

# Disfunción tiroidea autoinmunitaria de presentación variable en una paciente tratada con interferón- $\alpha$

P.J. PINÉS-CORRALES<sup>a</sup>, M. PERALTA-WATT<sup>a</sup>, H. DE LA CALLE<sup>a</sup>, M. ALONSO-BLANCO<sup>b</sup> Y R. BARRIO-CASTELLANOS<sup>b</sup>

## VARIABLE PRESENTATION OF AUTOIMMUNE THYROID DISORDER IN A PATIENT TREATED WITH INTERFERON- $\alpha$

Interferon- $\alpha$  is the main therapeutic agent in patients with chronic active hepatitis C. Autoimmune thyroid disorders are a frequent and well-known adverse effect of interferon- $\alpha$ . We report the case of a patient with posttransfusion chronic hepatitis C treated with interferon- $\alpha$  on 2 occasions with an interval of 7 years. After the first cycle of interferon- $\alpha$  therapy she presented thyrotoxicosis due to Graves' disease with 2 relapses. After the second treatment, the patient showed hypothyroidism with positive thyroid antibodies.

*Key words:* Interferon-alpha. Graves' disease. Hypothyroidism. Hyperthyroidism.

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El interferón- $\alpha$  es el principal agente terapéutico en los pacientes con hepatopatía crónica activa por el virus de la hepatitis C. Las alteraciones tiroideas autoinmunitarias constituyen un efecto secundario frecuente y bien conocido del tratamiento con interferón- $\alpha$ . Presentamos el caso de una paciente con hepatitis C crónica postrasfusional tratada con interferón- $\alpha$  en 2 ocasiones con un intervalo de 7 años. La paciente presentó, tras el primer ciclo de tratamiento con interferón- $\alpha$ , tirotoxicosis por enfermedad de Graves con recurrencia en 2 ocasiones. Después del segundo ciclo de tratamiento, la paciente presentó hipotiroidismo primario autoinmunitario.

*Palabras clave:* Interferón alfa. Enfermedad de Graves. Hipotiroidismo. Hipertiroidismo.

## INTRODUCCIÓN

El interferón- $\alpha$  forma parte de una familia de citocinas que, a través de sus efectos sobre la transcripción génica, tienen propiedades inmunomoduladoras, antiproliferativas y antivirales<sup>1,2</sup>. El interferón- $\alpha$  ha demostrado su utilidad clínica en diversas enfermedades, entre ellas, la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C<sup>3</sup>. Las mismas características inmunomoduladoras que le confieren su utilidad clínica se han relacionado con la aparición de ciertos efectos secundarios, entre los que destacan la presencia de diversas enfermedades endocrinológicas, como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria y la diabetes mellitus tipo 1A<sup>4,5</sup>.

Describimos el caso de una paciente que, a lo largo de su evolución, tuvo 2 presentaciones diferentes de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en relación con 2 ciclos de tratamiento con interferón- $\alpha$ .

## CASO CLÍNICO

Mujer de 17 años de edad con hepatitis C, remitida por alteración de la función tiroidea. En ese momento, la paciente se encontraba asintomática y sin síntomas de disfunción tiroidea. En la exploración física únicamente destacaba la presencia del tiroides discretamente aumentado de tamaño,

Correspondencia: Dr. P.J. Pinés-Corrales.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal.  
Virgen de Aránzazu, 7, bloque A, 4.º B. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: ppines77@hotmail.com

Manuscrito recibido el 15-5-2005 y aceptado para su publicación el 15-10-2005.

de consistencia firme y sin nódulos ni adenopatías palpables. La paciente había sido tratada, en relación con su hepatopatía crónica postrasfusional por el virus de la hepatitis C, con interferón- $\alpha$  durante 6 meses, y había finalizado el tratamiento 5 meses antes de su remisión. Al inicio del tratamiento con interferón- $\alpha$  tenía una función tiroidea normal con anticuerpos antimicrosomales (ATM) y antitiroglobulina (ATG) negativos. Entre sus antecedentes familiares destacaba la presencia de diabetes mellitus tipo 1A en un hermano.

