



Original

Disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple

Thyroid dysfunction induced by alemtuzumab in patients with multiple sclerosis

Luiza Tofan¹, Amparo Alba Redondo¹, M.^a Luisa Martínez Triguero¹, Óscar Fuster Lluch¹, M.^a Isabel Moreno Gambin², Bonaventura Casanova Estruch² y Begoña Laiz Marro¹

¹Servicio de Análisis Clínicos y ²Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Recibido: 23/09/2020
Aceptado: 07/12/2020

Correspondencia: Luiza Tofan. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia
e-mail: tofan_lui@gva.es

Palabras clave:

Alemtuzumab. Esclerosis múltiple.
Alteraciones tiroideas. Enfermedad de Graves. Autoinmunidad.

RESUMEN

Introducción: alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 (*CD: cluster of differentiation*) utilizado en el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple. Entre sus posibles efectos adversos destaca el riesgo de desarrollo de disfunción tiroidea. El objetivo de este trabajo fue conocer la frecuencia de alteraciones tiroideas tras inicio del tratamiento e identificar factores de riesgo para la enfermedad tiroidea.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de una serie de casos que incluyó a todos los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron tratamiento con alemtuzumab desde 2015 hasta 2019 en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Resultados: se incluyeron en el estudio 43 pacientes. El 40 % de los pacientes tratados (17 de 43) presentaron algún tipo de enfermedad tiroidea; 8 casos desarrollaron enfermedad de Graves, 2 de ellos con variante fluctuante, 3 casos tiroiditis Hashimoto, 2 casos hipotiroidismo, 2 casos hipotiroidismo subclínico transitorio, 1 caso hipertiroidismo sin anticuerpos antirreceptor de TSH (tirotropina) y 1 caso control difícil del tratamiento sustitutivo con levotiroxina tras la administración del alemtuzumab, con una relación tiempo dependiente entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de la enfermedad tiroidea. El 75 % de los pacientes presentaron el primer episodio de disfunción tiroidea dentro de los dos primeros años posadministración de la primera dosis de alemtuzumab.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00050

Tofan L, Alba Redondo A, Martínez Triguero ML, Fuster Lluch O, Moreno Gambin MI, Casanova Estruch B, Laiz Marro B. Disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Med Lab 2020;1(3):85-92

Conclusión: ante el alto riesgo de desarrollo de enfermedad tiroidea tras tratamiento con alemtuzumab se debería de realizar un cribado y seguimiento de la función tiroidea para un control eficaz de los posibles eventos adversos que puedan ocurrir en la evolución de estos pacientes.

Keywords:

Alemtuzumab. Multiple sclerosis.
Thyroid dysfunction. Graves' disease.
Autoimmunity.

ABSTRACT

Introduction: alemtuzumab is a monoclonal antibody anti-CD52 (CD: cluster of differentiation) used for the treatment of patients with multiple sclerosis. Among its possible adverse effects stands out the risk of developing thyroid dysfunction. The purpose of this study was to find out the frequency of thyroid alterations post-treatment and identify risk factors for thyroid disease.

Methods: a retrospective, descriptive study of a case series was carried out that included all patients with multiple sclerosis who received treatment with alemtuzumab in the last 5 years at the Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (Spain).

Results: 43 patients were included in the study. Forty per cent of the treated patients (17 of 43) developed some sort of thyroid dysfunction: 8 cases developed Graves' disease, 2 of these with fluctuating variant, 3 cases thyroiditis Hashimoto, 2 cases hypothyroidism, 2 cases subclinical hypothyroidism, 1 case hyperthyroidism without anti-TSH receptor antibody and 1 difficult control of substitutive treatment with levothyroxine after initiating alemtuzumab, with time-dependent relation between the onset of treatment and the progression to impaired thyroid function. Seventy-five per cent of the cases of thyroid disease appeared after 2 years following the first dose.

