

## PATOLOGIA TIROIDIANĂ INDUSĂ DE TRATAMENTUL CU INTERFERON

Zinaida ALEXA<sup>1</sup>, Inga CEBOTARI<sup>1</sup>, Zinaida ANESTIADI<sup>1</sup>, Dumitru HAREA<sup>1</sup>, Vasile ANESTIADI<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Catedra Endocrinologie, USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Laboratorul endocrinologic, USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Thyroid disorders associated with interferon based therapies*

*Interferon-alpha (IFN $\alpha$ ) is the cornerstone therapeutic agent for chronic hepatitis infection. A major and common adverse effect of this treatment is the development of thyroid disease during therapy. The prevalence of thyroid disease during IFN treatment is extremely variable, ranging between 1 and 35%. Interferon induced thyroiditis (IIT) can be classified as autoimmune type (Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and the production of thyroid autoantibodies (TAb's) without clinical disease) and non-autoimmune type (destructive thyroiditis and non-autoimmune hypothyroidism). The etiology of IIT is unknown and may be secondary to immune modulation by IFN $\alpha$  and/or direct effects of interferon on the thyroid. We describe two patients with diffuse goiter and hypothyroidism associated with chronic hepatitis infection and interferon based therapies. In this way, we consider that early detection and therapy of these conditions is important in order to avoid complications of thyroid disease.*

**Keywords:** *interferon, thyroiditis, Graves' disease, hypothyroidism*

### Резюме

#### *Патология щитовидной железы, вызванная интерфероном*

*Интерферон- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) является препаратом первого выбора в лечении хронического вирусного гепатита. Несмотря на свою эффективность, лечение ИФН- $\alpha$  часто вызывает патологию щитовидной железы. Распространенность данной патологии варьирует от 1 до 35%. Тиреоидиты, спровоцированные ИФН- $\alpha$ , делятся на аутоиммунные (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото и ассимтоматическое выделение антититиреоидных антител) и неаутоиммунные (деструктивный тиреоидит и неаутоиммунный гипотиреоз). Этиология тиреоидита, вызванного ИФН- $\alpha$ , остаётся неизвестной, возможно, являясь последствием иммунных реакций и/или прямым побочным действием ИФН- $\alpha$  на клетки щитовидной железы. В статье описываются два случая лечения вирусного хронического гепатита ИФН- $\alpha$  осложненные: один – диффузным токсическим зобом, другой – гипотиреозом. В заключение, выявление дисфункции щитовидной железы посредством определения гормонального статуса является обязательным в случае приёма ИФН- $\alpha$ .*

**Ключевые слова:** *интерферон, тиреоидит, болезнь Грейвса, гипотиреоз*

### Introducere

Medicamentele pot afecta statutul funcțional tiroidian prin numeroase căi. Ele pot influența homeostazia tiroidiană la orice nivel, de la sinteză, secreție, transport până la acțiunea hormonului pe organul-țintă, ducând la exces sau deficit hormonal. Disfuncția tiroidiană se poate dezvolta la pacienții cu maladii inflamatorii cronice sau cu tumori care primesc tratament îndelungat cu citokine. Cea mai frecventă indicație pentru tratamentul cu IFN $\alpha$  sunt hepatitele virale cronice. Deși eficiența terapiei cu interferoni este indubitabilă, nu pot fi trecute cu vederea efectele adverse ale acestei terapii.

Tiroidita este una din cele mai frecvente reacții adverse ale terapiei cu IFN $\alpha$ . Administrarea interferonilor (alfa și beta) se asociază atât cu hiper- cât și cu hipofuncția glandei tiroide [6]. În plus, este cunoscut că IFN duc la apariția sau creșterea titrului autoanticorpilor tiroidieni, frecvent fără a fi însoțită de manifestări clinice. La 20% din pacienți IFN $\alpha$  se asociază cu dezvoltarea anticorpilor antitiroperoxidază (anti-TPO), unii au hipertiroidism tranzitor, alții – hipotiroidism tranzitor, iar uneori pot fi ambele prezente [1].

