

HCV i interferon alfa jako czynniki indukujące patologię gruczołu tarczowego. Ocena prospektywna wybranych parametrów hormonalnych, immunologicznych i ultrasonograficznych.



Rozprawa doktorska

Łukasz Obołończyk

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Sworczak

„Tytuły naukowe nie dodają człowieczeństwa” - myśl własna

Podziękowania:

Krzysztofowi Sworczakowi za bycie zwykłym człowiekiem

Małgorzacie Hellmann za bycie zwykłym człowiekiem

Monice za bycie Monią, moją Monią

Wojtkowi i Tomkowi za umiejętność szybkiego sprowadzania na ziemię

Wykaz skrótów zamieszczonych w tekście pracy.

- 2'-5' OAS** – 2'-5' syntetaza oligoizoadenylova
- ADAR** – deaminaza adenozykowa
- ADCC** – cytotoksyczność zależna od przeciwciał
- AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności
- AITD** – autoimmunologiczna choroba tarczycy
- CXCL10** – chemokina indukowana przez interferon gamma
- EVR** – wczesna odpowiedź przeciwwirusowa
- ft3** – wolna frakcja trijodotyroniny
- ft4** – wolna frakcja tyroksyny
- GCSF** – czynnik wzrostu granulocytów
- HAART** – wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa
- HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B
- HCC** – rak wątrobowokomórkowy
- HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C
- HGV/GBV-C** – wirus zapalenia wątroby typu G
- HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności
- HLA** – antygeny zgodności tkankowej
- HT** – hormony tarczycy
- IFN- α** – interferon alfa
- IFN- α R** – receptor interferonu alfa
- IITD** – choroby tarczycy indukowane interferonem
- IL-2, -6, -11** – interleukina 2, 6, 11
- iNOS** – indukowana syntaza tlenku azotu
- ISGF3** – czynnik 3 stymulowany przez interferon
- ISRE** – obszar odpowiedzi stymulowanej przez interferon
- ITA** – tętnica tarczowa dolna
- L-T4** – lewoskrętna tyroksyna
- LDL** – lipoproteiny o małej gęstości
- LKM-1** – przeciwciała przeciwmitochondrialne wątrobowo-nerkowe
- MMT** – metimazol
- MHC** – cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej
- NIS** – symporter sodowo-jodkowy

OZW – ostre zapalenie wątroby
RVR – szybka odpowiedź przeciwwirusowa
SVR – trwała odpowiedź przeciwwirusowa
pc-p/rTSH – przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH
pc-p/Tg – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
pc-p/TPO – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
pegIFN – interferon pegylowany
PK - punkt końcowy
PSV – szczytowa szybkość skurczowa
PTU – propylotiouracyl
rT3 – odwrócona trijodotyronina
SSRIs – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
T3 – trijodotyronina
T4 – tyroksyna
Tg – tyreoglobulina
TPO – tyreoperoksydaza
TSH – tyreotropina
USG – ultrasonografia
WZW t.B – wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW t.C – wirusowe zapalenie wątroby typu C
WZW t.D – wirusowe zapalenie wątroby typu D
ZH - zaburzenia hormonalne

Spis Treści

1. Wstęp

- 1.1. Rys historyczny
- 1.2. Zależności pomiędzy funkcją wątroby i tarczycy
 - 1.2.1. Fizjologia
 - 1.2.2. Funkcja tarczycy w chorobach wątroby
 - 1.2.3. Funkcja wątroby w chorobach tarczycy
 - 1.2.4. Funkcja tarczycy i wątroby w przebiegu chorób układowych
 - 1.2.5. Leki wpływające jednocześnie na funkcję wątroby i tarczycy
- 1.3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW t.C)
 - 1.3.1. Epidemiologia
 - 1.3.2. Etiopatogeneza
 - 1.3.3. Symptomatologia
 - 1.3.4. Leczenie
- 1.4. Interferon alfa (IFN- α)
 - 1.4.1. Wstęp
 - 1.4.2. Mechanizm działania IFN- α
 - 1.4.3. Wskazania do leczenia IFN- α
 - 1.4.4. Objawy niepożądane IFN- α
- 1.5. Choroby tarczycy indukowane IFN- α (IITD)
 - 1.5.1. Klasyfikacja
 - 1.5.2. Epidemiologia
 - 1.5.3. Patomechanizm
 - 1.5.4. Symptomatologia
 - 1.5.5. Czynniki ryzyka
 - 1.5.6. Ultrasonografia jako narzędzie diagnostyczne w IITD
 - 1.5.7. Leczenie

- 1.5.8. Rokowanie
- 1.5.9. Perspektywy
- 1.5.10. Podsumowanie

2. Cel i założenia pracy

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badana

- 3.1.1. Kryteria włączenia do badania
- 3.1.2. Kryteria wykluczenia z badania
- 3.1.3. Schemat leczenia przeciwwirusowego
- 3.1.4. Protokół badania
- 3.1.5. Kryteria podziału na badane grupy
- 3.1.6. Aspekt bioetyczny

3.2. Badania hormonalne

- 3.2.1. Hormon tyreotropowy (TSH)
- 3.2.2. Wolna tyroksyna (fT4)
- 3.2.3. Wolna trijodotyronina (fT3)
- 3.2.4. Interpretacja wyników

3.3. Badania immunologiczne

- 3.3.1. Przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie (pc-p/TPO)
- 3.3.2. Przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (pc-p/Tg)
- 3.3.3. Przeciwciała przeciw receptorowi dla TSH (pc-p/rTSH)

3.4. Badania obrazowe – USG tarczycy

3.5. Badania genetyczne – oznaczenie antygenu HLA-A2

3.6. Analiza statystyczna

4. Wyniki badań i ich omówienie

- 4.1. Częstość występowania patologii tarczycy w trakcie leczenia IFN- α
- 4.2. Wprowadzenie do analizy statystycznej

4.3. Analiza jednoczynnikowa

4.3.1. Płeć

4.3.2. Wiek

4.3.3. Wyjściowe stężenie TSH

4.3.4. Wyjściowa objętość tarczycy w USG

4.3.5. Wyjściowe przepływy krwi w tętnicach tarczowych

4.3.6. Obecność allelu HLA-A2

4.3.7. Wyjściowe stężenie pc-p/TPO

4.3.8. Wyjściowe stężenie pc-p/Tg

4.3.9. Wyjściowe stężenie pc-p/rTSH

4.4. Analiza wieloczynnikowa

4.4.1. Model wyjściowy

4.4.2. Model ostateczny

4.5. Polimorfizm HLA-A w badanej grupie

4.6. Analiza wieloczynnikowa – ryzyko wystąpienia trwałej IITD

4.7. Analiza wieloczynnikowa – ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek IITD

5. Dyskusja

6. Wnioski

7. Streszczenie

8. Abstract

9. Piśmiennictwo

10. Spis rycin i tabel

1. Wstęp

1.1. Rys historyczny. Od czasów antycznych wątrobę uważano za najważniejszy organ ludzkiego ciała. Potwierdzenia tej tezy można poszukiwać w etymologii. I tak, starogermańskie słowo *lip* oznaczało zarówno życie jak i wątrobę, podobną sytuację mamy w języku angielskim ze słowami *liver-live/life* (wątroba-żyć/życie). W Babilonii wątrobę traktowano jako źródło emocji, uczucia, pożądania oraz libido. W starożytnej Grecji Platon opisuje wątrobę jako siedzibę duszy związanej z popędami (*desiring soul*), w przeciwieństwie do głowy gdzie rezyduje dusza racjonalna (*rational soul*), natomiast Horacjusz opisuje wątrobę jako organ miłości. Kapłani i wróżbici na podstawie wyglądu wątroby zwierzęcia ofiarnego przewidywali wyniki kluczowych bitew, stawiali rozpoznania medyczne oraz ułatwiali podejmowanie ważnych życiowych decyzji panującym. Odniesienia do hepatologii znajdujemy w sztuce antycznej, gdzie Ajschylos w micie o Prometeuszu opisuje orła wyjadającego tytanowi wątrobę, która odnawia się każdej nocy. Również w Biblii znajdujemy następujący fragment: (Stary Testament, Lamentacje Jeremiasza; Tren 2, 11; tłumaczenie Biblia Tysiąclecia): „Wzrok utraciłem od płaczu, drgają me trzewia, żółć się wylała na ziemię przez klęskę Córy mego ludu, gdy słaby niemowlę i dziecię na placach miasta”.

Uważa się, że obecnie występujące główne genotypy wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) powstały około 200 lat temu oraz miały wspólnego przodka około 400 lat temu. Istnieje także teoria, że początki powstania HCV można datować nawet na około 35 milionów lat temu. Oparta jest ona na fakcie, że wśród naczelnych starego i nowego świata wykryto wirus zapalenia wątroby typu G (HGV/GBV-C), którego genom jest podobny do HCV [1], a analiza filogenetyczna wykazała jednoznacznie, że oba wirusy są ze sobą spokrewnione. Pierwsze historyczne opisy mogące odpowiadać wirusowemu zapaleniu wątroby znaleziono w pracach Hipokratesa, który pisze: „Objawy choroby są następujące: ostre bóle w okolicy wątroby, ramion, kręgow szyjnych... czasami wymiotuje się żółcią... wątroba jest tkliwa podczas obmacywania... żółć przedostaje się do oczu”. W 1908 roku McDonald wysunął hipotezę, że żółtaczkę zakaźną wywołuje drobnoustrój mniejszy niż bakteria [2]. W 1947 roku po raz pierwszy McCallum wprowadza termin *hepatitis A* zarezerwowany dla zakażenia drogą pokarmową oraz *hepatitis B* dla zakażenia drogą krwionośną. W 1968 oraz 1973 roku po raz pierwszy w mikroskopie

elektronowym zidentyfikowano odpowiednio cząstki wirusa zapalenia wątroby typu A i B [3, 4]. W 1976 roku po raz pierwszy zastosowano IFN- α do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW t.B) [5, 6]. Pomimo tego, że już wtedy były obecne naukowe dowody na istnienie zapalenia wątroby innego typu niż A i B (*non-A, non-B hepatitis*), dopiero w 1989 roku udało się wyizolować genom tego wirusa [7]. Po wykryciu HCV od 1990 roku stacje krwiodawstwa zaczęły badać krew dawców na jego obecność, aczkolwiek dopiero w 1992 roku testy te osiągnęły satysfakcjonującą czułość i specyficzność. Szacuje się, że do roku 1992 około 300 tysięcy ludzi zostało zakażonych HCV poprzez preparaty krwiopochodne.

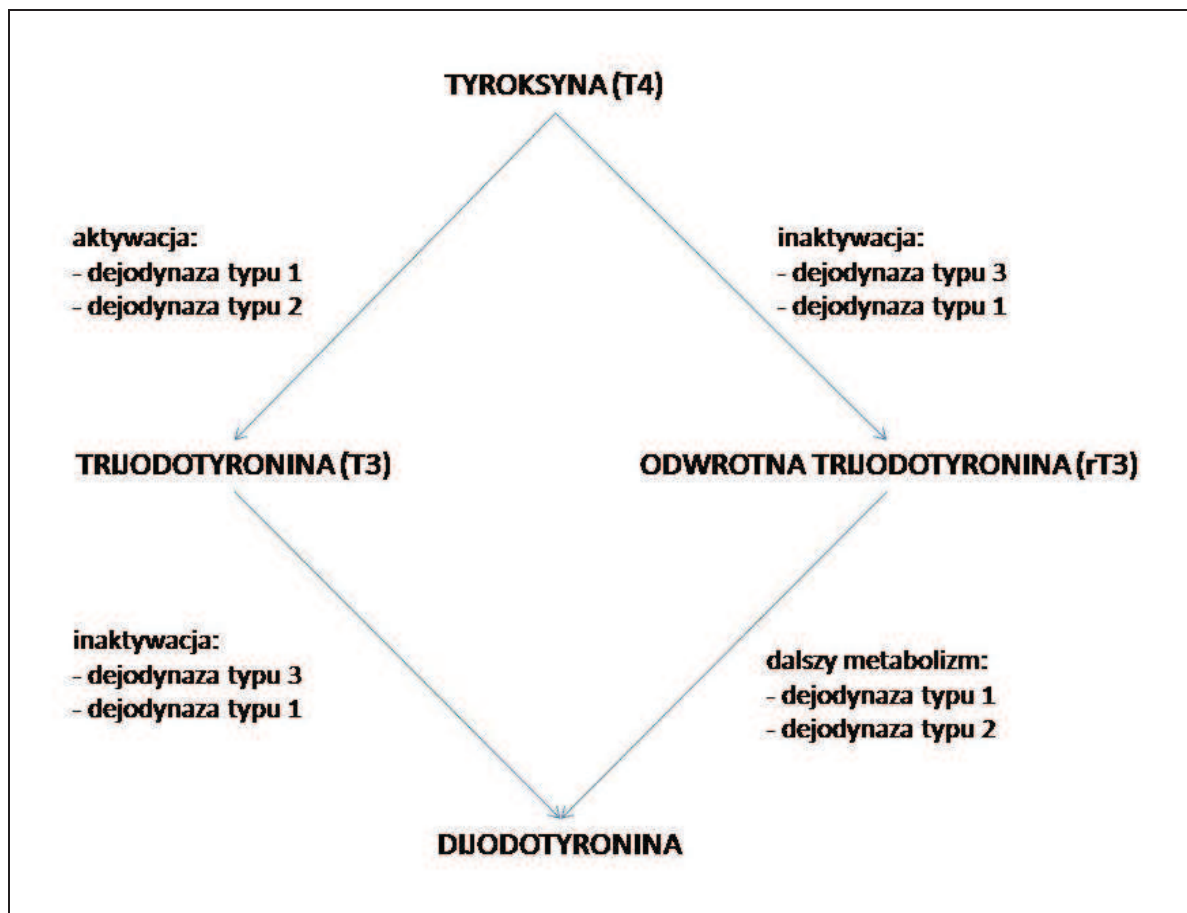
Na przełomie lat 70-80-tych ubiegłego stulecia pojawiają się pierwsze doniesienia o przydatności IFN- α w terapii wirusowych zapaleń wątroby. W latach 1991-1997 amerykańska FDA (US Food and Drug Administration) zatwierdziła monoterapię IFN- α w leczeniu WZW t.B i C. Trwała odpowiedź przeciwwirusowa (sustained virological response – SVR) wynosiła wówczas około 9% dla genotypu 1 oraz 30% dla genotypów 2 i 3. Od 1998 roku do leczenia dołączono rybawirynę; SVR wzrosła odpowiednio do około 27 i 62%. Od 2001 roku wprowadzono do leczenia pegylowane formy IFN- α , które są podstawą terapii WZW t.C do dnia dzisiejszego.

W 1989 roku w bazie PubMed (słowa kluczowe: thyroid, hepatitis, interferon) pojawia się pierwsze doniesienie o wpływie rekombinowanego IFN- α na funkcję tarczycy w trakcie leczenia wirusowego zapalenia wątroby [8].

1.2. Zależności pomiędzy funkcją wątroby i tarczycy

1.2.1. Fizjologia. W warunkach fizjologicznych funkcja tarczycy i wątroby są ze sobą ściśle powiązane, a prawidłowa czynność jednego narządu zależy bezpośrednio od drugiego. Tarczyca w okresie doby produkuje około 80-100 μg tyroksyny (T4) oraz 6-8 μg trijodotyroniny (T3). W tym miejscu należy podkreślić, że aktywnym hormonem, posiadającym około 10 razy większe powinowactwo do receptora jądrowego jest T3, która tylko w 20% produkowana jest w tarczycy, a w 80% powstaje w tkankach obwodowych poprzez konwersję z T4. Natomiast T4 można traktować jako prohormon wymagający aktywacji poprzez dejodynację w pozycji 5'. Całkowita pozatarczycowa pula T4 i T3 wynosi odpowiednio 1 mg i 40 μg [9]. Prawidłowy metabolizm hormonów tarczycy (HT) zapewniają selenozależne dejodynazy, które

przekształcają T4 w T3 lub w nieaktywną, odwróconą trijodotyroninę (revers T3; rT3) a następnie w diiodotyroninę (Rycina 1.).



Rycina 1. Metabolizm hormonów tarczycy.

Poznano dotychczas trzy typy dejodynaz (D1, D2, D3), D1 oraz D3 zlokalizowane są w wątrobie (Tabela 1.). W warunkach eutyreozy udział D1 i D2 w produkcji T3 wynosi odpowiednio 35 i 65%. Proporcje te odwracają się podczas nadczynności tarczycy [10].

Parametr	D1	D2	D3
główna lokalizacja	wątroba , nerki	przysadka mózgowa, OUN	łożysko, OUN, wątroba
masa (kDa)	29,0	30,5	31,5
czas półtrwania	kilka godzin	20 minut	kilka godzin
substrat	rT3>T4>T3	T4>rT3	T3, T4

funkcja	metabolizm rT3, produkcja osoczowej T3	produkcja T3	metabolizm T3 i T4
funkcja w stanach patologicznych	główne źródło T3 w nadczynności tarczycy	nieznana	powoduje zespół niskiej T3 oraz hipotyreozę „konsumpcyjną”

Tabela 1. Charakterystyka selenozależnych dejodynaz [11].

1.2.2. Funkcja tarczycy w chorobach wątroby.

Marskość wątroby. Najczęstsze zaburzenia tyreologiczne spotykane w marskości to obniżone stężenie wolnej frakcji trijodotyroniny (fT3) i całkowitej T4 oraz podwyższone rT3. Konstelacja ta najprawdopodobniej zależy od obniżenia się aktywności D1 w wątrobie, podobnie jak w „euthyroid sick syndrome”. Ponadto, obserwowano u chorób z pierwotną niedoczynnością tarczycy i marskością rzadsze zaostrzenia niewydolności wątroby [12] oraz poprawę parametrów biochemicznych [13]. Na modelu zwierzęcym wykazano nawet, że hipotyreoza może przyspieszać regresję zmian włóknistych w wątrobie [14]. Nie do końca wiadomo, czy zmniejszenie stężenia fT3 jest tylko efektem uszkodzenia wątroby, czy także adaptacją mającą na celu spowolnienie katabolizmu.

Ostre zapalenie wątroby (OZW). W przebiegu OZW obserwowano wzrost stężenia całkowitej T4 w surowicy. Najprawdopodobniej jest to spowodowane wzrostem stężenia białka wiążącego T4 jako białka ostrej fazy, niemniej stężenie wolnej tyroksyny (fT4) jest prawidłowe, tak więc nie obserwuje się jawnych klinicznie zaburzeń funkcji tarczycy. Obserwowano, że iloraz fT3/fT4 koreluje ujemnie ze stopniem uszkodzenia wątroby [15]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że podanie T3 szczurom poddanym częściowej hepatektomii przyspiesza proliferację hepatocytów, a przez to ułatwia regenerację wątroby [16].

Autoimmunologiczne choroby wątroby. Nie wydaje się, żeby autoimmunologiczne choroby wątroby „per se” powodowały zaburzenia funkcji tarczycy. Zaobserwowano jednak w ich przebiegu częstsze występowanie chorób tarczycy z kręgu autoagresji (Tabela 2.).

Jednostka chorobowa	Pism.	Patologia tarczycy (częstość)
---------------------	-------	-------------------------------

		występowania)
Pierwotna marskość żółciowa	[17]	Obecność przeciwciał przeciw tarczycowym (34-52%)
	[18]	Autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy (22-32%)
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	[19]	Jawna klinicznie autoimmunologiczna choroba tarczycy (8,4%)
Autoimmunologiczna choroba wątroby	[20]	Jawna klinicznie autoimmunologiczna choroba tarczycy (10,5%)

Tabela 2. Częstość występowania chorób tarczycy w przebiegu autoimmunologicznych schorzeń wątroby; Pism. - piśmiennictwo.

1.2.3. Funkcja wątroby w chorobach tarczycy.

Nadczynność tarczycy. Hipertyreoza może mieć dwojaki wpływ na funkcję wątroby: pierwszy – uszkodzający, drugi – stymulujący do produkcji białek. W przypadku uszkodzenia wątroby w przebiegu nadczynności tarczycy nie jest możliwe ustalenie dokładnej etiopatogenezy tego zjawiska tzn. czy jest to tylko hepatotoksyczny wpływ nadmiaru HT, czy ewentualnych powikłań hipertyreozy (np. zastoinowa niewydolność serca). Jak dotąd, wyróżniono dwa typy uszkodzenia wątroby w przebiegu tyreotoksykozy: miąższowy i cholestatyczny. W przebiegu pierwszego dochodzi do izolowanego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy. Zjawisko to jest związane z dysproporcją pomiędzy przyspieszonym metabolizmem hepatocytów, a niezmienionym ukrwieniem wątroby. W drugim typie uszkodzenia odnotowuje się wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (64% przypadków), gamma glutamylotranspeptydazy (17%) oraz stężenia bilirubiny (5%) [21]. Zmiany cholestatyczne mogą wystąpić zarówno w postaciach tyreotoksykozy jawnych klinicznie, jak i subklinicznych [22]. Należy pamiętać, że wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej jest zjawiskiem nieswoistym i może być związany z przyspieszonym obrotem kostnym w przebiegu hipertyreozy. Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczk cholestatycznej w przebiegu ciężkiej tyreotoksykozy [23]. Jednakże, jest to zjawisko rzadkie i w przypadkach bez objawów nadmiaru HT należy poszukiwać pierwotnie wątrobowych przyczyn żółtaczk.

HT regulują produkcję ferrytyny na poziomie mRNA, ponadto jej stężenie rośnie w stanach zapalnych. W związku z tym najwyższe stężenie ferrytyny

obserwuje się w podoстрыm zapaleniu tarczycy, a jej poziom koreluje z zaawansowaniem procesu [24]. Opisywano również hiperferrytynemię w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa [25], aczkolwiek w dużym badaniu populacyjnym na 4111 zdrowych ochotnikach nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem ferrytyny, a funkcją tarczycy [26]. Ta sama grupa badaczy wykazała natomiast, że obniżone stężenie tyreotropiny (TSH) jest niezależnym czynnikiem ryzyka hiperfibrinogenemii [27]. W nadczynności tarczycy obserwuje się również podwyższone stężenie białka wiążącego hormony płciowe, odwrotna sytuacja występuje podczas hipotyreozy [28]. HT są ściśle związane z metabolizmem lipidów – zwiększają one ekspresję receptorów dla lipoprotein o małej gęstości (LDL) na hepatocytach oraz zwiększają ekspresję apolipoproteiny A1. Przez to stężenie cholesterolu całkowitego i LDL maleje w nadczynności tarczycy i rośnie w niedoczynności. W/w parametry stanowią tzw. pozataarczycowe wykładniki funkcji tarczycy i są pomocnym narzędziem w diagnostyce oraz w monitorowaniu leczenia chorób gruczołu tarczowego [29].

Niedoczynność tarczycy. Niedobór HT, tak jak ich nadmiar może bezpośrednio wpływać na funkcję wątroby. W przebiegu głębokiej hipotyreozy opisywano przypadki żółtaczkę cholestatyczną związane ze zmniejszoną aktywnością UDP-glukuronylotransferazy oraz upośledzoną sekrecją bilirubiny. Podobny mechanizm jest przyczyną częstszego występowania u tych chorych kamicy pęcherzyka żółciowego oraz kamicy przewodowej. Dodatkowo wpływ na powstawanie kamieni żółciowych ma hipercholesterolemia i upośledzona motoryka pęcherzyka żółciowego. Opisywane zaburzenia biochemiczne zazwyczaj cofają się po uzupełnieniu HT [30, 31].

1.2.4. Funkcja tarczycy i wątroby w przebiegu chorób układowych. Wśród najczęstszych patologii jednocześnie uszkadzających oba narządy należy wymienić: choroby tkanki łącznej, choroby rozrostowe, pierwotną i wtórną hemochromatozę, pierwotną i wtórną amyloidozę oraz sarkoidozę. Jednoczesne patologie tarczycy i wątroby w przebiegu kolagenoz wynikają z reguły z ich wspólnej etiologii tzn. wielonarządowej reakcji autoimmunologicznej [32]. W przypadku chorób onkologicznych uszkodzenie obu narządów może być też spowodowane naciekami neoplazmatycznymi lub może być składową zespołu paraneoplazmatycznego [33]. Opisywane uszkodzenia tarczycy i wątroby w przebiegu amyloidozy, hemochromatozy i sarkoidozy wynikają z odkładania się w tych narządach

odpowiednio amyloidu, złogów żelaza oraz tworzenia się nieserowaciejących ziarniaków [29].

1.2.5. Leki wpływające jednocześnie na funkcję wątroby i tarczycy.

Do polekowych zaburzeń funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej może dochodzić w kilku mechanizmach, takich jak: zmiany w sekrecji TSH, zaburzenia syntezy i sekrecji HT, dejodynacji jodotyronin i HT, zmiany w jodochwytności, wywoływanie procesów autoimmunologicznych oraz uaktywnienie się guzów autonomicznych [34]. Większość leków o potencjalnie negatywnym wpływie na gruczoł tarczowy może wpływać również na funkcję wątroby i dróg żółciowych.

