

Enfermedad de Graves: Presentación tardía de síndrome de reconstitución inmune en VIH/SIDA: Reporte de casos y revisión de la literatura.

Graves disease: report of two HIV cases of Immune Reconstitution Syndrome following highly active antiretroviral therapy.

Pinto Valdivia Miguel Eduardo^{1,2}, Iglesias Quilca David³, Corigliano Carrillo Sandro^{1,2}, Maguiña Vargas Ciro^{3,4}, Echevarria Zarate Juan^{3,4}, Villena Chavez Jaime^{1,2}, Seas Ramos Carlos^{3,4}.

RESUMEN

Se reportan dos casos de enfermedad de Graves relacionados con síndrome de Reconstitución Inmune en dos pacientes infectados con VIH luego de iniciar la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se hizo una revisión bibliográfica. Dos pacientes con historia de infección por VIH desarrollaron pérdida de peso, taquicardia, temblor en la manos y diarrea, luego de 30 y 48 meses después de iniciado tratamiento TARGA con zidovudina, lamivudina y atazanavir. Al momento de desarrollar este problema su conteo de células CD4 estaba en rangos de normalidad y su carga viral estaba en niveles indetectables. En el examen Físico se detectó un aumento de volumen de la glándula tiroides. Los niveles de tirotrópina estaban suprimidos y los niveles de tiroxina libre elevados; se detectó niveles positivos de anticuerpos anti-TPO. Ambos pacientes mejoraron con el tratamiento metimazol y atenolol. La enfermedad de Graves ha sido reportada como complicación inusual en pacientes VIH como reconstitución Inmune luego del inicio de TARGA. Estos dos pacientes muestran un cuadro compatible. (*Rev Med Hered 2007;18:218-221*).

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Graves, hipertiroidismo, síndrome de reconstitución inmune.

SUMMARY

We report two cases of Graves' disease after immune reconstitution following highly active antiretroviral therapy (HAART). We reviewed and abstracted the patients' records and also conducted a review of the pertinent medical literature. Two patients with history of HIV infection developed weight loss, tachycardia, tremor, and diarrhea after 30-48 months of treatment with HAART based on zidovudine, lamivudine, and atazanavir. Their CD4 T cells count

¹Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina. Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Facultad de Medicina. Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

was in normal range and viral load was undetectable. Physical examination showed diffuse thyroid enlargement. Thyrotropin was suppressed, free thyroxine was elevated, and anti-TPO antibodies were positive. Both showed clinical improvement with the use methimazole and atenolol. Graves' disease may be a form of immune reconstitution syndrome following HAART. This form of autoimmune thyroid disease is related with the second phase of T-cell repopulation with naive autoreactive CD4 T cells clones. Physicians need to be vigilant in detecting thyrotoxicosis in patients who have immune reconstituted well on HAART, since early diagnosis and treatment alleviates symptoms and may reduce long-term morbidity of Graves' disease. (*Rev Med Hered 2007;18:218-221*).

KEY WORDS: Graves' disease, hyperthyroidism, immune reconstitution syndrome.

INTRODUCCION

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) ha sido responsable de mejorar significativamente la sobrevivencia de los pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1). Sin embargo; la restauración del sistema inmune luego de la supresión de la replicación del VIH gracias al TARGA esta asociado con la ocurrencia de diferentes fenómenos inmunológicos (2).

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) es un deterioro paradójico en la situación clínica de los pacientes con VIH, muchas veces atribuido a la recuperación del sistema inmune durante el TARGA. Desórdenes autoinmunes como la enfermedad de Graves han sido descritos asociados a IRIS, y este fenómeno es considerado como parte de este proceso (3). Dentro de los mecanismos patogénicos de la ocurrencia de IRIS esta la disfunción del timo debido a la propagación de células T autoreactivas y posterior escape de estas células al mecanismo de inmunoregulación (4).

En este reporte, describimos dos pacientes infectados con el VIH quienes luego del inicio de TARGA desarrollaron hipertiroidismo por enfermedad de Graves como manifestación tardía del IRIS.