Întreg spectrul patologieilor autoimune tiroidiene a fost observat la pacienții aflați sub tratament cu interferon: boala Graves, tiroidita Hashimoto și prezența anticorpilor tiroidieni fără manifestări clinice [10]. Boala Graves și tiroidita Hashimoto sunt ambele caracterizate de formarea limfocitelor T tiroid-reactive, care infiltrează glanda tiroidă. În boala Graves, majoritatea limfocitelor T suferă o diferențiere în Th2 și activează limfocitele B, care produc anticorpi stimulatori contra receptorului pentru TSH. Aceștia din urmă sunt semnul distinctiv al bolii Graves și stimulează tiroida, cauzând tireotoxicoză [4].

În cazul tiroiditei Hashimoto apare transformarea în Th1 a limfocitelor T care infiltrează tiroida, fapt care induce apoptoza celulelor foliculare tiroidiene și hipotiroidia clinică sau subclinică [13]. În timp ce etiologia lor este necunoscută, maladiile autoimune tiroidiene sunt considerate niște procese complexe cauzate de interacțiunea dintre genele de susceptibilitate și factorii negeneticici. Printre factorii de mediu implicați în etiologia patologieilor autoimune tiroidiene sunt hepatitele virale [15] și terapia cu interferon alfa.

Întrădeavă, terapia cu IFN $\alpha$  la pacienții cu hepatite virale este strâns asociată atât cu boala Graves, cât și cu tiroidita Hashimoto, precum și cu producerea anticorpilor tiroidieni fără manifestări clinice.

A fost propusă o nouă clasificare pentru tiroiditele induse de interferoni (TII): TII autoimună și TII nonautoimună. TII autoimună include boala Graves, tiroidita Hashimoto și producerea anticorpilor antiti-

roidieni fără manifestări clinice, în timp ce TII nonautoimună include tiroidita distructivă și hipotiroidia nonautoimună [5].

**Cazul 1.** Pacienta M. N., în vârstă de 44 ani, este bolnavă de hepatită cronică de etiologie virală B+D din 1989, activitatea bolii fiind minimală. În iulie 2014 a fost inițiat tratamentul cu interferon pegylat alfa-2a (IFNα). Anterior tratamentului și după 3 luni de antivirale, dozările hormonale tiroidiene erau în limitele normei (vezi tabelul).

*Dinamica valorilor hormonale*

Denumirea analizei	Dinamica valorilor hormonale:					Interval de referință
	12.06. 2014 Rezultat	26.09. 2014 Rezultat	19.12. 2014 Rezultat	16.01. 2015 Rezultat	24.04. 2015 Rezultat	
Total T <sub>3</sub> , nmol/L	2.0	1.60	<b>6.62</b>	-	<b>4.71</b>	1.2-2.8
Total T <sub>4</sub> , nmol/L	117.96	148	<b>279</b>	-	158	60-160
TSH μIU/mL	1.64	2.00	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	<b>0.004</b>	0.17-4.05
anti-TPO, IU/mL	7.71	< 10	31.4	-	24	0-40
fT <sub>4</sub> , pmol/L				<b>43.38</b>	17,9	10.6-22.7
TRab, IU/L				<b>10.68</b>		≤ 1.75

11.07.2014 – Începutul tratamentului antiviral cu peginterferon alfa-2a (Pegasys)

Începutul terapiei cu tirozol 30 mg

După 4 luni de la inițierea terapiei cu IFNα (noiembrie 2014), s-a adresat la medic cu următoarele acuze: dispnee la efort fizic moderat, palpitații cardiace ce apar preponderent la efort, scădere ponderală de aproximativ 15 kg în ultimele 4 luni, slăbiciune musculară în mușchii proximali, nervozitate, labilitate emoțională, insomnie, fatigabilitate, presiune retroorbitală, vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale, diplopie, oboseală vizuală.

Examenul obiectiv a evidențiat: stare generală gravă, pacienta normoponderală (IMC = 24.8 kg/m<sup>2</sup>), tegumentele calde, umede, edeme periorbitale și gambiene bilaterale, hiperkinezie, tremorul mâinilor, fragilitatea părului și unghiilor, TA = 110/70 mm Hg, FCC = 108 bpm, zgomote cardiace sonore, ritmice, tahicardice. Glanda tiroidă s-a dovedit a fi mărită în dimensiuni gradul II, consistență elastică, indoloră la palpare, mobilă.

A fost examinat statutul hormonal, apreciindu-se valori crescute ale hormonilor tiroidieni (vezi tabelul).