Wydzielanie TSH jest hamowane m.in. przez dopaminę, glikokortykosteroidy, somatostatynę i fenytoinę. 25% chorych na akromegalię leczonych analogami somatostatyny w okresie 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii rozwinię kamicę pęcherzyka żółciowego. Zjawisko to tłumaczy się upośledzoną poposiłkową motoryką pęcherzyka, a całkowita liczba chorych z kamicą w tej grupie może sięgać nawet 50% [35, 36]. Natomiast podczas stosowania fenytoiny często obserwuje się zapalenie wątroby, głównie wywołwane reakcjami nadwrażliwości [37]. Z drugiej strony sulpiryd, lek zwiększający wydzielanie TSH, może indukować cholestazyjne uszkodzenie wątroby [38].

Złożony wpływ na tarczycę i wątrobę mają preparaty jodu organicznego. Podczas stosowania doustnych i dożylnych środków kontrastowych dochodzi bezpośrednio do zahamowania konwersji T4 do T3 oraz zwiększenia uwalniania T4 z hepatocytów. Natomiast uwolnione cząsteczki jodu nieorganicznego mogą prowadzić w późniejszym okresie zarówno do nad- (Jod-Basedow, wole jedno-, wieloguzkowe nadczynne) jak i niedoczynności tarczycy (przejściowa nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy, choroba autoimmunologiczna tarczycy) [39].

Lekiem, który najczęściej powoduje jednoczesne uszkodzenie tarczycy i wątroby jest amiodaron. Jedna, 200 mg tabletki leku przekracza dzienne zapotrzebowanie na jod 20-40x. Efekt patogenetyczny wynika zarówno z nadmiaru jodu, jak i toksycznego działania metabolitu amiodaronu – desetyloamiodaronu. Amiodaron może prowadzić do nadczynności tarczycy w mechanizmie nadprodukcji HT (nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem typu 1) lub destrukcji miększu tarczycy (nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem typu 2), także postaci

mieszanej oraz niedoczynności tarczycy. Amiodaron najczęściej powoduje bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy, a zjawisko to obserwuje się podczas jego przewlekłego stosowania [40]. Opisywano także przypadki zapalenia wątroby, ciężkiego toksycznego jej uszkodzenia o śmiertelnym przebiegu oraz marskości wątroby w przebiegu tej antyarytmicznej terapii [41]. Dlatego też, funkcja wątroby i tarczycy powinna być sprawdzana regularnie co 6 miesięcy podczas przewlekłego stosowania amiodaronu.

Leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) nasilają niezależny od dejodynaz metabolizm T4. Karbamazepina w przeciwieństwie do kwasu walproinowego powoduje obniżenie stężenia HT w surowicy, które z reguły normalizuje się po zaprzestaniu przyjmowania leku [42]. Bezpośrednia przyczyna uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia padaczki nie jest do końca znana, prawdopodobne są to mechanizmy takie jak: działanie hepatotoksyczne metabolitów leków oraz reakcje nadwrażliwości. Podobne zjawisko występuje podczas terapii przeciwgruźliczej rifampicyną [37].

Jednym z najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego jest toksyczne uszkodzenie wątroby. Znacznie rzadziej w trakcie chemioterapii opisywane są zaburzenia funkcji tarczycy towarzyszące działaniu hepatotoksycznemu. Siekierska-Hellmann i wsp. opisali istotne statystycznie zmniejszenie objętości gruczołu tarczowego 12 miesięcy po przeszczepie szpiku kostnego, poprzedzonego chemioterapią mieloablacyjną [43]. Natomiast w trakcie leczenia talidomidem szpiczaka mnogiego u 5-20% chorych opisywano subkliniczną niedoczynność tarczycy, rzadziej obserwowano toksyczne zapalenie wątroby z reguły ustępujące po tygodniu od zaprzestania kuracji [44]. Aminoglutetymid, inhibitor sterydogenezy stosowany również w onkologii, który upośledza syntezę HT prowadząc do jawnej lub subklinicznej hipotyreozy może również powodować żółtaczkę cholestacyjną [45]. Stosowane w onkohematologii interleukina 2 (IL-2) oraz jej pochodna związana z toksyną błoniczą (denileukin diftitox) mogą powodować nad- i niedoczynność tarczycy, jak i zaburzenia funkcji wątroby. Podczas stosowania denileukiny obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy u ponad 70% leczonych [46, 47].

Pojedyncze doniesienia informują o jednoczasowym zapaleniu wątroby i ostrym zapaleniu tarczycy w trakcie terapii przeciwmalarycznej meflokiną [48]. Zaobserwowano również częstsze występowanie subklinicznej hipotyreozy w trakcie

wysokiej aktywnej terapii antyretrowirusowej (highly active antiretroviral therapy – HAART) z użyciem stawudyny, u 11% chorych odnotowano również bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, niekiedy wymagające redukcji dawki leku [49, 50].

Objawy niepożądane IFN- α tyreostatyków zostaną opisane w dalszej części wstępu. Równoczesny wpływ leków na funkcję wątroby i tarczycy podsumowuje Tabela 3.

Lek	Główne zastosowanie	Wpływ na tarczycę	Wpływ na wątrobę
Endokrynologia			
Aminoglutetymid	Hiperkortyzolemia	Jawna klinicznie, subkliniczna niedoczynność tarczycy	Żółtaczką cholestatyczną
Analogi somatostatyny	Akromegalia	Hamowanie sekrecji TSH	Kamica pęcherzyka żółciowego
Neurologia, psychiatria			
Fenytoina	Padaczka	Hamowanie sekrecji TSH Przyspieszenie metabolizmu T4	Zapalenie wątroby
Karbamazepina	Padaczka	Przyspieszenie metabolizmu T4	Zapalenie wątroby
Sulpiryd	Depresja, schizofrenia	Wzrost sekrecji TSH	Cholestatyczne uszkodzenie wątroby
Onkologia			
Chemioterapia mieloablacyjna	Przygotowanie do przeszczepu szpiku	Zmniejszenie objętości tarczycy	Toksyczne uszkodzenie wątroby
IL-2, denileukin difitox	Czerniak, Chłoniaki T-komórkowe skóry	Nad-, niedoczynność tarczycy	Częsty wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy
Talidomid	Szpiczak mnogi	Subkliniczna niedoczynność tarczycy	Odwracalny wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy

Kardiologia			
Amiodaron	Zaburzenia rytmu	Nadczynność tarczycy typu 1 (postać z nadprodukcji), typu 2 (postać destrukcyjna), postać mieszana Niedoczynność tarczycy	Bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz Zapalenie wątroby Marskość wątroby
Choroby zakaźne			
Rifampicyna	Gruźlica	Przyspieszenie metabolizmu T4	Wzrost aktywności aminotransferaz
Stawudyna	Infekcja HIV	Subkliniczna niedoczynność tarczycy	Wzrost aktywności aminotransferaz
Meflokina	Malaria	Ostre zapalenie tarczycy	Zapalenie wątroby
Radiologia			
Preparaty jodu organicznego	Środki kontrastowe	Zahamowanie konwersji T4 w T3 Nad-, niedoczynność tarczycy*	Zwiększenie uwalniania T4 z hepatocytów

Tabela 3. Leki wpływające jednocześnie na funkcję tarczycy i wątroby.

* efekt wywołany jodem nieorganicznym

1.3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW t.C)

1.3.1. Epidemiologia. Zakażenie HCV występuje na świecie u około 130 – 170 milionów ludzi [51, 52]. Dla porównania, liczba osób zainfekowanych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) wynosi odpowiednio około 40 i 350 milionów [53, 54]. Za region o najniższej chorobowości uważa się Skandynawię oraz północną Europę (0,01-0,1%) natomiast o najwyższej – Egipt (15-20%) [55]. W Polsce według Polskiego Zakładu Higieny zapadalność na WZW t.C wynosi 5,1 na 100 tysięcy ludzi, a chorobowość ocenia się na 1,4% [56]. Przytoczone dane wskazują jednoznacznie, że infekcja HCV stanowi problem o zasięgu globalnym. Najczęściej do zakażenia dochodzi drogą krwionośną,

przy czym ilość krwi do tego potrzebna jest znikoma. Świadczy o tym reguła trójek, która mówi o ryzyku zakażenia się wirusem HIV, HBV i HCV po zakłuciu skontaminowaną igłą (iniekcje, tatuaże, piercing) i wynosi ono odpowiednio 0,3, 3 i 30% [57]. Ryzyko zakażenia się HCV drogą płciową jest najniższe przy tych trzech wirusach. Częstość zakażeń w okresie okołoporodowym wynosi 4-7% i jest najczęstsza u matek z wysoką wiremią (powyżej 10^6 kopii/ml) oraz koinfekcją HIV [58, 59]. U części chorych nie udaje się ustalić źródła zakażenia.

1.3.2. Etiopatogeneza. Obecnie wyróżnia się 6 typów i około 100 podtypów HCV – wykazano, że genotyp ma znaczenie w odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe. Uważa się, że powikłania infekcji HCV są związane z odpowiedzią układu immunologicznego, a nie bezpośrednimi właściwościami cytopatycznymi wirusa.

1.3.3. Symptomatologia. U 70% chorych, zarówno faza ostra, jak i przewlekła infekcji HCV przebiega bez typowych objawów zaburzeń czynności wątroby. Najczęstsza symptomatologia to występowanie objawów ogólnych takich jak: zmęczenie, obniżenie nastroju, nerwowość oraz obniżenie sprawności psychomotorycznej. Rzadko objawy te wiązane są z WZW t.C, często zaś istotnie pogarszają jakość życia chorego [60]. Drugą grupą są objawy związane z powikłaniami pozawątrobowymi infekcji HCV (Tabela 4) [61]. U 38% chorych z WZW t.C wystąpi co najmniej jedno z tych powikłań. Tak więc, u ponad 70% pacjentów choroba wykrywana jest przypadkowo podczas diagnostyki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych [62].

Patologia	Częstość występowania [%]
Mieszana krioglobulinemia	36-56
Porfiria skórna późna	40-50*
Limfocytarne zapalenie gruczołów ślinowych	50
Małopłytkowość	10,2-41
Błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych	Brak danych
Autoimmunologiczna choroba tarczycy	20

Tabela 4. Pozawątrobowe powikłania WZW t.C.

*częstość występowania HCV u chorych z porfirią skórą późną

Tylko 20% chorych po zakażeniu HCV samoistnie wyeliminuje wirusa w fazie ostrej. U pozostałych 80% dojdzie do przewlekłego zapalenia wątroby, które w

przypadku braku terapii w okresie 20 lat z 20% prawdopodobieństwem przejdzie w marskość wątroby. U 1-5% z nich rozwinie się rak wątrobowokomórkowy (HCC) [63]. HCV w Europie i Stanach Zjednoczonych jest nawet częstszą przyczyną HCC niż HBV [64]. Tak niekorzystny, naturalny przebieg choroby powoduje, że mimo wysokich kosztów terapii coraz częściej leczy się chorych także z prawidłową aktywnością aminotransferaz w surowicy (koszt leków dla jednego chorego na rok wynosi około 30,000 \$) [65]. Ostatnie doniesienia są nieco bardziej optymistyczne i wskazują, że procent samoistnej eradykacji wirusa może wynosić nawet do 60%, a marskość wątroby występuje u mniej niż 15% chorych z WZW t.C [66-68].

1.3.4. Leczenie. Głównym celem leczenia WZW t.C jest SVR (sustained virological response; trwała odpowiedź wirusologiczna), tzn. nieobecność genomu wirusa 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Wykazano, że leczenie przeciwwirusowe IFN- α obniża ryzyko rozwinienia HCC, zarówno u chorych z SVR, jak i u chorych, którzy nie wyeliminowali tego wirusa [69]. Wydaje się, że terapia IFN- α może mieć również znaczenie w prewencji wtórnej HCC [70].

Nie ma obecnie jednolitego schematu leczenia ostrej fazy WZW t.C. Powodem jest, zarówno możliwość spontanicznej eradykacji wirusa, jak i znacznie mniejsze doświadczenie w leczeniu tego okresu choroby, wynikające z bardzo często utajonego przebiegu fazy ostrej. Wykazano skuteczność IFN- α w uzyskiwaniu SVR [71]. Zaleca się monoterapię IFN- α przez 24 tygodnie, zaczynając bezpośrednio, lub 24 tygodnie po rozpoznaniu zakażenia. Taki schemat zapobiega rozwojowi przewlekłego WZW t.C w około 90% przypadków [72]. Nie ma jednoznacznych przesłanek za stosowaniem dodatkowo rybawiryny w ostrym WZW t.C. Profilaktyka poekspozycyjna obecnie nie jest zalecana [57].

W leczeniu przewlekłej fazy WZW t.C powszechnie stosowane są dwa schematy z użyciem interferonu pegylowanego α 2a (pegIFN- α 2a) oraz interferonu pegylowanego α 2b (pegIFN- α 2b) oraz rybawiryną, które wykazują najwyższą skuteczność przeciwwirusową [73, 74]. Nie wykazano korzystnego działania monoterapii rybawiryną [75]. Nie ma jeszcze wystarczających danych co do jednoznacznego stwierdzenia pozytywnej roli glikokortykosteroidów w leczeniu WZW t.C [76]. Czas terapii zależy od genotypu wirusa i tak w przypadku genotypu 1, 4, 5, 6 leczenie stosuje się przez 48 tygodni, natomiast przy genotypie 2, 3 przez 24 tygodnie. Standardowo, po 12 tygodniach terapii, oznaczając HCV-RNA sprawdza się tzw. wczesną odpowiedź wirusową (early virological response – EVR). Na jej

podstawie decyduje się o kontynuacji lub zaprzestaniu leczenia. Niedawno wprowadzono nowy czynnik rokowniczy, jakim jest szybka odpowiedź przeciwwirusowa (rapid virological response – RVR), czyli nieobecność HCV-RNA po 4 tygodniach leczenia [74].

Podstawowe dla sukcesu terapii przeciwwirusowej wydaje się utrzymanie optymalnych dawek IFN- α i rybawiryny. Nabiera to szczególnego znaczenia w świetle licznych objawów niepożądanych oraz znacznego pogorszenia jakości życia chorych w trakcie kuracji. Za optymalne leczenie uważa się takie, podczas którego chory otrzymał co najmniej 80% całkowitej dawki IFN- α , co najmniej 80% rybawiryny, a okres terapii nie był krótszy niż 80% zaplanowanego czasu. Chorzy z genotypem 1, którzy spełnili regułę 80/80/80 mają 63% szansę na uzyskanie SVR [77].

1.4. Interferon alfa (IFN- α)

1.4.1. Wstęp. Interferony należą do rodziny cytokin. Nazwa ich pochodzi od zdolności do utrudniania (interferencji) replikacji wirusa, którą w 1957 roku odkryli Isaacs i Lindenmann [78, 79]. Dawniej, dzielono interferony na dwie grupy: I (IFN- α , - β , - ϵ , - κ , - ω , - δ , - τ) i II (IFN- γ). Wśród wyżej wymienionych, IFN- δ , - τ nie zostały dotychczas odkryte u ludzi [80]. Obecnie wyróżnia się trzeci typ interferonów (IFN III) tzn. IFN- λ [81].

IFN- α (typu I, leukocytarny) jest zbudowany z 165-166 aminokwasów i wytwarzany jest przez leukocyty pod wpływem wirusów. Geny kodujące interferony typu I są umiejscowione na chromosomie 9 [82, 83]. IFN- α zawiera ponad 20 podtypów (IFN- α 1, - α 2, etc.). Naturalny IFN- α jest mieszaniną poszczególnych podtypów, natomiast komercyjnie dostępne, rekombinowane interferony to typ - α 2a i - α 2b [84].

1.4.2. Mechanizm działania. Receptor błonowy IFN- α (IFN- α R), a także pozostałych IFN typu I, składa się z dwóch podjednostek: IFN- α R-1 oraz IFN- α R-2, które związane są odpowiednio z kinazami białkowymi Tyk2 i Jak1. Kinazy te fosforylują białka Stat, z których połączenia powstaje heterodimer Stat1:Stat2. Następnie, przechodzi on do jądra komórkowego i po połączeniu się z białkami p48 i IRF-9 tworzy czynnik 3 stymulowany przez interferon (IFN-stimulated gene factor-3 – ISGF3). Czynnik ten wiąże się z obszarem odpowiedzi stymulowanej przez interferon (IFN-stimulated response element – ISRE) w materiale genetycznym. Całość jest

klasycznym Jak-Stat szlakiem przekazywania sygnału [85]. Badania wykazały, że około 300 genów jest indukowanych podczas leczenia interferonem [86]. Z klinicznego punktu widzenia interferon ma działanie przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe w tym powstrzymujące nowotworzenie naczyń, antyproliferacyjne, nasilające apoptozę oraz immunomodulujące [87, 88]. Główne znaczenie w działaniu przeciwwirusowym ma stymulacja wytwarzania białek o właściwościach przeciwwirusowych: kinazy białkowej R, 2'-5' syntetazy oligoizoadenylowej (2'-5' OAS), deaminazy adenozykowej (ADAR), białka Mx oraz indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS). Ponadto, interferon indukuje odpowiedź immunologiczną (np. nasila cytotoksyczność komórkową, nasila ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej HLA). W efekcie dochodzi do hamowania wiązania wirusa z komórką, wzmożenia degradacji wirusowego mRNA, utrudnienia syntezy białek oraz tworzenia wirionów [89]. Natomiast działanie przeciwnowotworowe uzyskuje się, oprócz nasilenia przekazywania sygnału szlakiem Jak-Stat, m.in. także poprzez szlaki kinazy MAP, białka Crk oraz złożony wpływ na apoptozę [90].

1.4.3. Wskazania do leczenia IFN- α . Oprócz klasycznych preparatów IFN- α , występuje na rynku zmodyfikowana – związana z glikolem polietylenowym – postać pegylowanego interferonu (pegIFN). Zabieg ten wydłuża czas półtrwania substancji oraz obniża wrażliwość na enzymy proteolityczne bez wpływu na biodostępność i aktywność preparatu, przez co umożliwia rzadsze iniekcje leku [84]. W Polsce obecnie mamy zarejestrowane trzy następujące preparaty IFN- α : Roferon-A (IFN- α 2a), Intron A (IFN- α 2b), Alfaferon (IFN- α) oraz dwa preparaty pegylowanego IFN- α : Pegasys (pegIFN- α 2a), Pegintron (pegIFN- α 2b). US FDA zarejestrowała preparaty interferonu do leczenia następujących schorzeń:

- IFN- α 2a: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, mięsak Kaposiego w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS), przewlekłe WZW t.C,
- IFN- α 2b: białaczka włochatokomórkowa, niektóre chłoniaki nieziarnicze, czerniak, mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS, przewlekłe WZW t.B i C, kłykciny kończyste,
- pegIFN- α 2a: przewlekłe WZW t.B i C,
- pegIFN- α 2b: przewlekłe WZW t.C.

Pomimo ograniczonej liczby zarejestrowanych wskazań do terapii cytokinowej, IFN- α próbuje się stosować także w wielu innych chorobach, zwłaszcza w leczeniu nowotworów (Tabela 5).

Choroba	Piśm.	Choroba	Piśm.
Hematologia		Dermatologia	
Szpiczak mnogi	[91]	Ziarniniak grzybiasty	[92]
Przewlekła białaczka szpikowa	[93]	Skórny chłoniak T komórkowy	[94]
Chłoniaki nieziarnicze	[95]	Zespół Sezaryego	[96]
Białaczka włochatokomórkowa	[97]	Rak podstawnokomórkowy	[98]
Układowa mastocytoza	[99]	Rak kolczystokomórkowy	[100]
Zespół hipereozynofilowy	[101]	Czerniak złośliwy	[102]
Czerwieńca prawdziwa	[103]	Mięsak Kaposiego	[104]
Nadpłytkowość samoistna	[105]	Kłykciny kończyste	
Osteomielifibroza	[106]	Oporne na leczenie uveitis w przebiegu:	
Endokrynologia		Choroba Vogt-Koyanagi-Harada	[107]
Zespół rakowiaka	[108]	Choroba Behceta	
Guzy neuroendokrynne	[109]	Infekcja ludzkim wirusem opryszczki (HHV-8)	
Rak rdzeniasty tarczycy	[110]	Ginekologia	
Rak kory nadnerczy (<i>in vitro</i>)	[111]	Rak szyjki macicy	[112]
Gastroenterologia		Rak jajnika	[114]
Przewlekłe WZW t.C	[113]	Neurologia	
Przewlekłe WZW t.B		Glioblastoma	[115]
Przewlekłe WZW t.D		Ortopedia	
Rak trzustki	[116]	Osteosarcoma	[118]
Rak przełyku	[117]	Urologia	
Rak żołądka	[119]	Rak jasnokomórkowy nerki	[121]
Rak jelita grubego	[120]	Rak pęcherza moczowego	[123]
Rak wątrobowokomórkowy	[122]		

Tabela 5. Kliniczne i eksperymentalne zastosowanie IFN- α ; Piśm. - piśmiennictwo.

W onkologii przeprowadzono wiele prób klinicznych z zastosowaniem IFN- α . Jednak najlepsze rezultaty w monoterapii uzyskano w następujących nowotworach: przewlekła białaczka szpikowa, chłoniaki T-komórkowe skóry, szpiczak mnogi, czerniak oraz rak jasnokomórkowy nerki [90].

1.4.4. Objawy niepożądane terapii IFN- α . U ponad 90% chorych leczonych IFN- α rozpoznaje się przynajmniej jeden objaw niepożądany. U 15% z nich dojdzie do redukcji dawki, a 5% z tego powodu przerwie terapię [124-126].

Ze względu na czas wystąpienia, objawy niepożądane możemy podzielić na dwie grupy: objawy ostre występujące krótko po podaniu IFN oraz podostre i przewlekłe pojawiające się odpowiednio w trakcie i po zakończeniu terapii [84].

Do grupy pierwszej zaliczamy objawy grypopodobne, takie jak: dreszcze, bóle stawowo-mięśniowe, bóle głowy oraz stany podgorączkowe. Objawy te słabną wraz z czasem trwania terapii. Wydaje się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen), acetaminofen, prawidłowe nawodnienie organizmu oraz umiarkowany wysiłek fizyczny łagodzą te objawy [127].

W grupie drugiej wśród najczęstszych znajdują się powikłania hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość), neuropsychiatryczne (depresja, nerwowość, objawy neurowegetatywne, zaburzenia pamięci), endokrynologiczne (zaburzenia funkcji tarczycy) i gastroenterologiczne (utrata apetytu, obniżenie masy ciała, nudności, wymioty). Do rzadko występujących zaliczamy powikłania płucne (śródmiażdżowe zapalenie płuc, sarkoidoza), sercowo-naczyniowe (zaburzenia rytmu, zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca), moczowo-płciowe (bezobjawowa proteinuria, ostra niewydolność nerek) oraz skórne (łuszczyca, fotosensybilizm, łysienie) [128, 129].

W leczeniu niedokrwistości wywołanej terapią cytokinową coraz szersze zastosowanie znajduje rekombinowana ludzka erytropoetyna oraz darbepoetyna [130]. W neutropenii stosuje się czynnik wzrostu granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF), a w małopłytkowości ludzką rekombinowaną interleukinę 11 (recombinant human interleukin-11 – IL-11) [131]. Mimo to, że wszystkie z wymienionych leków nie są zatwierdzone przez US FDA do leczenia powikłań terapii IFN- α , badania kliniczne wskazują, iż mogą one być przydatne, pozwalają bowiem na uniknięcie istotnej dla SVR redukcji dawki leków przeciwwirusowych. Poza tym terapie te, a zwłaszcza leczenie niedokrwistości znacznie poprawia jakość życia chorych z WZW t.C [132].

Wśród powikłań psychiatrycznych najczęściej obserwuje się depresję, objawy nerwicowe i neurowegetatywne, takie jak: anoreksja, łatwa męczliwość oraz nieswoiste dolegliwości bólowe [133]. W tych przypadkach przydatnym wydaje się użycie inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRIs), w zależności od wskazań, o profilu stymulującym lub sedatywnym [134]. Inne leki, takie jak Bupropion, Venlafaksyna, Nefazodone i Mirtazepina pomimo pojedynczych doniesień o korzystnym ich działaniu, nie mają

dostatecznie udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu depresji indukowanej IFN- α [135]. Obecnie rozważa się również profilaktyczne stosowanie SSRI przed terapią IFN- α [136]. Kontrowersyjnym wydaje się proponowane przez Aspinalla i wsp. stosowanie preparatów T3 lub litu jako terapii wspomagającej, ze względu na dość częste zaburzenia funkcji tarczycy w trakcie terapii przeciwwirusowej IFN- α [128].

Wymienione, pozataarczycowe powikłania nabierają szczególnego znaczenia w kontekście zaburzeń czynności tarczycy występujących po IFN- α . Objawy te mogą maskować zarówno nadczynność (tachykardia w przebiegu niedokrwistości, bezsenność, nadpobudliwość, utrata masy ciała), jak i niedoczynność tarczycy (depresja, zaburzenia pamięci, łysienie).

