

DISFUNCIÓN TIROIDEA EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

ERIKA ABELLEIRA, GRACIELA A. DE CROSS, FABIÁN PITOIA

División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen Los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) tienen una mayor prevalencia de disfunción tiroidea cuando se los compara con la población general. Las manifestaciones más frecuentemente observadas son: el síndrome del eutiroido enfermo, la enfermedad de Graves y el hipotiroidismo subclínico. La relación entre el uso de la terapia antirretroviral y el incremento en la prevalencia de alteraciones tiroideas fue demostrada en varias series de pacientes. La enfermedad de Graves se reconoce claramente como una consecuencia del síndrome de restitución inmune. Además, existen estudios que sugieren una relación entre hipotiroidismo y el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, en particular estavudina y el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa efavirenz. Nuevos estudios podrán aportar evidencia adicional sobre la necesidad de evaluaciones rutinarias de la función tiroidea en pacientes infectados por HIV.

Palabras clave: HIV, tiroides, terapia antirretroviral, hipotiroidismo, hipertiroidismo

Abstract *Thyroid dysfunction in adults infected by human immunodeficiency virus.* Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) have a higher prevalence of thyroid dysfunction when compared with the general population. The most frequently observed manifestations are euthyroid sick syndrome, Graves' disease and subclinical hypothyroidism. The relationship between the use of highly active antiretroviral therapy and the increased prevalence of thyroid dysfunction has been demonstrated in several series of patients. Grave's disease is recognized as a consequence of immune restitution syndrome. Besides, several studies have suggested an association between hypothyroidism and the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, particularly stavudine and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as efavirenz. Further studies could provide additional evidence of the need for routine assessment of thyroid function in HIV-infected patients.

Key words: HIV, thyroid, antiretroviral therapy, hypothyroidism, hyperthyroidism

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) causa una enfermedad sistémica crónica que lleva al compromiso multiorgánico, lo que puede determinar también la afectación del sistema endocrino. Sus células huésped son los linfocitos CD4+, los macrófagos, las células nerviosas de la microglía y las células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans). La respuesta inmunitaria del huésped, liderada por los linfocitos T CD8, controla pero no elimina la replicación del virus, haciendo persistente la viremia. A pesar de que la copia viral permanezca estable, los linfocitos T CD4+ comienzan a descender con la consecuente disminución de la función inmune. Sumado a esto, la estimulación inmunológica continua por las proteínas virales resulta en inflamación sistémica que se correlaciona con progresión de la enfermedad^{1,2}.

Antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), el HIV se encontraba entre las fuentes más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo entero. Desde la introducción de esta modalidad terapéutica en la década del 90, la mortalidad disminuyó en más del 60%, lo que mejoró notablemente la esperanza de vida entre las personas infectadas. Se describieron varios efectos secundarios que pueden limitar a largo plazo la tolerabilidad y eficacia de la terapia antirretroviral; entre ellos se encuentran las alteraciones del metabolismo de los lípidos, de la glucosa y del hueso (dislipemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, síndrome de lipodistrofia y disminución de la densidad mineral ósea). Se pueden observar diversos trastornos endocrinos, entre ellos disfunción tiroidea, suprarrenal y gonadal. Estas alteraciones pueden ser consecuencia del compromiso directo de las glándulas por el propio virus, infecciones oportunistas o neoplasias asociadas. También pueden observarse como consecuencia de algunas drogas utilizadas en el tratamiento, malnutrición, y/o mediadores de respuesta inflamatoria sistémica³⁻⁶.

