

## Notas clínicas

### PEGYLATED-INTERFERON ALPHA PLUS RIBAVIRIN-INDUCED SUBACUTE THYROIDITIS IN CHRONIC HEPATITIS C

Chronic hepatitis C virus infection may be associated with extrahepatic manifestations. Thyroid disease related to chronic hepatitis C virus infection has been associated with interferon-alpha treatment. We present the case of a 40-year-old woman with chronic hepatitis C virus infection, who developed subacute thyroiditis during treatment with pegylated interferon-alpha plus ribavirin.

*Key words:* Subacute thyroiditis. Chronic hepatitis C. Interferon-alpha. Ribavirin.

## Tiroiditis subaguda inducida por el tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina en un caso de hepatitis crónica por virus C

PABLO ABELLÁN GALIANA<sup>a</sup>, ANTONIA PÉREZ-LÁZARO<sup>a</sup>, VICTORIA AGUILERA SANCHO-TELLO<sup>b</sup>, JUAN FRANCISCO MERINO TORRES<sup>a</sup>, MARINA BERENGUER HAYM<sup>b</sup> Y FRANCISCO PIÑÓN SELLÉS<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

La infección crónica por el virus de la hepatitis C puede acompañarse de manifestaciones extrahepáticas. En especial se ha relacionado la enfermedad tiroidea con el tratamiento con interferón alfa. Se presenta el caso de una mujer de 40 años con infección por el virus de la hepatitis C, que desarrolló un cuadro de tiroiditis subaguda durante el tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina.

*Palabras clave:* Tiroiditis subaguda. Hepatitis crónica C. Interferón alfa. Ribavirina.

## INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se acompaña, en un 40-70% de los casos, de manifestaciones extrahepáticas<sup>1</sup>. Éstas pueden llegar a ser la afección predominante en el curso de la enfermedad, e incluso llevar al diagnóstico de infección por el VHC.

La enfermedad tiroidea se ha relacionado con la infección por el VHC<sup>2</sup>, especialmente en los pacientes que han recibido tratamiento con interferón alfa (IFN $\alpha$ )<sup>3,4</sup>. Se presenta el caso de una mujer de 40 años con infección crónica por el VHC, que desarrolló tiroiditis subaguda 5 meses después del inicio de tratamiento combinado con IFN $\alpha$  pegilado y ribavirina (RBV).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años remitida al servicio de endocrinología por tirotoxicosis, observada en el sexto mes del tratamiento por hepatitis crónica por el VHC genotipo viral 3, conocida 15 años antes y en relación con consumo de drogas por vía parenteral. Había recibido hacía 10 años tratamiento con IFN $\alpha$  sin respuesta virológica. Se desconocía si tenía antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea. Antes de iniciar un nuevo ciclo

Correspondencia: Dr. P. Abellán Galiana.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: pabloabellan@comv.es

Manuscrito recibido el 4-7-2008 y aceptado para su publicación el 26-1-2009.

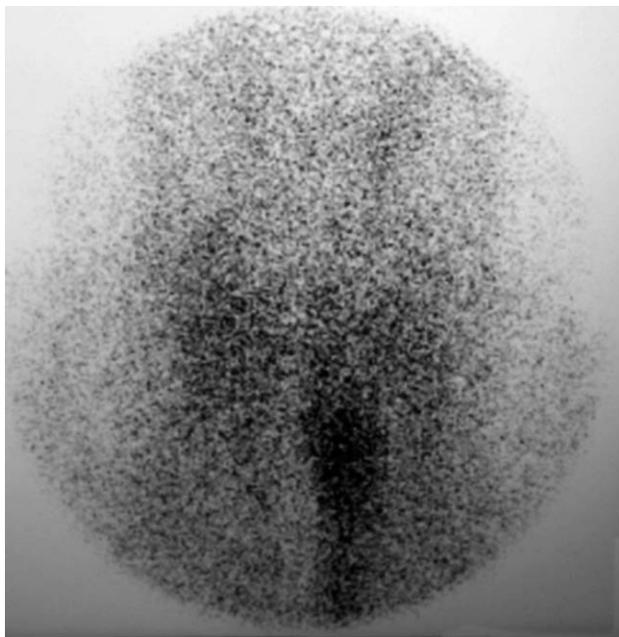


Fig. 1. Gammagrafía tiroidea: ausencia de captación del trazador en el lecho anatómico tiroideo.

