

Anna Fedorowicz¹
Beata Piwońska-Solska¹
Dorota Pach¹
Marta Kostecka-Matyja¹
Eliza Radzik²
Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹

Zaburzenia funkcji tarczycy u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem alfa

Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha and ribavirine

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

²Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Sanoku

Słowa kluczowe:

zaburzenia funkcji tarczycy
wirusowe zapalenie wątroby t.C
interferon alfa
rybawiryna

Key words:

thyroid dysfunction
hepatitis C
interferon alpha
ribavirine

W prezentowanej pracy przedstawiono najczęściej spotykane zaburzenia funkcji tarczycy u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby t. C leczonych interferonem alfa i rybawiryną. Omówiono mechanizmy występowania tych zaburzeń. Podjęto problem trudności diagnostycznych oraz leczniczych nadczynności i niedoczynności tarczycy w tej grupie chorych.

Wirusowe zapalenie wątroby t. C (WZW t.C) jest obecnie jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, marskości i raka wątrobowokomórkowego. Szacuje się, że na świecie około 170 mln osób, czyli 3% ogółu populacji jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) [1]. W Polsce liczbę osób zakażonych wirusem HCV określa się na około 500 tys. osób, z czego tylko 20-30 tys. jest świadoma zakażenia [2].

U chorych z przewlekłym zakażeniem HCV występuje wiele pozawątrobowych schorzeń m.in. choroby hematologiczne (krioglobulinemia i chłoniaki), choroby autoimmunologiczne, choroby nerek lub dermatologiczne, które wydają się być bezpośrednio powiązane z infekcją wirusową. Do grupy tych pozawątrobowych objawów zakażenia zalicza się także autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [3]. W populacji osób zakażonych wirusem HCV stwierdzono zwiększony odsetek osób wytwarzających przeciwciała przeciw-tarczycowe [4]. Obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych obserwowano u 20-42 % pacjentów z WZW typu C nie poddanych leczeniu przeciwwirusowemu. [5]

Osobny problem stanowią tyreologiczne powikłania terapii antywirusowej. Obecnie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby t. C stosowany jest pegylowany interferon alfa w skojarzeniu z rybawiryną [6,7]. Mechanizm działania przeciwwirusowego oraz przeciwnowotworowego interferonu nie jest do końca poznany, uważa się jednak, że posiada bezpośrednie działanie antyproliferacyjne na komórki nowotworowe, hamuje re-

The article presents the most common thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C treated with t. interferon alpha and ribavirin. The mechanisms of these disorders were discussed. The problem of diagnostic difficulties and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism in these patients was raised.

plikacje wirusa i powoduje modulację odpowiedzi immunologicznej [8] Rybawiryna to analog nukleozydowy z szerokim spektrum aktywności przeciwko kilku DNA- i RNAwirusom. Jest inhibitorem kompetycyjnym wirusowej polimerazy RNA i transferazy guanylowej mRNA, co powoduje zahamowanie syntezy mRNA i białek wirusa. Jest również włączany w genom wirusa, przyczyniając się do powstania letalnych mutacji [9].

W przeprowadzonych badaniach wystąpienie zaburzeń funkcji tarczycy stwierdzono zarówno w monoterapii interferonem, jak i przy skojarzeniu IFN z rybawiryną, przy czym w trakcie leczenia skojarzonego obserwowano większy wzrost zachorowalności na choroby tarczycy. Badania, które zajmowały się skutkami monoterapii rybawiryną są nieliczne i wnioski z nich płynące są dość ograniczone. Jednakże niektóre z nich wskazują, że rybawiryna wzmacnia działanie interferonu, samodzielnie nie powodując powstania przeciwciał przeciwko własnym strukturalom organizmu [10,11].

Związek stosowania IFN z chorobami tarczycy może sugerować potencjalną korelację między wysokim endogennym poziomem interferonu alfa a występowaniem autoimmunologicznej choroby tarczycy [12]. Badania wykazują, że choroby tarczycy są częstsze u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV niż HBV, co sugeruje synergistyczne działanie IFN i HCV w rozwoju dysfunkcji gruczołu tarczowego [5]. Podejrzewa się, że HCV stymuluje produkcję IFN alfa i beta w tarczycy jako naturalną odpowiedź immu-

Adres do korespondencji:
Dr Anna Fedorowicz
Katedra i Klinika Endokrynologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

nologiczną. IFN może aktywować komórki NK, dojrzewanie i proliferację komórek dendrytycznych, proliferację komórek T pamięci i zapobiegać apoptozie komórek T [13,14]. Te wszystkie czynniki mogą spowodować wzrost miana przeciwciał przeciwko komórkom tarczycy.

