

Tiroiditis de Graves Basedow asociada a terapia de alta actividad antirretrovírica a propósito de un caso

I. Prieto Checa, M.V. García Espinosa y S. Martínez Machuca

Médicos de Familia. Centro de Salud la Ventilla. Área 5. Madrid.

La recuperación autoinmune asociada al tratamiento altamente activo en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana con importante descenso de linfocitos T CD4 al inicio de la terapia se asocia a reactivación de enfermedades víricas o micobacterianas coexistentes en el paciente, así como a la aparición de enfermedades autoinmunes como la alopecia o la tiroiditis de Graves Basedow.

En el caso que presentamos, la paciente fue diagnosticada de tiroiditis de Graves Basedow por la coincidencia de hipertiroidismo clínico y analítico, con anticuerpos antitiroglobulina elevados, hipercaptación difusa en la gammagrafía tiroidea y exoftalmos. Había iniciado tratamiento de alta efectividad antirretrovírica cuatro años antes, y presentaba niveles de linfocitos T CD4 normales, con niveles de viremia indetectables durante y después del proceso.

Palabras clave: recuperación autoinmune, tiroiditis de Graves, terapia antirretrovírica, autoinmune, virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

Con la introducción de la terapia antirretrovírica de alta actividad se han conseguido muy importantes reducciones de morbilidad y mortalidad asociadas al virus del sida¹. Dicha terapia consiste en el tratamiento de la enfermedad con tres fármacos, entre los que se incluyen dos del tipo análogos de nucleósidos más uno del tipo inhibidor de proteasa. Posteriormente han sido incluidas otras combinaciones de tres o cuatro fármacos dentro del llamado tratamiento de alta actividad, entre los que se incluyen no análogos de nucleósidos sustituyendo al inhibidor de proteasa o a uno de los análogos con resultados similares.

A pesar de los efectos secundarios del tratamiento con tres o 4 fármacos a la vez, parece necesaria su asociación

The immune restoration related to high-activity antiretroviral therapy in patients starting the treatment with low level of T lymphocytes CD4 is been associated with atypical presentation of mycobacterial or viruses diseases from coexisting infections, and to autoimmune illness as alopecia or Graves' disease.

In this case the patient is been diagnosed with Graves' disease after four years of HAART on the basis of clinical and biological hyperthyroidism, hyperfixation diffuse in gammagraphy and presence of anti-TSH receptors antibodies, and exoftalmos. The CD4 cells count was normal, and the plasma HIV ribonucleic acid load undetectable.

Key words: immune restoration, Graves' disease, antiretroviral therapy, HAART, autoimmunity, HIV.

no sólo en el inicio de la terapia, sino también en su mantenimiento², no conociéndose el momento adecuado si lo hubiera para abandonar el tratamiento, y considerándose crónico en el momento actual.

Los cambios inmunológicos precisos que se suceden al tratamiento no han sido aclarados. Pero la disfunción autoinmune residual, o la propia restauración de la inmunidad pueden ser causantes de patologías por sí mismas.

En los primeros seis meses de terapia de alta efectividad antirretrovírica (TAAE), cuando ésta se inicia en pacientes con linfocitos T CD4 muy descendidos, aparecen presentaciones atípicas producidas por infecciones víricas (cito-megalovirus, virus de la hepatitis B y de la hepatitis C), o de micobacterias en un 30%-40% de los casos en los que existía coinfección previa³.

Está actualmente valorándose la necesidad de iniciar terapia de prevención de enfermedad autoinmune con inmunosupresores en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que necesiten tratamiento TAAE si existe coinfección previa con virus de la hepatitis B o C⁴.

Correspondencia: I. Prieto Checa.
C/ Alonso Cano, 66, 8.^o
28003 Madrid.

Recibido el 7-7-03; aceptado para su publicación el 14-10-03.

Otras enfermedades autoinmunes de aparición más tardía tras inicio de TAAE han sido asociadas a la recuperación del sistema inmune, no encontrándose relación con una enfermedad vírica ni micobacteriana previa. Entre ellas la alopecia⁵ y la tiroiditis de Graves Basedow⁶.