con IFN $\alpha$  en combinación con RBV (interferón alfa pegilado 2b-Pegintron<sup>®</sup>, Laboratorio Schering, de 80  $\mu$ g, 0,5  $\mu$ g/kg/semana, vía subcutánea y RBV Rebetrol<sup>®</sup>, Schering, de 200 mg, 800 mg/día), se determinaron función tiroidea y autoanticuerpos tiroideos (AAT), que estaban dentro de la normalidad: tiroxina libre (T4L), 1,2 (intervalo de normalidad, 0,7-148) ng/dl; tirotropina (TSH), 0,953 (0,35-4,94) mU/l. La carga viral inicial del VHC era de 61.500 U/ml. Al segundo mes de tratamiento, presentaba una función tiroidea normal: T4L, 1,11 ng/dl; TSH, 1,282 mU/l. Al sexto mes comenzó con cuadro de nerviosismo, irritabilidad, pérdida de 4 kg de peso, hiperorexia, temblor distal, intolerancia al calor y aumento del número de deposiciones. No refería clínica cervical. En la exploración destacaban: índice de masa corporal (IMC), 26; frecuencia cardíaca, 130 lat/min; temblor fino distal, piel sudorosa y caliente, pseudoexoftalmos y bocio de grado Ia. En la analítica mostraba: anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO), 355,4 U/ml; anticuerpos antitiroglobulina (AcTG), 37,8 U/ml; T4L, 3,11 ng/dl; TSH, 0,0075 mU/l; anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAK) < 2,5 U/l (0-14); velocidad de sedimentación globular (VSG), 45 mm/h. El estudio gammagráfico tiroideo no detectó captación del trazador en lecho tiroideo (fig. 1). En la ecografía se observó una glándula tiroidea de ecogenicidad no homogénea y discretamente hipoeoica. Se mantuvo tratamiento sintomático con propranolol a dosis de 20 mg/8 h, con mejoría de la clínica, y se suspendió el tratamiento con IFN $\alpha$  pegilado y RBV. La carga viral de VHC determinada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue negativa. Al mes la concentración de T4L disminuyó a 1,38 ng/dl con una TSH de 0,0037 mU/l. Un mes más tarde las concentraciones hormonales fueron: T4 L, 0,4 ng/dl; TSH, 4,413 mU/l, y tiroglobulina (TG), 807 ng/ml. Se inició tratamiento con levotiroxina a dosis de 50  $\mu$ g/día, que se retiró a los 3 meses, en que presentó los siguientes resultados analíticos: TG, 8,51 ng/ml; T4L, 1,21 ng/dl; TSH, 2,93 mU/l; TPO, 111,6 U/ml;

anticuerpos TG, 640,2 U/ml. Dos años después, y sin necesidad de tratamiento, la paciente permanece eutiroides y con carga viral indetectable para VHC.

## DISCUSIÓN

Mujer de 40 años con infección crónica por el VHC genotipo 3, que presenta cuadro compatible con tiroiditis subaguda, en el sexto mes del tratamiento con IFN $\alpha$  pegilado y RBV.

La infección crónica por VHC se puede asociar a manifestaciones extrahepáticas. Se ha descrito la aparición de fenómenos autoinmunitarios y enfermedades autoinmunitarias francas y/o reumáticas, la relación con linfoproliferación benigna de células B y la posibilidad de aparición de linfoma no hodgkiniano. Estas manifestaciones pueden dar lugar al diagnóstico de la infección por VHC y ser la afectación clínica predominante<sup>1</sup>.