Conclusion: faced with the high risk of developing thyroid disease after treatment with alemtuzumab, initial screening and cautious analytical follow-up of the thyroid function should be performed in order to obtain an effective control of the possible adverse events that may occur in the evolution of these patients.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, progresiva que afecta el sistema nervioso central a través de un proceso inmunomediado en el que existe una respuesta anormal dirigida contra la mielina, las células productoras de mielina y las fibras nerviosas. En la zona afectada se produce una inflamación local con destrucción nerviosa que con el tiempo acaba remodelándose, desarrollando tejido cicatricial que da el nombre a la enfermedad: múltiples áreas de cicatrización o esclerosis múltiple (1).

Su tratamiento consiste en la administración de fármacos para controlar el brote como los corticoides en alta dosis y fármacos modificadores de la enfermedad como el interferón-beta o el acetato de glatiramer, entre los más frecuentes (1).

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inicialmente se utilizó como tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B y que desde 2013 está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), con enfermedad activa definida

por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética. Su diana terapéutica es CD52, una proteína presente en la superficie celular de la gran mayoría de las células linfoides y muchas otras células hematopoyéticas, pero no en las células *stem* de la médula ósea. Por ese motivo presenta una función depleitiva linfocitaria periférica con efecto inmunomodulador que conduce a una renovación de dicha población celular con un aumento de las células T reguladoras (2).

Es una medicación no exenta de algunos efectos secundarios, entre los cuales se han descrito reacciones a su infusión, infecciones y enfermedades tiroideas. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones que describen dichas alteraciones tiroideas son estudios con series cortas de pacientes y que muestran una frecuencia variable de aparición, entre 20-50 % (3-5).

El mecanismo a través del cual se producen estas alteraciones no está esclarecido, aunque la autoinmunidad en contexto de linfopenia es una entidad bien conocida, interviniendo factores autoinmunes y una cierta predisposición genética. Se ha especulado también la posibilidad de que ocurra una rotura de la tole-

rancia inmunológica durante el periodo de repoblación linfocitaria dado que la cinética de la recuperación linfocitaria es diferente en función de cada subpoblación celular lo que conlleva a un trastorno en la inmunidad adaptativa (6).

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la frecuencia de la afectación tiroidea y describir las características clínicas y paraclínicas en pacientes con esclerosis múltiple tratados con alemtuzumab en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de una serie de casos. La población estudiada estuvo constituida por todos los pacientes con esclerosis múltiple tratados con alemtuzumab, en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, desde 2014 hasta 2019. El estudio cumplió con los edictos de la Declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. No se requirió el consentimiento informado de los pacientes dado el carácter retrospectivo observacional del estudio. El criterio de inclusión fue pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados de esclerosis múltiple cuyo tratamiento consistió en la administración diaria intravenosa de alemtuzumab, en dosis de 12 mg en ciclos anuales (5 días para el primer ciclo, 3 días para los ciclos posteriores). Se excluyeron del estudio los pacientes que habían iniciado el tratamiento con alemtuzumab en los últimos 8 meses previos a la revisión de datos.

Recogida de datos

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos a partir de las historias clínicas y el sistema de información del laboratorio. Las variables que se consideraron para el estudio fueron: fecha de nacimiento, sexo, hábitos tóxicos, fecha de diagnóstico y tipo de esclerosis múltiple, tipo de tratamiento previo para la esclerosis múltiple, fecha de la evaluación hormonal analítica pretratamiento con alemtuzumab, fecha de inicio y fin de tratamiento con alemtuzumab, número de ciclos recibidos de alemtuzumab y dosis, fecha del primer brote tras el tratamiento con alemtuzumab y presencia de progresión, fecha de la primera alteración de tirotrópina (TSH) postratamiento y tipo de enfermedad tiroidea desarrollada, evolución de la misma, si hubo necesidad de tratamiento para la enfermedad tiroidea y tipo de tratamiento empleado, recuento de linfocitos basales, mínimo de linfocitos alcanzado y fecha de la última evaluación analítica hormonal realizada en el laboratorio.