Caso clínico 1

Paciente varón de 30 años de edad diagnosticado de infección por VIH hacía 10 años, quien inicia TARGA en los últimos dos años con zidovudina, lamivudina, y atazanavir; acudió con historia de seis semanas de enfermedad caracterizado por baja de peso, temblor fino en manos y crecimiento de la glándula tiroidea. No tenía antecedentes personales ni familiares de hipertiroidismo. Al examen físico presentaba una presión arterial de 140/50 mmHg, frecuencia cardiaca 138 lat/min, temperatura corporal de 37,2 °C y sin cambios a nivel de piel, ni exoftalmos. El paciente tenía crecimiento de la glándula tiroidea con peso aproximado de (80-100 gr.), temblor fino en manos y reflejos osteotendinosos incrementados.

El conteo de CD4 fue de 365 cel/mm³ y la carga viral indetectable. Se le realizó dosaje de tirotrópina (TSH) cuyo valor fue 0,008 µIU/ml (rango normal, 0,4 a 4,0). El dosaje de tiroxina libre (T4 libre) fue 4,88 ng/ml (rango normal, 0,8 a 1,9), y el de triiodotironina (T3) fue 982 ng/ml (rango normal, 81 a 178). Los autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Anti-TPO) fueron positivos. La gammagrafía tiroidea mostró crecimiento difuso e hiperfunción de la glándula tiroidea. Se administró metimazol 20 mg dos veces al día y atenolol 50 mg dos veces al día con evolución favorable.

Caso clínico 2

Una mujer de 30 años de edad diagnosticada de VIH en el 2001, inició TARGA con zidovudina, lamivudina y atazanavir el mismo año. Su conteo de CD4 basal fue de 274 cel/µl y carga viral de 17 079 copias/ml. Luego de 30 meses de TARGA presenta baja de peso, taquicardia y diarrea. Al examen físico se detectó exoftalmos y crecimiento tiroideo difuso. Su conteo de CD4 al momento fue de 377 cel/µl, y la carga viral no detectable. El dosaje de TSH fue 0,1 µIU/ml, T4 libre fue 4,42ng/ml, y los anti-TPO fueron positivos. La paciente inició tratamiento con metimazol y atenolol con respuesta clínica favorable.

DISCUSIÓN

La característica principal de la infección por el VIH es la depleción progresiva de las células CD4, conllevando ello a la presentación de diferentes enfermedades infecciosas oportunistas. Defectos funcionales del resto de células inmunes también han sido demostrados, generando profundos disturbios en la homeostasis del sistema inmune (5). La infección del VIH – 1 a las células CD4 conlleva una activa replicación y producción de mayor cantidad de carga viral; además el VIH infecta también células de larga vida las que constituyen fuentes permanentes de replicación viral.

Dentro de la primera semana de iniciado el TARGA, se describe una reducción importante de la carga viral

que es acompañada de un incremento significativo en el número de células CD4 (6). Luego que la replicación viral es bloqueada se suele observar un incremento bifásico en el número de células T CD4 circulantes. En la primera fase, se produce una redistribución del tejido linfóide y en la segunda fase, se observa el incremento de las células CD4 y CD8 no expuestas a antígenos a partir del timo (7).

Una parte de los sujetos que inician TARGA, durante las primeras semanas de tratamiento desarrollan, paralelamente a la supresión de la carga viral, una exacerbación paradójica de infecciones oportunistas y de enfermedades inflamatorias autoinmunes, como consecuencia de la restauración del sistema inmunológico cuyo efecto suele ser deletéreo más que protector (8).

La fisiopatología de IRIS está relacionada con la proliferación de diferentes subtipos de linfocitos T CD4 no expuestos a antígenos. Simultáneamente, la producción de citoquinas se incrementa y ocurre un cambio del patrón inmunológico Th-2 a Th-1, con mayor producción de interleuquina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ). La disfunción tímica ocasionada por la infección viral del timo y el inicio del TARGA lleva a un incremento sostenido y rápido en la liberación de células T (4), ocasionando en algunos casos, el crecimiento de este órgano (3).

French et al, en un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con VIH en TARGA encontró que 25% de pacientes presentaban una o más enfermedades por patógenos oportunistas como resultado de la restauración del sistema inmune y encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de IRIS un nivel de CD4 basal bajo (<100 cel/ μ l) y una carga viral elevada (> 50 000 copias/ml) (9).