La evolución clínica de la infección por VHC ha cambiado desde la introducción del tratamiento con IFN $\alpha$ . Esta molécula confiere resistencia a las células contra la infección viral, además de tener propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas, antiproliferativas, antitumorales y reguladoras del crecimiento y diferenciación<sup>5</sup>.

Con el tratamiento actual, que combina IFN $\alpha$  pegilado y RBV, se consiguen respuestas virológicas mantenidas de un 50-60% de los casos<sup>6,7</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios, que comprenden desde síndrome pseudogripal hasta efectos hemáticos, síntomas neuropsiquiátricos y enfermedad tiroidea, obligan a reducciones de dosis hasta en un 40% y a su retirada en un 14% de los casos<sup>8</sup>.

La asociación de la enfermedad tiroidea con el tratamiento con IFN $\alpha$  se describió por primera vez en pacientes con cáncer de mama y tumores carcinoides, en relación con las elevadas dosis que recibían<sup>9</sup>. Clásicamente, se ha dicho que la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en pacientes con VHC era secundaria al tratamiento con IFN $\alpha$ <sup>3</sup>. Revisiones recientes han puesto en evidencia la implicación de la infección por el VHC en una mayor prevalencia de la enfermedad tiroidea<sup>2</sup>. Antonelli et al<sup>2</sup>, en una revisión de estudios controlados, observaron que en los pacientes con VHC, respecto al grupo control, había una mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria tiroidea (el 16 frente al 10%; *odds ratio* [OR] = 1,6; intervalo de confianza [IC], 1,4-1,9) e hipotiroidismo (el 9 frente al 2%; OR = 4,1; IC, 2,1-7,8), aunque no de hipertiroidismo<sup>2</sup>. Los principales factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo fueron el sexo femenino y la positividad para anticuerpos TPO.

El VHC también podría estar implicado en una mayor incidencia de carcinoma diferenciado de tiroides<sup>10</sup>.

El IFN $\alpha$  puede inducir la aparición tanto de tiroiditis autoinmunitaria (positivización de los autoanticuerpos tiroideos, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) como de mecanismos no autoinmunitarios (tiroiditis subaguda e hipotiroidismo no autoinmunitario)<sup>4</sup>. En pacientes con el VHC tratados con IFN $\alpha$  se ha

descrito, en estudios prospectivos, desde un 3,4 hasta un 15% de incidencia de enfermedad tiroidea y desde un 1,9 a un 40% de alteraciones autoinmunitarias tiroideas<sup>4</sup>. Los efectos secundarios del IFN $\alpha$  pueden confundirse con la clínica del hipotiroidismo. Esto puede llevar a un retraso en el diagnóstico, subestimar la prevalencia de enfermedad tiroidea e incluso llegar a suspender erróneamente el IFN $\alpha$ .

Se han descrito múltiples factores etiopatogénicos en la enfermedad tiroidea en relación con la infección por el VHC y el tratamiento con IFN $\alpha$ . La respuesta del organismo a la infección viral puede elevar las concentraciones de IFN $\alpha$  endógeno, y se produce una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en pacientes genéticamente dispuestos. Por medio de diversas quimiocinas inducidas por la elevación del IFN $\gamma$ , como la CXCL10, la célula tiroidea podría convertirse en célula presentadora de antígeno<sup>2</sup>. También se ha descrito la presencia del VHC en la glándula tiroidea, aunque las implicaciones de este hecho no están claras<sup>11</sup>. Se ha detectado reactividad cruzada entre los autoanticuerpos tiroideos con la lipoproteína del VHC, la CYP2D6 (el autoantígeno LKM1), y la TPO en el 86% de los pacientes con VHC y LKM1 positivo, y trastornos tiroideos concomitantes<sup>12</sup>. Además, la incidencia de tiroiditis inducida por IFN es mayor en pacientes con VHC que en los tratados con infección por VHB<sup>13</sup>.

