

TRABAJO ORIGINAL

Esclerosis múltiple asociada a disfunción tiroidea en pacientes de la Provincia de Pichincha

Multiple Sclerosis associated with thyroid dysfunction in patients from the Province of Pichincha

Patricia Gabriela Zambrano Sánchez¹, Felipe Mosquera Moyano²¹ Médico tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Docente de Calderón, Docente Investigador Universidad UTE² Médico Tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

RESUMEN

Introducción. Existe poca información disponible sobre disfunción tiroidea en pacientes con esclerosis múltiple (EM), la mayoría proviene de estudios enfocados en la influencia del interferón β -1 (IFN β) en el hipotiroidismo. **Objetivo.** El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple. **Material y métodos.** Estudio observacional, descriptivo, transversal, en pacientes con esclerosis múltiple atendidos en consulta externa del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín entre septiembre del 2013 y octubre del 2015, a quienes se les diagnosticó disfunción tiroidea. **Resultados.** Se incluyeron 81 pacientes con esclerosis múltiple de los cuales el 17,2% (n=14) tuvieron hipotiroidismo clínico y subclínico confirmado. De este grupo, un paciente fue de sexo masculino y 13 del femenino. El promedio de edad fue 40 \pm 13,5 años. En los pacientes con comorbilidad esclerosis múltiple-hipotiroidismo, se encontró 78,5% (n=63) la variedad Remitente Recurrente y en 21% (n=17) la variedad progresiva. Se evidenció comorbilidad diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con hipotiroidismo y esclerosis múltiple en un 24% (n=4). Cabe mencionar que entre los pacientes con comorbilidad de esclerosis múltiple e hipotiroidismo, el 14% (n=2) presentaron una tercera enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico. **Conclusiones.** La prevalencia encontrada de hipotiroidismo en pacientes con esclerosis múltiple en esta serie fue similar a la reportada en estudios internacionales. Sin embargo, no podemos asegurar si es similar a la de población ecuatoriana en general, ya que no existen estudios que precisen la prevalencia de hipotiroidismo en Ecuador, aunque esta se estima alrededor del 15 a 20%.

Palabras clave: Esclerosis múltiple (EM); Hipotiroidismo; Enfermedades de la tiroides; Comorbilidad; Diabetes Mellitus; Lupus Eritematoso Sistémico.

ABSTRACT

Introduction. There is little information available regarding thyroid dysfunction in patients with Multiple Sclerosis (MS). Most information on this matter comes from studies focused on the influence of Interferon β -1 in hypothyroidism. **Objective.** The goal of this study was to analyze the epidemiology of hypothyroidism in a group of MS patients. **Materials and methods.** Observational, descriptive, cross-sectional study carried out on Multiple Sclerosis (MS) patients of the external care area of the Carlos Andrade Marín Specialties Hospital between September 2013 and October 2015, who had been diagnosed with thyroid dysfunctions. **Results.** Eighty-one MS patients were included in the study, and 17.2% (n=14) of them had confirmed clinical and subclinical hypothyroidism. Out of these, 7.1% (n=1) was male and 92% (n=13) were females, with an age range of M=40, SD=13.55. In patients with MS-hypothyroidism comorbidity, 78.5% (n=63) had a relapsing-remitting variety, and 21% (n=17) a progressive variety. A Diabetes Mellitus Type 2 comorbidity was evident in hypothyroidism and MS patients; 14% (n=4) were diagnosed with a third autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus. **Conclusions.** The prevalence of hypothyroidism found in MS patients within this study was similar to the prevalence reported in international studies. However, we cannot be certain whether or not this value was similar to the overall Ecuadorian population, since there are no studies that pinpoint the exact prevalence of hypothyroidism in Ecuador, although this rate is estimated to be within a range of 15 to 20%.

Keywords: Multiple Sclerosis (MS); Hypothyroidism; Thyroid diseases; Comorbidity; Diabetes Mellitus; Lupus Erythematosus Systemic.



OPEN ACCESS

Cómo citar este artículo:

Zambrano G, Mosquera F. Esclerosis Múltiple asociada a disfunción tiroidea en pacientes de la provincia de Pichincha. Cambios rev. méd. 2018; 17(1):52-56.