Perfil tiroideo de estudio

Antes del inicio del tratamiento se evaluó el perfil analítico tiroideo con TSH y para el seguimiento se realizaron extracciones seriadas trimestrales, que incluyeron TSH y tiroxina libre (T4I), con posibilidad de ampliación del estudio con triyodotironina libre (T3I) y marcadores serológicos tipo anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) o anticuerpos antirreceptor de TSH (anti-TRAc) en los casos con resultados patológicos del perfil de seguimiento. La determinación de TSH, T4I, T3I, anti-TPO y anti-TG se realizó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente con los analizadores COBAS e602 y e801 (Roche), Los anticuerpos anti-TRAc se determinaron por quimioluminiscencia en un analizador Maglumi 2000 (Snibe Diagnostics).

Definición de la disfunción tiroidea

Definimos como disfunción tiroidea el perfil analítico con al menos 2 valores patológicos de TSH. Los tipos de afectación tiroidea que clasificamos fueron:

- *Hipotiroidismo subclínico transitorio*: TSH superior al valor de referencia en más de 2 ocasiones con concentraciones de T4I en el intervalo de referencia.
- *Hipotiroidismo franco*: TSH superior al valor de referencia con T4I inferior al valor de referencia.
- *Tiroiditis*: tirotoxicosis seguida por eutiroidismo espontáneo o hipotiroidismo, con anti-TRAc negativos, hipotiroidismo con anti-TPO positivos.
- *Enfermedad de Graves*: hipertiroidismo (TSH suprimido ($< 0,01$ mU/L) con o sin T4I o T3I superior al valor de referencia, junto con anti-TRAc positivos).
- *Enfermedad de Graves fluctuante*: enfermedad de Graves con fluctuaciones inesperadas de hipotiroidismo a hipertiroidismo o al revés, que no se puede explicar por el tratamiento, omisiones o cambios en el régimen terapéutico.
- *Hipertiroidismo autoinmune sin anti-TRAc*: (TSH suprimido ($< 0,01$ mU/L) con o sin T4I o T3I superior al valor de referencia, junto con anti-TPO o anti-TG positivos).
- *Control difícil posttiroidectomía*: paciente con antecedentes de tiroidectomía con presencia de restos tiroideos que inicia difícil control del tratamiento sustitutivo postratamiento con alemtuzumab.

Tiempo de seguimiento

Definimos tiempo de seguimiento como el periodo transcurrido entre el inicio del tratamiento con alemtuzumab y la última evaluación analítica realizada en el laboratorio.

Análisis estadístico

La asociación entre variables continuas se realizó con el test U de Mann-Whitney y se describen utilizando la mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se compararon mediante el test de chi-cuadrado y se describen mediante número y porcentaje. La probabilidad de desarrollo de enfermedad tiroidea se calculó mediante el análisis de Kaplan-Meier desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de desarrollo de la patología tiroidea o última fecha de seguimiento. El software empleado para el estudio estadístico fue SPSS versión 19 y se consideró como nivel de significación un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Población de estudio: se incluyeron en el estudio un total de 43 pacientes, 34 mujeres (79 %) y 9 hombres (21 %), con una mediana de edad al inicio del tratamiento con alemtuzumab de 36 años (RIQ 18-57). Todos los pacientes que tenían una analítica previa al inicio del tratamiento con alemtuzumab presentaban concentraciones de TSH dentro del intervalo de referencia. En 5 casos no dispusimos de datos analíticos previos y en las historias clínicas tampoco se especificaban antecedentes de enfermedad tiroidea, salvo en un paciente con antecedentes de tiroidectomía con presencia de restos tiroideos en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, pero con niveles de TSH estable.