En el momento de la valoración inicial presentaba: tirotropina (TSH), 0,05 mU/l (valores normales [VN], 0,4-4,0); tiroxina libre ( $T_4L$ ), 2,28  $\mu$ g/dl (VN, 0,8-1,9); triyodotironina ( $T_3$ ), 394 ng/dl (VN, 70-190); ATG negativos; ATM, 1/400 (positivos); en ese momento no estaban disponibles los anticuerpos estimuladores del tiroides (TSI). En la gammagrafía tiroidea se objetivó un aumento difuso de la captación de la glándula tiroidea, por lo que se estableció el diagnóstico de enfermedad de Graves tras tratamiento con interferón- $\alpha$  y se inició tratamiento con antitiroideos (carbimazol) en pauta descendente, con una dosis de mantenimiento de 5 mg durante 2 años. Tras ese período se suspendió la medicación, y la paciente se mantuvo eutiroidea y asintomática durante 8 meses, tras los cuales presentó edemas bímaleolares, más intensos en la pierna derecha. La paciente fue valorada mediante ecografía Doppler, sin que en ese momento se objetivase enfermedad venosa. Al mismo tiempo se evaluó su función tiroidea, que evidenció una situación de hipertiroidismo subclínico. Con el diagnóstico de recidiva de enfermedad de Graves, se inició de nuevo el tratamiento con dosis bajas de antitiroideos durante 1 año, y la paciente presentó una rápida mejoría de los edemas. Tras completar este tratamiento, la paciente permaneció asintomática y con normofunción tiroidea durante casi 16 meses, tras los cuales presentó de nuevo en la analítica datos de hipertiroidismo subclínico. Durante esta segunda recidiva se repitió la gammagrafía tiroidea, que de nuevo mostró hipercaptación global. Los TSI fueron negativos, y se inició de nuevo el tratamiento con dosis bajas de antitiroideos durante 1 año. Después de 5 meses sin tratamiento antitiroideo, la paciente acudió a consulta por referir clínica cardinal de diabetes mellitus, que se confirmó en la analítica: glucemia en ayunas de 226 mg/dl, y glucosuria y cetonuria máximas. La valoración de la función tiroidea fue normal. Se determinaron los anticuerpos anti-GAD (3,46 [VN < 0,90]) y anti-IA2 (0,11 [VN < 0,75]), y se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1A, por lo que se inició el tratamiento con insulina subcutánea en pauta intensiva. Durante los 2 años siguientes la paciente mantuvo un buen control glucémico con función tiroidea normal. En ese momento, por alteración de la función hepática, fue sometida de nuevo a un ciclo de 6 meses de tratamiento con interferón- $\alpha$  y ribavirina. Tras completar este tratamiento se objetivó: TSH de 13,4 mU/l,  $T_4L$  de 1,64 ng/dl, anti-TPO de 184 U/ml (positivo > 100) y anti-TG de 894 U/ml (positivo > 344), por lo que se diagnosticó hipotiroidismo subclínico de etiología autoinmunitaria en relación con interferón- $\alpha$  y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

## COMENTARIO

El interferón- $\alpha$  está indicado, gracias a sus acciones sobre el sistema inmunológico y sobre el crecimiento

celular, en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas entre las que destaca como su principal indicación la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C<sup>1-3</sup>.

A pesar de ser un tratamiento seguro, estudios de series amplias de pacientes con hepatopatía crónica tratados con interferón- $\alpha$  han objetivado, entre sus efectos secundarios, el desarrollo de diversas enfermedades de origen autoinmunitario, tanto sistémicas como órgano-específicas, algunas de las cuales forman parte de la patología puramente endocrinológica<sup>4,5</sup>.

Fentiman et al<sup>6,7</sup> describieron el primer caso de enfermedad tiroidea en relación con el tratamiento con interferón. Desde entonces, numerosos estudios clínicos han demostrado la relación entre la enfermedad tiroidea autoinmunitaria y el tratamiento con interferón- $\alpha$ ; sin embargo, aún hoy día no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos involucrados<sup>8-11</sup>.

