

# Multipl Skleroz Hastalarında Tiroid Otoantikörlerinin Prevalansı

## The Prevalence of Thyroid Autoantibodies in Multiple Sclerosis Patients

Mehmet GENCER,<sup>a</sup>  
Recai TÜRKOĞLU,<sup>a</sup>  
Yılmaz ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
İsmail DELİPOYRAZ,<sup>b</sup>  
Duygu EKMEKÇİ,<sup>c</sup>  
Hülya TİRELİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji Kliniği,  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul  
<sup>b</sup>Nöroloji Kliniği,  
Özel Versa Hastanesi, Nevşehir  
<sup>c</sup>Nöroloji Kliniği,  
Siirt Devlet Hastanesi, Siirt

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.04.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Mehmet GENCER  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mgencer15@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada multipl skleroz (MS) hastalarında tiroid otoantikörlerinin prevalansını saptamak ve genel populasyonla karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya tiroid hastalığı olmayan ve tiroid ilacı kullanmayan 200 (140 kadın, %70; 60 erkek, %30) MS hastası ve kontrol grubu olarak da 200 (145 kadın, %72,5; 55 erkek, %27,5) sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Hasta grubunda immünmodülatuar tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormonları [serbest T3, serbest T4 ve tiroid stimüle edici hormon (TSH)] ve anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) düzeyleri çalışılmıştır. Aynı tetkikler kontrol grubunda da bakılmıştır. **Bulgular:** Hasta grubunda tedavi öncesi 36 (%18) olguda anti-TPO pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 10 (%5) kişide anti-TPO pozitifliği saptanmıştır. İmmünmodülatuar tedavi sonrası anti-TPO'nun pozitif hale gelmesi sadece 2 (%1) hastada gözlenmiştir. Serbest T3, serbest T4 ve TSH değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. **Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, otoimmün tiroid hastalığının MS hastalarında sağlıklı bireylere göre çok daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Bu sebeple tiroid testleri ve tiroid otoantikörleri MS hastalarında tedavi öncesinde bakılmalı, özellikle tiroid otoimmünitesi eşlik edenlerde tedavi süresince de tiroid fonksiyon testleri periyodik aralıklarla takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz; otoimmünite; otoantikörler; tiroidit

**ABSTRACT Objective:** The aim of the study was to determine the prevalence of thyroid autoantibodies in multiple sclerosis (MS) patients and compare it with the general population. **Material and Methods:** We studied 200 (140 women, %70; 60 men, %30) MS patients with no preexisting thyroid disease and not having any thyroid modifying medications. The control group included 200 (145 women, %72.5; 55 men, %27.5) healthy subjects. The tests of thyroid function (free T3, free T4, thyroid-stimulating hormone) and thyroid autoantibody against peroxidase (TPOAb) were evaluated before immune modulatory treatment and during immune modulatory treatment in all patients. The same tests were also evaluated in the control group. **Results:** At baseline, TPOAb were positive in 36 MS patients (18%). In the control group 10 patients had positive TPOAb (5%). TPOAb was established in only 2 (1%) patients after immune modulatory treatment. No significant differences in thyroid tests were found between patients and the control group. **Conclusion:** Our results indicate that frequency of autoimmune thyroid disorder is more often in MS patients than healthy subjects. We therefore recommend to assess the value of antithyroid Abs and thyroid functionality in MS patients at baseline and to assess periodic evaluation of thyroid functionality during immune modulatory treatment especially in the patients with autoimmune thyroiditis.

**Key Words:** Multiple sclerosis; autoimmunity; autoantibodies; thyroiditis

Türkiye Klinikleri J Neur 2015;10(2):43-7

doi: 10.5336/neuro.2015-43801

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

**M**ultipl skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasar gelişimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı bireylerde

çevresel faktörler tarafından tetiklenen otoimmün mekanizmalar immünpatogeneze rol oynamaktadır.<sup>1</sup> MS hastalarında diğer otoimmün hastalıkların da eşlik edebildiğinin görülmesi otoimmün fizyopatolojik hipotezi desteklemektedir.<sup>2</sup> Bir organa spesifik olsun veya olmasın, MS hastalarında birtakım otoantikörlerin normal popülasyona göre daha fazla bulunduğu görülmüştür.<sup>3</sup> Otoimmün tiroiditin ve tiroid fonksiyon bozukluklarının MS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>4-6</sup>