El VIH también ha sido relacionado directamente con la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoidea, o la tiroiditis de Graves Basedow⁷ por sí mismo.

La normalidad en la recuperación de células CD4 tras la terapia antirretrovírica actual está siendo muy debatida. Se supone que la disminución de linfocitos secundaria al VIH influye en la memoria de estas células. El aumento a la susceptibilidad frente a enfermedades oportunistas y tumores en estos pacientes podría ser resultado de la pérdida de memoria de antígenos de recuerdo en los linfocitos T CD4, lo que ocurre pronto en la progresión de la enfermedad del VIH. En situaciones avanzadas de la enfermedad parecen irrecuperables los antígenos de recuerdo que han sido perdidos⁸.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Graves Basedow en el contexto de mejora inmunitaria asociada a tratamiento HAART.

Mujer de 40 años que acudió a nuestra consulta por cuadro de ansiedad. Refería desde hace un mes dificultad para conciliar el sueño, despertares precoces, crisis de hipersudoración, palpitaciones ocasionales. Sin llanto frecuente, ni diarrea y ligera pérdida de peso. Estos síntomas no la dejaban concentrarse en el trabajo por lo que solicita una baja laboral y tratamiento para su cuadro nervioso.

Serología positiva de VIH conocida desde hace 6 años, con diagnóstico de sida estadio B3 de la *Centers for Disease Control (CDC)* en ese momento, haciendo controles analíticos de viremia y nivel de linfocitos CD4 aproximadamente cada 6 meses desde entonces en consulta específica de VIH, donde se le aporta la medicación que precisa en relación a esta enfermedad.

Inició terapia antirretrovírica con dos fármacos (azitromicina y didesoxiinosina) en 1996, añadiéndose tercer fármaco (indinavir) al tratamiento en 1997. Por intolerancia digestiva se suspendió el tratamiento, sustituyéndose 20 días tras su inicio por 3TC (lamivudina), d4T (estavudina) y saquinavir. Realizaba profilaxis para *Pneumocystis carinii* con pentamidina intravenosa cada 21 días. Cuadro de Stevens Jhonson secundario a cotrimoxazol. Buena tolerancia a terapia, excepto dos cólicos nefríticos que se resolvieron en menos de 48 horas cada uno con ingesta de abundante líquido y tratamiento analgésico.

Hepatitis C crónica inactiva, con transaminasas normales.

No presentaba otros antecedentes médicos ni quirúrgicos que reseñar. Contagio probable vía heterosexual. Pareja de la paciente fallecida de sida en 1994. Sin otros factores de riesgo.

Estaba preocupada porque aún no había informado a

sus dos hijos más pequeños de su enfermedad, y no sabía como decírselo. Pensaba que éste podría ser el origen de su ansiedad.

En la exploración se observó hipersudoración facial y en manos, temblor de reposo leve, taquicardia rítmica a 102 lpm, soplo sistólico panfocal I/IV en auscultación cardíaca, ya observado en exploraciones previas. Sin otros signos ni síntomas.

Pedimos analítica con hemograma, bioquímica básica y hormonas tiroideas para descartar posibles causas orgánicas del cuadro ansioso. Iniciamos tratamiento ansiolítico explicando a la paciente la conveniencia de cambiar a tratamiento antidepresivo si no mejoraba el cuadro, citándola en veinte días con resultado de análisis.

En la siguiente visita la paciente había empeorado. El cuadro ansioso era de peor control subjetivo y peor tolerado. Había perdido más peso aunque insistía en tener más apetito y no parar de comer. En la simple inspección se observó una asimetría ocular, con exoftalmos más marcado en ojo derecho, que no habíamos apreciado en exploración previa. En los resultados de laboratorio encontramos parámetros normales, excepto hormonas tiroideas con TSH (hormona estimulante tiroidea) casi anulada (0,01mUI/l) y T4 aumentada.

La paciente fue derivada a especialista de endocrinología, pidiendo nuevo análisis de hormonas tiroideas, incluyendo anticuerpos antitiroideos, iniciando tratamiento de síntomas con propanolol.