Recibido: 4-IX-2013

Aceptado: 5-V-2014

Dirección postal: Erika Abelleira, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: (53-11) 5950-8828 e-mail: erikaabelleira@hotmail.com

Los pacientes infectados por HIV suelen tener una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes. Esta situación podría ocurrir como consecuencia de la pérdida de la inmunocompetencia, o posterior al inicio de la terapia antirretroviral asociada a la recuperación de la inmunidad. Estos pacientes, bajo tratamiento, logran la restauración de su función inmune, lo que determina una disminución de la mortalidad y morbilidad por infecciones oportunistas. Sin embargo, una minoría puede sufrir un deterioro clínico paradójico debido a la restauración de la capacidad de respuesta inflamatoria frente a antígenos, tanto infecciosos como no infecciosos, conocido como síndrome de reconstitución inmune (SRI). Esta alteración está asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes que son precipitadas o exacerbadas por los cambios inmunológicos que ocurren luego de la supresión de la replicación del HIV⁷.

Estos pacientes tendrían una mayor prevalencia de trastornos tiroideos, cuando se los compara con la población general. Entre ellos se describen: síndrome de eutiroidismo enfermo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo libre aislada y enfermedad de Graves.

Síndrome de eutiroidismo enfermo y HIV

Antes de la introducción de la terapia antirretroviral se reportaban alteraciones de la función tiroidea como consecuencia de infecciones oportunistas, neoplasias locales y/o enfermedad sistémica grave. Estos pacientes tenían ciertas características, como aumento del gasto energético en reposo, ingesta oral deficiente, mayor prevalencia de pérdida de peso y emaciación. El síndrome de eutiroidismo enfermo era frecuente en pacientes con sida, con una prevalencia de hasta el 16%. Considerado como un mecanismo de adaptación normal, por lo que no era necesario el reemplazo hormonal, sólo control estricto para asegurar que el paciente no tuviese una afección subyacente⁸⁻¹².

Hipotiroidismo subclínico y HIV

La tasa de hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por HIV no tratados (pre TARGA) oscilaba entre 7.7%¹⁴ y 10.6%¹⁸, con una mayor predisposición en el sexo masculino. En los pacientes bajo terapia antirretroviral la prevalencia es variable entre 1.2%²³ hasta 17.6%²⁰ (mediana 5%), con mayor frecuencia en el sexo masculino. Las tasas de prevalencia más elevadas se observaron en estudios con un número pequeño de pacientes (Tabla 1).

Un estudio prospectivo que evaluó a 2347 pacientes en Londres demostró un aumento en la incidencia de hipotiroidismo de 0.9 casos a 10.7 casos (IC 95%: 6.9 a 15.8) por 10 000 personas/año, antes y después de la introducción de la terapia antirretroviral, respectivamente¹³⁻²⁴. Aún hoy se discute si existe asociación entre la terapia

antirretroviral y el desarrollo de alteraciones tiroideas, sin poder definirse con seguridad su mecanismo causal.

Desde las primeras descripciones se han manejado varias hipótesis, como la relación entre los inhibidores de la proteasa (IP, p.ej. ritonavir) sobre la señalización del ácido retinoico y la regulación de la TSH, así como la asociación entre lipodistrofia y la disminución de los niveles de leptina con inhibición de la producción de glucocorticoides a nivel suprarrenal, y consecuente reducción de los niveles de hormona liberadora de tirotrófina (TRH)²⁵.

En cuanto a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTRs, ej. estavudina) se asoció el tiempo de uso con el desarrollo de toxicidad mitocondrial en las células foliculares tiroideas y la aparición de tiroiditis autoinmune, debido a alteración en la regulación y aumento en la producción de IL-2 y del factor de necrosis tumoral α asociado al incremento de receptores para estos mediadores en las células tiroideas^{14, 16, 17, 19}.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTRs, ej. efavirenz o nevirapina) se asociaron a incremento de los anticuerpos antitiroideos²³, aunque estudios más recientes sugieren que el mecanismo fisiopatológico estaría relacionado con la inhibición de la proliferación, diferenciación y reprogramación de las células tiroideas, como se evidenció en el carcinoma anaplásico de tiroides²⁷. Otras teorías relacionan la co-infección por virus de hepatitis C y el recuento bajo de células T CD4+ como factores de riesgo para el desarrollo de anticuerpos antitiroideos^{14, 21}.