Se ha encontrado disfunción tiroidea en el 6% de los pacientes tratados con interferón- $\alpha$  y desarrollo de anticuerpos antitiroideos en el 17% de éstos<sup>8,9</sup>. Entre los factores de riesgo para la aparición de enfermedad tiroidea en estos pacientes está: la presencia de anticuerpos antitiroideos previos al tratamiento, el sexo femenino y la existencia de antecedentes familiares con enfermedad tiroidea autoinmunitaria; en estos casos, el interferón- $\alpha$  podría actuar como un factor desencadenante de procesos autoinmunitarios en pacientes genéticamente predispuestos<sup>5,12-15</sup>. Nuestra paciente no presentaba anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento con interferón- $\alpha$ , pero tenía un hermano diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1A.

Entre las alteraciones tiroideas inducidas por interferón- $\alpha$ , la frecuencia de tirotoxicosis es del 2 al 3%, y de éstas sólo el 20 al 25% se deben a enfermedad de Graves. Otros autores han puesto de manifiesto la persistencia del hipertiroidismo en estos pacientes durante largos períodos y la posibilidad de recurrencias posteriores<sup>10</sup>. El hipotiroidismo de origen autoinmunitario se objetiva entre un 2,4 y un 19% de los pacientes tratados con este fármaco<sup>8,16</sup>.

El interés de nuestra paciente radica en la doble presentación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria: hipertiroidismo por enfermedad de Graves tras un primer ciclo de tratamiento con interferón- $\alpha$  e hipotiroidismo de etiología autoinmune tras un segundo ciclo de tratamiento más de 6 años después. A pesar de que en el momento del diagnóstico inicial no se disponía de los anticuerpos estimulantes del tiroides, la presencia de una gammagrafía con hipercaptación global, el hecho de desarrollar el hipertiroidismo varios meses después de haber completado el tratamiento con interferón y las sucesivas recidivas de hipertiroidismo nos orientaron, siguiendo la bibliografía previa, en el diagnóstico de hiperfunción tiroidea por enfermedad de Graves, sin poder excluir por completo la posibilidad de una tiroiditis crónica autoinmune de presentación atípica. Es destacable el antecedente familiar de diabe-

tes mellitus tipo 1A, que supondría un factor predisponente para el padecimiento de enfermedades endocrinológicas autoinmunitarias en nuestra paciente.

A pesar de la existencia de casos clínicos descritos de inicio de diabetes mellitus tras el tratamiento con interferón- $\alpha$ , no consideramos que en nuestra paciente haya desempeñado un papel fundamental, dado el largo período transcurrido entre el tratamiento con interferón- $\alpha$  y el inicio de diabetes mellitus.

Se concluye con la recomendación, por parte de los autores y de la bibliografía previa, de realizar un cribado de la función tiroidea en todos los pacientes con hepatitis C que vayan a recibir tratamiento con interferón- $\alpha$  así como un seguimiento posterior tras haber completado el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR Jr, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*. 1991;266:1375-83.
2. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf*. 1994;10:115-50.
3. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med*. 2004; 117:344-52.
4. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol*. 1996;24:38-47.
5. Fernández-Soto L, González A, Escobar-Jiménez F, Vázquez R, Ocete E, Olea N, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med*. 1998;158: 1445-8.
6. Fentiman IS, Balkwill FR, Thomas BS, Russell MJ, Todd I, Bottazzo GF. An autoimmune aetiology for hypothyroidism following interferon therapy for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:1299-303.
7. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet*. 1985;18:1166.
8. Koh LKH, Greenspan FS, Yeo PPB. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997;7:891-6.
9. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:547-51.
10. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon-alpha related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3656-61.
11. Conrad B. Potential mechanisms of interferon-alpha induced autoimmunity. *Autoimmunity*. 2003;36:519-23.
12. Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract*. 2001;7:52-8.
13. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon-alpha induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1925-9.
14. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:635-42.
15. Murakami T, Masumoto T, Michitaka K, Horiike N, Hino H, Okada S, et al. Prediction of interferon-alpha induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *J gastroenterol Hepatol*. 1995;10:528-31.
16. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:793-8.