La mayoría de los pacientes (83,7 %) había recibido tratamiento previo para la esclerosis múltiple, con una mediana de 2 tipos (RIQ 1-5). Los 2 tipos más frecuentes de tratamiento previo fueron el acetato de glutiramero y los corticoides sistémicos. Para 7 de los pacientes, alemtuzumab fue la primera indicación de tratamiento.

La mediana del tiempo del seguimiento fue de 36 meses con un RIQ de 24-47 meses. Un paciente se perdió del seguimiento clínico y analítico, sin alteración tiroidea al final de los 13 meses de monitorización. En el resto de los casos la mediana del tiempo desde la última evaluación analítica hasta la revisión de la alteración tiroidea fue de 26 días (RIQ 15-41). La mediana del tiempo transcurrido desde la última administración hasta la revisión de datos fue de 23 meses (RIQ de 14-36 meses). El 86 % de los pacientes recibieron 2 ciclos de tratamiento con alemtuzumab y el resto recibieron 1 o 3 ciclos.

La mediana de días transcurridos entre la evaluación hormonal inicial y el inicio del tratamiento con alemtuzumab fue 45 días (RIQ 36-54). Cabe destacar que para 36 de los pacientes la evaluación hormonal se realizó 60 días previos al tratamiento y para 2 pacientes se realizó 124 y 592 días previos al tratamiento.

Registramos un total de 17 (40 %) pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea postratamiento. La proporción de la afectación tiroidea por sexo fue de 47 % (16 de 34) en mujeres y 11 % (1 de 9) en el caso de los hombres (Fig. 1).

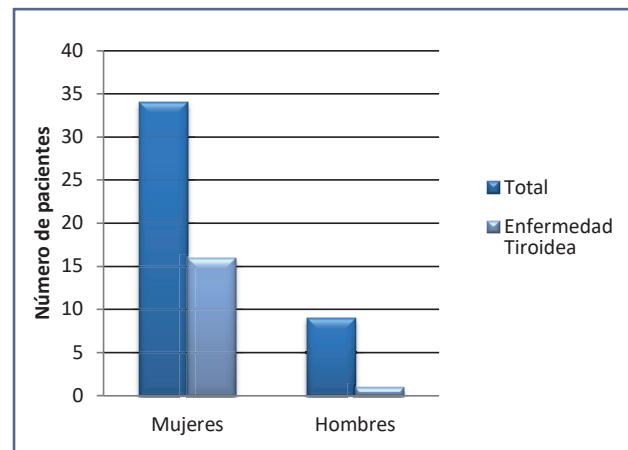


Figura 1 – Afectación tiroidea por sexo.

La causa más frecuente de patología tiroidea postratamiento con alemtuzumab fue la enfermedad de Graves (6 pacientes), seguida por la tiroiditis Hashimoto (3 pacientes) y el hipotiroidismo (2 pacientes). Dos pacientes también presentaron enfermedad de Graves fluctuante, un tipo particular de afectación tiroidea y otros 2 hipotiroidismo transitorio. Encontramos un caso de hipertiroidismo autoinmune sin anti-TRAc y un caso con patología previa tiroidea en que se describió un control difícil terapéutico, con niveles inestables del perfil tiroideo (Fig. 2).