Correspondencia:

Dra. Patricia Zambrano Sánchez, General Duma N45-261 y de las Malvas. EC170503

Correo: patriciag.zambrano@ute.edu.ec
Teléfono: (593) 991450775

Recibido: 2018-04-16

Aprobado: 2018-07-31

Publicado: 2018-11-08

Copyright: ©HCAM



Atribución/Reconocimiento 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurodegenerativas más incapacitantes del planeta afectando especialmente a la población económicamente activa ya que se presenta típicamente en los adultos de 20 a 45 años de edad.⁷ Se caracteriza inicialmente por la aparición de episodios fugaces de cualquier déficit neurológico inicialmente y casi siempre reversible, aunque es a menudo seguida de una fase de progresivo deterioro neurológico a medida que la enfermedad evoluciona en el tiempo.

En la zona ecuatorial no existen estudios que describan la asociación de EM con disfunción tiroidea. Es conocido previamente que 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.^{1,4} se ha observado que muchos casos de enfermedad tiroidea en esclerosis múltiple corresponden a las formas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto. Existen también estudios donde se encuentra que la elevación subclínica de anticuerpos antitiroideos es mayor que la de otros autoanticuerpos,³ lo que parece reafirmar el hecho de una asociación especial entre esclerosis múltiple y enfermedad tiroidea autoinmune. Otros estudios mencionan que la comorbilidad no se ha asociado con la iniciación de terapias inyectables modificadas de la enfermedad.⁸

El uso de interferón es una causa probable de disfunción tiroidea. En la EM 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- α , se ha demostrado que induce la formación de anticuerpos antitiroideos. En estos reportes, se ha observado que la mayoría de las alteraciones tiroideas son subclínicas, que pueden remitir aun sin suspender el tratamiento.⁵ Finalmente, otro estudio, no encontró asociación entre exposición a IFN β y aparición de EM en pacientes con EMRR en los 5-6 años siguientes al inicio del tratamiento. Nuestros hallazgos abordan una de las preo-

cupaciones que surgieron con estos medicamentos y con otro más nuevos como fingolimod y alemtuzumab.⁹

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es obtener la prevalencia de hipotiroidismo en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple de la Provincia de Pichincha, Ecuador.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó una base de datos realizada con los casos captados desde octubre del 2013 hasta octubre del 2014 diagnosticados y en seguimiento en el Hospital Metropolitano de Quito y en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Es en estas dos instituciones donde se registran la mayoría de casos, dado que se tratan de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento de EM a nivel de la provincia de Pichincha.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, descriptivo, transversal con 81 pacientes portadores de esclerosis múltiple en los cuales se recogió el antecedente confirmado con hormonas tiroideas y anticuerpos de hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y tiroiditis de Hashimoto.

Criterios de inclusión para enfermos con EM. 1. Hombres y mujeres con diagnóstico de EM con criterios de McDonald, de reciente diagnóstico año (2013 a 2014) o de diagnóstico previo, pero en seguimiento en este período, independientemente del número de recaídas. 2. Paciente con edad mayor a 15 años y menor de 60 años. 3. Paciente que inicie tratamiento o ya esté recibiendo algún tipo de terapéutica para EM. 4. Residencia en Pichincha captado desde octubre del 2013 a octubre del 2014.

Criterios de exclusión para enfermos con EM. 1. Diagnóstico no concluyente de EM según los criterios de McDonald. 2. Espectro de Devic y otras enfermedades desmielinizantes como ELA, encefalomiélitis, mielitis transversa.

RESULTADOS

Dentro del grupo de 81 pacientes con EM que se atendieron en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

durante el periodo de estudio se identificó que solamente 14 pacientes (17,2%) padecían de forma concomitante hipotiroidismo. En cuanto a perfiles de edad y género, el grupo de estudio presentó un comportamiento algo peculiar. Si bien la enfermedad conserva la predilección por el género femenino descrita en innumerables series, llama la atención que el grupo etario más afectado corresponda a las edades de entre 50 a 55 años (19,8%), seguido por el del grupo etario de entre 40 a 45 años de edad. La edad promedio del grupo de pacientes con hipotiroidismo fue de 40 años frente a 37,8 del grupo sin esta enfermedad, mas no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (t-score: 0,57; p: (dos colas)= 0,58).