Otra de las posibles explicaciones de la relación entre la infección por el VHC tratada y la aparición de enfermedad y/o autoinmunidad tiroidea es una posible susceptibilidad genética<sup>14</sup>. El genotipo del VHC parece no influir en la aparición de enfermedad autoinmunitaria tiroidea inducida por IFN $\alpha$ <sup>15</sup>. Respecto al régimen terapéutico, la adición de RBV al IFN $\alpha$  pegilado parece que aumenta la frecuencia de hipotiroidismo autoinmunitario<sup>16</sup>.

El IFN $\alpha$ , además de poder causar enfermedad tiroidea al inducir o activar un proceso inmunitario, puede afectar de forma directa al tiroides<sup>4</sup>. No está claro si esta afectación directa está en relación con un efecto tóxico del IFN $\alpha$  en las células tiroideas o por inducción de una alteración de la expresión y/o la función de las enzimas implicadas en la captación y la organificación del yodo.

Todavía se desconoce cómo el IFN $\alpha$  induce autoinmunidad tiroidea, aunque se ha implicado, entre otros, a: activación de la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase I en las células tiroideas y de las células T citotóxicas; aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular; aumento de la actividad de interleucina (IL) 6; modulación de la producción de inmunoglobulinas; inhibición de las células T reguladoras, y aumento de la actividad de los linfocitos *T-helper* 1<sup>4</sup>.

La quimiocina CXCL10 es liberada por los linfocitos intrahepáticos por la inducción mediada por el IFN $\gamma$ , en respuesta a la infección viral. Rotondi et al<sup>17</sup> han descrito que las concentraciones séricas de CXCL10 se correlacionan con una menor carga viral, y que las concentraciones previas al tratamiento de esta quimiocina eran más bajas en los pacientes con respuesta virológica al IFN $\alpha$  y en los que desarrollaron enfermedad tiroidea. Se observó también que la aparición de trastornos tiroideos inducidos por IFN $\alpha$  se correlacionó con una tasa de respuesta al tratamiento antiviral hasta 3 veces mayor<sup>17</sup>.

Por lo tanto, se aconseja realizar una valoración tiroidea en los pacientes con infección por el VHC, especialmente en aquellos que recibirán tratamiento con IFN $\alpha$ , antes, durante y tras su finalización (fig. 2).

En caso de aparición de enfermedad tiroidea, el manejo será el de la enfermedad específica. La mayoría de los autores coinciden que el IFN $\alpha$  no ha de retirar-