1.5. Choroby tarczycy indukowane terapią IFN- α

1.5.1. Klasyfikacja. Pierwsza klasyfikacja z 2003 roku dzieliła choroby tarczycy indukowane interferonem (interferon induced thyroid disorders – IITD) na niedoczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa [137]. Mandac i wsp. [138] zaproponowali w 2006 roku patogenetyczny podział IITD na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych) i nieautoimmunologicznym (destrukcyjne zapalenie tarczycy, nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy). Wydaje się, że z punktu widzenia klinicznego, istotnym jest uzupełnienie tej klasyfikacji o niezróżnicowaną autoimmunologiczną chorobę tarczycy, gdyż wielokrotnie IITD przebiegają skąpoobjawowo, obraz ich jest dynamiczny, a badania autoimmunologiczne i wizualizacyjne są niejednoznaczne. Pozwoli to na uniknięcie pomyłek i weryfikacji rozpoznań (Tabela 6).

Hsieh zaproponował podział IITD w zależności od czasu ich wystąpienia, na wczesne (do 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii) i późne (po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia). Badania prospektywne na licznych grupach chorych wskazują, że obecnie podział ten ma mniejsze znaczenie kliniczne [139].

Klasyfikacja IITD

Choroby o podłożu autoimmunologicznym

- Eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciwarczycowych
- **Nie różnicowana choroba autoimmunologiczna tarczycy**
- Choroba Hashimoto
- Choroba Gravesa-Basedowa

Choroby o podłożu nieautoimmunologicznym

- Destrukcyjne zapalenie tarczycy
- Nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy

Tabela 6. Klasyfikacja IITD (wg Mandaca [138] – modyfikacja własna).

1.5.2. Epidemiologia. Najczęstszym powikłaniem terapii cytokinowej WZW t.C dotyczącym gruczołu tarczowego jest występująca u 10-40% chorych indukcja przeciwciał przeciwarczycowych *de novo*, przebiegająca z eutyreozą [140-142]. W analizie Mandaca (badania kliniczne do 2002 roku) zaburzenia funkcji tarczycy łącznie nie przekraczają 16% [138]. Opublikowane od 2004 roku duże badania kliniczne pro- i retrospektywne potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące epidemiologii IITD (Tabela 7).

n*	M/K**	ryb.***	typ badania	zaburzenia funkcji tarczycy	typ zaburzeń			Autor
					hiper [†]	hipo ^{††}	hiper-hipo ^{†††}	
221	---	67/221	retro [^]	15 (6,8%)	11	2	2	[143]
439	278/161	0/439	pro ^{^^}	17 (3,8%)	9	8	---	[144]
461	262/199	wszyscy	pro	58 (12,6%)	22	27	9	[145]
272	150/122	wszyscy	retro	18 (6,7%)	3	15	---	[146]
225	225/0	wszyscy	pro	24 (10,7%)	6	18	---	[147]
625	---	wszyscy	pro	56 (8,9%)	9	26	21	[148]

Tabela 7. Częstość występowania IITD u chorych z przewlekłym WZW t.C leczonych IFN- α .

*n - liczba badanych, **M/K - mężczyźni/kobiety, ***ryb. - rybawiryna, [^]retro - retrospektywne, ^{^^}pro - prospektywne, [†]hiper - nadczynność tarczycy, ^{††}hipo - niedoczynność tarczycy, ^{†††}hiper-hipo - dwufazowy przebieg nadczynność-niedoczynność tarczycy.

W piśmiennictwie nadal najczęściej opisywaną dysfunkcją tarczycy jest jej autoimmunologiczna niedoczynność [146, 147, 149-151], jednakże Kabbaj [148] odnotował aż 21 przypadków destrukcyjnego zapalenia tarczycy z typowym, dwufazowym przebiegiem. Jedną z przyczyn częstszego występowania destrukcyjnego zapalenia tarczycy w trakcie terapii WZW t.C interferonem może być dodanie do schematów leczenia rybawiryny. Wykazano, że rybawiryna nasila ryzyko niedoczynności tarczycy [152]. Prawdopodobnym tu mechanizmem jest indukcja odpowiedzi Th1 oraz związanej z tym cytotoksyczności. Odpowiedź ta, może mieć również ważne znaczenie w osiągnięciu SVR [153].

Wydaje się, że rodzaj interferonu (pegIFN- α , IFN- α), jego dawka i efektywność leczenia przeciwwirusowego nie mają wpływu na częstość występowania IITD [154-156]. Rozbieżne dane dotyczą ryzyka IITD i wpływu czasu terapii IFN- α . Lisker-Melman [157] wykazała częstsze występowanie IITD u chorych z dłuższymi schematami leczenia, natomiast Moncoucy [143] nie znalazł takiej zależności.

Nie ma satysfakcjonujących danych epidemiologicznych dotyczących IITD w przebiegu immunoterapii chorób nowotworowych. Jednym z powodów jest to, że IFN- α w onkologii jest często podawany łącznie z IL-2, która również może indukować choroby tarczycy [158]. Jednak Sartore-Bianchi wykazał, że kombinacja małych dawek IL-2 i IFN- α w przeciwieństwie do ich dużych dawek, nie zwiększa ryzyka zaburzeń czynności tarczycy [159]. Opisano przypadki dysfunkcji tarczycy podczas monoterapii IFN- α czerniaka [160], raka jasnokomórkowego nerki [161] oraz przewlekłej białaczki szpikowej [162].

Wykazano również, że IFN- β stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego zwiększa ryzyko chorób tarczycy, zwłaszcza w pierwszym roku terapii [163, 164]. Natomiast IFN- γ , którego zastosowanie kliniczne jest obecnie testowane w takich chorobach jak: śródmiąższowe włóknienie płuc, czy astma wydaje się nie mieć wpływu na powstawanie autoimmunologicznej choroby tarczycy (autoimmune induced thyroid disease – AITD) [165].

1.5.3. Patomechanizm. Mechanizm w którym IFN- α wywołuje IITD pozostaje ciągle niejasny. Ogólna teoria podaje, że IFN- α może powodować *de novo* narządowo swoiste reakcje autoimmunologiczne, dysregulację układu immunologicznego, lub może bezpośrednio wpływać na tyreocyty [166].

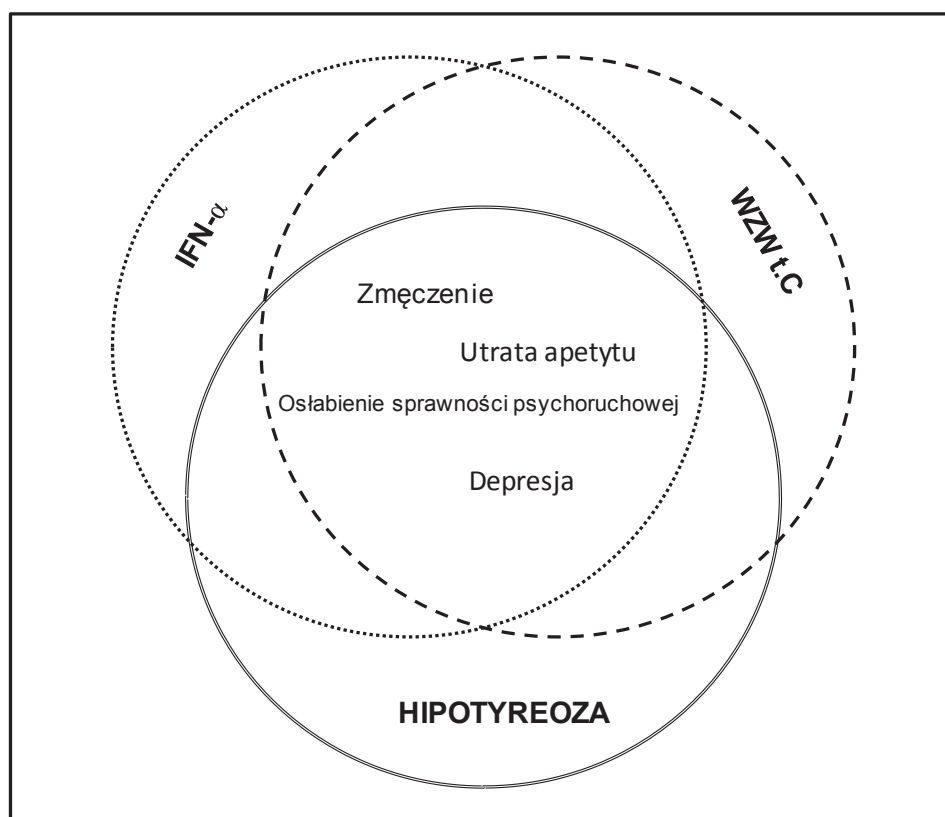
Uważa się, że etiologia każdej postaci AITD jest wieloczynnikowa i tak np. w chorobie Gravesa-Basedowa szacuje się, że czynniki genetyczne stanowią 79, a

czynniki środowiskowe 21% przyczyn potrzebnych do wystąpienia pełnoobjawowej tyreotoksykozy [167]. Wśród czynników środowiskowych mogących wpływać na rozwój AITD wymienia się niską masę urodzeniową, niedostateczne spożycie selenu, doustne środki antykoncepcyjne, płodowy mikrochimeryzm, stres, palenie tytoniu, choroby alergiczne, infekcje wirusowe i bakteryjne, liczne leki, a wśród nich IFN- α [168]. Na liście najważniejszych mechanizmów wpływających na powstawanie narządowo swoistej AITD w przebiegu terapii IFN- α , znajduje się zwiększona ekspresja cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex – MHC) klasy I [169], molekuł adhezyjnych (ICAM, B7.1) oraz tyreoperoksydazy (TPO) na/w tyreocytach [170]. Kolejnym, ważnym mechanizmem w powstawaniu narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych, w tym i AITD, jest nasilenie odpowiedzi immunologicznej Th1-zależnej [171, 172]. Ściśle związana z odpowiedzią Th1 i procesem zapalnym w tarczycy jest chemokina indukowana przez interferon- γ (CXCL10) [173]. Może mieć ona dodatkowe znaczenie w typowaniu chorych o wysokim ryzyku AITD w przebiegu terapii IFN- α [174]. Wśród innych potencjalnych mechanizmów indukowania AITD wymienia się podwyższoną aktywność komórek NK, makrofagów, monocytów, neutrofilii, limfocytów oraz zwiększoną sekrecję interleukiny 6 (IL-6) [169].

Przyczyną destrukcyjnego zapalenia tarczycy o podłożu nieautoimmunologicznym wydaje się toksyczne działanie na ten gruczoł cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-1 β i IL-6 [166]. Jednak w trakcie jego przebiegu może dojść do wzrostu ilości przeciwciał przeciw-tarczycowych, jako reakcji na uwolniony antygen [175]. Inne sugerowane mechanizmy modyfikujące funkcję tarczycy to: upośledzona organifikacja jodu w tym gruczole [142], hamowanie ekspresji genu tyreoglobuliny (Tg) i symportera sodowo-jodkowego (NIS) oraz – co pozostaje w sprzeczności z inną pracą – TPO [170, 176]. Wykazano natomiast, że podawanie nadmiaru jodu w trakcie terapii IFN- α nie zwiększa ryzyka choroby tarczycy [177].

1.5.4. Symptomatologia. Symptomatologia IITD może sprawiać problemy nawet doświadczonemu klinicyście. Po pierwsze, znaczna część zaburzeń może przebiegać subklinicznie, bez typowych objawów dysfunkcji tarczycy [178-181], a rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Drugim problemem w diagnostyce IITD jest to, że zarówno objawy nad- jak i niedoczynności

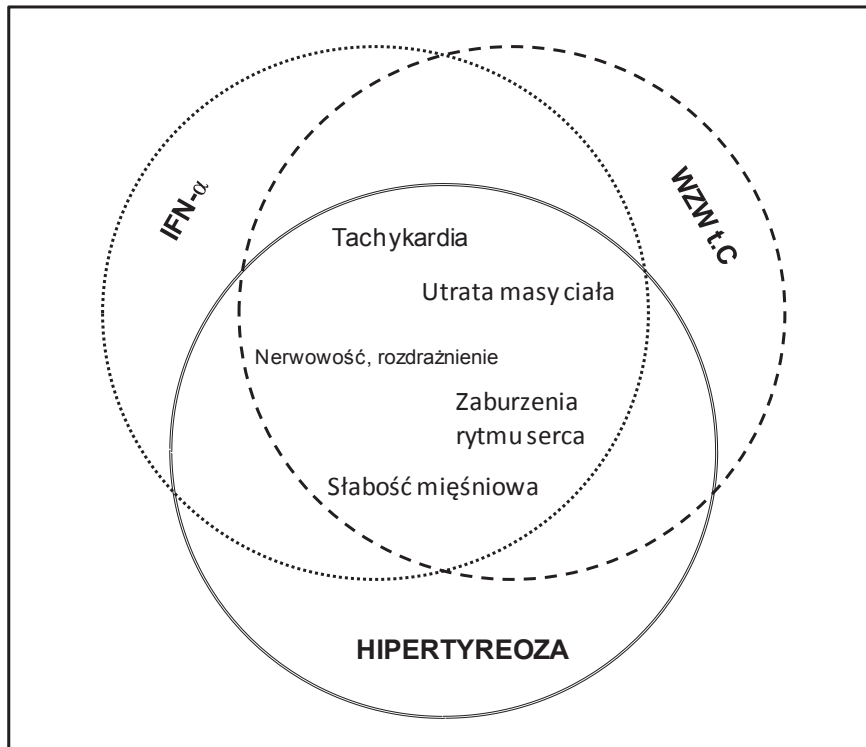
tarczycy mogą być maskowane przez objawy niepożądane terapii interferonem oraz objawy WZW t.C (Rycina 2 i 3).



Rycina 2. Wspólna symptomatologia niedoczynności tarczycy, WZW t.C i objawów niepożądanych podczas terapii IFN-α.

Kolejnym problemem jest wysoki odsetek zaburzeń o charakterystycznym dla zapaleń tarczycy przebiegu dwufazowym [148], które początkowo mogą sugerować rozpoznanie np. choroby Gravesa-Basedowa. Oczywiście, opisywano również zaburzenia funkcji tarczycy o klasycznym [182, 183], niekiedy nawet ciężkim przebiegu [184, 185]. Ridruejo [186] pierwszy opisał przypadek ośrodkowej niedoczynności tarczycy spowodowanej zapaleniem przysadki.

Uważa się, że nie ma zależności czasowej pomiędzy rozpoczęciem terapii IFN-α, a początkiem objawów dystyreozy. Objawy mogą pojawić się kilka tygodni po włączeniu terapii aż do kilku miesięcy od jej zakończenia [139], z medianą 17 tygodni od dnia rozpoczęcia leczenia [187].



Rycina 3. Wspólna symptomatologia nadczynności tarczycy, WZW t.C i objawów niepożądanych podczas terapii IFN- α .

1.5.5. Czynniki ryzyka IITD. Istnieją molekularne przesłanki, że HCV *per se* może być czynnikiem ryzyka AITD nawet bez wcześniejszego leczenia IFN- α . Wykazano, że krótkie sekwencje aminokwasów (6-8) Tg i mikrosomów są identyczne z odpowiednimi sekwencjami aminokwasów w wirusie [139]. Prawdopodobnie taki sam mechanizm molekularnej mimikry jest odpowiedzialny za częstsze występowanie u chorych z WZW t.C przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko mięśniom gładkim [188]. Niemniej, wyniki badań podejmujących powyższy problem są niejednoznaczne [189]. Część doniesień z dobraną wg wieku i płci grupą kontrolną neguje występowanie zależności pomiędzy HCV a AITD [190-194]. Jednak, kilka prac z grupą kontrolną zdrowych ochotników lub chorych z WZW t.B wykazało ww. zależność [141, 145, 150, 195-197]. Wydaje się, że ostatnie doniesienia potwierdzają związek HCV *per se* i nienowotworowych patologii tarczycy. Antonelli i wsp. wykazali u 616 chorych z infekcją HCV częstsze występowanie przeciwciał przeciwko Tg (pc-p/Tg), TPO (pc-p/TPO) oraz niedoczynności tarczycy w porównaniu ze zdrową, dobraną wg wieku i płci grupą kontrolną [198]. Zależność pomiędzy HCV i rakiem tarczycy nie jest jeszcze wystarczająco udokumentowana [199], aczkolwiek w ww.

grupie 616 chorych wykryto 6 przypadków raka brodawkowatego tarczycy w porównaniu do 1 przypadku wśród 1332 osób grupy kontrolnej. Zależność ta była istotna statystycznie [200]. Muratori wykazał, że dodatkowa obecność w surowicy przeciwciał przeciwmikrosomalnych wątrobowo-nerkowych (LKM-1) podwyższa ryzyko IITD [201]. Indolfi natomiast wykazał na niewielkiej grupie 36 dzieci z WZW t.C wzrost ryzyka zachorowania na nieautoimmunologiczną niedoczynność tarczycy [202].

Dwa najczęściej wymieniane czynniki ryzyka choroby tarczycy podczas terapii WZW t.C to płęć i obecność pc-p/TPO przed kuracją. Jak wiadomo AITD występuje u kobiet około 5-10 razy częściej niż u mężczyzn [203]. Podobnie jest z IITD podczas terapii IFN- α , w której ryzyko jest 4,4 razy wyższe u kobiet niż u mężczyzn [137]. Dane te potwierdziło wielu autorów [139, 143, 145, 146, 151, 154, 187, 195, 204-206].

Obecność pc-p/TPO w surowicy osób bez laboratoryjnych i klinicznych wykładników zaburzeń tarczycy szacuje się na około 11%, przy czym stosunek kobiet do mężczyzn w tej grupie wynosi około 2-5:1 [207, 208]. W populacji polskich dawców krwi obecność przeciwciał przeciwtarczycowych obserwowano u 16,3% [209]. Szczególne znaczenie tych przeciwciał może wynikać z ich właściwości, takich jak: indukcja cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC), zdolność do wiązania dopełniacza lub zdolność do hamowania aktywności TPO [210]. Większość badań klinicznych potwierdza zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na IITD, a obecnością pc-p/TPO przed kuracją. Zależność tę stwierdzono zarówno przy monoterapii IFN- α [142, 149, 151, 204] jak i w schematach z rybawiryną [143, 145]. Chorzy seropozytywni mają 2 – 14 razy wyższe ryzyko pojawienia się IITD niż chorzy seronegatywni [211], a IITD rozwinię u nich w około 50% przypadków [206]. Słabiej udokumentowana jest zależność pomiędzy IITD a obecnością przed terapią IFN- α przeciwciał p/Tg. Wydaje się, że w ogólnej populacji nie zwiększa ona ryzyka dysfunkcji tarczycy [203]. Przeciwciała p/Tg, jako pierwsze, pojawiają się *de novo* w surowicy chorych leczonych IFN- α [175], aczkolwiek są one prawdopodobnie reakcją na uszkodzenie pęcherzyków tarczycy. Huang i wsp. [212] wykazali dysfunkcję tarczycy u 5 z 8 seropozytywnych chorych (2 pc-p/TPO; 1 pc-p/Tg; 5 pc-p/TPO i pc-p/Tg).

Pojedyncze doniesienia wskazują jako czynnik ryzyka IITD infekcję mieszanym genotypem HCV [139, 150], niski wyjściowy poziom HCV-RNA [139] oraz

obecność swoistych antygenów układu HLA [213, 214]. Zusinaite i wsp. [215] wykazali obecność przeciwciał przeciwmikrosomalnych u dwóch chorych z WZW t.C z genotypem 1b. Duże liczebnie badania prospektywne nie potwierdzają zależności pomiędzy genotypem, poziomem HCV-RNA i IITD [145, 154]. Nie wykazano także zależności pomiędzy EVR, SVR, zmianami histologicznym w wątrobie, aktywnością aminotransferazy alaninowej i stężeniem albumin, a IITD [143, 145].

1.5.6. Ultrasonografia jako narzędzie diagnostyczne w chorobach indukowanych IFN- α . Ultrasonografia (USG) tarczycy jest główną metodą obrazowania tego gruczołu. Do największych zalet USG należy zaliczyć: bezpieczeństwo metody, prostotę i szybkość badania, dużą czułość (możliwość obrazowania zmian ogniskowych o średnicy 2-3 mm) i powtarzalność, dostępność oraz stosunkowo niskie koszty badania. Dodatkowo w przypadku opcji Dopplera znakowanego kolorem USG pozwala na ocenę ukrwienia tarczycy. Ma to niebagatelne znaczenie przy różnicowaniu często identycznych klinicznie stanów takich jak nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i fazy Hashitoxicosis, lub też poamidaronowej nadczynności tarczycy typu I i II. Wadą tej metody jest to, że wyniki USG tarczycy rzadko korelują z rozpoznaniem histopatologicznym w przypadku zmian ogniskowych w gruczole.

Jak dotychczas istnieje niewiele doniesień oceniających rolę USG w przebiegu IITD. Dlatego też, w większości przypadków opisy klasycznych patologii tarczycy ekstrapoluje się na obszar IITD, np. „klasyczna” choroba Gravesa-Basedowa i choroba Gravesa-Basedowa indukowana IFN- α .

Wśród pacjentów z chorobą Hashimoto w badaniu USG dominuje jednolita, a rzadziej ogniskowo obniżona echogeniczność gruczołu, która najczęściej zwiastuje jawną klinicznie niedoczynność. Z drugiej strony zauważono, że izolowana obniżona echogeniczność mięszu tarczycy jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia się AITD [216, 217]. Klasycznie obraz USG dopplerowskiego w przypadku AITD prezentuje obniżony lub niezmienny przepływ krwi przez tarczycę, aczkolwiek Schulz i wsp. opisali wzmożone ukrwienie gruczołu u 37% chorych z potwierdzoną immunologicznie chorobą Hashimoto [218].

W chorobie Gravesa-Basedowa najczęściej opisuje się hipoechogeniczność mięszu, a w badaniu dopplerowskim znacznie zwiększone ukrwienie gruczołu. Ponadto stwierdzono, że chorzy ze znacznie zwiększonym ukrwieniem mięszu stanowią odrębną grupę rokowniczą w porównaniu do chorych z umiarkowanym

stopniem unaczynienia. Zaobserwowano, że do osiągnięcia eutyreozy wymagają oni wyższych dawek metimazolu [219, 220] oraz mają wyższe ryzyko nawrotu nadczynności [221]. Obecnie, coraz częściej określonym parametrem jest szczytowa szybkość skurczowa (peak systolic velocity – PSV) krwi w tętnicy tarczycy dolnej (inferior thyroid artery – ITA). Opisywano u chorych z wysoką ITA-PSV częstsze nawroty nadczynności tarczycy [222] oraz zmniejszoną wrażliwość na tyreostatyki [223].

W destrukcyjnym zapaleniu tarczycy (bezbólowe, podostre zapalenie tarczycy) obserwuje się również obniżoną echogeniczność miąższu, a obraz USG dopplerowskiego z typowym obniżonym przepływem krwi w gruczole wydaje się pełnić ważną rolę w diagnostyce różnicowej z chorobą Gravesa-Basedowa [224].

Wśród pojedynczych prac badających rolę USG w trakcie terapii przeciwwirusowej Schiemann i wsp. zauważyli, że terapia IFN- α prowadzi do obniżenia echogeniczności gruczołu tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną. Objętość gruczołu nie różniła się w obu grupach. Jednak badana populacja była niehomogenna i obejmowała chorych zarówno z WZW t.C jak i WZW t.B [225]. W piśmiennictwie występują rozbieżne dane dotyczące objętości gruczołu badanej przy pomocy USG w przypadku marskości wątroby o różnej etiologii. Hegedus opisał istotne statystycznie zmniejszenie objętości tarczycy u chorych z poalkoholową marskością wątroby w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [226], natomiast Bianchi i wsp. znaleźli odwrotną zależność u chorych z marskością wątroby o różnej etiologii [227].

1.5.7. Leczenie. Postępowanie w nadczynności tarczycy, także w przebiegu IITD, jest podobne jak w większości klasycznych postaci, niemniej należy zwrócić uwagę na kilka odmiennych aspektów. W populacji ogólnej częstość występowania destrukcyjnego zapalenia tarczycy, z wyłączeniem poporodowego zapalenia tarczycy jest 8 razy mniejsza niż choroby Gravesa-Basedowa [228], natomiast Kabbaj i wsp. oraz Kee i wsp. [145, 148] opisali łącznie w grupie 1086 chorych leczonych IFN- α 31 przypadków nadczynności tarczycy i 30 przypadków destrukcyjnego jej zapalenia o charakterystycznym dwufazowym przebiegu. W tej drugiej grupie zbyt szybkie włączenie tyreostatyków może doprowadzić do głębokiej niedoczynności. Dodatkowo, leczenie tyreostatykiem niesie za sobą ryzyko dalszego uszkodzenia wątroby. Częstość uszkodzeń wątroby u chorych z nadczynnością leczonych tyreostatykami szacuje się na prawie 0,5% [229]. Przejściowy, bezobjawowy wzrost

aktywności aminotransferaz obserwowano u 1/3 chorych leczonych propylotiouracylem (PTU) [230]. Wykazano, że PTU częściej powoduje powikłania wątrobowe niż metimazol (MMT), natomiast w przypadku MMT hepatotoksyczność jest zależna od dawki [231]. Częstym objawem niepożądanym leczenia IFN- α jest neutropenia lub agranulocytoza, zaś tyreostatyki są tą grupą leków, która oprócz cytostatyków najczęściej daje tego typu powikłania [232]. W świetle tych danych wydaje się, że terapię tyreostatykami należy podejmować po wykluczeniu destrukcyjnego podłoża tyreotoksykozy. W przypadkach wątpliwych przy pełnoobjawowej nadczynności do rozważenia jest włączenie początkowo betaadrenolityków. Należy też pamiętać, że tachykardia u chorych leczonych IFN- α i rybawiryną występuje często jako efekt kompensacyjny niedokrwistości. Opisywane w piśmiennictwie przypadki destrukcyjnego zapalenia tarczycy rzadko przebiegają z objawami typowymi dla choroby de Quervaina. Stosowane często w podostrym zapaleniu tarczycy glikokortykosteroidy nie dają korzystnych efektów w leczeniu WZW t.C. Tak więc, leki te powinny być zarezerwowane dla postaci przebiegających z typowym bólem szyi i gorączką [233]. Ze względu na to, że WZW t.C jest ciężką, przewlekłą, zagrażającą życiu chorobą, a sukces terapeutyczny w dużej mierze zależy od ścisłego przestrzegania schematów leczenia, istotnym jest, że terapię IFN- α należy przerywać tylko w ciężkich przypadkach tyreotoksykozy, nie reagujących na konwencjonalne leczenie.

