

· 病例报告 ·

聚乙二醇化干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎合并甲状腺功能紊乱一例

方敏 邱国华 路遥 申戈 庄立伟 张璐 李明慧

聚乙二醇化干扰素 (PegIFN) α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎过程中, IFN α 治疗可通过自身免疫和非自身免疫机制导致甲状腺功能异常。药物可以控制的甲状腺功能低下或亢进并非是干扰素应用的绝对禁忌症。本文介绍一例 PegIFN α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎中发生复杂甲状腺功能紊乱, 在对症治疗、密切监测情况下成功完成干扰素疗程并获得持续病毒学应答的典型病例。

一、病例摘要

患者许某, 女性, 52岁, 因“抗-HCV(+) 11年”入院。既往史: 1988年, 甲状腺结节手术治疗, 输血400ml。患者于1999年体检发现抗-HCV(+), 肝功能正常, 未予治疗。2010年初出现间断乏力于2010年3月18日入院。入院后检测血常规、肾功能、电解质和凝血指标均在正常范围, 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 57.6 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 37 U/L, 总胆红素 (TBil) 11.5 μ mol/L, 直接胆红素 (DBil) 4.1 μ mol/L, 白蛋白 33.8 g/L, 胆碱酯酶 4901 U/L。抗-HCV(+), HCV RNA 3.05×10^6 拷贝/ml。甲型、乙型、丁型、戊型肝炎病毒病原学全阴性, 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 谱全阴性。甲状腺功能: 总三碘甲状腺原氨酸 (TT3) 1.14 ng/ml、TT4 (总甲状腺素) 7.37 μ g/dl、促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 5.19 μ IU/ml, 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 2.18 pg/ml, 总甲状腺素 (total thyroxine, FT4) 0.97 ng/dl, 抗-甲状腺球蛋白 (thyroglobulin antibody, TgAb) 509.5 IU/ml, 抗-甲状腺微粒体 (thyroid microsomal antibody, TPOAb) 65.2 IU/M, 以上指标正常参考值分别为 TT3: 0.58 ~ 1.59 ng/ml、TT4: 4.84 ~ 11.72 mg/dl、TSH: 0.35 ~ 4.94 μ IU/ml, FT3: 1.71 ~ 3.71 pg/ml, FT4: 0.7 ~ 1.48 ng/dl, 甲状腺球蛋白抗体 < 4.11 IU/ml, 甲状腺微粒体抗体 < 5.61 IU/ml。甲状腺彩色多普勒超声示甲状腺术后改变, 甲状腺多发结节。诊断: 病毒性肝炎慢性丙型; 甲状腺结节。

2010年3月24号该患者开始应用聚乙二醇化干扰素 α -2a (派罗欣) 135 mg 和利巴韦林 900 mg/d 抗病毒治疗, 3月31日派罗欣改为 180 mg, 4月份复查 HCV RNA 低于 5×10^2 拷贝/ml。

患者2010年7月15号因心悸、易怒入院。复查甲状腺功能 TT3: 1.89 ng/ml、TT4: 14.56 mg/dl、TSH: 0.01 mIU/ml, FT3: 4.67 pg/ml, FT4: 2.14 ng/dl, 甲状腺球蛋白抗体 912.53 IU/ml, 甲状腺微粒体抗体: 29.87 IU/ml, 行甲状腺 MRI 示: 两侧甲状腺内占位性病变, 结合临床考虑甲状腺腺瘤, 左侧病灶局部囊变, 内分泌科会诊诊断甲状腺腺瘤、甲状腺机能亢进, 给予口服甲硫咪唑 10 mg, 2次/d, 症状控制尚可。8月复查甲状腺功能 TT3: 0.69 ng/ml, TT4: 4.58 mg/dl, TSH: 4.21 mIU/ml, FT3: 1.67 pg/ml, FT4: 0.58 ng/dl, 甲状腺球蛋白抗体 > 1000 IU/ml, 甲状腺微粒体抗体 54.01 IU/ml, 甲状腺功能亢进较前好转。

患者2010年10月14日因乏力明显入院, 复查甲状腺功能 TT3 < 0.25 ng/ml、TT4: 1.51 mg/dl、TSH: 90.45 mIU/ml, FT3: 1.13 pg/ml, FT4 < 0.4 ng/dl, 抗-甲状腺球蛋白 > 1000 IU/ml, 甲状腺微粒体抗体 71.76 IU/ml, 诊断甲状腺功能减低, 停用甲硫咪唑, 加用左甲状腺素钠片改善甲状腺功能。11月复查甲状腺功能 TT3 0.7 ng/ml、TT4 4.86 mg/dl、TSH 51.29 mIU/ml, FT3 1.7 pg/ml, FT4 0.66 ng/dl, 甲状腺球蛋白抗体 > 1000 IU/ml, 甲状腺微粒体抗体 70.57 IU/ml, 甲状腺机能减弱控制可。此后一直服用左甲状腺素钠片控制甲减, 2011年5月22号抗 HCV 治疗已48周, 复查 HCV RNA 低于 5×10^2 拷贝/ml, 停抗病毒治疗后停用左甲状腺素钠片, 随访至2013年12月复查甲状腺功能正常, HCV RNA 仍低于 5×10^2 拷贝/ml。