Bu çalışmada MS hastalarında tiroid otoantikör düzeyleri ve otoimmün tiroiditin normal sağlıklı bireylerden farklı olup olmadığı ve interferon tedavisi sonrasında tedavi öncesi mevcut olmayan bir tiroid otoimmünitesinin ilaç etkisi ile gelişip gelişmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya ünitemizde takip edilen, tiroid hastalığı olmayan ve tiroid ilacı kullanmayan 200 (140 kadın, %70; 60 erkek, %30) hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer, sistemik ve otoimmün bir hastalığı olmayan, migren baş ağrısı tanısı ile takip edilen 200 (145 kadın, %72,5; 55 erkek, %27,5) birey alınmıştır. Hasta grubunu oluşturan 200 olgunun 52 (%26)'si klinik izole sendrom, 108 (%54)'i "relapsing-remitting", 28 (%14)'i sekonder progresif ve 12 (%6)'si primer progresif MS hastası idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 36,58±10,36 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 38,3±11,12 yıl idi. Hasta grubunun tanı başlangıcından itibaren ortalama süreleri üç yıl iki ay ve EDSS ortalaması ise 2,5 idi. Çalışmada hastardan bilgilendirilmiş olur ve hastanemiz etik kurulundan çalışma onayı alınmıştır.

Tüm hastalarda, immünmodülatuar tedavi öncesi, immünmodülatuar tedaviye başladıktan üç ay sonra aynı zamanda ve aynı merkezde ve kontrol grubu olgularında tiroid testleri [serbest T3, serbest T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH)] ve anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) düzeylerine bakılmıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Anti-TPO değeri, Roche Elecsys 1010/2010 ve modular analitik E170 immünoassay analizör ile elect-

rochemiluminescence immunoassay yöntem ile çalışılmıştır. Anti-TPO >34 IU/mL değeri pozitif kabul edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenler t-testi, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 36,58±10,36 ıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 38,3±11,12 olup, yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05).

Hasta grubunda ve kontrol grubundaki migren hastalarının hiçbirinde hamilelik durumu yoktu. Anti-TPO antikoru pozitif olan hastaların ve kontrol grubu olgularının hiçbirinde başka bir otoimmün hastalığın, muhtemel otoimmün kökenli diğer endokrinolojik patolojilerin ve polikistik over sendromunun olmadığı da görüldü.

Hasta grubunda immünmodülatuar tedavi öncesi 36 (%18) olguda anti-TPO pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece 10 (%5) kişide anti-TPO pozitifliği saptanmış olup, hasta ve kontrol grubunun anti-TPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Serbest T3, serbest T4 ve TSH değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). MS hastalarında immünmodülatuar tedavi altında iken anti-TPO'nun pozitif hâle gelmesi sadece 2 (%1) hastada gözlenmiştir. Ancak bu iki hastada tiroid fonksiyon bozukluğunun gelişmediği görülmüştür. Cinsiyet açısından bakıldığında, hasta grubunda kadın ve erkek hastalar arasında anti-TPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,028).

## TARTIŞMA

MS, SSS'nin immün kökenli demiyelinizan bir hastalığıdır. Hastalığın patogenezinde, yabancı antijenik bir maddeye karşı reaksiyon gösteren immün sistem, kendi organizmasında bulunan ve bu antijene benzer bir epitopu paylaşan kendi yapısına karşı reaktif hâle gelebilir. Self reaktif T-hücreleri-

nin aktivasyonu ve regülatör mekanizmaların aksaması B-lenfosit toleransının da bozulmasını tetikler.

Bu çalışmada anti-TPO pozitifliğinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla görülmüş olması, otoimmün tiroid hastalıklarının MS hastalarında görülme ihtimalinin de yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Otoimmün hastalıklar bir uçta organa özgü, diğer uçta ise sistemik otoimmün hastalıkları içeren geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklar arasında özellikle "human leukocyte antigen (HLA)"yı ilgilendiren genetik bir birliktelik söz konusudur. MS, Tip 1 Diabetes Mellitus ve inflamatuvar romatolojik hastalıkların birlikte görülmesi, klinik olarak farklı otoimmün hastalıkların, otoimmünitede risk faktörü olarak ortak bir genetik eğilimi paylaşabileceği hipotezini de desteklemektedir.<sup>7,8</sup>