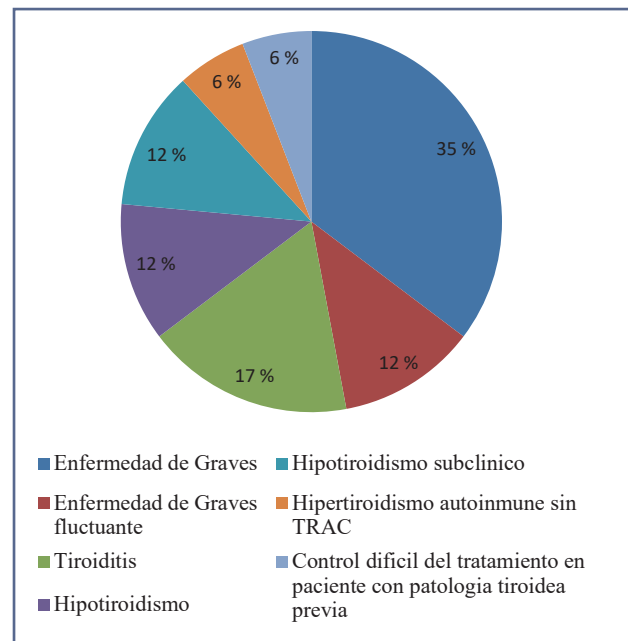


Figura 2 – Distribución según la etiología de la enfermedad tiroidea.

La mediana del tiempo hasta el desarrollo de la enfermedad tiroidea fue de 352 días (12 meses) con un RIQ de 268-723 días (9-24 meses). La mayoría de los pacientes desarrollaron disfunción tiroideas en los primeros 13 meses (75 %) (Fig. 3).

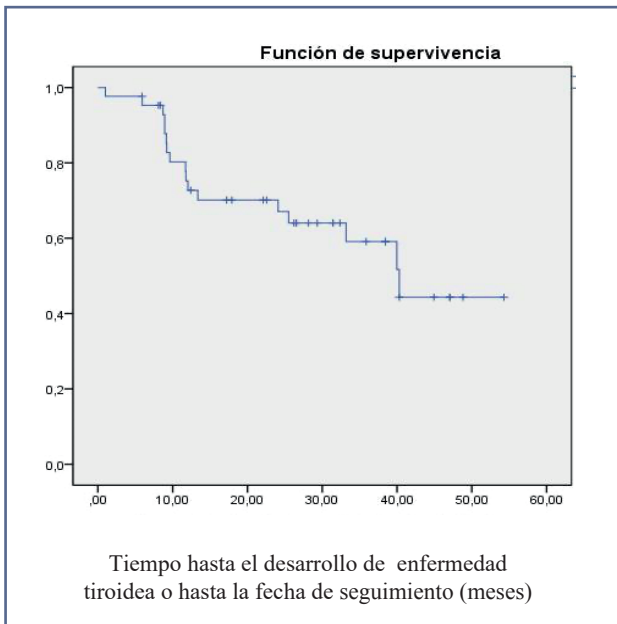


Figura 3 – Distribución según el tiempo de desarrollo de la enfermedad tiroidea.

En cuanto al estudio serológico, todos los pacientes presentaron por lo menos un tipo de anticuerpo positivos anti-TPO, anti-TG o anti-TRAc. En 11 casos de 17 obtuvimos anticuerpos anti-TRAc positivos: 8 casos de enfermedad de Graves, 1 caso de tiroiditis de Hashimoto, 1 caso de hipotiroidismo y 1 caso de un paciente con antecedentes de tiroidectomía por bocio multinodular, con restos tiroideos tras la intervención, que tras el tratamiento con alemtuzumab se mantuvo eutiroides pero con difícil control terapéutico con tiroxina.

En la tabla I se presenta un resumen con las características analíticas basales antes del inicio de tratamiento con alemtuzumab y los valores analíticos postratamiento en el momento en que desarrollaron enfermedad tiroidea.

Todos los pacientes menos los que presentaron hipotiroidismo subclínico transitorio requirieron tratamiento (15 de 17). En el momento del estudio 10 de los pacientes estaban con tratamiento. A un paciente se le propuso la tiroidectomía como tratamiento definitivo del hipertiroidismo debido al desarrollo de neutropenia grave por el tratamiento con anti-tiroideos.