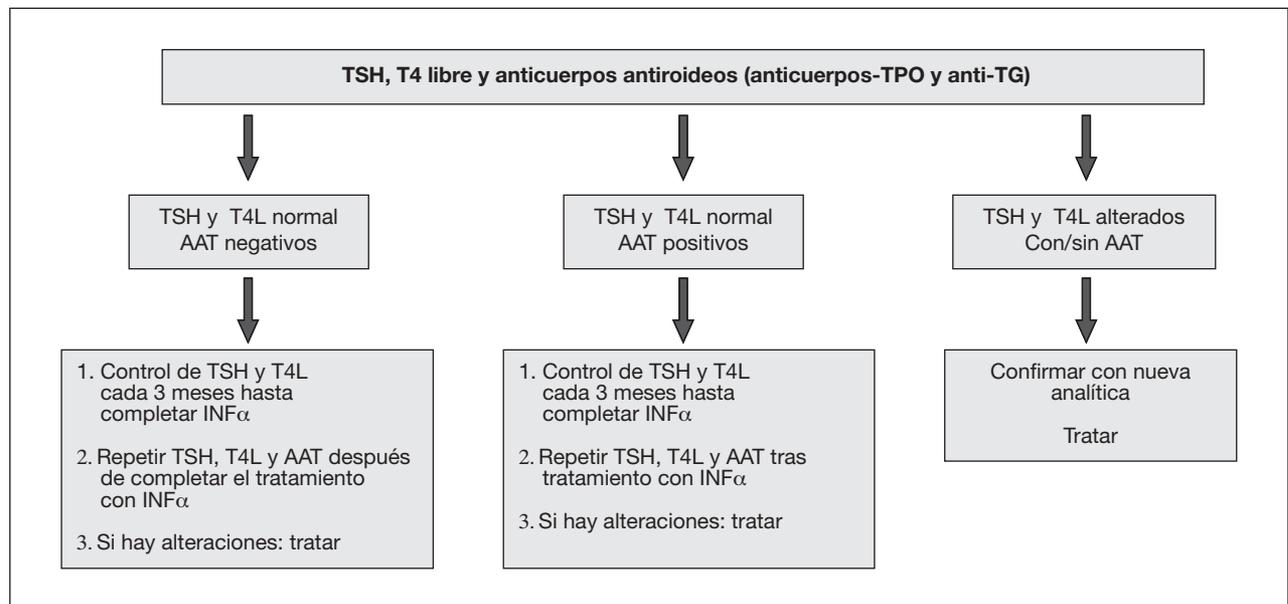


Fig 2. Procedimiento ante un paciente con hepatitis C que ha de recibir tratamiento con interferón alfa (IFN $\alpha$ ). AAT: autoanticuerpos tiroideos; T4L: tiroxina libre; TG: tiroglobulina; TPO: tiroperoxidasa; TSH: tirotropina. Adaptado de Mandac et al<sup>4</sup>.

se cuando se detecte hipotiroidismo. Sin embargo, en los casos de hipertiroidismo por IFN $\alpha$ , algunos autores aconsejan considerar su retirada según la gravedad del cuadro, aunque esto no parece dar lugar a un cese del hipertiroidismo<sup>18</sup>. Además, la aparición de trastornos tiroideos inducidos por el IFN $\alpha$  se correlaciona con una mayor respuesta al tratamiento antiviral<sup>17</sup>.

En conclusión, dada la relación de enfermedad tiroidea e infección por el VHC, especialmente con el tratamiento con IFN $\alpha$  y RBV, se aconseja realizar un cribado periódico cada 3 meses durante el tratamiento antiviral (fig. 2) para detectar estas alteraciones de forma precoz y evitar una disminución de la calidad de vida de estos pacientes y una posible confusión con los efectos secundarios del IFN $\alpha$  pegilado. En esta paciente con genotipo 3 y baja carga viral inicial el tratamiento durante 6 meses se considera completo, según las guías clínicas<sup>6</sup>, y presenta respuesta viral mantenida en la evolución.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:65-73.
- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoi A, Rotondi M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid*. 2006;16:563-72.
- Carella C, Mazzioti 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.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*. 2006;43:661-72.
- Parmar S, Platanius LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol*. 2003;15:431-9.
- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130:225-30.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
- Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124:1711-9.
- Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2004;3:338-93.
- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid*. 2007;17:447-51.
- Gowans EJ. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis*. 2000;20:85-102.
- Muratori L, Bogdanos DP, Muratori P, Lenzi M, Granito A, Ma Y, et al. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:595-603.
- Roti E, Minelli R, Giuberti T, Marchelli S, Schianchi C, Gardini E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med*. 1996;101:482-7.
- Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:547-51.
- Hsieh MC, Yu ML, Cuang WL, Shin SJ, Dai CY, Chen SC, et al. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol*. 2001;142:431-7.
- Carella C, Mazzioti G, Morisco F, Rotondi M, Cioffi M, Tuccillo C, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:743-9.
- Rotondi M, Minelli R, Magri F, Leporati P, Romagnani P, Baroni MC, et al. Serum CXCL10 levels and occurrence of thyroid dysfunction in patients treated with interferon- $\alpha$  therapy for hepatitis C virus-related hepatitis. *Eur J Endocrinol*. 2007;56:409-14.
- 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.