Deneysel hayvan modellerinde de T-hücresi yüzeyinde bulunan ve sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) olarak adlandırılan inhibitör reseptörün kaldırılması sistemik otoimmün hastalığa yol açmaktadır. Bu da kostimülatör moleküllerin önemini göstermektedir.<sup>9</sup>

Her ne kadar anti-TPO ile birlikte antitiroglobulin (anti-Tg) antikolar, tiroid otoimmünitesinin belirteçleri olarak bilinse de, olası bir tiroid fonksiyon bozukluğu açısından anti-TPO daha kıymetlidir ve anti-Tg antikorumun tek başına çok fazla bir klinik değeri yoktur.<sup>10</sup>

Tiroid otoantikolarının diyabet, gebelik, polikistik over sendromu, romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarla olan ilişkisinin bilinmesi önemlidir.

Gebelikte tiroid otoantikoları 1. trimester sonrası düşüş göstermekte, postpartum dönemde ise artmaktadır.<sup>11,12</sup>

Tip 1 diyabete en çok eşlik eden otoimmün hastalık otoimmün tiroid hastalığıdır ve Tip 1 diyabette tiroid otoantikolarının mevcudiyeti %92 gibi çok yüksek oranda görülebilmektedir.<sup>13,14</sup>

Polikistik over sendromunda da anti-TPO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.<sup>15,16</sup>

RA hastalarında tiroid otoantikolarının mevcudiyeti ve tiroid otoimmünitesi sık görülmüş, SLE hasta grubunda da anti-TPO %21, anti-Tg ise %10 oranında pozitif bulunmuştur.<sup>17,18</sup>

Bu çalışmada, anti-TPO antikoru pozitif olan hastalar ve kontrol grubu olgularının hiçbirinde başka bir otoimmün hastalık, otoimmün kökenli diğer endokrinolojik patolojiler ve polikistik over sendromu görülmemiştir.

MS hastalarında daha önce yapılan çalışmalara göz atıldığında Annunziata ve ark. 129 MS hastasının 28 (%21,7)'inde, Munteis ve ark. ise 93 MS hastasının 11 (%11,8)'inde immünmodülatuar tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği saptamışlardır.<sup>6,19</sup> Bir başka çalışmada, "relapsing remitting" MS hastalarında immünmodülatuar tedavi öncesi antitiroid antikoru pozitifliği ve hipertiroidinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiş iken, Wei ve ark. ise çalışmalarında tiroid disfonksiyonu oranını kontrol grubundan farklı bulmamışlardır.<sup>20,21</sup> Bir derlemede de, MS hastalarında anti-TPO pozitifliğinin %4-22 arasında olduğu belirtilmiştir.<sup>22</sup>

Tiroid hormonları; beynin normal gelişimi, oligodendrosit matürasyonu ve miyelinizasyon için gereklidir.<sup>23</sup> Tiroid hormon eksikliğinin hipomiyelinizasyona yol açabildiği in vivo ortamda gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha fazla görülmektedir.<sup>25,26</sup> Bu durumun, östrojen gibi seks hormonları ile immün sistem arasındaki karşılıklı kompleks bir etkileşim neticesinde gelişebileceği olasıdır.<sup>27</sup>

Antitiroid antikoların oluşumunun, MS olgularında B-hücrelerindeki anormal fonksiyonun bir parçası olarak gelişen immün regülasyon bozukluğu ile ilişkili olduğu kabul gören bir yaklaşımdır.<sup>28</sup>

İnterferon (IFN)-alfa kullanımı sırasında tiroid disfonksiyonu gelişebildiği bundan yaklaşık 20 yıl önce gösterilmiştir.<sup>29,30</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda, IFN-beta1b kullanımı ile ilişkili tiroid disfonksiyonu %8,3-33 arasında gösterilmiştir.<sup>31-34</sup> Durelli ve ark., IFN-beta1b tedavisi sonrasında bazı hastalarda tiroid otoantikolarının geliştiğini saptamışlardır.<sup>32</sup> Yine başka bir çalışmada, IFN-beta1a

ve beta1b ile tedavi altındaki hastalarda antitiroglobulin antikorlarının artış gösterdiği görülmüştür.<sup>35</sup>