W przypadku niedoczynności w przebiegu IITD stosuje się typową suplementację lewoskrętną tyroksyną. W przypadku dwufazowego przebiegu nadczynność-niedoczynność, bez jawnej klinicznie nadczynności tarczycy można przyjąć pozycję wyczekującą. Niedoczynność nie jest wskazaniem do przerywania terapii IFN- α .

1.5.8. Rokowanie. Wyniki badań klinicznych oceniających przebieg IITD po zakończeniu terapii są niejednoznaczne. Istnieją doniesienia o prawidłowej czynności tarczycy po kilku miesiącach od zakończenia terapii IFN- α [151, 234, 235] oraz takie, które wskazują na proces utrwalony [141, 149, 157, 195]. Natomiast Wong i wsp. [236] sugerują, że rokowanie w nadczynności zależy od tego czy jest ona wynikiem choroby Gravesa-Basedowa, czy destrukcyjnego zapalenia tarczycy. Carella i wsp. [237] stawiają hipotezę, że obecność przeciwciał przeciwtarczycowych (pc-p/TPO, pc-p/Tg) przy końcu terapii IFN- α jest czynnikiem ryzyka trwałego uszkodzenia tarczycy. Podczas kilkuletniej (5,5-8,4 lat) obserwacji wykazali, że wśród 36 chorych,

którzy rozwinęli AITD *de novo*, 44% (16/36) z nich pozostało seropozytywnymi przez cały okres obserwacji. Natomiast 27,8% chorych (10/36) po przejściowym ujemnym wyniku, ponownie stało się seropozytywnymi. Doi [144] wykazał, że 8 z 17 chorych po zakończeniu terapii IFN- α osiągnęło samoistną eutyreozę. Zasugerował także, że duże ilości przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH (pc-p/rTSH) wiążą się z wyższym ryzykiem trwałej nadczynności. Niemniej jednak, nie wyróżniono w tej pracy destrukcyjnego zapalenia tarczycy z dwufazowym przebiegiem, w którym jak wiadomo nie występują pc-p/rTSH. Kee [145] zasugerował, że wysokie miano pc-p/TPO na zakończenie terapii, w przeciwieństwie do małego, częściej jest związane z objawową niedoczynnością. W tym badaniu nie dzielono niedoczynności na chorobę Hashimoto i fazę niedoczynności tarczycy w przebiegu destrukcyjnego jej zapalenia. Zasugerowano, że dochodzi do częstszych remisji u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa indukowaną interferonem, niż u chorych z nieleczonym WZW t.C [238]. W dwóch prospektywnych badaniach ze schematem z rybawiryną wykazano samoistny powrót do eutyreozy w 63,5% oraz 61,7% przypadków [145, 147].

1.5.9. Perspektywy. Wydaje się, że kolejnym krokiem poszerzenia wiedzy teoretycznej i klinicznej o IITD powinno być uściślenie klasyfikacji. Pozwoli to na łatwiejsze porównywanie wyników badań z poszczególnych ośrodków i ustalenie dokładnej epidemiologii IITD. Konieczne jest prowadzenie badań nad IITD w schematach zawierających rybawirynę, gdyż wiele prac klinicznych z lat 90 ub.w. dotyczy monoterapii IFN- α . Dodatkowe wprowadzenie albuferonu-alfa, jest kolejnym wyzwaniem dla endokrynologa [239].

1.5.10. Podsumowanie. IITD są częstym, aczkolwiek rzadko groźnym powikłaniem terapii IFN- α . Wydaje się, że tylko ścisła współpraca między lekarzem chorób zakaźnych, endokrynologiem i chorym pozwoli na bezpieczne przeprowadzenie całej terapii IFN- α , bez konieczności jej przerywania w przypadkach pojawienia się IITD.

2. Cel i założenia badań

Powyższy projekt kliniczny posiada dwa cele główne oraz dwa dodatkowe.

Podstawowym zadaniem jest ocena częstości występowania IITD u chorych z przewlekłym WZW t.C podczas leczenia przeciwwirusowego oraz ocena czynników ryzyka wystąpienia tarczycowych zaburzeń hormonalnych w trakcie terapii IFN- α .

Cele dodatkowe to: ocena potencjalnych czynników ryzyka trwałej IITD i AITD, oraz stworzenie algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z rozwiniętą już IITD.

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badana

Do projektu wstępnie włączono 68 kolejnych chorych z rozpoznaniem przewlekłym WZW t.C przed kuracją IFN- α , pozostających pod opieką Poradni Hepatologicznej Pomorskiego Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku. Dwóch chorych zrezygnowało z terapii przeciwwirusowej przed podaniem pierwszej dawki leków. Grupę badaną stanowiło 66 osób: 41 mężczyzn w wieku od 23 – 58 lat; średnio $42,9 \pm 10,2$ oraz 25 kobiet w wieku od 20 – 59 lat; średnio $43 \pm 11,3$.

3.1.1. Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznane WZW t.C, potwierdzone przez obecność HCV-RNA w surowicy krwi chorego
- pierwsza terapia IFN- α

3.1.2. Kryteria wykluczenia z badania:

- subkliniczne lub jawne klinicznie zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego potwierdzone wynikami badań hormonalnych
- koinfekcja wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)
- koinfekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
- stosowanie preparatów IFN- α w wywiadzie
- wiek poniżej 18 roku życia
- obecność dodatnich przeciwciał przeciwtarczycowych przy prawidłowych stężeniach TSH, fT4, fT3 **nie** wykluczała z uczestnictwa w projekcie

3.1.3. Schemat leczenia przeciwwirusowego

U wszystkich chorych zastosowano terapię skojarzoną preparatami interferonu pegylowanego $\alpha 2a$ (Roferon-A) oraz rybawiryną (Copegus, Rebetol). Interferon stosowano zgodnie z przyjętymi standardami podskórnie jeden raz w tygodniu w dawce 180 μg , natomiast rybawirynę codziennie w trakcie posiłków w dawce od 800

do 1200 mg na dobę z uwzględnieniem masy ciała i genotypu wirusa. Dawki leków modyfikowano w zależności od nasilenia objawów niepożądanych.

Czas terapii zależał od genotypu wirusa i tak w przypadku genotypu 1, 4, 5, 6 leczenie stosowano przez 48 tygodni, natomiast przy genotypie 2 i 3 przez 24 tygodnie. Standardowo, po 12 tygodniach terapii, oznaczano HCV-RNA sprawdzając tzw. wczesną odpowiedź wirusową (early virological response, EVR). Na jej podstawie decydowano o kontynuacji lub zaprzestaniu leczenia.

58 chorych odbyło pełną, zaplanowaną terapię przeciwwirusową, natomiast 8 osób miało skrócone leczenie z powodu braku efektu leczenia (2 osoby), objawów niepożądanych (3 osoby) lub przerwane na własne żądanie (3 osoby).

3.1.4. Protokół badania

Wyjściowo, przed włączeniem leczenia przeciwwirusowego, u każdego chorego zostały przeprowadzone następujące badania:

- hormonalne – TSH, fT4, fT3
- immunologiczne – pc-p/TPO, pc-p/Tg, pc-p/rTSH
- obrazowe – USG tarczycy z opcją Color Doppler

Następnie u każdego pacjenta zostały przeprowadzone cyklicznie następujące badania kontrolne (Tabela 8):

- hormonalne w 4, 8, 12, 24, 36 i 48 tygodniu terapii przeciwwirusowej
- immunologiczne w 4, 8, 12, 24, 36 i 48 tygodniu terapii przeciwwirusowej
- ultrasonograficzne w 24 i 48 tygodniu terapii przeciwwirusowej

Oznaczenie antygenu HLA-A2 zostało wykonane jednorazowo oraz jednocześnie u wszystkich po zakończeniu leczenia interferonem i rybawiryną.

W przypadku rozwinięcia się jawnego klinicznie zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego wymagającej terapii powyższy protokół był przerywany. W takich przypadkach dalsze badania kontrolne (rodzaj, częstotliwość wykonywania) uzależniano od stanu klinicznego chorego.

	start		kontrola (tydzień terapii)					
	0		4	8	12	24	36	48
badania hormonalne		INTERFERON ALFA						
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	v		v	v	v	v	v	v
fT4 (pmol/L)	v		v	v	v	v	v	v
fT3 (pmol/L)	v		v	v	v	v	v	v
badania immunologiczne								
Pc p/TPO (U/mL)	v		v	v	v	v	v	v
Pc p/Tg (IU/mL)	v		v	v	v	v	v	v
Pc p/rTSH (IU/L)	v		v	v	v	v	v	v
USG tarczycy	v		-	-	-	v	-	v

Tabela 8. Protokół badania.

3.1.5 Kryteria podziału na badane grupy

Włączone do projektu osoby w zależności od wyników badań zostały podzielone na 3 grupy:

- Grupa 1 – są to pacjenci bez IITD, którzy podczas całego okresu terapii nie ujawnili zaburzeń hormonalnych, ani autoimmunologicznych;
- Grupa 2 – są to osoby z AITD, czyli takie u których nie wystąpiły w żadnym z badanych punktów zaburzenia hormonalne, natomiast w minimum jednej z kontroli obserwowano co najmniej jeden nieprawidłowy wynik badań immunologicznych;
- Grupa 3 – są to osoby z subkliniczną lub jawną klinicznie chorobą gruczołu tarczowego udokumentowaną co najmniej jednym nieprawidłowym wynikiem TSH (z lub bez odchyień w zakresie fT4 i fT3). Wśród tej grupy zostaną wyłonione 3 podgrupy:
 - 3a – konstelacja hormonalna typowa dla nadczynności tarczycy
 - 3b – konstelacja hormonalna typowa dla niedoczynności tarczycy

- 3c – konstelacja hormonalna o dwufazowym przebiegu
nadczynność-niedoczynność tarczycy

Wśród osób z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych we krwi przed rozpoczęciem terapii zastosowano następujące kryteria. Do grupy 1 zaliczono te osoby, u których nie wstąpiły żadne nowe zaburzenia hormonalne i autoimmunologiczne, niż opisywane przed terapią. Do grupy 2 zaliczono osoby, u których w trakcie leczenia WZW t.C wykryto obecność innych przeciwciał niż opisywane przed terapią. Do 3 grupy zaliczono osoby, u których stwierdzono po rozpoczęciu terapii subkliniczną lub jawną klinicznie patologię tarczycy

Wyniki badania HLA-A2 oraz USG tarczycy nie stanowiły kryteriów podziału na ww. grupy. Również wyniki badań wykonane 6 miesięcy po zakończeniu terapii były parametrem dodatkowym nie warunkującym podziału na ww. grupy.

3.1.6. Aspekt bioetyczny

Przed włączeniem do projektu każdy chory został poinformowany o celu i sposobie prowadzenia badań oraz o ewentualnych zagrożeniach z nimi związanych. Każdy uczestnik wyraził pisemną dobrowolną zgodę na uczestnictwo w projekcie. Uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie tak zaprojektowanych badań.

3.2. Badania hormonalne

Krew do oznaczeń stężenia hormonów pobierano rano (7.00 - 9.00), na czczo, w pozycji siedzącej, z żyły w zgięciu łokciowym. Krew pobierano do jednorazowych, sterylnych probówek bez dodatku antykoagulanta („na skrzep”). Po pobraniu materiał bezpośrednio przesyłano do laboratorium. Wszystkie badania hormonalne zostały wykonane w Laboratorium Centralnym Akademickiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

3.2.1. TSH

Oznaczenie stężenia TSH w surowicy krwi wykonano testem III generacji, metodą immunochemiluminescencji (CMIA). Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (Abbott, ARCHITECT TSH; Lisnamuck, Longford, Ireland). Oznaczenia wykonano analizatorem Abbott, ARCHITECT, i2000. Powtarzalność

wewnątrzseryjna (CV) nie przekraczała 5,0%. Wartości referencyjne wynoszą 0,34 – 4,94 $\mu\text{U/mL}$.

3.2.2. fT4

Oznaczenie stężenia fT4 wykonano metodą CMIA. Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (Abbott, ARCHITECT Free T4; Lisnamuck, Longford, Ireland). Oznaczenia wykonano analizatorem Abbott, ARCHITECT, i2000. Powtarzalność wewnątrzseryjna (CV) nie przekraczała 5,3%. Wartości referencyjne wynoszą 9,01 – 19,05 pmol/L.

3.2.3. fT3

Oznaczenie stężenia fT3 wykonano metodą CMIA. Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (Abbott, ARCHITECT Free T3; Lisnamuck, Longford, Ireland). Oznaczenia wykonano analizatorem Abbott, ARCHITECT, i2000. Powtarzalność wewnątrzseryjna (CV) nie przekraczała 4,2%. Wartości referencyjne wynoszą 2,63 – 5,7 pmol/L.

3.2.4. Interpretacja wyników

Obniżone stężenie TSH przy prawidłowych stężeniach fT4 i fT3 traktowano jako subkliniczną nadczynność tarczycy, natomiast obniżone stężenie TSH przy podwyższonym stężeniu fT4 lub/i fT3 jako jawną klinicznie nadczynność tarczycy. Podwyższone stężenie TSH przy prawidłowych stężeniach fT4 i fT3 traktowano jako subkliniczną niedoczynność tarczycy, natomiast podwyższone stężenie TSH przy obniżonym stężeniu fT4 lub/i fT3 traktowano jako jawną klinicznie niedoczynność tarczycy.

3.3. Badania immunologiczne

Warunki pobierania krwi oraz miejsce wykonania badań immunologicznych były takie same jak przy badaniach hormonalnych (patrz punkt 2.).

3.3.1. Pc-p/TPO

Oznaczenie stężenia pc-p/TPO zostało wykonane metodą immunoenzymatyczną (test mikropłytkowy). Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (BioSystems S.A.; Costa Brava, Barcelona, Spain).

Powtarzalność wewnątrzseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu wynosiła odpowiednio 3% i 4%, natomiast odtwarzalność międzyseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu odpowiednio 11% i 10%. Było to oznaczenie ilościowe przeciwciał klasy IgG. Wartości referencyjne <100 U/mL.

3.3.2. Pc-p/Tg

Oznaczenie stężenia pc-p/Tg zostało wykonane metodą immunoenzymatyczną (test mikropłytkowy). Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (BioSystems S.A.; Costa Brava, Barcelona, Spain). Powtarzalność wewnątrzseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu wynosiła odpowiednio 3% i 7%, natomiast odtwarzalność międzyseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu odpowiednio 4% i 8%. Było to oznaczenie ilościowe przeciwciał klasy IgG. Wartości referencyjne <100 IU/mL.

3.3.3. Pc-p/rTSH

Oznaczenie stężenia pc-p/rTSH zostało wykonane metodą immunoenzymatyczną (test mikropłytkowy). Do oznaczeń wykorzystano dostępne zestawy komercyjne (EUROIMMUN, Medizinische Labordiagnostika AG). Powtarzalność wewnątrzseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu wynosiła odpowiednio 5,5% i 15,5%, natomiast odtwarzalność międzyseryjna dla próbek o wysokim i niskim stężeniu odpowiednio 6,5% i 18,0%. Było to oznaczenie ilościowe przeciwciał klasy IgG. Wartości referencyjne <1,8 IU/L.

3.4. Badania obrazowe – USG tarczycy

USG było wykonywane przez sonografistę z wieloletnim doświadczeniem w badaniu gruczołu tarczowego aparatem GE Loqiq 500, głowicą liniową 8-11 MHz. w czasie rzeczywistym, prezentacji B, z oceną przekrojów podłużnych i poprzecznych. Badanie naczyniowe wykonywano przy użyciu opcji Color Doppler (CD) oraz Power Doppler (PD). Badanie było wykonane bez żadnego przygotowania chorego, w pozycji leżącej na plecach, z głową odchylną ku tyłowi i wałkiem umieszczonym pod barkami. Jest to pozycja, w której tarczycza jest najlepiej dostępna. Celem uzyskania odpowiedniego kontaktu z powierzchnią skóry, na badane miejsce nakładano warstwę standardowego żelu do USG. Podczas badania dokonano pomiarów długości [D], szerokości [S] i grubości [G] obu płatów, wybierając zawsze największy

spośród uzyskiwanych przekrojów. W przypadku zmiany ogniskowej („guzki”) oceniano również ich D, S i G. Objętość tarczycy obliczano korzystając ze wzoru na objętość elipsy obrotowej w modyfikacji Brunna [240]: objętość płata = $D \times S \times G \times 0.479$ (objętość w ml, D,S,G w cm). Objętość obliczano oddzielnie dla każdego płata, a następnie sumowano otrzymane wartości. W opcji CD oraz PD oceniano unaczynienie mięszu oraz prędkość przeływu w tętnicach tarczowych dolnych.

3.5. Badania genetyczne – oznaczenie antygenu HLA-A2

Celem izolacji DNA u 63 chorych pobrano krew żylną. Krew pobierano podczas pierwszej wizyty przed rozpoczęciem terapii przeciwretrowirusowej. Materiał pobierano do jednorazowych, sterylnych probówek zawierających antykoagulant (EDTA), następnie mieszano i zamrażano. Do czasu oznaczenia próbki były przechowywane w temperaturze -80°C . Oznaczenia antygenu HLA-A2 wykonywano jednocześnie u wszystkich chorych po zakończeniu terapii IFN- α .

Oznaczenie zostało wykonane przy użyciu firmowych zestawów Dynal AllSet SSP HLA-A "low resolution" (nr kat. 568.21) firmy Dynal Biotech. Ltd., U.K. Antygen HLA-A2 oznaczano techniką molekularną, metodą PCR-SSP, według schematu zaproponowanego przez Olerupa i wsp. [241]. Badanie zostało wykonane w Laboratorium Immunologii Klinicznej Akademickiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

3.6. Analiza statystyczna

Sporządzono standardowe statystyki opisowe badanych zmiennych. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano poprzez ocenę histogramu oraz ocenę skośności i kurtozy. Zmienne, których rozkład znacznie odbiegał od normalności, do analiz parametrycznych zostały poddane transformacji.

Aby scharakteryzować występowanie punktu końcowego w założonym czasie obserwacji oraz określić zależność pomiędzy tym czasem a badanymi zmiennymi wykorzystano metodę analizy przeżycia w oparciu o model o czasie dyskretnym. W pracy użyto standardowego nazewnictwa stosowanego w analizie przeżycia. Należy podkreślić, że przez ‘przeżycie’ należy rozumieć niewystąpienie punktu końcowego w czasie obserwacji.

Sporządzono tablicę przeżycia, wyznaczono skumulowane ryzyko wystąpienia punktu końcowego, hazard wystąpienia punktu końcowego w kolejnych punktach czasowych. Na podstawie wartości hazardu obliczono wartości funkcji przeżycia, sporządzono ich wykresy. Krzywe przeżycia w wybranych podgrupach pacjentów porównywano testem log-rank.

Siłę związku pomiędzy wystąpieniem zdarzenia a potencjalnym predyktorem oceniano metodą ROC (ang. receiver operating characteristic). Miarą tej siły jest pole pod krzywą ROC, przy czym pole = 0,5 oznacza brak związku. Pozwala ponadto porównać predyktory, a w przypadku istnienia związku pomiędzy predyktorem a występowaniem zdarzenia pozwala wybrać punkt odcięcia, który cechuje się optymalną czułością i specyficznością. Metoda ta nie wymaga rozkładu normalnego.

W kolejnym etapie sporządzony model wieloczynnikowy analizy przeżycia, w którym oceniano wpływ wybranych czynników na hazard wystąpienia punktu końcowego.

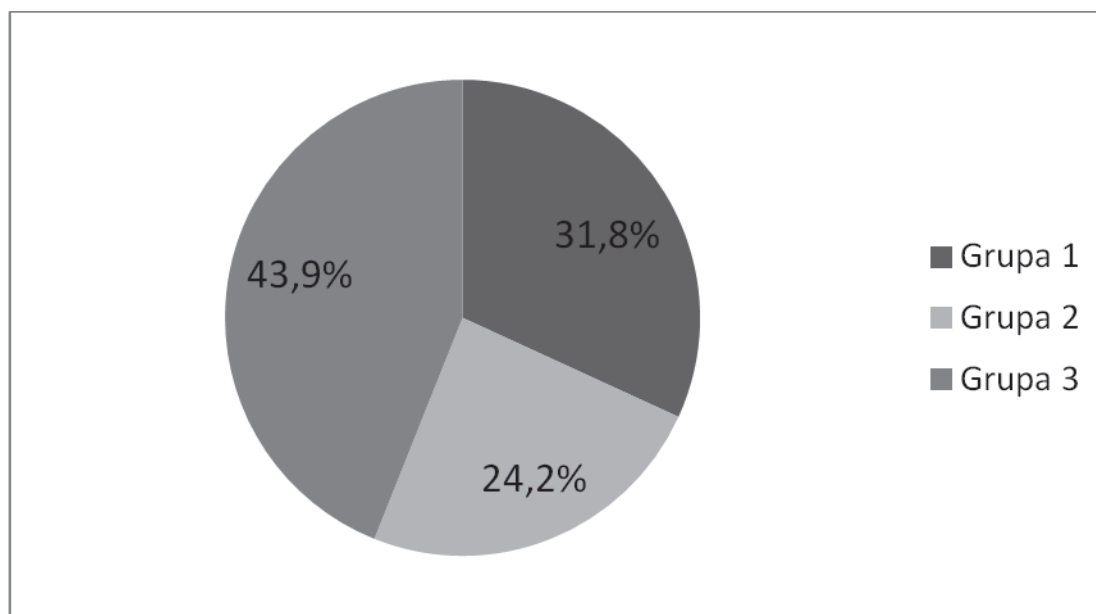
Pojedyncze parametry pomiędzy grupami porównywano testem t-Studenta lub U Manna-Whitneya. Zależności pomiędzy zmiennymi kategorycznymi oceniano przy użyciu testu χ^2 wg Pearsona lub testem dokładnym Fishera.

Minimalny poziom istotności przyjęto 0,05. Obliczenia i ryciny wykonano przy użyciu komputera osobistego i oprogramowania Stata 12.0 firmy StataCorp (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej).

4. Wyniki badań i ich omówienie

4.1. Częstość występowania patologii tarczycy w trakcie leczenia IFN- α

Zgodnie z przedstawionymi powyżej kryteriami podziału w całej badanej grupie (n=66), 21 badanych (31,8%) nie miało żadnych zaburzeń tyreologicznych ani zmian w przeciwciałach podczas terapii (Grupa 1), 29 (43,9%) chorych wyindukowało przeciwciała przeciw-tarczycowe *de novo* bez dysfunkcji tarczycy (Grupa 2), a 16 (24,2%) chorych rozwinęło subkliniczne lub jawne klinicznie zaburzenia czynności tarczycy. Ilustruje to Rycina 4.



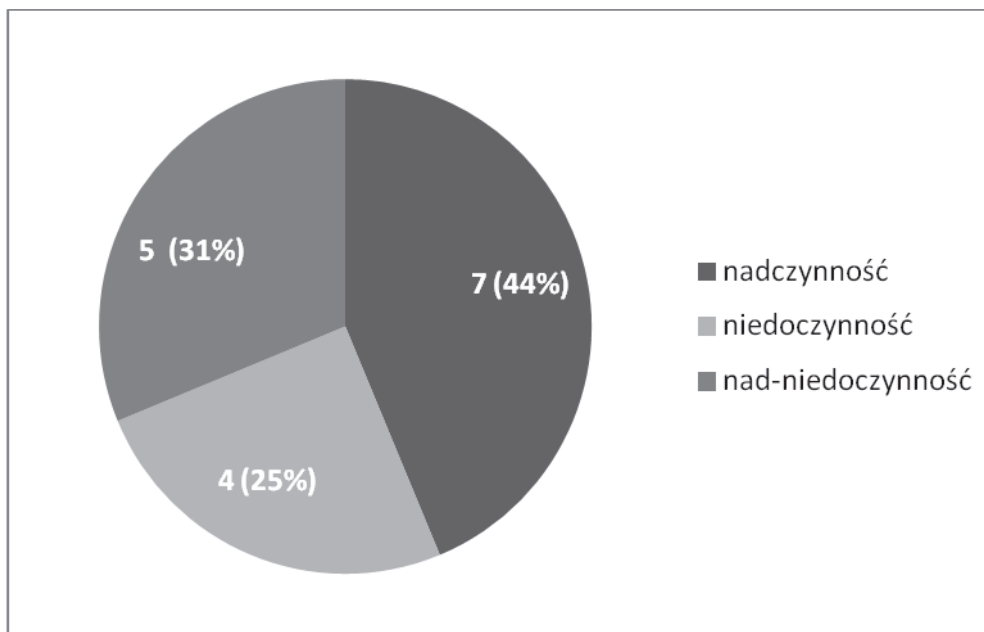
Rycina 4. Częstość występowania IITD w badanym materiale (n=66).