Un estudio italiano demostró que los pacientes no tratados que iniciaban terapia antirretroviral presentaban una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en comparación con aquellos que ya estaban con dicha terapia durante al menos 1 año antes del inicio del estudio. Esto sugiere un efecto agudo de la terapia antirretroviral sobre la función tiroidea¹⁸.

Como es conocido, la definición y el significado del hipotiroidismo subclínico en la población general son confusos por las controversias sobre el correcto límite superior del rango de referencia para la determinación de TSH sérica. Las diferentes guías consideran como límite superior normal un valor de TSH de 4.5 mUI/l²⁸⁻³⁰. En la población no infectada por HIV con hipotiroidismo subclínico los niveles de TSH pueden normalizarse hasta en el 60% de los casos cuando estos pacientes son seguidos por alrededor de 5 años. Esta situación depende del valor de TSH y de la presencia de anticuerpos antitiroideos. La frecuencia de recuperación de la función tiroidea podría no ser tan elevada en la población infectada por HIV, por lo que siempre debe reevaluarse la función tiroidea durante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Aunque algunos de los estudios previamente descritos en pacientes infectados por HIV muestran que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico sería más elevada, esto no parece ser tan relevante cuando es comparada con los grandes estudios que evaluaron dicha prevalencia

TABLA 1.— Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por HIV.

	Pacientes (n)	Sexo masculino (%)	Hipotiroidismo subclínico (%)
Merenich y col. Ref. 13	40 sin TARGA		8
Beltran y col. Ref. 14	343 total 65 sin TARGA 278 TARGA	67	7.7 6.6
Quirino y col. Ref. 15	687 total 60 sin TARGA 627 TARGA	65	8.3 7.3
Calza y col. Ref. 16	84 total 35 sin TARGA 182 TARGA	54 53	0 12.2
Madeddu y col. Ref. 17	202 total 20 sin TARGA 182 TARGA	70 66	0 5
Bongiovanni y col. Ref. 18	190 total G1: TARGA 1 año previo (n=97) G2: sin TARGA (n=47) G3: inicio de TARGA (n=46)	62.9 63.8 69.6	14.4 10.6 8.7
Grappin y col. Ref. 19	212	71	8.5
Brockmyer y col. Ref. 20	31	100	17.6
Collazos y col. Ref. 21	202	95	3.5
Madge y col. Ref. 22	1565	79	2.5
Nelson y col. Ref. 23	2437	78.6	1.2
Gómez Q. y col. Ref. 24	636	85.5	15.7

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

en la población general como el NHANES III (n = 16 533) que lo estima en 4.3% el Whickham (n = 2779) en 7.5% en mujeres y 2.8% en varones y el estudio Colorado (n = 25 862) en 9.5%³¹⁻³⁴. Las guías actuales sugieren un beneficio del tratamiento hormonal de reemplazo con levotiroxina en pacientes con valores de TSH > 10 mUI/l, mientras que existe escasa evidencia sobre el beneficio de tratar a los pacientes con valores de TSH entre 4.5 y 10 mUI/l. El tratamiento debe ser individualizado basado en los riesgos y beneficios de la terapia hormonal. Se

necesitan más estudios para evaluar los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por HIV, sin embargo se podría recomendar un enfoque similar que para los individuos no infectados²⁸.

Hipotiroxinemia libre aislada y HIV

El hallazgo de un nivel bajo de T₄ Libre con TSH normal se ha demostrado con frecuencia en infectados por HIV.

La prevalencia encontrada osciló entre 1.3 y 6.8% en diferentes estudios. Existe asociación entre hipotiroxinemia libre aislada con un recuento bajo de células T CD4+ y el uso de estavudina. No hay estudios que demuestren beneficio del tratamiento hormonal de reemplazo en estos pacientes asintomáticos. Sería razonable un seguimiento periódico con reevaluación de la función tiroidea cada 6 a 12 meses^{14, 17, 21}.