Ancak, bilgi birikimi arttıkça bu sebep-sonuç ilişkisi de tartışılmaya başlanmış ve tiroid otoimmünesinin IFN tedavisi ile ilişkisini destekleyen yeni çalışmalar literatüre eklenmiştir. Caraccio ve ark., takip ettikleri 106 MS hastasında IFN tedavisi başlanmadan önce tiroid otoimmünesini %8,5, hipotiroidizmi %2,8 oranında saptamış; tedavi altında ise tiroid disfonksiyonu hastaların %24 ünde, tiroid otoimmünesi de hastaların %22,7'sinde görülmüştür. Bu bağlamda hem tiroid disfonksiyonu hem de tiroid otoimmünesinin hastaların çoğunda tedavinin ilk yılında geliştiğini, tiroid fonksiyon bozukluğu gelişiminde en önemli faktörün tedavi öncesi dönemde de tiroid otoimmünesinin mevcudiyeti olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>36</sup>

MS hastalarında saptanan tiroid otoantikor pozitifliği tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmemiştir.<sup>6</sup> Klinik bulgu veren tiroid disfonksiyonu oranları da düşüktür. Kreisler ve ark., IFN-beta tedavisi altındaki 700 hastanın klinik takibinde sadece 8 (%1,1) hastada klinik bulguya yol açmış tiroid fonksiyon bozukluğu saptamışlardır.<sup>37</sup> Tiroid otoimmünesi veya laboratuvar olarak tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan MS hastalarının %92'si subklinik tablolardır ve yarısından çoğunda fonksiyon bozukluğu geçicidir.<sup>36</sup>

Verdun ve ark., 156 “relapsing remitting” MS hastasında birden fazla otoantikoru (antitiroid, antinükleer, “anti-liver”, “anti-kidney” mikrozom, “anti-smooth muscle” ve “parietal cell” antijenler) hem tedavi öncesi hem de IFN-beta1b tedavisi başladıktan sonra çalışmışlardır. Olguların %16,1'inde tedavi öncesi otoantikor mevcudiyeti var iken immünmodülatuar tedavisi altında iken gelişen otoantikor mevcudiyetinin tedavi öncesi

ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. Otoantikor mevcudiyetinin IFN tedavisi sırasında tiroid veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ile de korelasyon göstermediği görülmüştür.<sup>26</sup> Yine IFN-beta1a tedavisinin tiroid otoantikor oluşumunu indükleyip indüklemediğini araştıran başka bir çalışmada da, altı aylık IFN-beta1a tedavisi süresince otoantikor oluşumunda artış olmadığı, immünmodülatuar tedavi öncesi antitiroid antikor pozitifliği olan olgularda IFN tedavisine bağlı tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmediği saptanmıştır.<sup>38</sup> Sonraki bir çalışmada da benzer bir sonuç ortaya konmuş ve IFN-beta1b tedavisinin otoantikor oluşumunda bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>25</sup> Ayrıca, tiroid disfonksiyonu gelişimi açısından IFN-beta1a ve IFN-beta1b tedavileri arasında da bir fark bulunmadığı belirtilmiştir.<sup>36,37</sup>

Bizim çalışmamız da bu sonuçları desteklemektedir. İmmünmodülatuar tedavi altında iken anti-TPO'nun pozitif hâle gelmesi sadece 2 (%1) hastada gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Bu iki hastada tiroid fonksiyon bozukluğunun gelişmediği de görülmüştür.