En cuanto a la variedad de tipos de EM encontrados en la población de estudio se encontró que el 86,42% corresponden a la variedad remitente recurrente, seguidas de un 13,5% de las variedades progresivas. Dichos hallazgos no difieren de los porcentajes en la literatura mundial. El 17,2% (n=14) de los pacientes con EM tuvo hipotiroidismo clínico y subclínico confirmado, de este total 7,1% (n=1) del sexo masculino 92,9% (n=13) del sexo femenino con un promedio de edad de 40 años. En los pacientes con comorbilidad EM - hipotiroidismo, se encontró 78,5% (n=11) la variedad Remitente Recurrente y 21% (n=3) la variedad Progresiva. La media de duración de la enfermedad fue de 6,36 años. Si bien este valor es mayor que la media de duración de enfermedad del resto de pacientes del grupo inicial (que es de 6,15 años) no encontramos diferencias estadísticamente significativas (t-score: -0,1; p = 0,92).

Se evidenció una prevalencia del 21,4% (n=3) de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con hipotiroidismo y esclerosis múltiple. Entre los pacientes con comorbilidad de EM e hipotiroidismo, el 14% (n=2) presentó lupus eritematoso sistémico. Pacientes que además del diagnóstico de EM e hipotiroidismo presentaron una tercera enfermedad autoinmune obtuvieron calificaciones más altas en la EDSS, independientemente de la variante de esclerosis múltiple.

En lo que se refiere a su estatus de enfermedad no fue posible recolectar datos acerca de los niveles de TSH puesto que

algunos de los pacientes se atienden con médicos particulares por este particular, mas fue posible recolectar datos acerca de los niveles de anticuerpos antitiroglobulina y antiTPO en tres pacientes, evidenciando un nivel promedio de 283,83 UI/mL y 163,8 UI/mL para cada uno de los marcadores respectivamente.

El análisis de correlación entre el tipo de EM y patologías autoinmunes arrojó resultados no significativos.

DISCUSIÓN

Encontramos una prevalencia de alteración tiroidea en 17,2% de los pacientes con EM, valores cercanos a los que se encuentran reportados previamente en la literatura¹ con un importante predominio de género femenino. No hay predominio de alteraciones tiroideas en cuanto a la variedad recurrente vs progresivas. Existe un puntaje alto en EDSS en pacientes con Síndrome Autoinmune Múltiple que en esta serie fue de tipo III, es decir la coexistencia de (lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo y esclerosis múltiple). La segunda enfermedad más común en pacientes con EM luego del hipotiroidismo fue la diabetes mellitus tipo 2, seguida muy de cerca por el LES y el síndrome poliglandular autoinmune. Esta entidad esta vagamente definida como la asociación de algunos patrones de autoinmunidad y su significado es incierto, pero sugiere la presencia de fenómenos

fisiopatológicos comunes para entidades antes consideradas como aisladas. A pesar de que existen varias entidades que son comorbilidades frecuentes al parecer no se asocian con el primer episodio desmielinizante. Es llamativo que la gran mayoría de los casos con hipotiroidismo en nuestro grupo de estudio presentasen tratamiento con interferón (57,14% n=8). Sin embargo, no se documentó causalidad estadísticamente significativa de este hallazgo al compararlo contra el resto de sujetos del grupo de estudio. Para probar esta asociación sugerida en la literatura es necesario realizar una observación más grande e inclusive prospectiva.

Existen algunos estudios que han tratado de explicar la predilección de los pacientes con EM por desarrollar disfunción tiroidea. Por ejemplo se realizó un estudio en Brasil con 21 pacientes con EM e hipotiroidismo, enfocándose principalmente en la presencia de anticuerpos microsomales, los cuales fueron identificados en 19 pacientes.¹⁰ En esta observación no se categorizó los tipos de enfermedad ni se buscó correlación con otros tipos de inmunidades. En otra observación esta vez realizada en España en 93 pacientes con EM y sin tratamiento se encontró la presencia de anticuerpos antitiroideos en el 11 % de los pacientes, prevalencia que fue cinco veces más alta a la de la población general representada en este estudio por 401