讨论 我国属于丙型肝炎病毒感染的流行区, 感染率约为3.2%, 约有4000万人曾感染丙型肝炎病毒, PegIFN- α 与利巴韦林联合应用是目前最有效的抗病毒治疗方案。甲状腺功能异常在 IFN α 治疗的患者中是常见的。前瞻性研究显示, 接受 IFN α 治疗的丙型肝炎患者, 其中15%发展成临床甲状腺疾病, 40%产生甲状腺抗体。该患者出现甲状腺疾病, 可能因为: ① HCV 可促进许多自身免疫病的发展^[1]。甲状腺疾病一直认为是自身免疫性疾病之一。有研究发现慢性丙型肝炎患者的甲状腺功能减退症 TPOAb 和 TgAb 的阳性率均增高^[2]。该患者治疗前上述两种抗体阳性, 为甲状腺疾病的高危人群。② IFN- α 为广谱抗病毒药物, 是目前抗 HCV 的主要药物, 甲状腺功能异常亦是干扰素最常见的不良反应之一。IFN- α 治疗诱发甲状腺疾病的原因^[3-7]: ① 诱导致生成甲状腺自身抗体。可导致甲减, 甚或可引起甲状腺机能亢进^[8-9]。如果在接受治疗前就存在自身免疫性甲状腺炎,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.027

作者单位: 530300 南宁市, 广西南宁横县人民医院感染科(方敏); 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心(邱国华、路遥、申戈、庄立伟、张璐、李明慧)

通讯作者: 张璐, Email: zhanglu1218@126.com

IFN- α 治疗则可使其表现更加明显^[10], 研究表明, TPOAb 和 TgAb 基线水平阳性患者中 62.5% 伴有甲状腺疾病, 而在抗体阴性的患者中仅有 25% 发生相关疾病^[11]。②对未产生 TPOAb 和 TgAb 的甲状腺炎患者则很可能是由于 IFN- α 对甲状腺的直接作用^[12]。

患者抗病毒治疗前 TPOAb, TgAb 阳性, 有甲状腺结节, 不排除 HCV 诱导自身免疫性甲状腺疾病, 抗病毒治疗后出现甲状腺功能紊乱, 亦说明若在接受治疗前就存在自身免疫性甲状腺炎, 则 IFN- α 治疗更易发生甲状腺疾病。提示, 在干扰素治疗过程中 2~3 个月监测甲状腺功能, 尤其对治疗前甲状腺球蛋白或微粒体抗体阳性患者。合并甲状腺疾病是使用干扰素的相对禁忌症之一。甲状腺功能紊乱从临床表现上可分为甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退, 发生甲状腺机能亢进时, 对于肝功能损害不严重的患者, 可使用抗甲状腺药物治疗, 在大多数情况下, 对甲状腺机能亢进症状的治疗可保证干扰素治疗的进行。出现甲状腺功能减退时, 一般可通过甲状腺激素的替代治疗而不需停用干扰素^[13]。此病例患者在使用干扰素过程中出现甲状腺功能紊乱, 发生甲状腺机能亢进时予抗甲状腺机能亢进治疗, 出现甲状腺机能减退时予甲状腺激素维持治疗, 干扰素得以使用至疗程结束。提示, 甲状腺疾病并不是干扰素使用的绝对禁忌症, 在使用干扰素的过程中密切监测甲状腺激素水平及甲状腺抗体水平, 对症治疗, 凡是内科药物可以控制的甲状腺机能亢进或甲减, 均可继续使用干扰素, 不必因此干扰素停用或减量。

参 考 文 献

- 1 Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol*,2005,11(4):488-491.
- 2 杨榕. 自身免疫性甲状腺疾病和丙型肝炎. 国外医学内分泌学分册,2005,11(25):386-388.

- 3 Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev*,2004,3(5):388-393.
- 4 Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*,2006,43(4):661-672.
- 5 Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2007,36(4):1051-1066.
- 6 Wong V, Fu AX, George J, et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2002,56(6):793-798.
- 7 Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*,2004,3(4):199-210.
- 8 Labbadia G, Martocchia A, Mammarella A, et al. Association bG: Ct-wecn human leukocyte antigen (HLA) and interferon-induced thyroid diseases in four patients with HCV-related chronic hepatitis. *Neuro Endocrinol Lett*,2005,26(2):109-112.
- 9 Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al. Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Endocr J*,2005,52(3):293-298.
- 10 Bini EJ, Mehandro S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon Alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*,2004,164(21):2371-2376.
- 11 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 Hepat*,2006,13(6):396-401.
- 12 徐玲玲, 薛耀明, 孙剑. 干扰素 α 治疗病毒性肝炎引起的甲状腺疾病. *国际内分泌代谢杂志*,2009,4(29):10-13.
- 13 Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B, et al. Risk factors and longterm course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*,2005,29(4):339-345.

(收稿日期: 2013-08-12)

(本文编辑: 孙荣华)

方敏, 邱国华, 路遥, 等. 聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎合并甲状腺功能紊乱一例[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7(5): 739-740.