## SONUÇ

Tiroid otoimmünesinin MS hastalarında görülme oranı normal populasyona göre fazladır. IFN tedavisi süresince tiroid otoantikor oluşumu veya tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi çalışmaların bir kısmında görülmüş, bir kısmında ise görülmemiştir. Hem tiroid otoantikorlarının hem de tiroid fonksiyon testlerinin, MS hastalarında immünmodülatuar tedavi öncesi dönemde bakılmasının uygun olduğu, özellikle tiroid otoimmünesi eşlik edenlerde tedavi süresince de tiroid fonksiyon testlerinin periyodik aralıklarla takip edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Kurue A, Karabudak R, Aydın ÖF. [Steps in the pathogenesis of multiple sclerosis-I: from neuroinflammation to neurodegeneration]. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006;12(1):5-13.
- Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci* 2000;7(5):434-7.
- Seyfert S, Klapps P, Meisel C, Fischer T, Junghan U. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol Scand* 1990;81(1):37-42.
- Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999;53(4):883-5.
- Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Köllringer P, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250(6):672-5
- Annunziata P, Lore' F, Venturini E, Morana P, Guarino E, Borghi S, et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;168(1):32-6.
- Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between multiple sclerosis and type I diabetes mellitus. *J Neurol* 1992;239(1):43-5.
- Midgard R, Gronning M, Riise T, Kvåle G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases A case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996;93(5):322-8.
- Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000;1(3):170-84.
- McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid* 2004;14(7):510-20.
- Ekinci EI, Chiu WL, Lu ZX, Sikaris K, Churilov L, Bittar I, et al. A longitudinal study of thyroid autoantibodies in pregnancy: the importance of test timing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):604-10.
- Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Rasmussen NG, Hegedüs L, Hornnes P. Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 1990;6(3):211-4.
- Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014;23(4):99-105.
- Benvenga S, Pintaudi B, Vita R, Di Vieste G, Di Benedetto A. Serum thyroid hormone autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Feb 24;jc20143950 (Epub ahead of print)
- Al-Saab R, Haddad S. Detection of thyroid autoimmunity markers in euthyroid women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Syria. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12(3):e17954.
- Petrikova J, Lazurova I, Dravecka I, Vrbikova J, Kozakova D, Figueroa J, et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Olomouc Czech Repub* 2014 Dec 5. doi: 10.5507/bp.2014.062 (Epub ahead of print)
- Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2015 Feb 3 (Epub ahead of print)
- Franco J, Amaya-Amaya J, Molano-González N, Caro-Moreno J, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Nov 8. doi:10.1111/cen.12662 (Epub ahead of print)
- Munteis E, Cano JF, Flores JA, Martínez-Rodríguez JE, Miret M, Roquer J. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort. *Eur J Neurol* 2007; 14(9):1048-52.
- Durelli L, Oggero A, Verdun E, Isoardo GL, Barbero P, Bergamasco B, et al; Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment. A multicenter study. *J Neurol Sci* 2001;193(1): 17-22.
- Wei T, Lightman S. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 6):1067-76.
- Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferranini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004;3(4):199-210.
- Rodríguez-Peña A. Oligodendrocyte development and thyroid hormone. *J Neurobiol* 1999; 40(4):497-512.
- Pasquini JM, Adamo AM. Thyroid hormones and the central nervous system. *Dev Neurosci* 1994;16(1-2):1-8.
- Polman CH, Kappos L, Dahlke F, Graf R, Beckmann K, Bogumil T, et al; European Study Group on Interferon Beta-1b in SPMS. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology* 2005;64(6):996-1000.
- Verdun E, Isoardo G, Oggero A, Ferrero B, Ghezzi A, Montanari E, et al; Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? *J Interferon Cytokine Res* 2002;22(2):245-55.
- Schuurs AH, Verheul HA. Sex hormones and autoimmune disease. *Br J Rheumatol* 1989;28(Suppl 1):59-61.
- Roos RP. B-cell abnormalities in multiple sclerosis. A hypothesis. *Arch Neurol* 1985;42(1): 73-5.
- Pichert G, Jost LM, Zöbeli L, Odermatt B, Pedia G, Stahel RA. Thyroiditis after treatment with interleukin-2 and interferon alpha-2a. *Br J Cancer* 1990;62(1):100-4.
- Berris B, Feinman SV. Thyroid dysfunction and liver injury following alpha-interferon treatment of chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 1991;36(11):1657-60.
- Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arch Neurol* 1997;54(9):1169-90.
- Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Bongioanni MR, Gentile E, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 162(1):74-83.
- Rotondi M, Mazzioti G, Biondi B, Manganello G, Del Buono AD, Montella P, et al. Long-term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2000;23(5):321-4.
- Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, et al; Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology* 2001;57(8):1363-70.
- Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, et al. Serum auto antibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol* 2000;6(Suppl 2):S57-61.
- Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4133-7.
- Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Vèrier A, et al. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003;107(2): 154-7.
- Colosimo C, Pozzilli C, Frontoni M, Farina D, Koudriavtseva T, Gasperini C, et al. No increase of serum autoantibodies during therapy with recombinant human interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997;96(6):372-4.