Przed rozpoczęciem terapii przeciwwirusowej wykryto obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych u 11 osób, co stanowi 16,6% całej grupy badanej. U każdego z tych chorych obserwowano obecność tylko jednego typu przeciwciał tj. u 1 osoby w surowicy stwierdzono obecność pc-p/TPO, u 3 pc-p/Tg oraz u 7 pc-p/rTSH.

Grupa 1. Stanowiło ją 21 osób w wieku od 20 do 62 lat, średnio $39,2 \pm 11,7$ lat. Wśród nich było 17 mężczyzn (średnia wieku $41 \pm 11,5$) i 4 kobiety ($31 \pm 10,2$ lata).

Grupa 2. Liczyła 29 osób w wieku od 23 do 58 lat, średnio $44,6 \pm 9,7$ lat, w tym 20 mężczyzn oraz 9 kobiet o średniej wieku odpowiednio $43,8 \pm 9,5$ oraz $46,3 \pm 10,5$ lat. Stosując jako kryterium podziału na podgrupy typ przeciwciał odnotowano: podwyższone stężenie pc-p/Tg u 22 osób, pc-p/rTSH u 17 oraz pc-p/TPO u 2 chorych. Całość nie równa się liczbie chorych z AITD (n=29), gdyż u części osób obecne były 2 typy przeciwciał jednocześnie.

Grupa 3. Stanowiło ją 16 chorych w wieku od 30 do 56 lat; średnio $44,3 \pm 9,9$ lat, w tym 4 mężczyzn i 12 kobiet o średniej wieku odpowiednio $44,6 \pm 10,4$ oraz $43,2 \pm 9,4$ lat. W grupie tej odnotowano 3 odmienne przebiegi kliniczne zaburzeń funkcji tarczycy. U 7 osób obserwowano nadczynność tarczycy, u 4 jej niedoczynność, natomiast u kolejnych 5 dwufazowy przebieg zaburzeń nadczynność-niedoczynność tarczycy (Rycina 5). Analizując w tej grupie typy przeciwciał stwierdzono u 7 osób podwyższone stężenie pc-p/TPO, u 10 pc-p/Tg oraz u 9 pc-p/rTSH (całość nie stanowi 100%, gdyż u niektórych chorych odnotowano jednoczesną obecność 2 lub 3 typów przeciwciał).



Rycina 5. Rodzaje i częstość występowania subklinicznej lub jawnej dysfunkcji tarczycy - Grupa 3 (n=16).

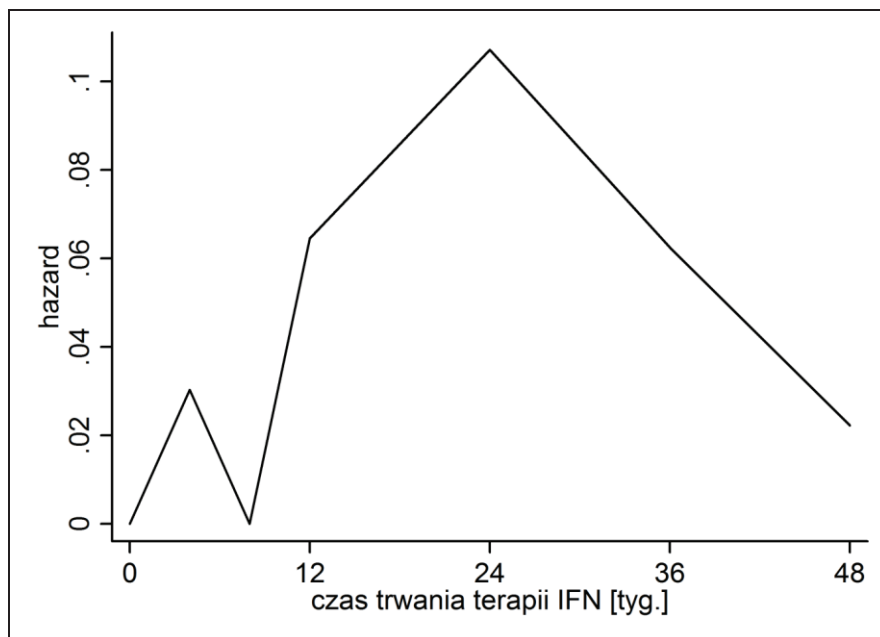
4.2. Wprowadzenie do analizy statystycznej. W badaniu uczestniczyło 66 osób (25 kobiet i 41 mężczyzn), a czas trwania projektu wynosił 48 tygodni. Liczba wizyt przypadająca na każdego pacjenta wynosiła 7. Odbyło się 438 wizyt czyli 6,63 wizyty przypada na każdą z 66 osób czyli uzyskano 95% z kompletu $66 \times 7 = 462$ obserwacji. Za główny punkt końcowy (PK, ang. endpoint) przyjęto: wystąpienie zaburzeń hormonalnych *de novo* (ZH). Jako dodatkowe punkty końcowe przyjęto wystąpienie jakiegokolwiek IITD oraz trwałej IITD.

PK wystąpił u 16 z 66 chorych. Zatem skumulowane ryzyko rozwinięcia się zaburzeń hormonalnych u pacjentów leczonych IFN- α w czasie 48 tygodni w badanej grupie wyniosło 24,2%. 95% przedział ufności dla tego ryzyka wyniósł 13,6-34,9%. Tabela 9 przedstawia informacje o nowych przypadkach dysfunkcji tarczycy w poszczególnych tygodniach trwania terapii IFN- α . Na podstawie przedstawionych tam danych można określić, że największe prawdopodobieństwo pojawienia się PK w trakcie 48 tyg. trwania terapii IFN- α przypada na 24 tydzień i wynosi 10,7%.

tydzień terapii	liczba narażonych*	liczba nowych zachorowań	ryzyko wystąpienia PK (hazard)
0	66	0	0,0%
4	66	2	3,0%
8	64	0	0,0%
12	64	4	6,5%
24	60	6	10,7%
36	54	3	6,3%
48	51	1	2,2%

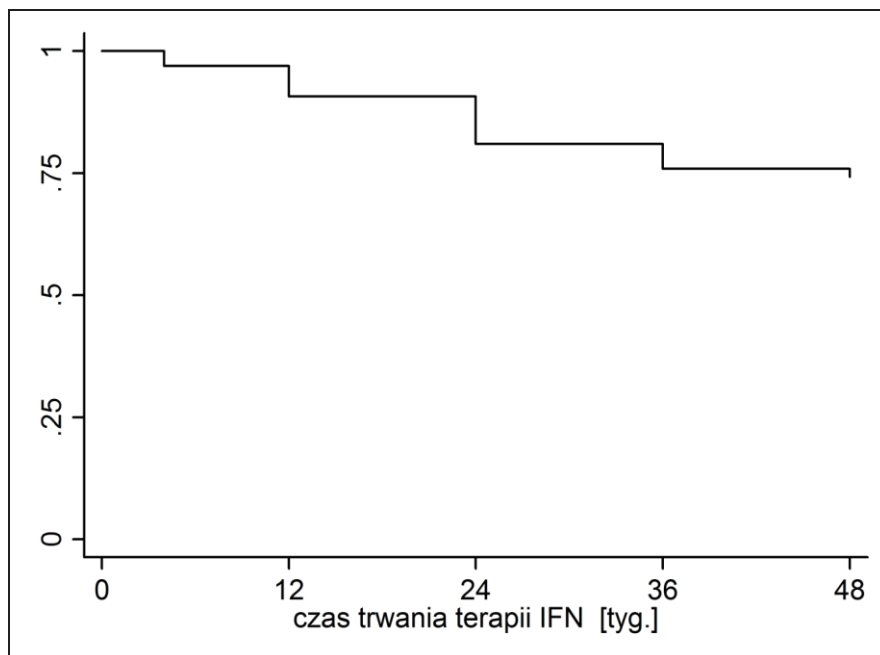
Tabela 9. Występowanie zaburzeń hormonalnych w poszczególnych tygodniach trwania terapii IFN- α ; * osoby, które dotąd nie zachorowały i nie zakończyły przedwcześnie badania.

Prawdopodobieństwo wystąpienia PK w kolejnych tygodniach terapii IFN- α ilustruje także Rycina 6.



Rycina 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń hormonalnych w poszczególnych tygodniach terapii IFN- α ; tyg. - tydzień terapii.

Wykres funkcji przeżycia dla całej badanej grupy przedstawia Rycina 7. Krzywa ta odzwierciedla prawdopodobieństwo niewystąpienia PK w trakcie 48 tygodni terapii IFN- α . Największy spadek wartości funkcji przypada na 24 tydzień. W trakcie 48 tygodni obserwacji funkcja nie osiąga mediany.

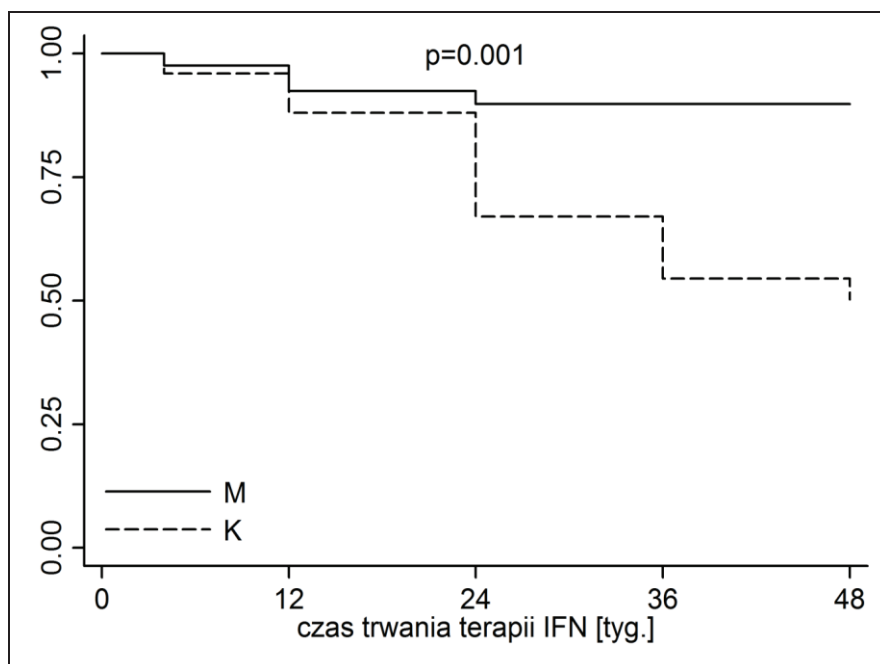


Rycina 7. Wykres funkcji przeżycia dla całej grupy badanej; tyg. - tydzień terapii.

4.3. Analiza jednoczynnikowa

4.3.1. Płeć. W czasie 48 tygodni trwania obserwacji PK wystąpił u 12 z 25 chorych kobiet i 4 z 41 mężczyzn. Odpowiada to skumulowanemu ryzyku wystąpienia PK 48% u kobiet (95%CI: 30.0-66,5) i 9,8% u mężczyzn (95%CI: 3.3-23,1). Ryzyko względne, RR=4,9 (95%CI: 1,8-13,6). Związek pomiędzy płcią a wystąpieniem PK jest istotny statystycznie przy $p=0,0004$.

Oszacowano funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) osobno dla kobiet i dla mężczyzn. Wykres tych funkcji przedstawia Rycina 8. Funkcje te przybierają zbliżone wartości do 24 tygodnia, po którym obserwuje się znaczny jej spadek dla kobiet. U mężczyzn, po 24 tyg. wartość funkcji utrzymuje się na stałym poziomie. Różnica pomiędzy funkcjami przeżycia dla kobiet i mężczyzn jest istotna statystycznie przy $p=0,001$ (test log-rank).

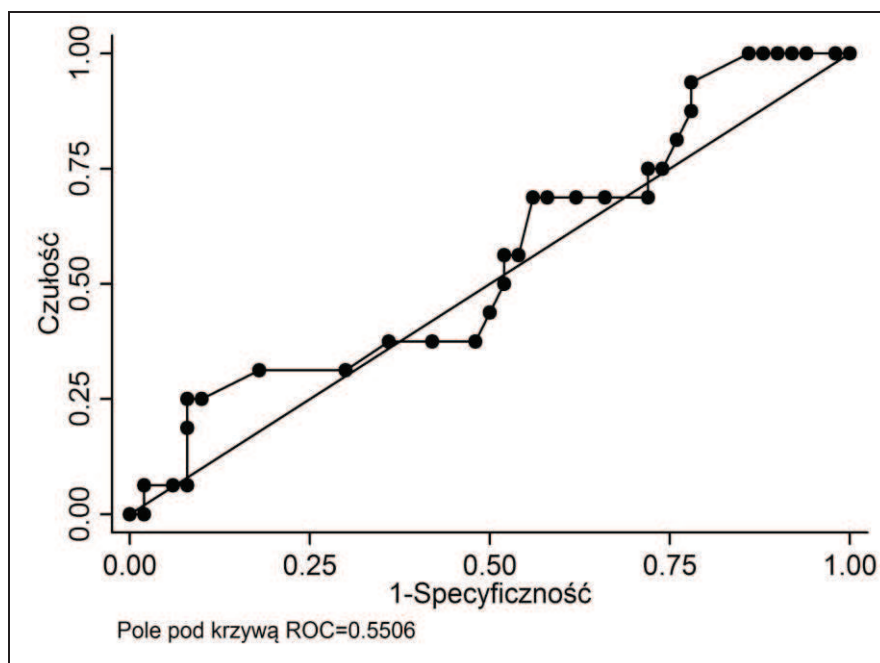


Rycina 8. Wykresy funkcji przeżycia wg płci; tyg - tydzień terapii.

Na podstawie powyższych spostrzeżeń należy sądzić, że płeć jest bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie PK u pacjentów poddawanych terapii IFN- α z powodu WZW t.C.

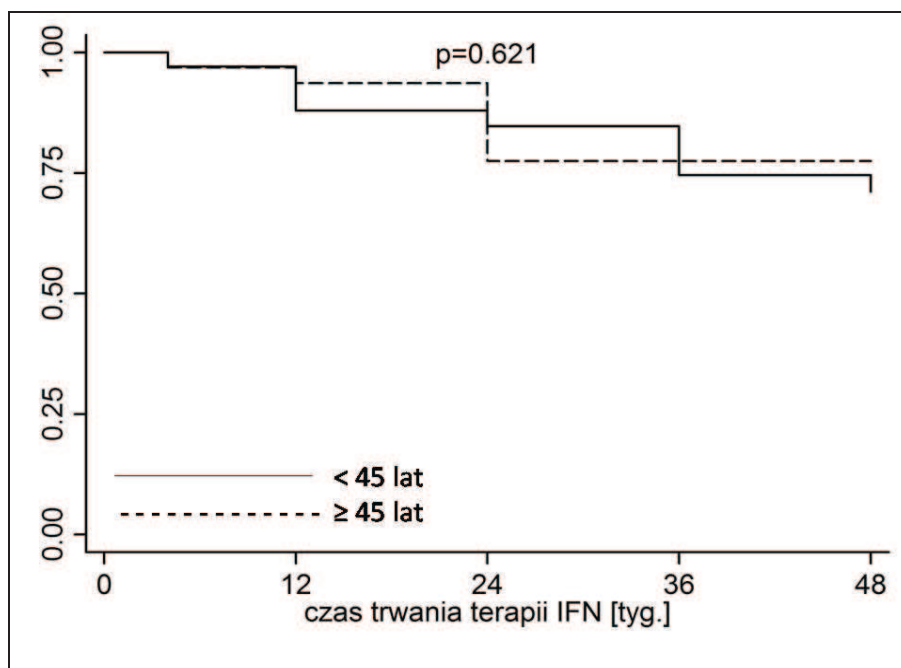
4.3.2. Wiek. Oceniono średni wiek chorych, u których obserwowano (podgrupa 1) lub nie obserwowano (podgrupa 2) PK. Wiek w pierwszej podgrupie był średnio o 1,9 roku wyższy, ale różnica pomiędzy podgrupami nie była istotna statystycznie ($p=0,544$).

Aby ocenić czy wiek pacjenta jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia PK przeprowadzono analizę ROC (Receiver Operating Characteristic). Kształt krzywej ROC (Rycina 9) oraz wartość pola pod tą krzywą (0,551) nie przemawiają za jakąkolwiek wartością predykcyjną tego parametru.



Rycina 9. Krzywa ROC dla wieku.

Oszacowano i wykreślono funkcje przeżycia w zależności od wieku pacjentów – Rycina 10. Funkcje te określają prawdopodobieństwo niewystąpienia PK w trakcie terapii IFN- α . Dla lepszego zobrazowania zależności, pacjentów podzielono na dwie podgrupy przyjmując za punkt odcięcia medianę wieku wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (45 lat). Obie funkcje przyjmują podobne wartości. Różnica pomiędzy nimi nie jest istotna statystycznie, $p=0,621$ (dla testu log-rank).

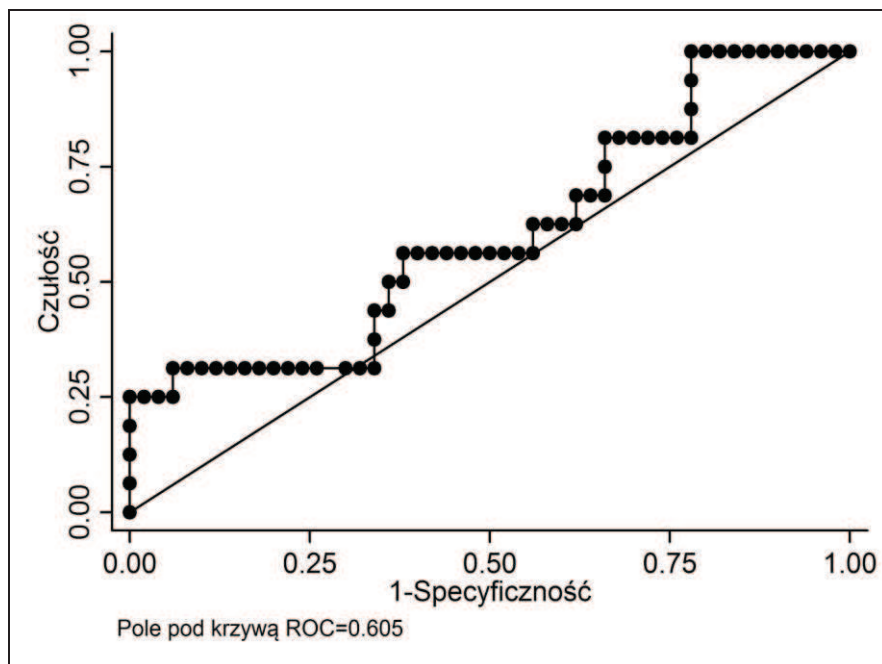


Rycina 10. Wykresy funkcji przeżycia wg wieku.

Omówione powyżej wyniki nie przemawiają za istnieniem zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem PK w trakcie 48 tygodni terapii IFN- α z powodu WZW t.C.

4.3.3. Wyjściowe stężenie TSH. Porównano początkowe stężenia TSH (przed rozpoczęciem terapii IFN- α) w zależności od wystąpienia PK. Średnie stężenie TSH w grupie chorych, u których obserwowano PK było o 0,54 $\mu\text{U/mL}$ wyższe, a także znacznie większa była heterogenność oznaczeń (odchylenie standardowe). Różnica pomiędzy podgrupami nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,209$).

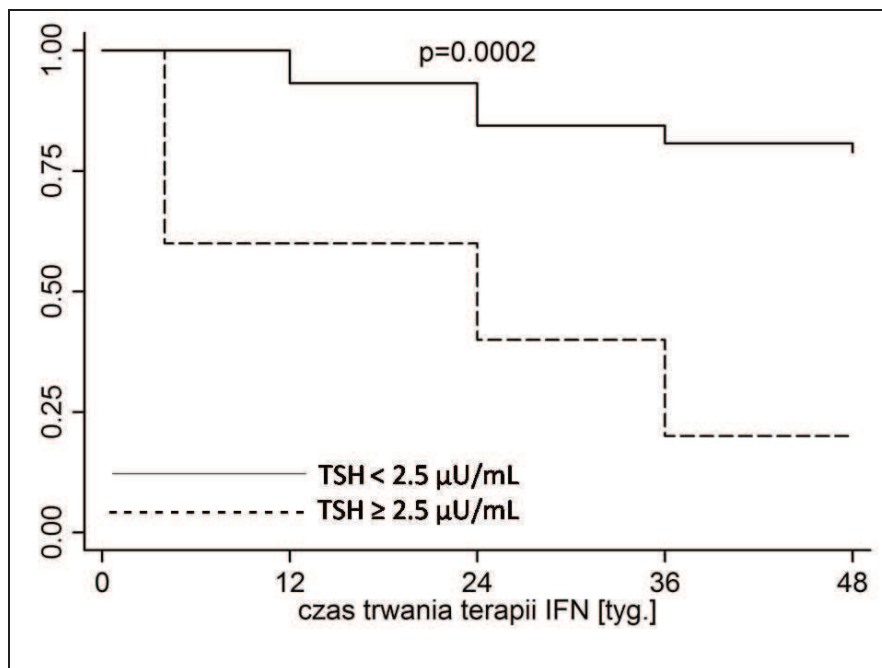
Aby ocenić, czy wyjściowe stężenie TSH mogłoby być predyktorem wystąpienia PK wykreślono krzywą ROC – Rycina 11. Jej kształt oraz pole pod krzywą (0,605) wskazują na niewielką siłę predykcyjną wyjściowego stężenia TSH. Kształt krzywej ROC nie pozwala na wskazanie optymalnej pod względem wartości predykcyjnej wartości tego parametru.



Rycina 11. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia TSH.

Dane epidemiologiczne oraz praktyka kliniczna wskazują, że stężenia TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ mogą już sugerować na istnienie subklinicznej niedoczynności tarczycy. Ryzyko wystąpienia PK w grupie osób z TSH $< 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ wyniosło 19,7%, zaś u osób z TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ ryzyko było 4,1 razy wyższe i wyniosło 80% (RR=4,1; 95% CI: 2,1-7,9; $p=0,002$). Wykreślono estymowane metodą Kaplana-Meiera krzywe przeżycia (tj. niewystąpienia PK) w zależności od wyjściowego stężenia TSH – Rycina 12. U osób z TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$, wartość funkcji gwałtownie obniża się w pierwszych tygodniach terapii, osiągając w 24 tyg. medianę. Wartości funkcji przeżycia osób z TSH $< 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ ulegają mniej dynamicznej redukcji, nie osiągając mediany. Obie funkcje różnią się od siebie znamienne statystycznie, $p=0,0002$ (dla testu log-rank).

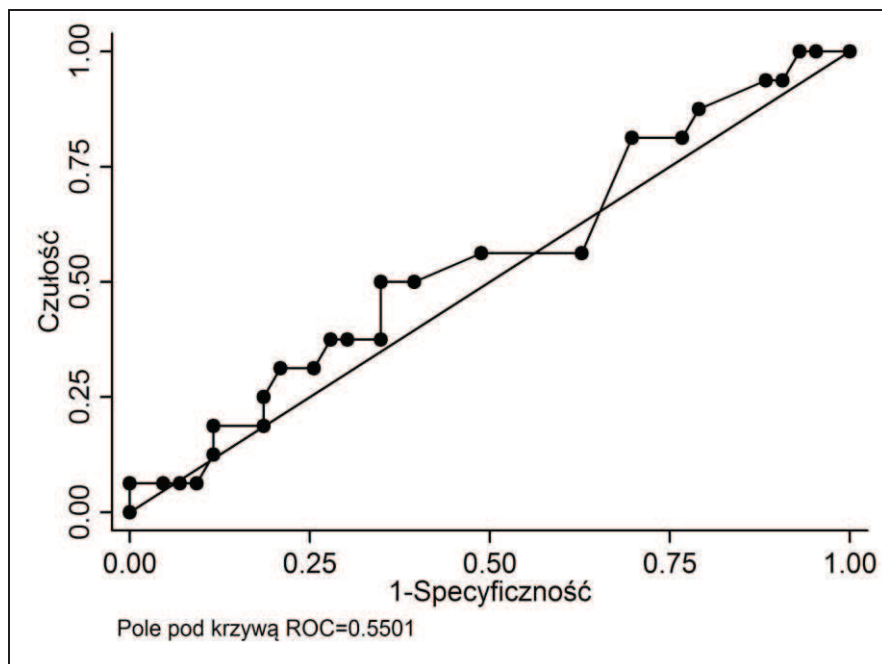
Podsumowując powyższe spostrzeżenia – w ujęciu jednoczynnikowym istnieją pewne przesłanki przemawiające za współzależnością pomiędzy stężeniem TSH przed rozpoczęciem terapii IFN- α a ryzykiem wystąpienia PK w trakcie tej terapii.



