contaban con pruebas previas de función tiroidea, por lo que no se había hecho el diagnóstico, en vez de afirmar con seguridad que se debe al inicio del tratamiento modificador de la enfermedad.

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos fue de 26.2%, similar al estudio de Caraccio, et al., donde en-

Tabla 1
Alteraciones tiroideas en los 11 pacientes con EM sin diagnóstico previo de hipotiroidismo

Sexo	*Edad*	*Variante de EM*	*Tratamiento*	*Función tiroidea*	*Anticuerpos anti-tiroideos*
F	*45*	*Recurrente remitente*	*IFN 12 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
M	*60*	*Secundariamente progresiva*	*IFN 12 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
M	*45*	*Secundariamente progresiva*	*Mitoxantrona + IFN 8 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
M	*46*	*Secundariamente progresiva*	*Mitoxantrona + IFN 8 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
M	*43*	*Recurrente remitente*	*Acetato de glatirámero*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
F	*42*	*Recurrente remitente*	*IFN 12 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
F	*55*	*Recurrente remitente*	*IFN 12 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
M	*41*	*Recurrente remitente*	*IFN 12 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
F	*46*	*Secundariamente progresiva*	*Mitoxantrona + IFN 8 mill*	*Hipotiroidismo*	*Positivos*
F	*45*	*Recurrente remitente*	*IFN 12 mill*	*Normal*	*Positivos*
M	*46*	*Secundariamente progresiva*	*Mitoxantrona + IFN 8 mill*	*Normal*	*Positivos*

contraron una positividad de éstos en 22% de los pacientes con EM que utilizan interferón.[22]

Aunque se ha reportado en la literatura que existe mayor frecuencia en la elevación de anticuerpos antimicrosomales que en los tiroglobulina,[10,11] en el presente estudio se encontró siempre elevación conjunta de ambos anticuerpos sin predominio de ninguno de ellos.

Ninguno de los pacientes tratados con interferón beta-1a 6 millones U (Avonex), y solamente uno de los pacientes tratado con acetato de glatirámero presentó elevación en los anticuerpos anti-tiroideos, mientras que más de 90% de los pacientes con elevación de estos autoanticuerpos recibía manejo con interferón beta-1a 12 millones UI (Rebif) o mitoxantrona con interferón beta-1b (Betaferón), lo que muestra una asociación significativa con estos fármacos.

No hubo diferencia significativa entre el grupo que recibía Rebif y el grupo que recibía mitoxantrona con Betaferón. Es posible que en este último grupo, la asociación con la elevación de anticuerpos se debiera al interferón beta-1b ya que no hay reportes previos de que la mitoxantrona se asocie a esta alteración.

No hay tampoco reportes previos en relación a la dosis de interferón y la prevalencia de alteraciones tiroideas asociadas. Llama la atención en nuestro estudio que la elevación de anticuerpos se presentó solamente en pacientes que recibían el interferón beta-1a 12 millones U, y no en los pacientes que recibían el mismo fármaco a dosis menor (Avonex).

No hubo predominio de las alteraciones tiroideas en relación a la variante recurrente remitente y secundariamente progresiva de la esclerosis múltiple; aunque resulta notable también que ninguno de los pacientes con la forma primariamente progresiva de la enfermedad las presentó. Ninguno de estos pacientes recibía manejo con interferón, pero hay también reportes que explican una menor asociación de esta variante de la enfermedad con autoinmunidad sistémica.

No encontramos predominio de género en las alteraciones como en otros estudios.[20] Se encontró cierto predominio de los trastornos en pacientes con edad mayor a 40 años y con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor a siete años, sin poder establecer una asociación real entre estos factores, ya que puede deberse solamente al momento en que se tomó la muestra única, por lo que deberá estudiarse más ampliamente en el futuro.

La mayoría de las investigaciones previas señalan una elevación subclínica de los anticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes y en muchos de ellos sin alteración visible en las pruebas de función tiroidea.[22] No obstante, en nuestro estudio solamente dos de los pacientes con elevación de los anticuerpos presentaron pruebas de función tiroidea normales. En estos casos, deberá realizarse seguimiento para determinar si después presentarán disfunción tiroidea.