Do rozwoju zaburzeń funkcji tarczycy może dochodzić w dowolnym czasie trwania terapii interferonem, już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Według części dotychczasowych badań dysfunkcje tarczycy ujawniają się najczęściej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. W badaniach przeprowadzonych przez *Hsieh* obserwowano je u 14% pacjentów [15]. W badaniach przeprowadzonych przed *Deutscha* wykazano, że zaburzenia funkcji tarczycy występują zwykle po 3 miesiącach leczenia. [16] Rozwój zaburzeń funkcji tarczycy może wystąpić także po zakończeniu terapii interferonem, nawet do 6 miesięcy po jej zakończeniu.

Zgodnie z najnowszym podziałem, choroby tarczycy indukowane interferonem dzieli się na dwie grupy: schorzenia o podłożu autoimmunologicznym i schorzenia o podłożu nieautoimmunologicznym.

Do chorób o podłożu autoimmunologicznym zalicza się chorobę Hashimoto, chorobę Graves-Basedowa i eutyreozę z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych, a do chorób o podłożu nieautoimmunologicznym: destrukcyjne zapalenie tarczycy i nieautoimmunologiczną niedoczynność tarczycy [17].

Najczęstszym tyreologicznym powikłaniem terapii INF, obserwowanym u około 10-40% chorych, jest indukcja przeciwciał przeciw-tarczycowych, przebiegająca bez zaburzeń funkcji tarczycy. [18-20]

Częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów leczonych interferonem-alfa skojarzonym z rybawiryną wynosi od kilku do kilkunastu procent [21-25]. Wydaje się, że niskie wartości chorobowości obserwowane w niektórych doniesieniach wynikają z niedoszacowania, np. w niektórych badaniach wykorzystano dane retrospektywne z użyciem kwestionariuszy, w innych oceniano dysfunkcję tarczycy pod kątem objawów klinicznych, a nie na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Różnica w chorobowości może też wynikać z indywidualnej skłonności do rozwoju choroby podczas terapii HCV. Do wystąpienia dysfunkcji tarczycy bardziej predysponowane są kobiety - występuje ona u nich

3-7 razy częściej [19,25-27]. Najważniejszy czynnik ryzyka wystąpienia choroby tarczycy podczas leczenia IFN-alfa to obecność przed rozpoczęciem terapii autoprzeciwciał p/tarczycowych, szczególnie antyTPO. Wg *Custro* i wsp do rozwoju zaburzeń funkcji tarczycy dochodzi u ponad 50% pacjentów u których stwierdza się obecność przeciwciał anty TPO i tylko u ponad 5% antyTPO-ujemnych pacjentów [21].

Najczęściej spotykanym zaburzeniem funkcji tarczycy u chorych leczonych interferonem alfa jest autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy. W grupie pacjentów z eutyreozą i obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych przed terapią interferonem, niedoczynność tarczycy rozwija się u około 36% osób [28].

W niektórych badaniach wykazano częste występowanie destrukcyjnego zapalenia tarczycy przebiegającego z typowym dwufazowym przebiegiem, wynikające z toksycznego działania interferonu na gruczoł tarczowy. W badaniu przeprowadzonym przez *Kabbaj* w grupie 625 osób z WZW typu c, leczonych INF alfa i rybawiryną, niedoczynność tarczycy wystąpiła w 26 przypadkach, nadczynność tarczycy w 9, a destrukcyjne zapalenie tarczycy z dwufazowym przebiegiem u 21 badanych [29].

Podjeżdżewa się, że przyczyną częstszego występowania tego zaburzenia może być dodanie do leczenia WZW typu C obok interferonu rybawiryny [10].

Rozpoznanie zaburzeń funkcji tarczycy na podstawie objawów klinicznych u chorych leczonych interferonem często bywa trudne. Wynika to z faktu, że część działań ubocznych tego leku może maskować objawy rozwijającej się nadczynności lub niedoczynności tarczycy. Uczucie zmęczenia, utrata apetytu, osłabienie sprawności psychoruchowej czy depresja mogą być zarówno działaniem ubocznym interferonu, jak i objawami rozwijającej się niedoczynności tarczycy [11]. Objawy nadczynności tarczycy, takie jak m.in. nerwowość, rozdrażnienie, bezsenność, męczliwość, spadek masy ciała czy tachykardia, mogą być uznane za objawy uboczne działania interferonu alfa [30].

W związku z tym, że symptomatologia chorób tarczycy i działań ubocznych interferonu może być podobna, choroba tarczycy może pozostać nierozpoznana, jeśli pacjenci nie będą poddawani okresowym badaniom funkcji tarczycy.