controles sanos. Adicionalmente en esta observación se documentó también una asociación no significativa de un índice de discapacidad bajo en los pacientes con anticuerpos positivos (81% frente a 73,2), lo que se contrapone con los resultados observados en nuestro grupo de estudio.¹¹ Cuál es el fenómeno causal exacto de la relación entre la enfermedad, su tratamiento y la aparición o empeoramiento de la disfunción tiroidea es algo que no está claramente documentado sin embargo ciertas observaciones sugieren que en etapas tempranas de la EM de tipo remitente recurrente se produce una síntesis precoz de anticuerpos anti tiroperoxidasa y antitiroglobulinas, sin embargo los niveles de los mismos tienen una relación inversamente proporcional con el grado de discapacidad presentada a causa de la enfermedad.¹²

Un aspecto que si es bien remarcado en la literatura es la asociación entre el hipotiroidismo y el tratamiento con interferón, al respecto de ello tenemos algunos ejemplos de observaciones relevantes. En un estudio realizado en 155 paciente con EM remitente recurrente, se reportaron perturbaciones sostenidas de la función tiroidea en los pacientes con tratamiento con interferón 1β, encontrándose la presencia de un caso de hipotiroidismo subclínico el cual empeoro durante las semanas seis y nueve de dicho estudio.¹³ Otra observación más extensa fue realizada en 700 pacientes con EM y en tratamiento con interferón 1β por al menos tres meses, documentándose que alrededor de 1,1% de los pacientes presentó disfunción tiroidea, remarcando que ninguno de los pacientes había tenido datos de la misma antes de la introducción del tratamiento.¹⁴ Otra observación realizada en Italia documentó los efectos del tratamiento en 787 pacientes con EM remitente recurrente de reciente diagnóstico comparando la presencia de disfunción tiroidea antes y después de la introducción de dos tipos de tratamiento (interferón β1a y acetato de glantirámero). Se encontró que la proporción de pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea o anticuerpos antitiroideos fue más alta en los que recibieron tratamiento con interferón frente al acetato de glantirámero, independiente de dosis y vía de administración.¹⁵ En relación a estos ha-

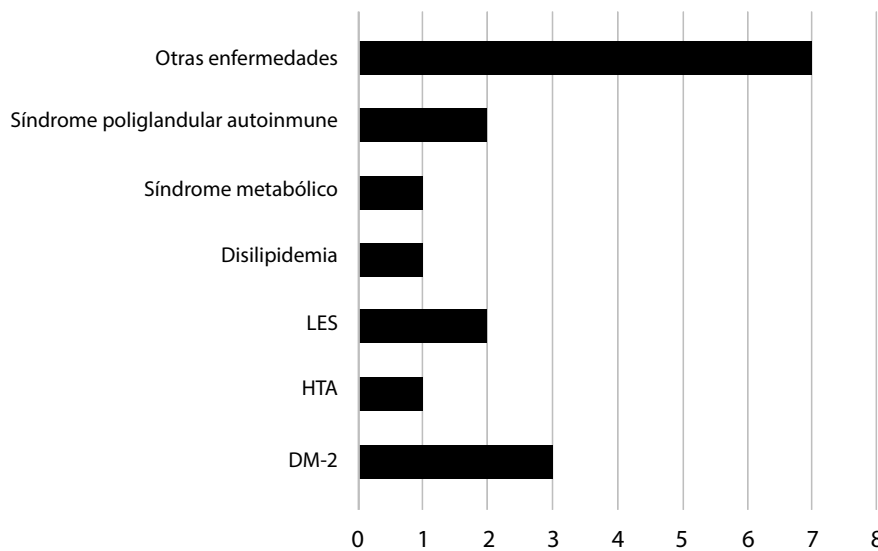


Figura 1: Prevalencia de otras comorbilidades en pacientes con EM e hipotiroidismo (n=14)

Ilazgos algunos expertos proponen que en aquellos pacientes que se prevé recibirán terapias con inmunomoduladores se debería realizar como mínimo un estudio basal de TSH, anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anticuerpos anti-tiroglobulina, teniendo énfasis especialmente en aquellos pacientes con historial de enfermedad tiroidea o antecedentes familiares de la misma.¹⁶