La alteración inmunológica observada está asociada a la aparición de enfermedades autoinmunes que son precipitadas o exacerbadas por los cambios inmunológicos que ocurren luego de la supresión en la replicación del VIH. La enfermedad de Graves es una forma infrecuente, pero reconocida como manifestación de IRIS en pacientes con inmunosupresión severa por el VIH (8,10,11,12).

Gilquin et al (12) y Jubault et al (13) reportaron 5 pacientes en los que se demostró el desarrollo de anticuerpos antitiroideos que estaban ausentes antes de la restauración inmune. Los anticuerpos contra el receptor de TSH (anti-TSH) y anti-TPO se detectaron

en estos sujetos a los 14 meses de iniciado el TARGA, y 11 – 12 meses después del incremento de células CD4, observándose el desarrollo de la enfermedad de Graves entre los 14 – 22 meses después de iniciado el TARGA.

En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con la infección por VIH, Chen et al (14) determinaron la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) de novo y su asociación con el TARGA, identificando 15 pacientes con enfermedad de Graves, luego de un seguimiento de 17 meses de TARGA. Al momento del diagnóstico, el 40% tuvieron oftalmopatía, 93% tuvieron anti-TSH positivos y el 100% anti-TPO positivos. Este grupo de pacientes con hipertiroidismo presentó menor conteo de CD4 de inicio comparado con el grupo control que no desarrolló hipertiroidismo.

La incidencia de ETAI, como hipotiroidismo e hipertiroidismo se incrementa luego del inicio de TARGA, documentado y publicado por Sen P et al (15), de 0,9 /10 000 pacientes-año y 0,4 en la fase pre-TARGA a 10,7 y 3,4 respectivamente en el periodo post-TARGA, asociando el desarrollo de hipertiroidismo con el uso de inhibidores de proteasa.

Ambos pacientes evolucionaron y respondieron en forma favorable al tratamiento de la enfermedad de Graves. En esta situación el síndrome de reconstitución inmune no condicionó suspender el tratamiento antiretroviral; lo que se recomienda en algunas oportunidades cuando el cuadro de IRIS compromete y pone en riesgo la vida del paciente.

El número de pacientes infectados con VIH y en tratamiento con TARGA a nivel mundial se está incrementando gracias a políticas internacionales como el fondo global y PEPFAR. En nuestro país, desde el año 2004 los pacientes con VIH tienen acceso gratuito a tratamiento a nivel nacional; encontrándose en la actualidad más de ocho mil pacientes en TARGA; por ello es posible que se observe mayor número de casos de IRIS en estas poblaciones donde las infecciones oportunistas son frecuentes; además los médicos deben conocer sobre el desarrollo de hipertiroidismo como manifestación de IRIS en pacientes que se encuentren en TARGA para poder brindar un tratamiento oportuno y reducir la morbilidad a largo plazo observada con la enfermedad de Graves.

Correspondencia:

Miguel Eduardo Pinto Valdivia
Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado 262 San Martín de Porres.
Lima-Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Palella FJ jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. French MA, Lewin SR, Dykstra C, et al. Graves' disease During Immune Reconstitution After Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV infection: Evidence of thymic dysfunction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 157-162.
3. Shelburne III SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002; 81: 213-227.
4. Shelburne III SA, Hamill RJ. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5: 67-79.
5. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism?. *JAMA* 1998; 280: 72-77.
6. Saag MS. The impact of high active antiretroviral therapy on HIV-specific immune function. *AIDS* 2001; 15 (S2): S4-S10.
7. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001; 15 (S2): S11-S15.
8. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-1627.
9. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1: 107-115.
10. Knysz B, Bolanowski M, Klimczak M, et al. Graves' Disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-Positive patient commencing effective antiretroviral therapy: Case report and literature review. *Viral Immunol* 2006; 19: 102-107.
11. Sereti I, Sarlis NJ, Arioglu E, et al. Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 138-140.
12. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998; 352: 1907-1908.
13. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, et al. Sequential Occurrence of Thyroid Autoantibodies and Graves' Disease after immune restoration in severely immunodeficiency Virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4254-4257.
14. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of Autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease. *Medicine* 2005; 84: 98-106.
15. Sen P, Scourfield A, Smythe J, et al. Thyroid dysfunction in individuals with HIV infection: The effect of HAART. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract Tupe2.3C09; 2005.

Recibido: 13/04/07

Aceptado para publicación: 20/09/07