Przed rozpoczęciem terapii interferonem α i rybawiryną, zaleca się aby u każdego pacjenta w celu wykluczenia istnie-

jących wcześniej dysfunkcji tarczycy oznaczyć:

- stężenie TSH i wolnej tyroksyny fT4,
- miano przeciwciał aTPO
- oraz wykonać USG gruczołu tarczowego.

Choroba tarczycy czy obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych nie powinny być jednak w większości przypadków przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii antywirusowej, należy jedynie przed jej stosowaniem wyrównać ewentualne zaburzenia funkcji tarczycy.

Podczas terapii oznaczenie TSH powinno się odbywać co 8-12 tygodni.

Stężenie FT4 i fT3 należy oznaczyć w każdym przypadku obniżenia poziomu TSH poniżej dolnej granicy normy. [31,32].

W przypadku rozpoznania u pacjenta niedoczynności tarczycy należy rozpocząć leczenie substytucyjne L-tyroksyną, zgodnie z ogólnymi zasadami i kontynuować leczenie przeciwwirusowe. W większości przypadków nie ma wskazań do zaprzestania terapii interferonem. W celu oceny skuteczności leczenia zaleca się kontrolę poziomu TSH co 6-8 tygodni [33].

Po zakończeniu terapii interferonem w części przypadków obserwuje się normalizację funkcji tarczycy i u takich pacjentów można zakończyć leczenie L-tyroksyną. Jednak, gdy niedoczynność przebiega z podwyższeniem poziomów aTPO i aTG, bardziej prawdopodobna jest trwała postać niedoczynności, wymagająca stałego leczenia tyroksyną [10].

W przypadku stwierdzenia nadczynności tarczycy decyzje dotyczące terapii należy podejmować po ustaleniu czy jest to tyreotoksykoza w przebiegu choroby Graves-Basedowa czy też w przebiegu destrukcyjnego zapalenia tarczycy. W tym celu należy wykonać dodatkowe badania:

- USG tarczycy
- scyntyografię tarczycy
- oraz badanie na obecność przeciwciał przeciwreceptorowych (TRAB).

W przypadku rozpoznania nadczynności tarczycy wywołanej destrukcją miększu, przy występowaniu klinicznych objawów nadczynności, zazwyczaj wystarczające jest podawanie β -blokerów. Można rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów, jednak brak jest udowodnionych korzyści z takiego postępowania. W badaniu *Minelli* i wsp. wykazano, że grupa pacjentów leczona metylprednizolonem w dawkach 4-16mg/d oraz grupa nie otrzymująca tego leku po jednako-

wym czasie przechodziły w stadium eutyreozy [34]. Wydaje się więc, że stosowanie glikokortykosteroidów powinno być zalecane u osób, u których zapalenie przebiega z objawami typowymi dla choroby de Quervaina czyli bólem szyi i gorączką (rzadkie przypadki) [35].

Jeśli objawy kliniczne nadczynności tarczycy są dobrze kontrolowane można kontynuować terapię przeciwwirusową, jeżeli nie, to wskazane jest czasowe odstawienie interferonu. Po ustąpieniu objawów, nawet przy braku pełnej normalizacji poziomu hormonów tarczycy, w przypadku braku innych przeciwwskazań, można powrócić do terapii interferonem.

Dążenie do możliwie najszybszego powrotu do terapii IFN wynika z faktu, że skuteczność interferonu ściśle wiąże się z regularnym podawaniem kolejnych dawek, szczególnie dotyczy to genotypu 1 HCV, wymagającego dłuższej terapii niż genotyp 2 i 3 [36].

Postępowanie w przypadku wystąpienia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa jest odmiennie od nadczynności wywołanej uszkodzeniem mięszu tarczycy. U pacjentów z łagodną postacią tej choroby, przy włączeniu tyreostatyków w niskiej dawce, nie ma wskazań do zaprzestania terapii antywirusowej. U osób z ciężką postacią choroby Graves-Basedowa wskazane jest czasowe przerwanie leczenia IFN. Preferowanym leczeniem nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa u chorych z WZW typu C leczonych interferonem jest podanie radioaktywnego jodu. Wynika to z faktu, że stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy tyreostatyki mogą przyczynić się do uszkodzenia mięszu wątroby oraz dalszego spadku poziomu leukocytów wywołanego interferonem [37-39].

W przypadku przerwania leczenia INF, podobnie jak w przypadku osób z nadczynnością wywołaną destrukcją mięszu tarczycy, należy dążyć do możliwie najszybszego powrotu do terapii IFN.