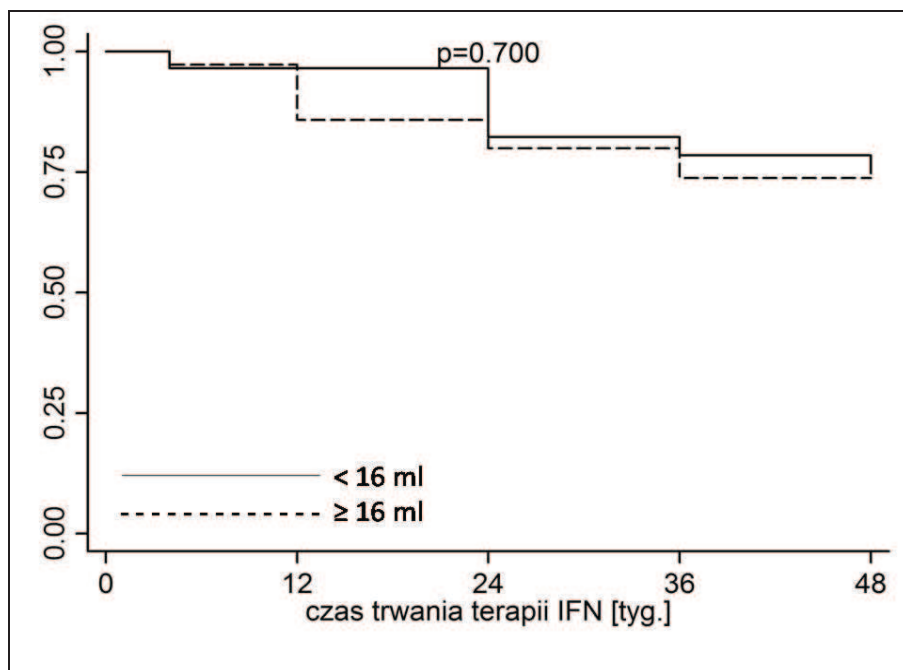
Rycina 12. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowego stężenia TSH.

4.3.4. Wyjściowa objętość tarczycy w USG. Średnia objętość tarczycy przed rozpoczęciem terapii IFN- α nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami, u których w trakcie leczenia wystąpił PK (20,3 +/- 12,1 ml) w porównaniu do chorych, u których funkcja tarczycy pozostawała prawidłowa (17,6 +/- 7,5 ml) ($p=0,555$). Na Rycinie 13 przedstawiono krzywą ROC. Jej kształt oraz wielkość pola pod tą krzywą (AURC = 0,5501) nie wskazują, aby wyjściowa objętość tarczycy mogła być predyktorem wystąpienia PK w trakcie terapii IFN- α .

Porównano estymowane metodą Kaplana-Meiera funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) w zależności od wyjściowej objętości tarczycy. Podzielono pacjentów na dwie podgrupy przyjmując medianę (16 ml) za punkt odcięcia. Obie funkcje przeżycia (Rycina 14), dla chorych z wyjściową objętością tarczycy <16 ml i objętością tarczycy ≥ 16 ml, przyjmują podobne wartości i nie różnią się od siebie istotnie statystycznie ($p=0,700$ dla testu log-rank).

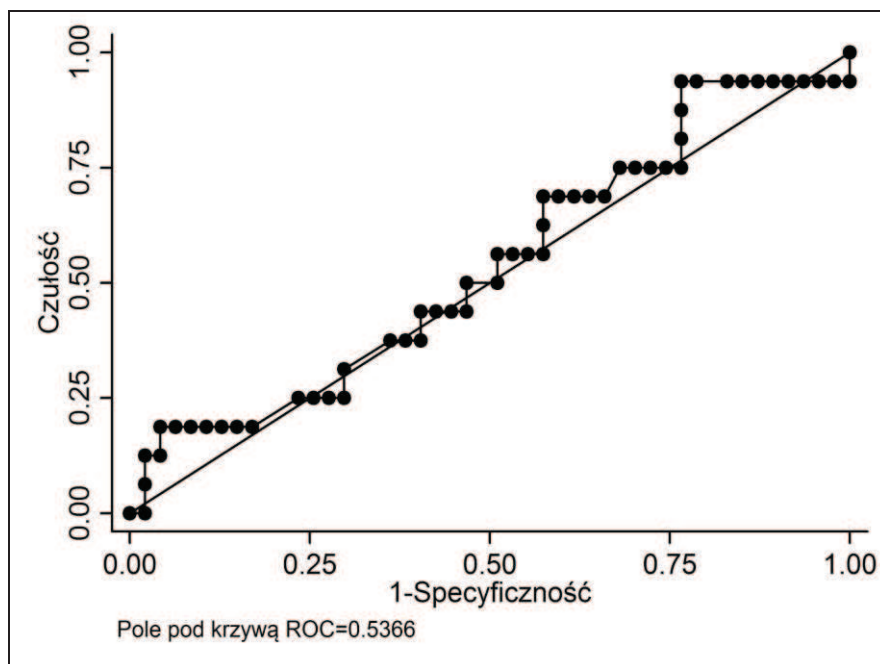


Rycina 13. Krzywa ROC dla zmiennej: wyjściowa objętość tarczycy



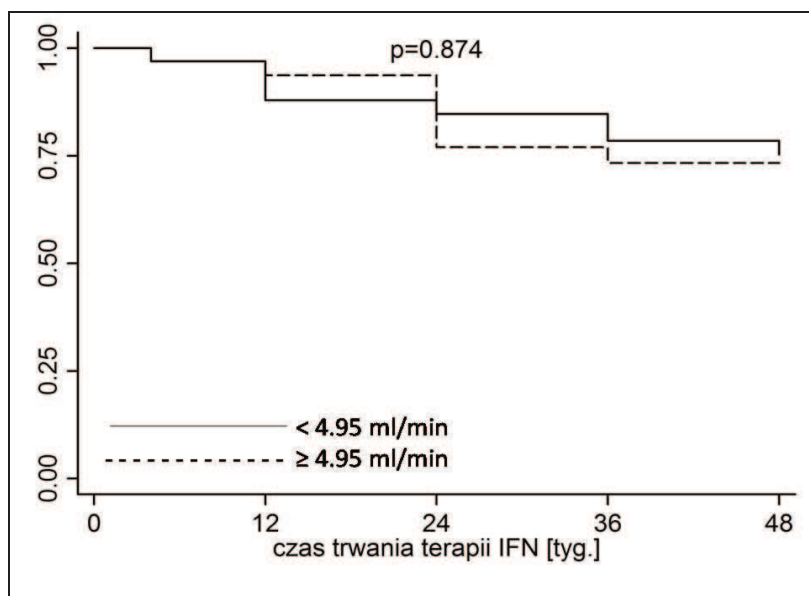
Rycina 14. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowej objętości tarczycy.

4.3.5. Wyjściowe przepływy krwi w tętnicach tarczowych. Średnia prędkość przepływu krwi w tętnicach tarczowych przed rozpoczęciem terapii IFN- α nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami, u których w trakcie leczenia wystąpił PK (8,3 +/- 7,6 ml/min) w porównaniu do chorych, u których nie obserwowano PK (6,4 +/- 4,7 ml/min) ($p=0,664$). Rycina 15 przedstawia krzywą ROC. Jej kształt oraz wielkość pola pod nią nie wskazują, aby wyjściowa wartość przepływu w tętnicach tarczowych mogła być predyktorem wystąpienia PK w trakcie terapii IFN- α .



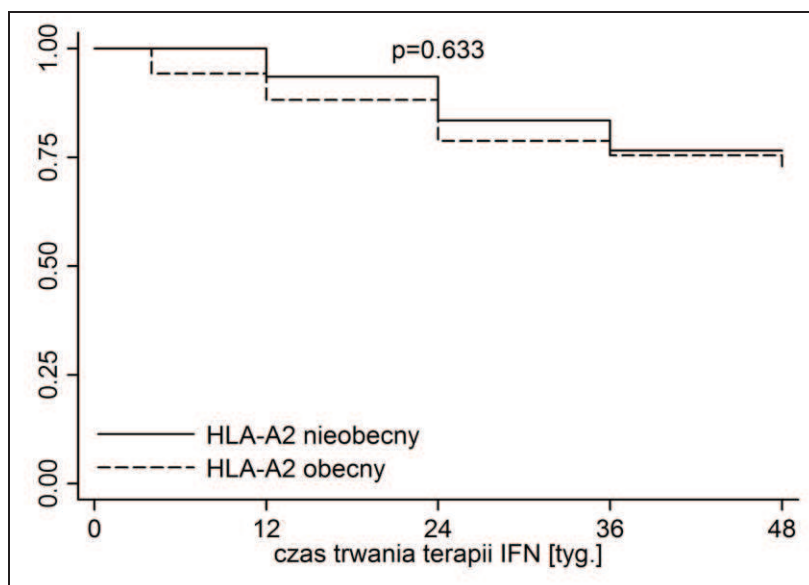
Rycina 15. Krzywa ROC dla wyjściowych przepływów w tt. tarczowych.

Porównano estymowane metodą Kaplana-Meiera funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) w zależności od wyjściowej wartości przepływu w tętnicach tarczowych (Rycina 16). Podzielono pacjentów na dwie podgrupy przyjmując medianę (4,95 ml/min) za punkt odcięcia. Obie funkcje przeżycia, dla osób z początkowym przepływem <4,95ml/min i przepływem $\geq 4,95$ ml, nie różnią się znamienne statystycznie ($p=0,874$ dla testu log-rank).



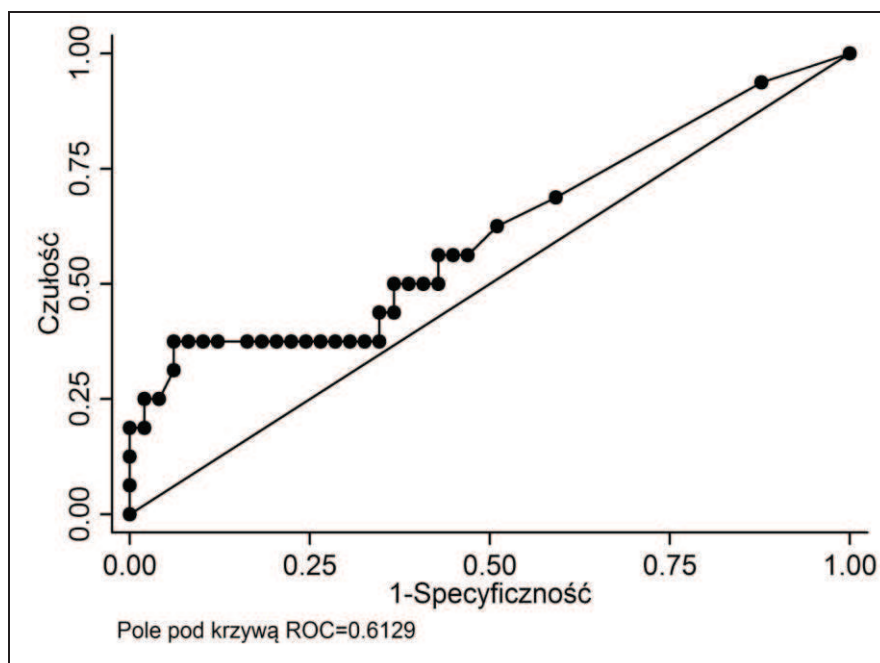
Rycina 16. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowej prędkości przepływu krwi w tętnicach tarczowych.

4.3.6. Obecność allelu HLA-A2. U osób z HLA-A2 ryzyko wystąpienia PK wyniosło 25,8% i było porównywalne z ryzykiem wystąpienia PK u pozostałych chorych, które wyniosło 22,6% (RR=1,1; 95%CI: 0,5-2,7; p=0,767). Funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) w zależności od występowania HLA-A2 przedstawia Rycina 17. Wartości, jakie przyjmują te funkcje nie różnią się od siebie znamienne statystycznie (p=0,633 dla testu log-rank).



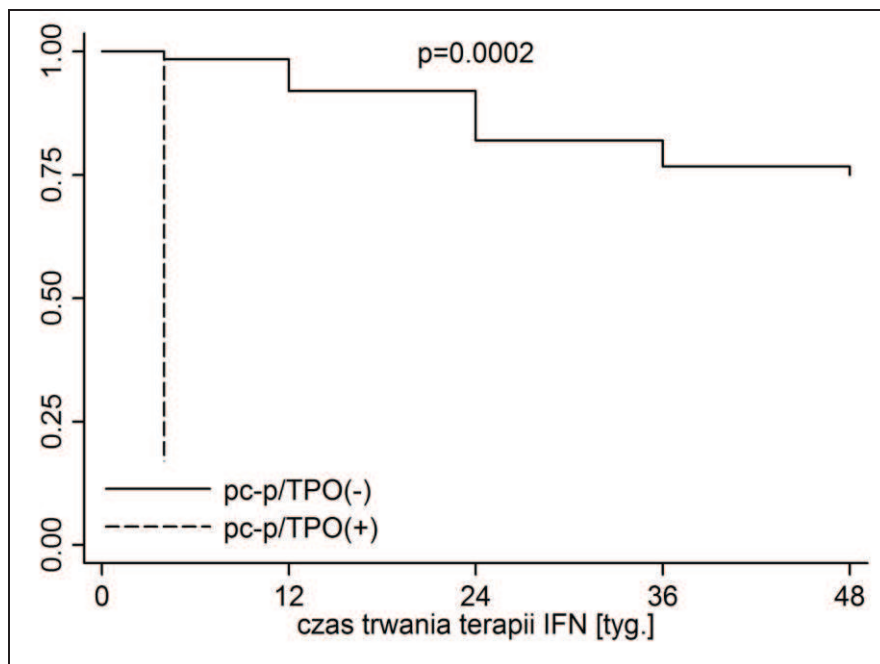
Rycina 17. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności antygenu HLA-A2.

4.3.7. Wyjściowe stężenie pc-p/TPO. Średnie stężenie pc-p/TPO przed rozpoczęciem leczenia IFN- α u chorych, u których pojawił się PK było o 59,5 U/mL wyższe w porównaniu do osób, u których PK nie wystąpił. Różnica ta jednak, ze względu na znaczną zmienność oznaczeń w tej pierwszej podgrupie, nie jest istotna statystycznie ($p=0,173$). Rycina 18 przedstawia krzywą ROC. Jej kształt oraz wielkość pola pod tą krzywą ($AUC=0,613$) wskazują, że podwyższone stężenie pc-p/TPO na początku terapii IFN- α może być predyktorem wystąpienia PK w ciągu 48 tygodni tej terapii.



Rycina 18. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/TPO.

Wykreślono funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) osobno dla pacjentów, którzy mieli prawidłowe i nieprawidłowe wyjściowe stężenie pc-p/TPO (Rycina 19). U chorych z podwyższonym wyjściowym stężeniem pc-p/TPO wartość funkcji przeżycia gwałtownie spada w 4 tygodniu terapii i osiąga wówczas medianę. U pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem pc-p/TPO wartość tej funkcji ulega jednostajnej, niewielkiej redukcji. Różnica pomiędzy tymi funkcjami przeżycia jest znamienna statystycznie, $p=0,0002$ (dla testu log-rank).



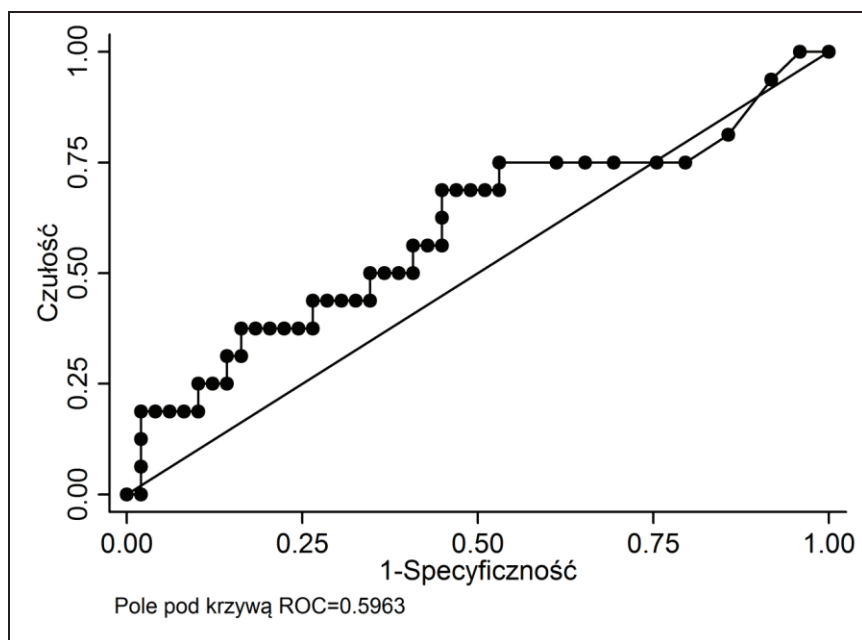
Rycina 19. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/TPO przed rozpoczęciem terapii.

Przedstawione powyżej wyniki analiz jednoczynnikowych mogą przemawiać za współzależnością pomiędzy obecnością nieprawidłowego stężenia pc-p/TPO przed rozpoczęciem terapii IFN- α a ryzykiem pojawienia się PK w trakcie tej terapii.

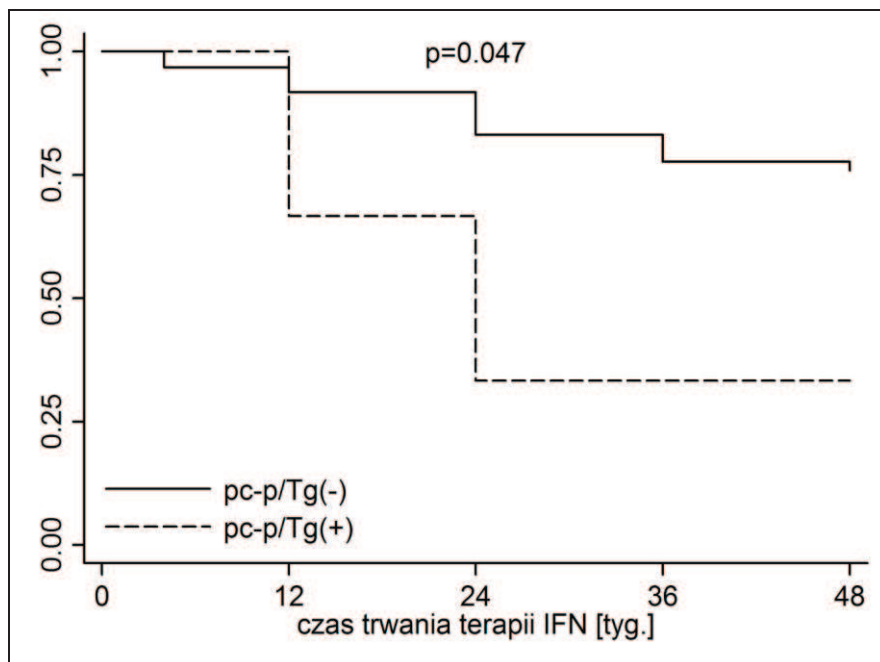
4.3.8. Wyjściowe stężenie pc-p/Tg. Średnie stężenie pc-p/Tg przed rozpoczęciem leczenia IFN- α u chorych, u których wystąpił PK było o 18,5 IU/mL wyższe w porównaniu do osób, u których PK nie wystąpił. Różnica ta nie jest istotna statystycznie ($p=0,250$). Rycina 20 przedstawia krzywą ROC. Jej kształt oraz wielkość pola pod tą krzywą ($AUC=0,5963$) wskazują, że obecność nieprawidłowego stężenia pc-p/Tg na początku terapii IFN- α może być predyktorem wystąpienia PK w okresie 48 tygodni tego leczenia.

Wykreślono funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) osobno dla pacjentów, którzy mieli prawidłowe i nieprawidłowe wyjściowe stężenia pc-p/Tg (Rycina 21). U chorych z podwyższonym wyjściowym stężeniem pc-p/Tg wartość funkcji przeżycia zmniejsza się w większym tempie i osiąga medianę z końcem okresu obserwacji. U pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem pc-p/Tg wartość tej funkcji ulega

jednostajnej, niewielkiej redukcji. Różnica pomiędzy tymi funkcjami przeżycia jest znamienne statystycznie, $p=0,047$ dla testu log-rank.



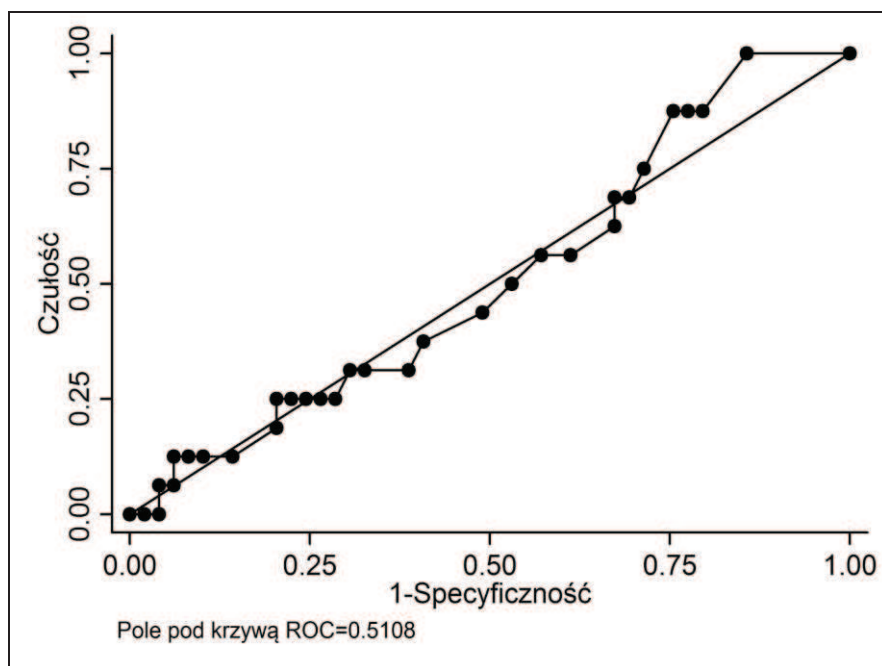
Rycina 20. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/Tg.



Rycina 21. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/Tg przed rozpoczęciem terapii.

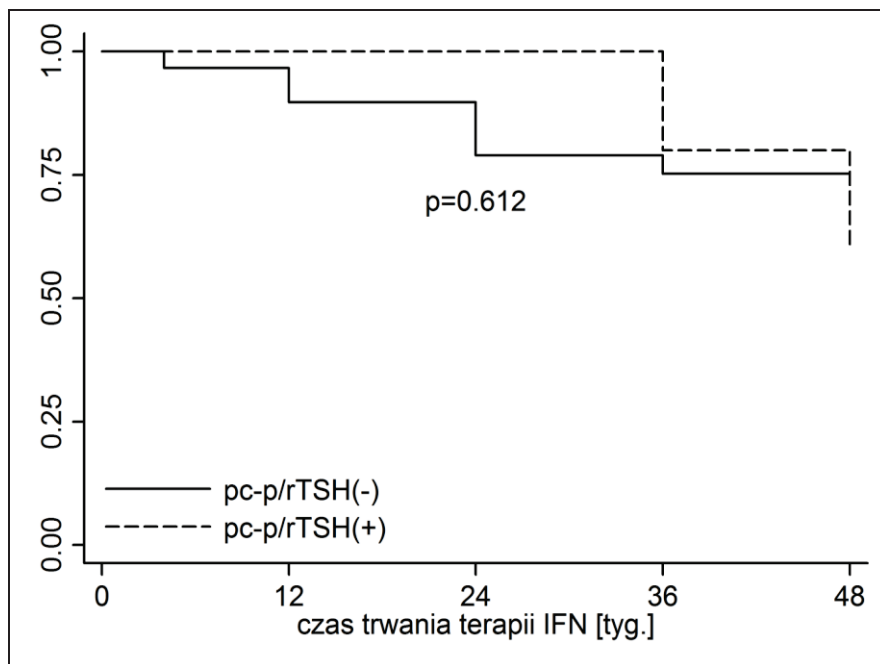
Przedstawione powyżej wyniki analiz jednoczynnikowych mogą przemawiać za współzależnością pomiędzy obecnością podwyższonego stężenia pc-p/Tg przed rozpoczęciem terapii IFN- α a ryzykiem wystąpienia PK w trakcie tej 48 tygodniowej terapii.