Para comprender mejor estas asociaciones, deberá realizarse en el futuro un estudio prospectivo con determinación de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos al momento del diagnóstico de esclerosis múltiple y de manera seriada después del inicio del tratamiento modificador de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de disfunción tiroidea y elevación de anticuerpos anti-tiroideos en los pacientes con esclerosis múltiple es mayor que en la población general, con predominio en los pacientes que reciben como tratamiento interferón beta-1a de alta dosis o interferón beta-1b.

REFERENCIAS

1. *Alemany-R. Autoimmune diseases and Multiple sclerosis. Rev Neurol 2005; 40(10): 594-7.*
2. *BrinarVV. CNS demyelinization in autoimmune diseases. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108(3): 318-26.*
3. *De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. Neurology 1988; 38(3): 371-4.*
4. *Karni A. Association with MS with thyroid disorders. Neurology 1999; 53(4): 883-5.*
5. *Zych-Twardowska E. Blood levels of selected hormones in patients with MS. Med Sci Monit 2001; 7(5): 1005.*
6. *Klapps S. Endocrine function in Ms. Acta Neurol Scand 1992; 85(5): 353-7.*
7. *Wei T. The neuroendocrine axis in patients with Ms. Brain 1997; 120(Pt. 6): 1067-76.*
8. *Petek-Balci A. Multiple sclerosis and Hashimoto thyroiditis: 2 cases. Neurologist 2005; 11(5): 301-4.*
9. *Niederweiser G. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in MS. J Neurol 2003; 250(6): 672-5.*
10. *Vecino MC. Prevalence of antimicrosomal antibodies in patients with MS. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62(3A): 674-7.*
11. *Annunziata P. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies and clinical parameters in MS. J Neurol Sci 1999; 168(1): 32-6.*
12. *Sakuma A. Opticospinal form of MS and anti-thyroid antibodies. J Neurol 1999; 246(6): 449-53.*
13. *Ioppoli C. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with MS. Ital J Neurol Sci 1990; 11(1): 31-6.*
14. *Fentiman IS. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy in breast cancer. Lancet 1985; 1: 1166.*
15. *Ronnblom J. Autoimmunity after alpha interpheron therapy for malignant carcinoid tumors. Ann Intern Med 1991; 115: 178-83.*
16. *Silvestri F. Development of thyroid autoimmune disease in during long-term treatment of haematological malignancies with alpha-interferon. Hametaologica 1994; 79: 367-70.*
17. *Baudin EP. Reversibility of thyroid dysfunction induced by alpha-interferon in chronic hepatitis C. Clin Endocrinol 1993; 39: 596-7.*
18. *Monzani F. Discordant effect of IFN-beta1a therapy on anti-IFN antibodies and thyroid disease development in patients with multiple sclerosis. J Interferon Cytokine Res 2002; 22(7): 773-81.*
19. *Schwid S. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. Arch Neurol 1997; 54(9): 1169-90.*

20. *Caraccio N. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 4133-7.*
21. *Martinelli V. Occurrence of thyroid autoimmunity in relapsing remitting multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta treatment. Ital J Neurol Sci 1998; 19(2): 65-7.*
22. *Durelli C. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. J Neurol Sci 1999; 162(1): 74-83.*
23. *Kreisler A. MS, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. Acta Neurol Scand 2003; 107(2): 154-7.*
24. *Bitsch A. Autoantibody synthesis in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1b. J Neurol 2004; 251(12): 1498-501.*
25. *Polman CH. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. Neurology 2005; 64(6): 996-1000.*
26. *Verdun E. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? J Interferon Cytokine Res 2002; 22(2): 245-55.*
27. *Colosimo C. No increase of serum autoantibodies during therapy with recombinant human interferon-beta1a in relapsing-remitting MS. Acta Neurol Scand 1997; 96(6): 372-4.*

Correspondencia: Dr. Paul David Uribe Jaimes
pduj9626@hotmail.com