Utrzymywanie się po zakończeniu kuracji podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych może świadczyć o przewlekłym charakterze choroby i wymagać stałego leczenia. Badania pokazują, że zaburzenia funkcji tarczycy spowodowana interferonem są odwracalne w 61,2% - w tym 69,7% z nadczynnością tarczycy, i 55,8% z niedoczynnością [10].

Piśmiennictwo

1. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C.

- J Clin Pharmacol 2004; 44 :20-29.
2. **Brackzowska B, Kowalska M.** Epidemiology of HCV infection in Poland and the world. *Wiad Lek* 2002; 55 (Supp 1): 61-68.
 3. **Mayo MJ.** Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2002; 325: 135-148.
 4. **Huang JF, Chuang WL, Dai CY et al.** The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepatitis* 2006; 13: 396-401.
 5. **Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F et al.** Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs. hepatitis B before, during, after discontinuing interferone therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158; 1445.
 6. **Brok J, Gluud LL, Gluud C.** Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005445.
 7. **Weigand K, Stremmel W, Encke J.** Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4224-4229.
 8. **Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al.** How cells respond to interferons. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 227-64.
 9. **Snell NJ.** Ribavirin - current status of a broad spectrum antiviral agent. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1317-24
 10. **Carella C, Mazziotti G, Morisco F et al.** The addition of ribavirin to interferone-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid antibodies pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146; 743
 11. **Paraná R, Cruz M, Santos-Jesus R et al.** Thyroid disease in HCV carriers undergoing antiviral therapy with interferon plus ribavirin. *Braz J Infect Dis* 2000; 4: 284-90
 12. **Prummel MF, Laurberg P.** Interferon- α and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid* 2003; 13: 547-551.
 13. **Lloyd AR, Jagger E, Post JJ et al.** Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 24-32.
 14. **Tilg H.** New insights into the mechanisms of interferon alpha: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997; 112:1017-21.
 15. **Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL et al.** Virologic factors related to interferone- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000;142:431-437.
 16. **Deutch M, Dourakis S, Manesis EK et al.** Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferone alpha therapy. *Hepatology* 1997; 26; 206.
 17. **Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y.** The clinical and physiological spectrum of interferon- α induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661-672.
 18. **Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T et al.** Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80; 922-926.
 19. **Preziati D, La Rosa L, Covini G et al.** Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon α -2a. *Eur J Endocrinol* 1995; 132; 587-593
 20. **Roti E, Minelli R, giuberti T et al.** multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon α Am J Endocrinol 1996; 101; 482-487.
 21. **Custro N, Montalto G, Scafidì V et al.** Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction related to chronic hepatitis C and interferon therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20; 347-380.
 22. **Carella C, Mazziotti G, Morisco F et al.** Long-term outcome of interferon- α -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1925-1929.
 23. **Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B et al.** Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatment in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2005; 29: 339-345.
 24. **Doi F, Kakizaki S, Takagi H et al.** Long-term outcome of interferon- α -induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2005; 25: 242-246
 25. **Tran HA, Jones TL, Batey RG.** The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination interferon- α 2 β and ribavirin. *BMC Endocr Disord* 2005; 5: 8.
 26. **Carella C, Amato G, Biondi B et al.** Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon- α therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44: 110-114.
 27. **Kee KM, Lee CM, Wang JH et al.** Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319-326.
 28. **Gisslinger H, Gilly B, Woluszczyk et al.** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 28: 363
 29. **Kabbaj N, Guerdira MM, El Atmani H et al.** Thyroid disorders during interferon α therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 343-347.
 30. **Paraná R, Cruz M, Lyra L, Cruz T.** Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 393-385.
 31. **Russo MW, Fried MW.** Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-1719.
 32. **Malik UR, Makower DF, Wadler S.** Interferon-mediated fatigue. *Cancer*. 2001; 92: 1664-1668.
 33. **Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.** Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: S121-S127.
 34. **Minelli R, Valli MA, Di Seclì C et al.** Tireotossicosi distruttive da IFN in pazienti con epatite da HCV: confronto tra terapia steroidea e nessuna terapia. *Proc Annual Meeting of the Giornate Italiane della Tiroide*, Chieti November 27-29, 2003.
 35. **Minelli R, Valli MA, Di Seclì C et al.** Is steroid therapy needed in the treatment of destructive thyrotoxicosis induced by α -interferon in chronic hepatitis C? *Horm Res* 2005; 63: 194-199.
 36. **Singer PA, Cooper DS, Levy EG et al.** 1995 treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 8: 808.
 37. **Williams KV, Nayak S, Becker D et al.** Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727-1733.
 38. **Liaw YF, Huang MJ, Fan KD et al.** Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 424-428.
 39. **van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HG.** Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003; 72: 248-254.