Los resultados del segundo análisis confirmaron el hipertiroidismo previo, con antitiroglobulina 1.390, anti-peroxidasa 50,3. CD4 31%, CD4 absolutos 1.147, viremia indetectable. En la gammagrafía tiroidea se observó un aumento de captación difuso en toda la glándula.

Inició tratamiento con tiamazol a dosis altas (10 mg/6 horas) con diarrea y cefalea intensas asociadas a tratamiento lo que obligó a disminuir la dosis (10 mg/8 horas). Revisión ocular con exoftalmometría asimétrica con fondo de ojo normal. Tomografía craneal: exoftalmos asimétrico, órbita normal, pansinusitis. Realizó tratamiento antibiótico de 20 días con amoxicilina-clavulámico por sinusitis, recomendado en unidad de seguimiento específica.

Seis meses después se planteó la terapia con yodo del hipertiroidismo, que mejoró los síntomas y la tolerancia al tratamiento que nunca fue buena con tiamazol.

En la actualidad la paciente se encuentra controlada clínicamente de su hipertiroidismo, persistiendo el exoftalmo, bien tolerado por ella. Sigue controles y tratamiento de su patología de VIH con niveles normales de linfocitos CD4 y viremia indetectable según el último control de julio de 2002.

DISCUSIÓN

En el momento del diagnóstico de la enfermedad de Graves Basedow en la paciente descrita habían pasado más de tres años tras la recuperación de linfocitos T CD4+. Al inicio de tratamiento el recuento de CD4+ era < 100 células /microlitro. Mostramos el caso de una tiroiditis de Graves Basedow tras una reconstitución de linfocitos T CD4+ se-

undaria a terapia TAAE. Nuestra observación debe ser comparada con los síndromes ya descritos en la recuperación inmune en enfermedades de VIH tratadas⁹.

La aparición de enfermedad de Graves Basedow en este contexto nunca ha sido descrita antes de transcurrir 40 semanas desde el inicio de tratamiento TAAE, lo que parece asociarla a la anormal recuperación de linfocitos CD4+, que parece asociarse al timo. Aunque el timo adulto tiene muy poca función, parece ser que en adultos infectados por VIH se mantiene funcionante, siendo el responsable de la aparición de nuevas células CD4+ en pacientes con terapia de alta actividad¹⁰.

Los pacientes en tratamiento antirretrovírico en unidades específicas siguen acudiendo a nuestras consultas, por lo que no debemos descuidar nuestros conocimientos con respecto a los nuevos fármacos que se utilizan, así como de sus efectos secundarios y complicaciones asociadas tanto a la enfermedad como a su tratamiento.

Al ser un campo relativamente nuevo y en constante evolución, buena parte de las teorías sufren cambios con rapidez.

Las enfermedades autoinmunes son de frecuente diagnóstico en Atención Primaria. Quizás su aparición asociada a la recuperación de la inmunidad en pacientes con terapia triple o cuádruple por el VIH sea un camino para conocer mejor su etiopatogenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satern GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Rutherford GW, Feldman KA, Kennedy GE. Three-or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. *Cochrane library*, Issue 2002;3:9-18.
3. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune reactivation disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2001;22:279-87.
4. Dore GJ, Cooper DA. The impact of HIV therapy on co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:749-55.
5. Sereti I, Sarlis NJ, Arioglu E, Turner ML, Mican JM. Alopecia universalis and Graves' disease after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:138-40.
6. Jubault V, Performis A, Schillo F, et al. Sequential Occurrence of Thyroid Autoantibodies and Graves' Disease after Immune Restoration in Severely Immunocompromised Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients. *J Clin End Metab* 2000;85:4254-7.
7. Fierabracci A, Upton CP, Hajibagheri N, Botazzo GF. Lack of Detection of Retroviral Particles (HIAP-1) in the H9 T Cell Line Co-cultured with Thyrocytes of Graves' Disease. *J Autoimm* 2001;16(4): 457-62.
8. Autran B, Carcelain G, Li TS, Gorochov G, Blanc C, Renaud M, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett* 1999;66:207-11.
9. Gea-Banacloche JC, Lane HC. Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S25-38.
10. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998;352:292-300.