4.3.9. Wyjściowe stężenie przeciwciał pc-p/rTSH. Średnie stężenie pc-p/rTSH przed rozpoczęciem leczenia IFN- α u chorych, u których wystąpił PK było o 0,1 IU/L niższe w porównaniu do osób, u których PK nie wystąpił. Różnica ta nie jest istotna statystycznie ($p=0,897$). Rycina 22 przedstawia krzywą ROC. Jej kształt oraz wielkość pola pod tą krzywą nie wskazują, aby wyjściowe stężenie pc-p/rTSH mogło być predyktorem wystąpienia PK w trakcie terapii IFN- α .



Rycina 22. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/rTSH.

Porównano estymowane metodą Kaplana-Meiera funkcje przeżycia (tj. niewystąpienia PK) w zależności od podwyższonego wyjściowego stężenia pc-p/rTSH (Rycina 23). U pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem pc-p/rTSH wartość tej funkcji ulega jednostajnej, niewielkiej redukcji. W podgrupie z podwyższonym wyjściowym stężeniem pc-p/rTSH w 24 tyg. wartość funkcji przeżycia ulega gwałtownej redukcji o 75%. Jednak z uwagi na małą liczebność tej podgrupy, różnica pomiędzy funkcjami nie jest istotna statystycznie ($p=0,094$).



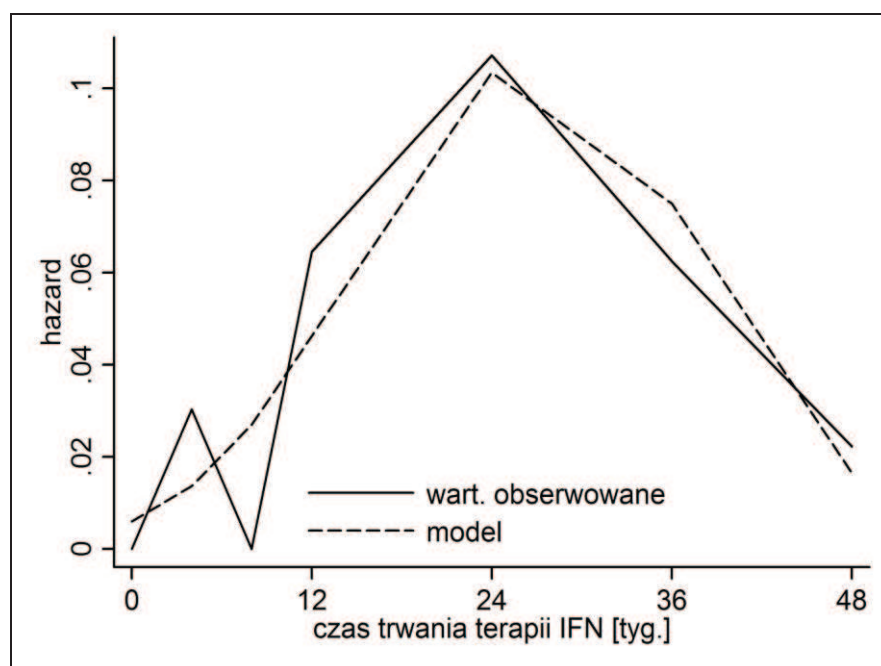
Rycina 23. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/rTSH przed rozpoczęciem terapii.

4.4. Analiza wieloczynnikowa

4.4.1. Model wyjściowy. W pierwszym etapie stworzono model wyjściowy, opisujący wartości hazardu wystąpienia PK jedynie w zależności od czasu. Parametry tego modelu przedstawia Tabela 10. Uwzględniając te parametry, zależność pomiędzy obserwowanym hazardem a czasem można opisać funkcją $\log\left(\frac{h}{1-h}\right) = -5.111 + 0.225t - 0.004t^2$, gdzie h oznacza hazard, t oznacza czas, \log oznacza logarytm naturalny. Wykres tej funkcji oraz obserwowane wartości hazardu przedstawia Rycina 24. Funkcje te przyjmują zbliżone wartości, co świadczy o dobrym dopasowaniu modelu wyjściowego do obserwowanych wyników i pozwala przejść do kolejnego etapu analizy.

ZH	wartość estymowanego parametru	błąd standardowy	z	p	95% przedział ufności	
czas	0,22	0,07	2,91	0,004	0,07	0,38
czas ²	-0,004	0,00	-2,64	0,006	-0,007	-0,001
	-5,11	0,81	-6,26	0,000	-6,71	-3,51

Tabela 10. Analiza wieloczynnikowa – model wyjściowy. Wydruk z programu komputerowego.



Rycina 24. Obserwowany i modelowany hazard wystąpienia PK w kolejnych tygodniach terapii IFN- α .

4.4.2. Model ostateczny. W kolejnym etapie do modelu wyjściowego wprowadzono pozostałe oceniane w badaniu zmienne. Uzyskano model ostateczny, który oceniał jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia ZH następujących czynników :

- niezależnych od czasu: płeć, wiek, wyjściowe stężenie TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$, obecność allelu HLA-A2

- zmieniających się w czasie: objętość tarczycy, przepływy w tętnicach tarczowych, obecność nieprawidłowych stężeń pc-p/TPO, pc-p/Tg, pc-p/rTSH

Parametry tego modelu przedstawia Tabela 11.

ZH	OR	błąd standartowy	p	95% przedział ufności	
czas	1,34	0,14	0,006	1,09	1,65
czas ²	0,99	0,002	0,018	0,990	0,999
płeć kobieca	5,76	4,48	0,024	1,25	26,49
wiek	1,00	0,03	0,795	0,94	1,08
wyjściowe TSH \geq 2,5 μ U/ml	7,30	6,91	0,036	1,14	46,63
objętość tarczycy	1,03	0,04	0,443	0,95	1,12
przepływ w tętnicach tarczowych	1,29	0,13	0,014	1,05	1,58
pc-p/TPO	9,87	10,67	0,034	1,18	82,20
pc-p/Tg	1,43	1,05	0,628	3,38	6,03
pc-p/rTSH	1,46	1,29	0,666	0,26	8,23
HLA-A2	0,51	0,44	0,436	0,09	2,78

Tabela 11. Wyniki analizy wieloczynnikowej – model ostateczny; OR - odds ratio; iloraz szans; wytłuszczono wyniki istotne statystycznie.

Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, że istotnymi statystycznie czynnikami niezależnie wpływającymi na ryzyko wystąpienia PK są płeć żeńska, wyjściowe stężenie TSH, wartość przepływu w tętnicach tarczowych oraz podwyższone stężenie pc-p/TPO (w dowolnym punkcie obserwacji).

Oszacowana za pomocą wieloczynnikowego modelu szansa wystąpienia PK w trakcie 48 tyg. terapii IFN- α była 5,76 razy wyższa u kobiet niż u mężczyzn ($p=0,024$), jeżeli wartość pozostałych zmiennych w modelu pozostawała taka sama.

Wyjściowe stężenie TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ zwiększało szansę wystąpienia PK 7,3-krotnie w odniesieniu do osób z TSH $< 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ ($p=0,036$).

Wzrost prędkości przepływu w tętnicach tarczowych (w dowolnym punkcie obserwacji) o 1 ml/min zwiększał szansę wystąpienia PK 1,3-krotnie ($p=0,014$).

Podwyższone stężenie pc-p/TPO zwiększało szansę wystąpienia PK 9,9-krotnie ($p=0,034$).

Wpływ pozostałych zmiennych nie był istotny statystycznie.

4.5. Polimorfizm HLA-A w badanej grupie

Częstość występowania poszczególnych alleli HLA-A w badanej grupie przedstawia Tabela 12. Najczęściej obserwowano allele A2, A3, A24, A1, A26 oraz A25. Łącznie stanowiły one 76,0% wszystkich obserwowanych alleli. Suma częstości występowania alleli w grupie chorych nie równa się 100%, gdyż u każdej osoby występują 2 allele HLA-A.

allel HLA-A	liczba obserwacji	częstość występowania (%) w puli alleli	częstość występowania (%) w puli chorych
1	10	8,0	15,87
2	35	28,0	55,56
3	23	18,4	36,51

11	4	3,2	6,35
23	4	3,2	6,35
24	12	9,6	19,05
25	7	5,6	11,11
26	8	6,4	12,70
29	2	1,6	3,17
30	5	4,0	7,94
31	1	0,8	1,59
32	4	3,2	6,35
33	4	3,3	6,35
34	1	0,8	1,59
68	5	4,0	7,94
suma	125	100,0	198,41

Tabela 12. Występowanie poszczególnych alleli HLA-A w badanej grupie.

Tabela 13 przedstawia obserwowane w badanej grupie genotypy HLA-A oraz ich częstości występowania. Najczęściej obserwowano genotypy A2A3, A2A24, A2A1, A2A25, A2A30

n	%	A1	A2	A3	A11	A24	A25	A26
6	9,5	.	A3
5	7,9	.	A24
4	6,3	.	A1
4	6,3	.	A25
4	6,3	.	A30
3	4,8	.	A11
3	4,8	.	A32

3	4,8	.	.	A24
3	4,8	.	.	A26
3	4,8	.	.	A68
2	3,2	A24
2	3,2	.	A23
2	3,2	.	A26
2	3,2	.	.	A33
1	1,6	A3
1	1,6	A23
1	1,6	A33
1	1,6	A68
1	1,6	.	A31
1	1,6	.	A33
1	1,6	.	.	A3
1	1,6	.	.	A23
1	1,6	.	.	A25
1	1,6	.	.	A26
1	1,6	.	.	A34
1	1,6	.	.	.	A26	.	.	.
1	1,6	A25	.	.
1	1,6	A29	.	.
1	1,6	A68	.
1	1,6	A30
1	1,6	A32
63	100							

Tabela 13. Genotypy HLA-A w badanej grupie wg częstości występowania; n-liczba obserwacji.

Nie wykazano, aby występowanie któregoś z alleli HLA-A wiązało się ze zwiększonym ryzykiem występowania PK (Tabela 14).

typ antygeny HLA-A	ZH obecne	ZH nieobecne	częstotliwość występowania
1	6	4	10
2	26	9	35
3	17	6	23
11	3	1	4
23	3	1	4
24	10	2	12
25	4	3	7
26	6	2	8
29	1	1	2
30	4	1	5
31	1	0	1
32	3	1	4
33	4	0	4
34	1	0	1
68	4	1	5
suma	93	32	125
przypadki	47	16	63

Pearson Chi2(30) = 28,6935; p=0,534

Tabela 14. Ocena ryzyka osiągnięcia PK w zależności od genotypu HLA-A.

4.6. Analiza wieloczynnikowa – ryzyko wystąpienia trwałej IITD.

W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej niezależnymi predyktorami wystąpienia trwałej IITD okazały się być: obecność pc-p/TPO (OR 94,5; $p < 0,001$) oraz TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ (OR 18,2; $p = 0,045$). Wysokie wartości OR uzyskały także pc-p/Tg oraz niska echogeniczność gruczołu, jednak wartości p nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowuje Tabela 15.

Czynnik ryzyka	Iloraz szans, OR	p
płeć żeńska	2,07	0,516
wiek >45 lat	1,07	0,289
pc-p/TPO	94,50	0,0001
pc-p/Tg	7,36	0,129
pc-p/rTSH	0,39	0,434
HLA-A2	0,85	0,876
TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$	18,18	0,045
objętość tarczycy	1,01	0,845
przepływy w tętnicach tarczowych dolnych	0,88	0,359
hipoechogeniczność	9,14	0,216

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia trwałej IITD po terapii IFN- α w zależności od poszczególnych czynników. Analiza wieloczynnikowa.

4.7. Analiza wieloczynnikowa – ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek IITD.

W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej nie stwierdzono niezależnych predyktorów wystąpienia IITD. Wysokie wartości OR uzyskały płeć żeńska, i wiek powyżej 45 r.ż., jednak wartości p nie były istotne statystycznie. Wyniki badań podsumowuje Tabela 16.

Czynnik ryzyka	Iloraz szans, OR	p
płeć żeńska	3,27	0,106
wiek ≥45 lat	1,06	0,076
HLA-A2	1,35	0,658
TSH ≥2,5 μU/mL	1,67	0,712
objętość tarczycy	0,99	0,754
przepływy w tętnicach tarczowych dolnych	0,97	0,597
hipoechogeniczność	840,0	0,525

Tabela 16. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek IITD po terapii IFN-α w zależności od poszczególnych czynników. Analiza wieloczynnikowa.

5. Dyskusja

Interferony są lekami szeroko stosowanymi w medycynie. Używa się ich nie tylko w leczeniu chorób zakaźnych jak w m.in. WZW t.C, ale również w onkologii np. endokrynologicznej, ginekologicznej, czy też onkohematologii. Ze względu na co raz większą ich dostępność na rynku i malejące koszty terapii, umiarkowaną tolerancję leczenia (np. względem klasycznej chemioterapii) oraz możliwość stosowania ich w ciąży (kategoria C) należy spodziewać się, że grupa ta jeszcze długo będzie interesującą opcją w walce m.in. z niektórymi nowotworami czy chorobami zakaźnymi. W związku z tym niezbędne jest dokładne poznanie skuteczności, zalet i wad poszczególnych typów interferonów. IFN- α jest najczęstszym stosowanym interferonem i powikłania związane z jego użyciem są w pewnym stopniu poznane. Niemniej okazuje się, że rodzaj choroby oraz leczenie dodatkowe stosowane równocześnie z IFN- α mają kluczowy wpływ na wystąpienie i rodzaj objawów niepożądanych. Sugeruje się, że HCV poprzez unikalną budowę przypominającą Tg może częściej indukować patologię tarczycy, niż inne patogeny [139]. Także skojarzenie IFN- α z rybawiryną w leczeniu może częściej prowadzić do destrukcyjnego zapalenia tarczycy w porównaniu do monoterapii IFN- α [152].

W chwili obecnej nie do końca jest wyjaśniona bezpośrednia przyczyna IITD. Czynniki ryzyka jej rozwinięcia są niejednoznaczne, a ponadto nie ma jednolitych schematów diagnostyczno-terapeutycznych. Dlatego też problem IITD w trakcie leczenia WZW t.C pozostaje przedmiotem wielu badań klinicznych.

Epidemiologia IITD. Dokładna ocena częstości występowania IITD jest trudna, a dostępne w piśmiennictwie dane są bardzo rozbieżne. Wynika to m.in. z różnej metodyki przeprowadzonych badań. Projekty retrospektywne w większości przypadków oceniały jedynie stężenie hormonów osi tarczycowej, co automatycznie nie pozwalało na oszacowanie rzeczywistej częstotliwości występowania IITD, a jedynie rejestrowano przypadki jawnych klinicznie zaburzeń funkcji tarczycy. Metodologię badań prospektywnych poruszających tematykę patologii tarczycy podczas terapii przewlekłego WZW t.C można roboczo podzielić na 3 grupy. Pierwsza grupa (najrzadsza), w której funkcję tarczycy badano dopiero w przypadku wystąpienia jawnych klinicznie zaburzeń funkcji tarczycy. Druga grupa, w której w czasie całej terapii oceniano regularnie funkcję tarczycy, a w przypadku jej zaburzeń rozszerzano panel o badania immunologiczne i ewentualnie badania obrazowe. Trzecia grupa, w której przez cały okres terapii kontrolowano, zarówno stężenia

hormonów, jak i wykonywano badania immunologiczne oraz ewentualnie obrazowe. Jedynie ostatnia grupa pozwala na oszacowanie rzeczywistej częstotliwości występowania IITD. Metodykę najważniejszych badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu przedstawia Tabela 17.

Do mojego projektu włączyłem 66 pacjentów. Jest to mniejsza liczebnie grupa, niż w podobnych badaniach klinicznych. Niemniej, było to zamierzone działanie, gdyż ograniczenie liczebności grupy pozwalało na wykonanie częstszych i dokładniejszych badań dodatkowych.

Wiadomym jest, że znaczna część zaburzeń może przebiegać subklinicznie, bez typowych klinicznych objawów dysfunkcji tarczycy, lub jest maskowana przez działania uboczne terapii przeciwwirusowej [178-181]. W tych przypadkach tylko częste i regularne kontrole HT pozwalają na wykrycie patologii. Oczywiście w części przypadków nie ma to znaczenia klinicznego, niemniej z punktu widzenia epidemiologii jest to informacja kluczowa.

Jedne z pierwszych badań dotyczących IITD sugerowały, że najczęstszym powikłaniem terapii cytokinowej WZW t.C dotyczącym gruczołu tarczowego jest występująca u 10-40% chorych indukcja przeciwciał przeciwtarczycowych *de novo*, przebiegająca z eutyreozą [140-142]. Są to prace z lat 90-tych, kiedy rybawiryna nie była jeszcze rutynowo stosowana w schematach terapeutycznych.

Wydaje się, że nie można tych wyników ekstrapolować na obecne warunki. Tylko 2 z 13 najnowszych badań przedstawionych w Tabeli 18 podaje rzeczywistą epidemiologię IITD oceniając regularnie zarówno parametry hormonalne jak i immunologiczne. Wg powyższych prac IITD występuje u około 10-20% badanych [156, 242]. Z powyższych powodów uznaliśmy, że szczegółowe badanie immunologiczne w zakresie 3 dostępnych komercyjnie przeciwciał będzie cennym uzupełnieniem wiedzy o epidemiologii AITD. Dotychczas, istnieją tylko pojedyncze prace poruszające temat roli ultrasonografii w diagnostyce IITD [156].

liczba badanych	M/K	rybawiryna	typ badania	badania początkowe	badania kontrolne	badania kontrolne (tydzień terapii)	Autor
260	172/88	tak	retrospektywne	TSH, FT4 pc-p/TPO	TSH, FT4	2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48	243
149	82/67	tak	prospektywne	TSH, FT4, FT3 pc-p/TPO, pc-p/Tg	TSH, FT4, FT3 pc-p/TPO, pc-p/Tg	24, 48	156
217 - b. horm. 154 - b. imm.	152/65 116/38	tak tak	prospektywne	TSH pc-p/TPO, pc-p/Tg	TSH pc-p/TPO, pc-p/Tg	2, 4, 8, 12, 18, 24, 48 24, 48	242
511	b. d.	346/511	retrospektywne	TSH	TSH	12, 24, 36, 48	244
272	150/122	tak	retrospektywne	TSH	TSH	co 1 miesiąc	146
221	140/77	67/221	retrospektywne	TSH u części pc-p/TPO, pc-p/Tg	TSH	co 2-3 miesiące	143
439	278/161	0/439	prospektywne	nie wykonywano	nie wykonywano	tylko w przypadku objawów dysfunkcji	144
225	225/0	tak	prospektywne	TSH	TSH	12, 24, 36, 48	147
625	b. d.	tak	prospektywne	TSH pc-p/TPO, pc-p/Tg	TSH	co 2 miesiące	148
100	b. d.	tak	retrospektywne	TSH, FT4, FT3	TSH, FT4, FT3	12, 24	245
107	b. d.	tak	prospektywne	TSH, FT4, FT3	TSH, FT4, FT3	12, 24	246
461	262/199	tak	prospektywne	b. d.	b. d.	b. d.	145
61	33/28	tak	retrospektywne	TSH, FT4, FT3	TSH, FT4, FT3	co 3 miesiące	247
66	41/25	tak	prospektywne	TSH, FT4, FT3 pc-p/TPO, pc-p/Tg, pc-p/TSH	jak obok jak obok	4, 8, 12, 24, 36, 48 4, 8, 12, 24, 36, 48	badanie własne
				USG tarczycy	jak obok	USG tarczycy 24, 48	

Tabela 17. Metodologia najnowszych badań dotyczących wpływu IFN-alfa na funkcję tarczycy. b. d. - brak danych; b. horm. - badania hormonalne; b. imm. - badania immunologiczne

W moim materiale częstość jawnej klinicznie IITD (Grupa 3) oraz jakiegokolwiek IITD (Grupa 2 i 3 łącznie) stwierdziłem, u odpowiednio 24,2 oraz 43,9% badanych. W najnowszych pracach częstość występowania jawnej klinicznie IITD sięga od 3,8 do 22,3% [143-148, 242-247]. Śledząc metodologię tych badań daje się zauważyć znaną, prostą zależność. Mianowicie, częstotliwość wykonywania kontrolnych badań hormonalnych z reguły była wprost proporcjonalna do wykrywalności jawnej klinicznie IITD. Najniższą wykrywalność jawnej klinicznie IITD odnotowano w pracy, w której HT oznaczano tylko w przypadku wystąpienia jednoznacznych, nie budzących wątpliwości objawów klinicznych [144]. Jest to dodatkowy argument za tym, że rozpoznanie IITD w trakcie terapii przeciwwirusowej jest niezmiernie trudne. Ponadto, wyraźnie widać, że w nowszych badaniach z lat 2008-09 zapadalność na IITD jest wyższa. Może wynikać to z większej świadomości, lepszej znajomości patofizjologii procesu, a przez to również precyzyjniej zaprojektowanych badań. Masood oraz Krupińska i wsp. w swoich pracach jako nieliczni rozróżniają subkliniczną oraz jawną klinicznie patologię tarczycy [156, 245]. W moich badaniach jakiegokolwiek IITD rozpoznałem u 43,9% osób poddanych terapii przeciwwirusowej. Tak wysoką zapadalność tłumaczyć można dwojako. Po pierwsze, w pracy własnej częstotliwość wykonywanych przesiewowych badań immunologicznych była najwyższa ze wszystkich dostępnych publikacji na ten temat (rutynowo sześciokrotnie w trakcie terapii). Po drugie, w innych projektach nigdy nie kontrolowano pc-p/rTSH; w mojej badanej grupie izolowane podwyższone stężenie pc-p/rTSH stwierdziłem u 7 z 29 chorych z AITD, a łącznie (jednocześnie z innymi przeciwciałami) aż u 17 z 29 pacjentów.

jawna klinicznie IITD (%)	nadczynność (%)	niedoczynność (%)	nad-niedoczynność (%)	autor
3,8	2,0	1,8	b.d.	[144]
6,7	1,1	5,6	b.d.	[146]
6,8	4,9	0,95	0,95	[143]
8,8	4,5	4,3	b.d.	[244]
8,9	1,4	4,2	3,3	[148]
10,7	2,7	8,0	b.d.	[147]
11,4*	7,4	4,0	b.d.	[156]
12,6	4,8	5,85	1,95	[145]
15,6	6,4	9,2	b.d.	[242]
18,0	3,0	15,0	b.d.	[245]
18,69*	b.d.	b.d.	b.d.	[246]
21,3	18,0	3,3	b.d.	[247]
22,3	10,4	11,9	b.d.	[243]
24,2	10,6	6,0	7,5	Obołńczyk

Tabela 18. Częstość występowania jawnej klinicznie IITD oraz poszczególnych jej rodzajów w przebiegu terapii przeciwwirusowej. b.d. – brak danych.

*** subkliniczna oraz jawna klinicznie patologia tarczycy łącznie**

Epidemiologia jawnej klinicznie IITD. Ze względu na dynamiczny przebieg IITD, szybkie zmiany stężeń HT oraz indukcję przeciwciał przeciwtarczycowych, wyróżnienie klasycznych jednostek nozologicznych jak choroba Gravesa-Basedowa,

choroba Hashimoto i in. jest w wielu przypadkach niemożliwe. Przykładem może być sytuacja, w której mamy do czynienia z typowym dwufazowym przebiegiem zaburzeń funkcji: nadczynność-niedoczynność tarczycy. Niekiedy, nie jesteśmy w stanie różnicować, czy przedstawiony przebieg jest wynikiem fazy *Hashitoxicosis*, czy też następstwem klasycznego, destrukcyjnego (np. *silent thyroiditis*) zapalenia tarczycy. Zdarza się, że dopiero długotrwała obserwacja już po zakończeniu terapii przeciwwirusowej pozwala na ustalenie konkretnej jednostki chorobowej. Z tego powodu jawną klinicznie IITD najczęściej występującą w trakcie terapii IFN- α dzieli się w zależności od wyników badań laboratoryjnych na IITD:

- o konstelacji hormonalnej typowej dla nadczynności tarczycy
- o konstelacji hormonalnej typowej dla niedoczynności tarczycy
- o konstelacji hormonalnej o dwufazowym przebiegu nadczynność-niedoczynność tarczycy

W mojej pracy rozkład procentowy ww. patologii w grupie jawnej klinicznie IITD (n=16) wyniósł odpowiednio 44, 25 oraz 31%. W piśmiennictwie nadal najczęściej opisywaną dysfunkcją tarczycy jest jej autoimmunologiczna niedoczynność [146, 147, 149-151], jednakże Kabbaj [148] odnotował aż 21 przypadków destrukcyjnego zapalenia tarczycy z typowym, dwufazowym przebiegiem. Całość podsumowuje Tabela 18.