Síndrome de reconstitución inmune (SRI)

Dentro de la primera semana de iniciada la terapia antirretroviral hay una reducción importante de la carga viral, con un incremento bifásico en el número de células T CD4+ circulantes. En la primera fase, se produce una redistribución del tejido linfoide, y en la segunda fase se observa un incremento de las células CD4 y CD8 tímicas no expuestas a antígenos. Simultáneamente, la producción de citoquinas se incrementa y ocurre un cambio del patrón inmunológico con mayor producción de IL-2 e interferón gamma. La disfunción ocasionada por la infección viral del timo y el inicio de la terapia antirretroviral lleva a un incremento sostenido y rápido en la liberación de células T, ocasionando en algunos casos la hiperplasia de este órgano. El intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia y la instalación del SRI es muy variable, con ocurrencia de la mayoría de los eventos dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de la terapia antirretroviral³⁵⁻⁴⁵.

Síndrome de reconstitución inmune (SRI) y enfermedad de Graves

Las primeras publicaciones de asociación entre enfermedad de Graves y SRI datan del año 1998⁴⁶. La mayoría de los estudios publicados en la literatura no estimaron la prevalencia ni la incidencia de esta entidad debido a que solo son informes de casos aislados, por lo que se puede inferir que la enfermedad de Graves asociada al SRI secundario a la terapia antirretroviral sería probablemente sub diagnosticada.

Características de la enfermedad de Graves en el contexto del SRI

Cuando consideramos los casos presentados en la bibliografía hasta el momento, pudimos observar que la media de edad al momento del diagnóstico fue de 39 años (rango 24-55 años), con igual relación entre hombres y mujeres. La media de tiempo desde el comienzo de la terapia antirretroviral al diagnóstico de enfermedad de Graves fue de 19 meses (rango 15-58 meses). El recuento de células T CD4+ demostró ser un 75% mayor en el grupo

de pacientes que desarrolló el hipertiroidismo cuando se lo comparó con el grupo eutiroideo en uno de los estudios analizados, demostrando indirectamente el efecto fisiopatológico que tendría el SRI. Los casos de hipertiroidismo se presentaron generalmente en pacientes con sida⁴⁶⁻⁵⁶.

Prevalencia e incidencia estimada de enfermedad de Graves en contexto del SRI

La prevalencia estimada de hipertiroidismo en la población general en EE.UU. es de alrededor del 0.5%, mientras que la observada en pacientes infectados por HIV en diferentes estudios retrospectivos realizados en Londres, Hong Kong y el Noroeste de Europa fue de 1.01, 1.1 y 1.5%, respectivamente. Esto sugiere una probable asociación entre hipertiroidismo y terapia antirretroviral^{23, 50, 57-60}.

En cuanto a la incidencia, una investigación británica reportó un aumento de hipertiroidismo de 0.4/10 000 en la fase pre-TARGA a 3.4 por cada 10 000 personas/año (CI 95%, 1.5-6.8) en el período post-TARGA, asociado con el uso de inhibidores de proteasa²³.

Por lo tanto, la mayoría de los estudios argumentan que el desarrollo de enfermedad de Graves sería una consecuencia de la reconstitución inmunológica.

¿Existen otras situaciones similares de desarrollo de enfermedad de Graves en contexto de reconstitución inmune en pacientes no infectados por HIV?