Adicionalmente no son solo estos fármacos quienes se han visto involucrados con la aparición de alteraciones en la función tiroidea. Los medicamentos biológicos empleados para el tratamiento de la enfermedad también se ha visto perturban la actividad de la glándula. Un ejemplo importante reportado en la literatura como causal del fenómeno es el uso de alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que tiene indicación para el tratamiento de la EM remitente recurrente.¹⁷ Al contrario de los fármacos anteriormente mencionados, el uso de alemtuzumab se encuentra asociado con la aparición de enfermedad de Graves, situación que se ha reportado desde los inicios del uso de estos medicamentos a finales del siglo 20, donde se reportó que un tercio de los paciente que iniciaron tratamiento con el monoclonal anti-CD52 presentaron enfermedad de Graves con anticuerpos circulantes específicos.¹⁸ Estas observaciones han sido ya corroboradas en seguimientos a largo plazo de los pacientes participantes en los estudios CARE MS I y II donde la incidencia total de eventos tiroideos fue reportada en alrededor de 36%.¹⁹ En cuanto al manejo de esta enfermedad en estos pacientes no existe un protocolo claro. Sin embargo, de acuerdo al criterio de ciertos autores el tratamiento de las complicaciones tiroideas en estos casos no es diferente al de los pacientes que no reciben agentes inmunomoduladores, lográndose incluso la remisión total de la enfermedad acompañante luego de iniciadas las medidas de manejo habituales.²⁰ Si bien ninguno de los pacientes del grupo analizado reporto uso de biológicos, la progresiva introducción de estos medicamentos dentro del arsenal terapéutico de primera línea en EM deberá llamar la atención para cautela en su uso en el Ecuador.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se pudo probar la hipótesis de que los

pacientes enfermos con EM de la población quiteña tuvieran similar a la reportada en estudios internacionales. Si bien no existe una correlación directa entre presentar una enfermedad autoinmune y discapacidad, se observa cierta tendencia a que los pacientes con mayor gravedad de enfermedad presentan mayores complicaciones inmunológicas. Esto debería ser corroborado con una observación más amplia o de tipo prospectivo.

RECOMENDACIONES

Se deberá realizar una evaluación poblacional de disfunción tiroidea en pacientes con EM con el fin de conocer la situación de estas morbilidades en la región andina. Adicionalmente, se debería realizar una segunda fase de este estudio con una intervención prospectiva donde se evalué los efectos a largo plazo de la suplementación controlada y estandarizada de hormona tiroidea. Concomitantemente se sugiere a las autoridades sanitarias regionales, elaborar una guía de tratamiento específica para la EM en nuestra población teniendo en cuenta que este tipo de pacientes. Anímamos a confirmar nuestros hallazgos, idealmente con metadatos adicionales que podría brindar la genómica, información que podría ser fructífera para identificar si los subgrupos de pacientes específicos se benefician de uso de IFN β .


ABREVIATURAS


ACTRIMS: American Committee for Treatment in Multiple Sclerosis; EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Kurtzke; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; IFN β : interferón beta; LES: lupus eritematoso sistémico; TSH: hormona tiroestimulante; EDSS: Expanded Disability Status Scale; LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

PZ: Idea original, proceso investigativo, recolección de información e informe final
FM: Análisis estadístico y redacción del manuscrito.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Patricia Gabriela Zambrano Sánchez, especialista en Medicina Interna por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, docente de pregrado e investigadora de la Universidad Tecnológica Equinoccial FCSEE docente del postgrado de Medicina familiar y comunitaria de la Universidad Central del Ecuador, Diploma Superior en Docencia Universitaria. ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-0615-8274>

Felipe Mosquera Moyano, especialista en Medicina Interna de la Universidad Internacional del Ecuador, DFMSA en Medicina Interna de la Universidad de Estrasburgo, Francia, Médico tratante del servicio de Medicina Interna de del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Docente del Postgrado de Medicina Interna y de la Carrera de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-2003-1667>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos -CEISH/HECAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Consejo Editorial del HECAM.