Ultrasonografia glandei tiroide a depistat un volum al lobului drept de 7,09 cm<sup>3</sup>, al lobului stâng – de 6,63 cm<sup>3</sup>, istm de 4,1 mm, glanda cu structură omogenă, contur regulat, vascularizarea parenchimului ușor accentuată în lobul stâng, ganglionii limfatici regionali de formă ovală, ușor măriți în dimensiuni.

Se evidențiază hipertrofia moderată a glandei.

Scintigrafia glandei tiroide relevă localizare tipică, formă bilobată mărită în dimensiuni moderat asimetric (L>S), Tc uptake general crescut – 5,43% (norma 0,8–2,0%), cu redistribuție neomogenă în ambii lobi. Acumularea Rpf mai intens se determină în LD 3,07% și LS 2,36%. În concluzie, imagine caracteristică pentru gușă difuză toxică.

Această pacientă a dezvoltat tireotxicoză în timp ce administra tratament cu interferon alfa. S-a stabilit diagnosticul de gușă difuză toxică, gradul II, apărută pe fundal de tratament antiviral cu interferon pegylat alfa-2a, deoarece pacienta avea: 1) semne clinice de tireotxicoză cu gușă difuză și edeme periorbitale; 2) nivele crescute ale hormonilor tiroidieni și nivele nedetectabile ale TSH; 3) captare difuz sporită la scintigrafie; 4) titru crescut al anticorpilor contra receptorului TSH. După confirmarea diagnosticului, tratamentul cu Pegasys (IFNα) a fost întrerupt.

După confirmarea tireotxicozei, a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, și anume tiamazol, β-adrenoblocante neselective și glucocorticoizi – prednisolon, cu recomandarea controlului repetat la fiecare 2 luni.

Pacienta s-a prezentat la control repetat după 4 luni de tratament. Se constată menținerea valorilor serice crescute ale hormonilor tiroidieni, cu tendință spre normalizare și valori abia detectabile ale TSH (0,004 μIU/mL).

**Cazul 2.** Pacienta C.V., în vârstă de 52 de ani, se adresează la medic cu următoarele acuze: slăbiciuni, somnolență, scăderea memoriei, edem periorbital, pastozitatea feții, scăderea tembrului vocii, scăderea auzului. Simptomele enumerate au debutat în iunie 2013, după 8 luni de la inițierea tratamentului cu IFNα. Pacienta nu a avut antecedente de boli tiroidiene sau istoric familial relevant pentru patologie tiroidiană.

Anamneza patologică indică prezența hepatitei cronice de etiologie virală B+D, HBV din 1990, iar HDV pozitiv din 2012, activitatea bolii fiind minimă. În octombrie 2012 a început tratamentul antiviral cu interferon pegylat alfa-2a (Pegasys).

Examenul obiectiv a constatat starea pacientei gravă, pacienta normoponderală (IMC = 21.8 kg/m<sup>2</sup>), pielea caldă, palidă, de umiditate obișnuită, TA = 130/80 mmHg, FCC = 64 bpm, zgomote cardiace sonore, ritmice. Glanda tiroidă este mărită în dimensiuni gradul II, consistență dur-elastică, indoloră, mobilă.

Dozările hormonale: TSH – 96 (0,17-4,05 μIU/mL), fT<sub>4</sub> – 9,3 (10,6-22,7 pmol/L), anti-TPO – 1785 (0-40 IU/mL) au relevat prezența hipotiroidiei primare decompensate pe fundal de tiroidită autoimună.

La ultrasonografia glandei tiroide au fost apreciate dimensiunile: lobul drept 15,6x14,7x40,0 mm, lobul stâng 16,5x16,2x42,0 mm, istmul 4,0 mm; conturul glandei neregulat, ecogenitate difuz scăzută, structură pseudonodulară, neomogenă.

În baza acuzelor, anamnesticii, examenului fizic și paraclinic a fost stabilit diagnosticul de hipotiroidie primară pe fundal de tiroidită autoimună, cauzată de tratament antiviral cu interferon pegylat alfa-2a (IFN $\alpha$ ).

După stabilirea diagnosticului s-a inițiat tratamentul de substituție cu levotiroxină. La control repetat la 1 lună de tratament s-a examinat TSH – 1,4  $\mu$ U/mL, cu reducerea dozei de levotiroxină până la doza de susținere. Tratamentul cu Pegasys a fost continuu.