Esta situación de enfermedad de Graves en el contexto de SRI sería similar a lo que ocurre en otros grupos de pacientes en los que una respuesta inmune alterada conduce a la autoinmunidad, entre ellos la ocurrida luego de la resolución del Síndrome de Cushing, el postparto inmediato y post tratamiento con yodo radiactivo para nódulos tóxicos o bocios multinodulares⁶²⁻⁷¹. También podría observarse una situación similar en pacientes bajo tratamiento con interferón para hepatitis viral o anticuerpos monoclonales humanizados anti-CD52 (alemtuzumab) para esclerosis múltiple, en los que la incidencia de enfermedad de Graves es mayor que en la población general. De estos ejemplos, el más destacable fue el desarrollo de EG en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados anti-CD52. El CD52 se expresa en linfocitos y monocitos, y cuando se administra alemtuzumab conduce a una profunda lisis de las células CD52+, con eliminación de las células T CD4+ y CD8+ circulante. La aparición de enfermedad de Graves es coincidente con la segunda fase de repoblación de células T, lo que sugiere que las células T primitivas son importantes en este fenómeno, similar a lo que sucede en la enfermedad de Graves en el contexto del SRI en pacientes infectados por HIV⁷²⁻⁷⁶.

En conclusión, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por HIV sería similar a la de la población general y la fisiopatología probablemente aún no esté bien dilucidada, por lo que se necesitan más estudios para evaluar la epidemiología y las consecuencias de la disfunción tiroidea observada en estos pacientes. El tratamiento hormonal de reemplazo con levotiroxina debe ser individualizado, al igual que en la población no infectada por HIV. Por otro lado, los médicos deben estar alertas frente a la posibilidad de desarrollo de hipertiroidismo como manifestación del síndrome de restitución inmune en pacientes que se encuentran bajo terapia antirretroviral. La pérdida de peso puede ser la única característica evidente de hipertiroidismo en estos pacientes, por lo que es fundamental conocer esta situación y descartarla con la solicitud de un simple perfil tiroideo.

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Bibliografía

1. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human Immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 2000. New York: Churchill Livingstone; 1874-87.
2. Lucie PA, Potter SJ, Steimer K, et al. Molecular cloning of AIDS-associated retrovirus. *Nature* 1984; 312: 760-3.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
4. Danoff A. Endocrinologic complications of HIV infection. *Medical Clinics of North America* 1996; 80: 1453-69.
5. Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, et al. Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5: 729-33.
6. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, et al. Endocrine disorders in men infected with immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84: 611-6.
7. Beatty GW. "Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome". *Emergency Medicine Clinics of North America* 2010; 28: 393-407.
8. Kosmiski L. Energy expenditure HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 775-825.
9. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, et al. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 836-42.
10. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Indices of thyroid function and weight loss in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Metabolism* 1993; 42: 1270-6.
11. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
12. Olivieri A, Sorcini M, Battisti P, et al. Thyroid hypofunction related with the progression of human immunodeficiency virus infection. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 407-13.
13. Merenich J, McDermott T, Asp A, et al. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 566-71.
14. Beltran S, Lescure FX, Desailoud R, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 579-83.
15. Quirino T, Bongiovanni E, Ricci E, et al. Hypothyroidism in HIV-infected patients who have or have not received HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 596-7.
16. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 361-3.
17. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 375-83.
18. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1086-9.
19. Grappin M, Piroth L, Verge's B, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1070-2.
20. Brockmeyer N, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res* 2000; 54: 294-5.
21. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS* 2003; 17: 763-5.
22. Madge S, Smith CJ, Lampe FC, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Med* 2007; 8: 22-7.
23. Nelson M, Powles T, Zeitlin A, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 113-4.
24. Gómez Q. CH, Vesga G JF, Lowestein de ME, et al. Detección de hipotiroidismo en un programa de atención de VIH/SIDA en un hospital de Bogotá, Colombia. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 59-63.
25. Scheneberger R, Schneider S. An impact of protease inhibitors on thyroid stimulating hormone regulation? En: *Education Global Information System (AEGIS) Proceedings of the 13th International AIDS Conference, 2000.*
26. Cherry CL, Gahan ME, McArthur JC, et al. Exposure to dideoxynucleosides is reflected a lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. *J of Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 271-7.
27. Landriscina MF, Fabiano A, Lombardi V, et al. Nevirapine toxicity in non-HIV cancer patients. *Chemotherapy* 2008; 54: 475-8.
28. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 11: 1-07.
29. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 1142-54.
30. Hoffman CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 488-94.
31. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489.
32. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
33. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
35. Robertson J, Meier M, Wall J, et al. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *CID* 2006; 42: 1639.
36. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1159-66.

37. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
38. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, et al. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 359-67.
39. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3 1/2 years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 168-75.
40. 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: 107-15.
41. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-6.
42. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001; 15: S11-5.
43. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GA, et al. Assessment of type 1 and type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 1499-508.
44. Shelburne III SA, Hamill RJ. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5: 67-79.
45. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, et al. Immune reconstitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 882-92.
46. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998; 352: 1907-8.
47. 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: 4254-7.
48. 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: 138-40.
49. 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 Research and Human Retroviruses* 2004; 20: 157-62.
50. Wong KH, Chow WS, Lee SS. Clinical hyperthyroidism in Chinese patients with stable HIV disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1257-9.
51. 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.
52. Crum NF, Ganesan A, Johns ST, et al. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *AIDS* 2006; 20: 466-9.
53. 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 Immunology* 2006; 19: 102-7.
54. Brown JD, Kangwanprasert M, Tice A, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Polynesian male following highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Hawaii Medical Journal* 2007; 66: 62-3.
55. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, et al. Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution in HIV-infected individuals after initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Research and Treatment* 2011; 1-4.
56. Pinto Valdivia ME, Iglesias QD, Corigliano CS, et al. Enfermedad de Graves: Presentación tardía de síndrome de reconstitución inmune en VIH/ SIDA: Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hered* 2007; 18: 218-21.
57. Vos F, Pieters G, Keuter M, et al. Graves' disease during immune reconstitution in HIV-infected patients treated with HAART. *Scan J of Inf Dis* 2006; 38: 124-6.
58. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.
59. Li Y, Li C, Yin H. A large scale epidemiological survey of Graves' disease in Daqing area. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 31-4.
60. Okamura K, Nakashima T, Ueda K, et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 545-9.
61. 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; Rio de Janeiro, Brazil. *Abstract Tupe 2.3 C09*, 2005.
62. Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz S, et al. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *European J of Endocrinology* 2002; 147: 305-11.
63. Learoyd DL, Fung HY, McGregor AM. Post partum thyroid dysfunction. *Thyroid* 1992; 2: 73-80.
64. Davies TF. The thyroid immunology of the post partum period. *Thyroid* 1999; 9: 675-84.
65. Niepomniszcze H, Pitoia F, Goodall C, et al. Development of Graves' Hyperthyroidism After Radioiodine Treatment for a Toxic Nodule: Is the Hyperthyroidism Always Triggered by ¹³¹I Therapy? *Thyroid* 2001; 11: 991.
66. Pitoia F, Chervin R, Nuñez S, et al. Development of Graves' Disease Following a Radioiodine Dose for the Shrinkage of a Multinodular Goiter After Using a Novel Protocol. *The Endocrinologist* 2010; 20: 7-9.
67. Regalbuto C, Salamone S, Scollo C, et al. Appearance of anti-TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 147-50.
68. Soule J, Mayfield R. Graves' disease after ¹³¹I therapy for toxic nodule. *Thyroid* 2001; 11: 91-2.
69. Nygaard B, Faber J, Vejse A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I therapy. *Thyroid* 1999; 9: 477-81.
70. Cseke B, Balazs C. Development of Basedow disease after radioiodine therapy for nodular goitre. *Orv Hetil* 2003; 144: 2327-9.
71. Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goitres. *Thyroid* 1997; 7: 535-9.
72. Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, et al. Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 177-80.
73. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, et al. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332: 323-7.
74. Moreau T, Coles A, Wing M, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 225-37.
75. Coles AJ, Wing M, Smith S, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1691-5.
76. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Practice and Research & Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 693-702.