FINANCIAMIENTO

Educational Grant Award, concedido por ACTRIMS a Dra. Patricia Zambrano, 2016.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno declarado por los autores.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Victor Paredes, Past-Chief del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):883-5. PubMed PMID: 10489063.
- Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1215-9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23. PubMed PMID: 20192982.
- Ioppoli C, Meucci G, Mariotti S, Martino E, Lippi A, Gironelli L, Pinchera A, Muratorio A. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1990 Feb;11(1):31-6. PubMed PMID: 2332323.
- Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Warren S, Wolfson C, Tremlett H, Fisk J, Blanchard J. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using administrative data. *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):135-42. DOI: 10.1159/000339757. Epub 2012 Aug 9. PubMed PMID: 22889755.
- Monzani F, Meucci G, Caraccio N, Saviozzi M, Casolaro A, Moscato G, Lombardo F, Mosti S, Scagnolari C, Bruschi F, Antonelli G, Ferrannini E, Murri L. Discordant effect of IFN-beta1a therapy on anti-IFN antibodies and thyroid disease development in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Jul;22(7):773-81. PubMed PMID: 12184915.
- Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):551-4. Review. PubMed PMID: 12939437.
- Uribe P, Nuñez L. Trastornos tiroideos en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de Neurociencias* 2008: 131 -135
- Zhang T, Tremlett H, Leung S, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Bhan V, Campbell TL, Stadnyk K, Yu BN, Marrie RA; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1287-95. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002543. Epub 2016 Mar 4. PubMed PMID: 26944268; PubMed Central PMCID: PMC4826339.
- Zhang T, Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Gustafson P, Petkau J, Evans C, Kingwell E, van der Kop M, Zhu F, Oger J, Tremlett H; BC MS Clinic Neurologists. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):990-1000. DOI: 10.1111/ene.12698. Epub 2015 Apr 6. PubMed PMID: 25846809; PubMed Central PMCID: PMC5008210.
- Vecino Maria C., Czepielewski Mauro, Freitas Daniel M.O., Vettori Daniela V., Perla Alexandre da Silveira, Haussen Diogo C. et al. Prevalência de anticorpos antimicrosomais em pacientes com esclerose múltipla. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*. 2004 Sep; 62(3a): 674-677. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000400020&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2004000400020>.
- Munteis E, Cano JF, Flores JA, Martinez-Rodriguez JE, Miret M, Roquer J. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):1048-52. PMID: 17718699 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01882.x
- Annunziata P, Loreç F, Venturini E et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 168:32–6. PMID: 10500271
- Luca Durelli, Bruno Ferrero, Alessandra Oggero, Elisabetta Verdun, Angelo Ghezzi, Enrico Montanari, Mauro Zaffaroni; Thyroid Function and Autoimmunity during Interferon β -1b Treatment: A Multicenter Prospective Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 8, 1 August 2001, Pages 3525–3532, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7721>
- Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Ve'rier A, Hautecoeur P, Vermersch P. Multiple sclerosis, interferon b and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 154–157. Blackwell Munksgaard 2003.
- Frisullo G, Calabrese M, Tortorella C, Paolicelli D, Ragonese P, Annovazzi P, Radaelli M, Malucchi S, Gallo A, Tomassini V, Nociti V, D'Onghia M, Lo Re V, Rodegher M, Solaro C, Gasperini C. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study. *Mult Scler*. 2014 Aug;20 (9):1265-8. doi: 10.1177/1352458514521311. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24515732 DOI: 10.1177/1352458514521311.
- Rotondi M, Bergamaschi R, Chiovato L. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: could a baseline thyroid check-up drive the therapeutic choice between interferon- β and glatiramer acetate? *Mult Scler*. 2014 Dec;20(14):1918-9. doi: 10.1177/1352458514533387. Epub 2014 May 8.
- Rotondi M, Molteni M, Loporati P, Capelli V, Marinò M, Chiovato L. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:254. doi:10.3389/fendo.2017.00254.
- Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, Weetman A, Hale G, Chatterjee VK, Waldmann H, Compston A. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet*. 1999 Nov 13;354(9191):1691-5. PMID: 10568572 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02429-0
- Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab Induced Thyroid Disease in Multiple Sclerosis: A Review and Approach to Management. *Can J Neurol Sci*. 2015 Sep;42(5):284-91. doi: 10.1017/cjn.2015.48. Epub 2015 May 20. PMID: 25990097 DOI: 10.1017/cjn.2015.48
- Weetman AP. Graves' disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: should we manage it any differently? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):629-32. doi: 10.1111/cen.12427. PMID: 24528193 DOI: 10.1111/cen.12427