En el momento de la revisión, de los 17 pacientes que presentaron alteración de la función tiroidea, 11 pacien-

Tabla I. Perfil tiroideo previo y postratamiento con alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple que desarrollaron enfermedad tiroidea										
Pac.	Perfil tiroideo previo al tratamiento			Alteración tiroidea postratamiento						Alteración tiroidea diagnosticada
	TSH	T4L	Anti-TPO	TSH	T4L	T3L	Anti-TPO	Anti-TG	Anti-TRAc	
	0,27-5,35 mU/L	0,93-1,70 ng/dL	< 34 U/mL	0,27-5,35 mU/L	0,93-1,70 ng/dL	2-4,40 pg/mL	< 34 U/mL	< 1 15 U/mL	< 1,50 UI/L	
1	0,93	1,09	0,74	6,00	1,14	-	-	-	-	Hipotiroidismo subclínico transitorio
2	2,19	1,19	63,36	0,10	2,30	3,80	394,4	448,4	> 30	Enfermedad de Graves
3	3,29	1,08	80,68	89,22 0,01	0,83 2,12	2 -	80,6 -	163 -	> 30 -	Enfermedad de Graves fluctuante
4	2,19	0,86	-	0,01	2,24	4,11	8,6	256,4	>30	Enfermedad de Graves
5	1,17	0,97	-	0,01 8,81	7,21 0,82	11,20 -	50,4 -	35,1 -	1,31 > 30	Tiroiditis de Hashimoto
6	1,03	0,93	< 0,10	0,04 91,21	2,12 0,54	- -	- 139,9	- 491,3	> 30 -	Enfermedad de Graves fluctuante
7	2,76	1,17	59,93	0,01	6,22	20,11	233,4	278,1	15,8	Enfermedad de Graves
8	0,60	1,41	-	0,01 76,71	2,56 0,24	- 0,80	53,1 -	582,3 -	1,5 -	Tiroiditis de Hashimoto

Continúa en la página siguiente

Tabla I. (Cont.)
Perfil tiroideo previo y postratamiento con alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple que desarrollaron enfermedad tiroidea

Pac.	Perfil tiroideo previo al tratamiento			Alteración tiroidea postratamiento						Alteración tiroidea diagnosticada
	TSH	T4L	Anti-TPO	TSH	T4L	T3L	Anti-TPO	Anti-TG	Anti-TRAc	
	0,27-5,35 mU/L	0,93-1,70 ng/dL	< 34 U/mL	0,27-5,35 mU/L	0,93-1,70 ng/dL	2-4,40 pg/mL	< 34 U/mL	< 1 15 U/mL	< 1,50 UI/L	
9	0,91	1,22	-	25,12	0,53	-	> 600	-	>30	Hipotiroidismo con anti-Trac positivo
10	3,43	1,03	-	5,17	1,17	-	9,8	-	-	Hipotiroidismo subclínico transitorio
11	1,57	1,10	-	0,21	4,80	12	365,2	-	> 30	Enfermedad de Graves
12	1,92	1,32	-	51,32	0,63	-	15,6	1142	-	Hipotiroidismo
13	1,65	1,47	27,55	0,01 5,75	2,84 0,87	-	109,5	2164	< 0,25	Tiroiditis de Hashimoto
14	1,39	1,14	-	0,01	7,22	14,90	26,0	< 10	28,8	Enfermedad de Graves
15	1,02	1,30	-	0,09	1,94	-	25,1	451,8	< 0,25	Hipertiroidismo autoinmune sin Trac
16	2,46	1,03	-	0,01	4,31	18,41	25,2	374,1	7,2	Enfermedad de Graves
17	0,32	1,63	-	100	1,14	-	11,1	< 10	> 30	Control difícil terapéutico en paciente con antecedentes de enfermedad tiroidea

Los valores de referencia aparecen indicados debajo de cada parámetro. Para pacientes que presentaron fluctuaciones de hipo a hipertiroidismo o viceversa, se presentan ambos datos analíticos. TSH: tirotrópina; T4L: tiroxina libre; T3L: triyodotironina libre; anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa; anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; anti-TRAc: anticuerpos anti receptor TSH.

tes eran eutiroideos, 1 paciente presentaba hipotiroidismo y 5 pacientes hipertiroidismo.