### Discuții

Înainte de inițierea terapiei cu IFN $\alpha$ , este recomandabilă evaluarea funcției glandei tiroide (TSH, FT4), a markerilor autoimunității (anti-TG, anti-TPO) și să se efectueze ultrasonografia glandei tiroide, pentru depistarea disfuncțiilor tiroidiene preexistente. Luând în considerație importanța tratamentului cu IFN $\alpha$  la pacienții cu hepatite cronice virale, o disfuncție tiroidiană preexistentă nu este o contraindicație pentru terapia antivirală. Tratamentul cu IFN $\alpha$  trebuie inițiat după o corecție adecvată a disfuncției tiroidiene existente.

În timpul tratamentului cu IFN $\alpha$ , evaluarea concentrațiilor serice ale TSH trebuie efectuată la fiecare 8-12 săptămâni. Este bine-venit de a identifica pacienții cu hipotiroidie la care semnele clinice sunt deseori șterse și mascate de boala hepatică preexistentă și de fatigabilitatea indusă de tratamentul cu interferoni [9]. Nu avem suficiente date de literatură și experiență personală pentru a sugera timpul oportun pentru testarea funcției tiroidiene cu scop de identificare a tuturor pacienților ce dezvoltă tireotoxicoză. Totuși, urmează a determina valorile serice ale TSH cu aceeași frecvență, precum și a măsura concentrațiile serice ale FT4 și FT3, dacă nivelul TSH e scăzut. Deoarece tireotoxicoza distructivă este, de obicei, ușoară, ea probabil nu va fi diagnosticată clinic. Totuși, prezența simptomelor de tireotoxicoză trebuie să pună în gardă medicul și să-l facă să evalueze funcția tiroidei.

La pacienții care dezvoltă hipotiroidie în timpul tratamentului cu IFN $\alpha$ , terapia substitutivă cu levotiroxină este indicată fără necesitatea de a întrerupe terapia cu interferon. La finalizarea tratamentului cu IFN $\alpha$ , terapia cu levotiroxină poate fi întreruptă, deoarece hipotiroidismul poate fi reversibil chiar și în cazurile severe [11]. Totuși, pacienții cu anticorpi anti-tireoglobulinici și anti-TPO pot prezenta, mai

probabil, o hipotiroidie permanentă și, astfel, întreruperea tratamentului cu levotiroxină poate să nu fie indicată.

Când tireotoxicoza distructivă a fost stabilită, tratamentul cu agenți  $\beta$ -blocanți este indicat cu scopul de a controla simptomele și semnele tireotoxicozei. La fel precum în alte forme de tireotoxicoză distructivă, cum ar fi tiroidita subacută dureroasă și tireotoxicoza tip 2 indusă de amiodaronă, în cazul dat poate fi eficace terapia cu corticosteroizi [2, 7]. S-a încercat întreruperea tratamentului cu IFN $\alpha$  la pacienții cu tireotoxicoză distructivă interferon indusă. Acești pacienți au fost tratați cu 4-16 mg de metilprednisolon pe zi sau lăsați fără tratament, ambele grupuri ajungând la eutiroidie la 6 luni după debutul tireotoxicozei distructive [8]. Tratamentul tireotoxicozei distructive cu  $\beta$ -blocanți este, de obicei, suficient și terapia cu IFN $\alpha$  poate fi continuată. Totuși, dacă simptomele și semnele nu sunt bine controlate de  $\beta$ -blocanți și tireotoxicoza persistă, se recomandă întreruperea tratamentului cu IFN $\alpha$ , cu toate că datele de literatură nu arată că această abordare ar influența evoluția naturală a maladiei.

Reevaluarea funcției tiroidiene trebuie efectuată la 4-6 săptămâni după întreruperea tratamentului cu IFN $\alpha$  și dacă funcția tiroidiană revine la normal sau dacă se dezvoltă hipotiroidismul care este tratat cu levotiroxină, terapia cu citokine trebuie reinițiată. Decizia de a reîncepe tratamentul cu interferoni după cedarea tireotoxicozei este susținută de faptul că un răspuns antiviral stabil este mai probabil atunci când este menținută o aderență completă la tratamentul prescris.