En cuanto a la evolución de la patología basal de los pacientes, 9 pacientes de 43 (7 mujeres y 2 hombres) presentaron al menos un brote de enfermedad durante el periodo de seguimiento (4 pacientes presentaron 2 brotes post alemtuzumab y 5 pacientes solo uno). Cinco pacientes presentaron progresión y se reconsideró un cambio del tratamiento.

DISCUSIÓN

El alemtuzumab es un fármaco muy útil en el tratamiento de esclerosis múltiple, pero además de la disfunción tiroidea, bastante frecuente, presenta también otros efectos secundarios graves, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome de Goodpasture, hepatitis autoinmune o colestasis alitiásica (7).

Las alteraciones tiroideas que han aparecido en nuestros pacientes tratados son variables en cuanto al tipo de

disfunción tiroidea inducida, la edad de inicio o el momento del desarrollo. Esta variabilidad se refleja también en la evolución y el pronóstico de la enfermedad, con patologías transitorias y subclínicas hasta enfermedades permanentes o refractarias al tratamiento convencional. Puede aparecer desde hipotiroidismo a hipertiroidismo o tiroiditis de Hashimoto. Una entidad destacable, descrita por primera vez en este tipo de pacientes es la enfermedad de Graves fluctuante (8), disfunción que se caracteriza por fluctuaciones inesperadas de hipotiroidismo a hipertiroidismo o al revés, que no se pueden explicar por omisiones o cambios en el tratamiento.

El mecanismo a través del cual se producen estas alteraciones no está esclarecido, interviniendo factores autoinmunes y una cierta predisposición genética. Una hipótesis comúnmente aceptada se basa en la rotura de la tolerancia inmunológica durante el periodo de repoblación linfocitaria. La cinética de la recuperación linfocitaria es diferente en función de cada subpoblación celular lo que conlleva a un trastorno en la inmunidad adaptativa. Las células T, las células B y los monocitos son indetectables en sangre periférica inmediatamente

te después de cada tratamiento con alemtuzumab. Los niveles basales se recuperan, pero a diferentes velocidades (7).

Observamos una probabilidad de desarrollar afectación tiroidea más alta en mujeres que en hombres (47 % vs. 11 %), factor atribuible probablemente también a la prevalencia más alta de la esclerosis múltiple en esta categoría de pacientes (9).

En cuanto al tipo de disfunción tiroidea inducida, nuestros datos concuerdan con datos publicados con predominancia de la enfermedad de Graves (35 %), alcanzado casi la mitad de los casos si sumamos los casos de enfermedad de Graves fluctuante (3,4).

La incidencia de la alteración tiroidea está aumentada en el primer año tras la administración de alemtuzumab; 75 % de nuestros pacientes desarrollaron enfermedad tiroidea en los primeros 13 meses. El desequilibrio entre las distintas poblaciones linfocitarias durante la fase de recuperación modula probablemente el proceso inmune dirigido contra autoantígenos, especialmente del tejido tiroideo (1). La linfopenia prolongada predominantemente, de las células cooperadoras y supresoras T, y el desequilibrio entre las distintas subpoblaciones B, con predominancia de las

células inmaduras con alto potencial inmunogénico, durante el primer trimestre de tratamiento podría ser uno de los mecanismos que interfieren en el proceso autoinmune descrito en este tipo de pacientes (5).