Abordarea pacienților cu boala Graves este diferită față de cea a pacienților cu tireotoxicoză distructivă. La bolnavii cu hipertiroidism Graves ușor, tratamentul cu IFN $\alpha$  trebuie continuat concomitent cu administrarea medicamentelor antitiroidiene în doze joase, cu scopul de a controla producerea excesivă de hormoni tiroidieni. La pacienții cu tireotoxicoză severă, anularea IFN $\alpha$  pare a fi indicată din mai multe motive. Remisiunea bolii Graves este puțin probabilă și din această cauză vor fi necesare doze mari de antitiroidiene pentru a controla tireotoxicoza [3, 14]. Dozele mai mari pot afecta funcția ficatului, precum și pot scădea numărul leucocitelor polimorf nucleate. În special, timpul de obținere a remisiunii bolii Graves cu antitiroidiene este mare și poate surveni o recidivă a tireotoxicozei. Din cauza acestor probleme, tratamentul radical al bolii Graves cu iod radioactiv sau prin tiroidectomie, urmată de tratament substitutiv cu levotiroxină, poate constitui o soluție optimă, în special dacă pacientul necesită tratament continuu sau reinițierea tratamentului cu IFN $\alpha$  [12].

## Concluzii

Depistarea și tratamentul timpuriu al disfuncțiilor tiroidiene sunt importante pentru a evita complicațiile acestora. Patologia tiroidiană clinică apare la circa 15% din pacienții aflați la tratament cu IFNa. Astfel, este recomandabilă evaluarea funcției tiroidiene și a anticorpilor înainte, în timpul și după terapia cu interferon, cu scop de a preveni orice complicație asociată, cum ar fi aritmiile cardiace, care pun în pericol viața pacientului.

## Bibliografie

- Baudin E., Marcellin P., Pouteau M. et al. *Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1993; nr. 39, p. 657-661.
- Bogazzi F., Bartalena L., Cosci C., Brogioni S., Dell'Unto E., Grasso L., Aghini-Lombardi F., Rossi G., Pinchera A., Braverman L.E., Martino E. *Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; nr. 88, p. 1999-2002.
- Cooper D.S. *Hyperthyroidism*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 459-468.
- Davies T.F. *Graves' Diseases: Pathogenesis*. In: Braverman L.E., Utiger R. D., editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 518-530.
- Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. *The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification*. In: Hepatology, 2006; nr. 43(4), p. 661-672.
- Meier C.A., Burger A.C. *Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism*. In: Braverman L.E., Utiger R.D. ed. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott Williams and Wilkins. 2005; p. 229-246.
- Minelli R., Roti E. *Interferone e tireopatie*. In: Endocrinologo, 2000; nr. 1, p. 63-68.
- Minelli R., Valli M.A., Di Seclì C., Finardi L., Chiodera P., Bertoni R., Ferrari C., Coiro V., Sacconi Jotti G., Del-signore R. *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.
- Ning Q., Brown D., Parodo J., Cattral M., Gorczyński R., Cole E., Fung L., Ding J.W., Liu M.F., Rotstein O., Phillips M.J., Levy G. *Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response*. In: J. Immunol., 1998; nr. 160, p. 3487-3493.
- Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. *Interferon induced Autoimmune Thyroid Disease (AITD): a model for human autoimmunity*. In: Autoimmun. Rev., 2004; nr. 3, p. 388-393.
- Sato K., Miyakawa M., Demura H. *Reversible, extremely severe hypothyroidism in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon*. In: Thyroid, 1996; nr. 6, p. 249-252.
- Singer P.A., Cooper D.S., Levy E.G., Ladenson P.W., Braverman L.E., Daniels G., Greenspan F.S., McDougall I.R., Nikolai T.F. *Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism*. In: JAMA, 1995; nr. 8, p. 808-812.
- Tomer Y., Villanueva R. *Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link?* In: Am. J. Med., 2004; nr. 117, p. 60-61.
- Weetman A.P. *Graves' disease*. In: N. Engl. J. Med., 2000; nr. 343, p. 1236-1248.
- Weetman A.P. *Chronic autoimmune thyroiditis*. In: Braverman L.E., Utiger R.D., eds. *Werner and Ingbar's The thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 721-732.

**Zinaida Alexa**, dr. med., asist. univ.,  
Catedra Endocrinologie,  
USMF Nicolae Testemițanu  
Tel.: 022205538; 069159440  
E-mail: alexazinaida@yahoo.com