Parece ser que la base inmunológica es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad tiroidea, dado que todos los pacientes presentaron en el momento del inicio de la enfermedad por lo menos un tipo anticuerpo antitiroideo positivo a título alto. En nuestro estudio el diagnóstico de enfermedad de Graves se realizó en 8 de 11 pacientes con anticuerpos anti-TRAc positivos, por lo que la presencia de estos anticuerpos no marca siempre el desarrollo de la enfermedad de Graves. La determinación usual de los anticuerpos anti-TRAc no discrimina entre anticuerpos estimulantes o inhibidores de la función del receptor de TSH. La diferenciación entre ambos tipos de anticuerpos podría aportar datos con respecto al pronóstico y evolución de la enfermedad tiroidea, optimizando el seguimiento y el manejo de los pacientes (10). El mínimo de linfocitos alcanzado y la duración de la linfopenia no se han asociado a un mayor riesgo de enfermedad tiroidea, dato concordante con lo que se había descrito en la literatura (11) (Tabla II).

Tabla II.
Distribución de la alteración tiroidea y características de los pacientes

	Sin alteración tiroidea		Con alteración tiroidea		p
	N.º (%)	Mediana (RIQ)	N.º (%)	Mediana (RIQ)	
Total	26 (100)		17 (100)		
Edad al inicio del tratamiento con alemtuzumab	26 (100)	31 (26-38)	17 (100)	35 (23-42)	0,49
Sexo					
	Hombres	8 (31)	1 (6)		0,05
	Mujeres	18 (69)	16 (94)		
Tabaco					
	No	12 (57)	10 (77)		0,24
	Sí	9 (43)	3 (23)		
Tratamiento anterior					
	No	4 (15)	3 (18)		0,8
	Sí	22 (85)	14 (82)		
Mínimo de linfocitos alcanzado					
	≤ 100	15 (60)	9 (53)		0,65
	> 100	10 (40)	8 (47)		

Somos conocedores de que nuestro estudio presenta algunas limitaciones, no presentamos un tamaño muestral grande, el tiempo de seguimiento de los pacientes no ha podido ser unificado, no todos los pacientes presentaban estudio de anticuerpos antitiroideos previo, para conocer su estado anterior y no se pudo realizar la correlación entre la presencia de una base inmunológica (anti-TPO, anti-TG, anti-TRAc positivos) y el desarrollo de la enfermedad tiroidea dado el número limitado de pacientes con estudio inmunológico completo previo al inicio del tratamiento.

En resumen, nuestros resultados sugieren que el 40 % de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con alemtuzumab podrían presentar afectación tiroidea, siendo el sexo femenino uno de los factores de riesgo más descritos. Dicha afectación muestra un patrón tiempo-dependiente, en el cual la mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad tiroidea en los primeros dos años tras el inicio del tratamiento con alemtuzumab.

Finalmente, todos los pacientes presentaron por lo menos un tipo de anticuerpo positivo (anti-TPO, anti-TG o anti-TRAc), lo que sugiere la importancia de un sustrato inmunológico para el desarrollo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2019;32(3):365-77.
2. Coles AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis, *Neurotherapeutics* 2013;10:29-33.
3. Pariani N, Willis M, Muller I, et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;108(8):3010-8.
4. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):80-9.
5. Ruck T, Schulte-Mecklenbeck A, Pfeuffer S, et al. Pretreatment anti-thyroid autoantibodies indicate increased risk for thyroid autoimmunity secondary to alemtuzumab: A prospective cohort study. *EBioMedicine* 2019;46:381-6.
6. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, Compston DA, Coles AJ. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol* 2010;30(1):99-105.
7. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78(14):1069-78.
8. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J* 2019;8(4):173-85.
9. Estienne V, Duthoit C, Reichert M, et al. Androgen-dependent expression of Fc γ RIIB2 by thyrocytes from patients with autoimmune Graves' disease: a possible molecular clue for sex dependence of autoimmune disease. *FASEB J* 2002;16(9):1087-92.
10. Muller I, Willis M, Healy S, et al. Longitudinal Characterization of autoantibodies to the thyrotropin receptor (TRAb) during alemtuzumab therapy: evidence that TRAb may precede thyroid dysfunction by many years. *Thyroid* 2018;28(12):1682-93.
11. Katsavos S, Coles A. Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(10):a032029.