W moich badaniach, przeciwnie niż w innych publikacjach, najczęstszą dysfunkcją tarczycy była jej nadczynność, najrzadszą zaś niedoczynność. „Tylko” 25% przypadków występowania niedoczynności możemy wiązać z częstym wykonywaniem badań hormonalnych, co automatycznie spowodowało większą wykrywalność zaburzeń o konstelacji nadczynność-niedoczynność, w czasie których pierwsza faza może być krótka i często przeoczana. Trudno jednoznacznie wytłumaczyć częstsze, niż u innych autorów występowanie nadczynności tarczycy. Może być to wynik pozorny wynikający z małej liczebności grupy 3 – łącznie 16 osób, a różnica pomiędzy najbardziej i najmniej liczną grupą wynosiła tylko 3 osoby. Z drugiej strony nie można bagatelizować obserwowanych często podwyższonych stężeń pc-p/rTSH u tych chorych. W tym przypadku trudno jednoznacznie wytłumaczyć obserwowane zjawisko, a znaczenie pc-p/rTSH u osób z WZW t.C. leczonych jak i nieleczonych wymaga dalszej oceny w prospektywnych badaniach klinicznych.

Klasyfikacja. Pierwszy podział różnicował IITD na niedoczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa [137], kolejny uwzględniał patogenetyczny podział IITD na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych) i nieautoimmunologicznym (destrukcyjne zapalenie tarczycy, nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy) [138]. Klasyfikacja, która straciła obecnie na znaczeniu to podział na zaburzenia wczesne i późne odpowiednio do 3 i powyżej 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii IFN- α [139]. W 2008 roku zaproponowaliśmy modyfikację klasyfikacji etiopatogenetycznej Mandaca poprzez dodanie do grupy schorzeń o podłożu autoimmunologicznym nowej jednostki tj. niezróżnicowanej choroby autoimmunologicznej tarczycy [248]. Do tej pory nie stworzono nowej klasyfikacji IITD.

Trudności z ujednoczeniem terminologii poszczególnych IITD wynikają z kilku przyczyn. Już samo nazewnictwo nadczynność, niedoczynność tarczycy indukowana IFN jest kontrowersyjna. Powyższe terminy odnoszą się do zespołu objawów klinicznych, które z reguły w przypadku IITD nie występują lub są maskowane przez objawy niepożądane podstawowej terapii. Ponadto IITD rozwijają się „na naszych oczach”, przez co obserwujemy naturalny przebieg choroby od jej samego początku, co w przypadku innych niż IITD schorzeń tarczycy jest rzadko spotykane. W praktyce klinicznej nadczynność rozpoznajemy zwykle po kilku miesiącach, a niedoczynność niekiedy nawet po latach jej trwania – w takich sytuacjach obraz kliniczny jest dużo bliższy klasycznej, „książkowej” wersji. W przypadku IITD obraz USG nie musi być typowy dla autoimmunologicznych chorób tarczycy. Przykładowo obraz USG choroby Hashimoto z typową hipoechogeniczną echostrukturą, nierównym zarysem gruczołu, widocznymi hiperechogenicznymi zwłóknieniami jest typowy dla przewlekłego procesu. W IITD rozwijającej się podczas terapii najczęściej nie uwidoczniemy powyższych zmian. Również przebieg kliniczny IITD jest niekiedy unikalny. W piśmiennictwie opisywano przypadki (obserwowane również u chorych w grupie badanej) rzadko spotykane w „klasycznej” endokrynologii tzn. samoistne przejście z głębokiej niedoczynności do nadczynności tarczycy [249, 250]. Również rodzaj i stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych – zwłaszcza pc-p/rTSH nie odpowiadał wielokrotnie obrazowi choroby.

Z praktycznego punktu widzenia ujednoczenie terminologii nie ma specjalnego wpływu na postępowanie z chorymi, niemniej pozwoli na uniknięcie deprymujących

dla lekarza i chorego weryfikacji rozpoznań. Z naukowego punktu widzenia pozwoli ono w przyszłości na przeprowadzenie jednolicie zaprojektowanych badań oraz stworzenie oczekiwanych metaanaliz i wytycznych.

Wydaje się wskazane, aby w trakcie terapii przeciwwirusowej, podczas rozpoznania choroby *de novo* tylko w przypadkach jednoznacznych i nie budzących wątpliwości stosować klasyfikację etiopatogenetyczną Mandaca [138]. Ewentualnie w wątpliwych przypadkach można stosować zaproponowany przez nas termin niezróżnicowanej autoimmunologicznej choroby tarczycy [248]. W takich przypadkach najprostszy kliniczny podział na nadczynność lub niedoczynność indukowaną IFN- α budzi najmniej wątpliwości. Również z punktu widzenia chorego jest to prosta i z reguły zrozumiała nomenklatura. W trakcie lub po zakończeniu terapii IFN- α , przy stabilnym obrazie klinicznym jak najbardziej wskazana jest próba uściślenia rozpoznania wg zmodyfikowanej klasyfikacji Mandaca. Proponowane przez nas dwie klasyfikacje IITD przedstawia Tabela 19 oraz 20.

Klasyfikacja kliniczna IITD
<ul style="list-style-type: none">• nadczynność tarczycy indukowana IFN-α• niedoczynność tarczycy indukowana IFN-α

Tabela 19. Klasyfikacja kliniczna IITD

Czynniki ryzyka IITD. Z punktu widzenia każdego klinicysty istotne jest wytypowanie pacjentów z grupy ryzyka rozwinięcia jakiegokolwiek patologii. Wiedza ta pozwala u predysponowanych osób na szybkie rozpoznanie patologii, wdrożenie leczenia, a przez to uniknięcie powikłań. W przypadku IITD kluczowe informacje potrzebne do prowadzenia chorego są nieco inne dla hepatologa i endokrynologa. Dla lekarzy pierwszej specjalności najważniejsze jest wytypowanie chorych, którzy rozwiną pełnoobjawową IITD. Z reguły tylko takie przypadki będą wykrywane, gdyż rutynowa kontrola funkcji tarczycy najczęściej obejmuje oznaczenie stężenia TSH i FT4 w surowicy. Dla endokrynologa, z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotna jest informacja, który z chorych rozwinie trwałą patologię tarczycy. U takich pacjentów może być konieczne, w przypadku niedoczynności, przewlekłe leczenie substytucyjne L-T4 lub przy nadczynności działania radykalne, jak zabieg operacyjny czy leczenie jodem radioaktywnym. W pozostałych przypadkach terapia może być

tylko czasowa. Istotne jest również to, kto rozwinie AITD, gdyż wydaje się, że tacy chorzy nawet przy braku leczenia powinni zostać objęci opieką endokrynologa.

Klasyfikacja etiopatogenetyczna IITD
Choroby o podłożu autoimmunologicznym
<ul style="list-style-type: none">• Eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciwarczycowych• Niezróżnicowana choroba autoimmunologiczna tarczycy• Choroba Hashimoto• Choroba Gravesa-Basedowa
Choroby o podłożu nieautoimmunologicznym
<ul style="list-style-type: none">• Destrukcyjne zapalenie tarczycy• Nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy

Tabela 20. Klasyfikacja etiopatogenetyczna IITD (wg Mandaca [138] – modyfikacja własna)

Nie ma wątpliwości, że AITD mają uwarunkowanie genetyczne – na podstawie tej przesłanki wysnuto hipotezę, że wystąpienie IITD może też mieć podłoże genetyczne.

Pierwszym rozpatrywanym czynnikiem ryzyka był sam HCV. Badania kliniczne oceniające czy HCV *per se* może indukować IITD przeprowadzano dwójako. W pierwszym typie badań porównywano zapadalność na IITD u osób z przewlekłym WZW t.C, leczonych i nieleczonych przeciwwirusowo. Vezali i wsp. w jednym ramieniu badania wykazali, że chorzy z przewlekłym WZW t.C dodatkowo leczeni IFN- α częściej ujawniali zaburzenia funkcji tarczycy [247]. Niestety, wnioski płynące z tej pracy mają ograniczenia. Tak zaprojektowane badanie udowadnia jedynie, że IFN- α jest czynnikiem ryzyka choroby tarczycy, natomiast nie można wnioskować bezpośrednio o wpływie HCV na gruczoł tarczowy. Dopiero dodanie do ramienia badania trzeciej grupy chorych leczonych IFN- α z innych przyczyn niż przewlekłe WZW t.C i wówczas porównanie częstości występowania IITD dało by wiarygodne informacje. Druga grupa prac porównuje osoby z HCV z grupą kontrolną, którą najczęściej stanowią zdrowi ochotnicy lub chorzy z HBV. Część doniesień z dobraną wg wieku i płci grupą kontrolną neguje występowanie zależności pomiędzy HCV a chorobami tarczycy [190-194]. Jednakże, kilka prac z grupą kontrolną zdrowych

ochotników lub chorych z WZW t.B wykazało ww. zależność [141, 145, 150, 195-197].

W pracy własnej współistniejąca jawna choroba tarczycy była kryterium wykluczenia, dlatego też nie można rzetelnie oszacować częstości chorób tarczycy u osób z HCV. Natomiast podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych u osób z eutyreozą obserwowałem u 11 z 69 chorych co stanowi 16,6%. Założenie oraz metodologia pracy nie przewidywała grupy kontrolnej zdrowych ochotników, dlatego też nie można wypowiedzieć się, czy odsetek ten jest istotnie statystycznie wyższy niż w zdrowej populacji. Jedynie wyniki te można porównać z piśmiennictwem krajowym i światowym. Obecność pc-p/TPO w surowicy osób bez laboratoryjnych i klinicznych wykładników zaburzeń funkcji tarczycy szacuje się na około 11% [207, 208], podczas gdy w populacji polskiej obecność przeciwciał przeciwtarczycowych obserwowano u 16,3% [209]. Natomiast u chorych z przewlekłym WZW t.C, nie leczonych IFN- α częstość ta wynosi od 2,6 do 42% [242]. Na podstawie obecnej wiedzy nie można jeszcze jednoznacznie rozstrzygnąć czy HCV jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby tarczycy, czy jedynie przyspiesza jej wystąpienie u osób już predysponowanych, czy też nie ma żadnego związku.

Ze względu na różne schematy badań klinicznych oraz przeprowadzone na ich podstawie analizy statystyczne (analiza jednoczynnikowa, wieloczynnikowa) trudno jest wytypować czynniki ryzyka IITD. Podzielić je można na wysoce prawdopodobne, prawdopodobne, o nieustalonym znaczeniu oraz wątpliwe. W większości przypadków czynniki ryzyka rozwinięcia IITD są równoważne z czynnikami pełnoobjawowej IITD, gdyż zazwyczaj projekty nie pozwalały na rozpoznanie AITD.

Dwa najczęściej wymieniane czynniki ryzyka choroby tarczycy podczas terapii WZW t.C to płeć żeńska i obecność pc-p/TPO przed kuracją [139, 143, 145, 146, 151, 154, 187, 195, 204-206]. Co raz częściej postuluje się, że prawidłowe wysokie (w górnym przedziale wartości referencyjnych) stężenie TSH może być również wiarygodnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia IITD [143, 243]. Nie ma jednoznacznego punktu odcięcia dla TSH w tych przypadkach. Sugerowano 1,75 μ U/mL; 2,0 μ U/mL lub jak w naszym przypadku 2,5 μ U/mL.

W analizie własnej pominięto obecność pc-p/TPO przed terapią, gdyż były obecne one tylko u 1 osoby, która rozwinęła chorobę Hashimoto o typowym obrazie klinicznym. Niemniej jest to zgodne z obserwacjami innych autorów. W modelu

wieloczynnikowym niezależnymi predyktorami wystąpienia jawnej klinicznie IITD okazały się być: płeć żeńska, pojawienie się pc-p/TPO w trakcie terapii, stężenie TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ oraz zwiększenie przepływu w tętnicach tarczowych. Pc-p/Tg w modelu jednoczynnikowym stanowiły czynnik ryzyka rozwinięcia ZH, niemniej w modelu wieloczynnikowym już nie potwierdzono tej zależności. Należy pamiętać, że pc-p/Tg mogą pojawiać się w przebiegu destrukcyjnego zapalenia tarczycy jako efekt reakcji układu odpornościowego na ujawnienie się antygenu jakim jest Tg. W takim przypadku choroby nie można traktować *sensu stricto* jako autoimmunologicznej. W związku z powyższym problem obecności i roli pc-p/Tg w IITD jest bardziej złożony.

Interesujące wyniki dostarcza analiza czynników ryzyka rozwinięcia jakiegokolwiek IITD (grupa 2 i 3 łącznie). Jedynie w modelu jednoczynnikowym płeć żeńska była niezależnym czynnikiem ryzyka, wysokie (nieistotne statystycznie) wartości OR uzyskały również wiek >45 lat oraz niska echogeniczność gruczołu, natomiast w modelu wieloczynnikowym tylko płeć uzyskała wysokie wartości OR (nieistotne statystycznie). Moje wyniki nie są w tym względzie przełomowe i w dalszym ciągu wydaje się, że wpływ płci oraz obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych jest niepodważalny. Niemniej taka rozbieżność wyników pozwala na wysnuć kilku hipotez. Po pierwsze, prawdopodobnie chorzy z IITD stanowią wybitnie heterogenną grupę. Po drugie, po dodaniu do grupy 3 osób z grupy 2, czyli osób o udowodnionej etiologii immunologicznej obserwowałem, że większość czynników ryzyka przestała być istotna statystycznie. Pośrednio pozwala to wysunąć podejrzenie, że w grupie 3 sporą jej część stanowią chorzy z destrukcyjnym zapaleniem tarczycy (etiologia nieimmunologiczna). W ten sposób przeprowadzając analizę na obu grupach razem utraciliśmy jej homogenność.

W pracy własnej stężenie TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/ml}$ było niezależnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia ZH. Pomimo, pojedynczych doniesień zaprzeczających powyższej zależności [242] można uznać związek wyjściowego stężenia TSH z jawnie kliniczną IITD za prawdopodobny. Interesujące jest także, czy leczenie IFN- α ma wpływ na rozpoznaną już chorobę tarczycy. Współistnienie patologii tarczycy jest z reguły kryterium wykluczenia z większości zaprojektowanych badań o podobnym do naszego charakterze, dlatego nie ma w chwili obecnej wiarygodnych danych przedstawiających ten problem. Również w kilku publikacjach opisywano częstsze występowanie IITD u osób rasy żółtej, aczkolwiek tylko Jamall i wsp. wykazali zależność istotną statystycznie [154, 243, 244].

Osobnym zagadnieniem wśród czynników ryzyka są preparaty, którymi są leczeni chorzy. Nurtujące pytania są trzy: czy rodzaj interferonu ma wpływ na IITD, czy czas leczenia ma wpływ na IITD, czy rybawiryna w jakikolwiek sposób modyfikuje częstość występowania IITD? Na żadne z nich nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Nowe badania sugerują, że rodzaj stosowanego interferonu może mieć wpływ na częstość występowania IITD. Uważa się, że jego pegylowane formy, poprzez stały poziom leku w surowicy, mają wyraźniej zaznaczony negatywny wpływ na gruczoł tarczowy [244]. Problem ten może pozostać już niewyjaśniony, gdyż klasyczne formy IFN- α są coraz rzadziej stosowane. Ponadto poszukiwano zależności pomiędzy czasem ekspozycji IFN- α a zapadalnością na IITD. W chwili obecnej nie ma argumentów przemawiających za tym, że dłuższa terapia zwiększa ryzyko patologii tarczycy. Rybawiryna jest już stałą składową schematów leczenia przewlekłego WZW t.C. Lek ten jest skuteczny przeciw wielu DNA oraz RNA wirusom. Mechanizm jego aktywności przeciwwirusowej nie jest do końca poznany; sugerowane jest działanie immunomodulujące, immunostymulujące oraz szereg innych działań nieimmunologicznych (hamowanie syntezy wirusowego RNA, hamowanie syntezy białek wirusa, łączenie się z wirusowym genomem, efekt cytotoksyczny). Wysoka cena leku powoduje, że rybawiryna w Polsce zarejestrowana jest jedynie do leczenia przewlekłego WZW t.C. Wpływ rybawiryny na funkcję tarczycy jest nie do końca poznany tj. postuluje się, że rybawiryna zwiększa ryzyko jej niedoczynności [152]. Wydaje się więc, że monoterapia IFN- α niosła za sobą mniej powikłań tarczycowych niż stosowana obecnie terapia dwulekowa [206].

Nie ulega wątpliwości, że istnieje predyspozycja genetyczna do rozwoju chorób tarczycy, zwłaszcza tych o tle autoimmunologicznym. Analogicznie rozsądna wydaje się hipoteza, że również IITD rozwinie się u ludzi do tego predysponowanych. Wśród kandydatów wymienia się geny dla m.in.: HLA-DR, CTLA-4, PTPN22, FOXP3, Tg oraz receptora dla TSH [251]. W przypadku pracy własnej zarówno analiza jedno- i wieloczynnikowa nie wykazała związku HLA-A2 z IITD. Wynika to prawdopodobnie z tego, że antygen HLA-A2 jest powszechny w populacji polskiej. W całej grupie badanej występował on u około 55% chorych. W przeciwieństwie do naszych wyników Kakizaki i wsp. [213] oraz Kryczka i wsp.[252] wykazali w badaniu na małych grupach, że odpowiednio antygen HLA-A2 oraz allel HLA-DRB*11 są czynnikami ryzyka rozwinięcia IITD. Tomer i wsp. [251] postulują, że polimorfizm genów CTLA-4 oraz CD40 może mieć wpływ na rozwinięcie IITD. W Polsce ośrodek

szczeciński pod kierownictwem prof. A. Syrenicza przeprowadził projekt naukowy, w którym poszukiwano genetycznych predyspozycji do rozwinięcia IITD. Nie wykazano w nim zależności pomiędzy częstszym występowaniem IITD a polimorfizmem wytypowanych regionów genów CTLA-4 C(-318)T oraz PTPN22 [253].

Dostępność do wielu wyników rutynowo wykonywanych badań w trakcie terapii przewlekłego WZW t.C skutkowałą próbami skorelowania tych parametrów (najczęściej funkcji wątroby oraz wirusologicznych) z ryzykiem rozwinięcia IITD. Duże liczebnie badania prospektywne nie potwierdzają zależności pomiędzy genotypem czy poziomem HCV-RNA i IITD [145, 154]. Nie wykazano także zależności pomiędzy EVR, SVR, zmianami histologicznym w wątrobie, aktywnością aminotransferazy alaninowej i stężeniem albumin, a IITD [143, 145]. Wśród najnowszych publikacji Tran i wsp. postulują, że rozwinięcie IITD może wpływać pozytywnie na uzyskanie SVR. Hipotetycznie osoby z „silniejszą” odpowiedzią układu immunologicznego mają większą szansę zarówno na SVR jak i rozwinięcie IITD. W badaniu na niewielkiej, jedenastoosobowej grupie z IITD zauważył on, że wśród powyższych chorych częściej uzyskiwano SVR w porównaniu do osób bez powikłań tarczycowych podczas terapii IFN- α . Niemniej wykonana przez niego metaanaliza nie potwierdziła tej zależności [254]. Wszystkie czynniki ryzyka rozwinięcia IITD podsumowuje Tabela 21.

Czynniki rozwinięcia IITD	
wysoce prawdopodobne	<ul style="list-style-type: none"> • pleć żeńska • obecność pc-p/TPO przed terapią • wysokie prawidłowe stężenie TSH przed terapią
prawdopodobne	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie pegylowanych form IFN-α • rasa żółta • nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy przed terapią (zwiększony przepływ w tętnicach tarczowych, hipoechogeniczność)
o nieustalonym znaczeniu	<ul style="list-style-type: none"> • polimorfizm genów dla m.in.: HLA-DR, CTLA-4, PTPN22, FOXP3, tyreoglobuliny oraz receptora dla TSH, CD40

<ul style="list-style-type: none"> • obecność pc-p/Tg przed terapią • ujawnienie pc-p/Tg w trakcie terapii • stosowanie rybawiryny w schematach leczenia przewlekłego WZW t.C • nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy przed terapią (zwiększona objętość gruczołu)
<p>wątpliwe</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVR, SVR • genotyp HCV • wyjściowy poziom HCV-RNA • aktywność AIAT • stężenie albumin
<p>Tabela 21. Czynniki ryzyka IITD w zależności od ich znaczenia klinicznego</p>

Rola pc-p/rTSH. Wpływ terapii IFN- α na pojawienie się powyższych przeciwciał nie był jak do tej pory oceniany w badaniach prospektywnych. W pracy własnej pojawienie się pc-p/rTSH *de novo* (izolowane lub jednocześnie z inną klasą przeciwciał) obserwowano u ponad połowy osób z grupy 2 oraz podobnie w grupie 3. Czy ich obecność ma znaczenie kliniczne pozostaje niejasnym. Tran i wsp. opisał przypadek chorego z przewlekłym WZW t.C, wieloletnią, stabilną autoimmunologiczną pierwotną niedoczynnością tarczycy z towarzyszącą oftalmopatią poddanego terapii IFN- α . W trakcie leczenia przeciwwirusowego obserwowano stopniowe narastanie stężenia pc-p/rTSH o typie stymulującym oraz spadek stężenia przeciwciał o typie blokującym. W opisanym przypadku miało to bezpośrednie przełożenie na obraz kliniczny – po 20 tygodniach terapii odstawiono substytucję L-tyroksyną, której wyjściowa, dobową dawkę wynosiła 150 μ g [254]. W pracy własnej nie posiadaliśmy technicznych możliwości różnicowania typu pc-p/rTSH. Niemniej obraz kliniczny typowy dla choroby Gravesa-Basedowa wymagający leczenia tyreostatykiem wystąpił tylko u 1 chorego wśród wszystkich 26, u których pojawiły się pc-p/rTSH w trakcie terapii przeciwwirusowej. W większości przypadków stężenie tych przeciwciał nie przekraczało dwukrotnie górnej granicy wartości referencyjnych, zaś u osoby z chorobą Gravesa-Basedowa przekroczyło ją dziesięciokrotnie. Wydaje się, że pojawienie się w trakcie terapii IFN- α nadczynności tarczycy oraz pc-p/rTSH (zwłaszcza w niskim stężeniu) w surowicy nie upoważnia do

natychmiastowego rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa, gdyż może być to jedynie koincydencja destrukcyjnego zapalenia tarczycy oraz zaburzeń autoimmunologicznych. Inną rolę pc-p/rTSH sugeruje Doi i wsp. W swojej pracy opisał, że ich wysokie stężenie może się wiązać z trwałą niedoczynnością tarczycy w przebiegu IITD przebiegającej z dysfunkcją tarczycy [144].

Rola USG tarczycy w diagnostyce IITD. USG jest podstawowym narzędziem diagnostycznym w chorobach tarczycy. U chorych leczonych IFN- α oczekujemy od niej dwóch odpowiedzi.

Po pierwsze konieczne jest szybkie i wiarygodne zróżnicowanie etiologii nadczynności tarczycy. Czy jest ona wynikiem nadprodukcji HT, czy procesu destrukcyjnego. W takich przypadkach głównie ze względu na większą dostępność oraz nieinwazyjność USG góruje nad badaniami medycyny nuklearnej (scyntygrafia tarczycy). USG z opcją Doppler pozwala na wiarygodne różnicowanie choroby Gravesa-Basedowa z destrukcyjnym zapaleniem tarczycy. W pierwszej sytuacji USG dopplerowskie wykaże wybitnie wzmożone unaczynienie mięszu, zaś w drugiej oczekujemy przeciwnie, unaczynienia bardzo ubogiego.

Po drugie liczymy, że USG tarczycy może być narzędziem pomocnym w wykrywaniu chorych z grupy ryzyka rozwinięcia IITD. W pracy własnej stwierdzono, że wzrost przepływu krwi w tętnicach tarczowych jest czynnikiem ryzyka rozwinięcia objawowych IITD (osoby z grupy 3) zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej. Obecnie jest to unikalna obserwacja, gdyż do tej pory badania USG w diagnostyce IITD oceniały głównie wielkość i echogeniczność gruczołu. Dane w piśmiennictwie światowym sugerują się, że wyjściowa obniżona echogeniczność gruczołu oraz zwiększenie jego objętości mogą być czynnikami ryzyka IITD [225, 255]. W badanej przeze mnie grupie oba parametry nie uzyskały istotności statystycznej. Być może jest to wynikiem niezbyt licznej grupy pacjentów.

Interesującym jest, że Friedrich-Rust i wsp. obserwowali w niektórych przypadkach, iż zmiana echogeniczności gruczołu poprzedzała zaburzenia hormonalne czy pojawienie się przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy [255]. Sugerowano również, że sama terapia IFN- α powoduje obniżenie echogeniczności gruczołu.

Największe ograniczenia prac nad rolą USG w IITD wynikają najczęściej z małej liczebności grup badanych. Ponadto interpretację utrudnia niehomogenność

grupy badanej, w której spotykamy osoby zdrowe, z AITD oraz szerokim spektrum patologii tarczycy. Każda z tych grup powinna być analizowana oddzielnie, co prowadzi do dalszego zmniejszenia ich liczebności i z reguły utraty istotności statystycznej. Wydaje się jednak, że USG pozostaje podstawowym badaniem obrazowym w IITD oraz niesie liczne istotne informacje kliniczne dotyczące czynników ryzyka, etiologii i rokowania w IITD.

Leczenie. Postępowanie u osób z niedoczynnością tarczycy podczas terapii IFN- α nie budzi wątpliwości. Wśród lekarzy panuje zgodność, że u chorych należy włączyć substytucję L-tyroksyną. Nawet w większości wątpliwych przypadków ryzyko, które niesie ze sobą terapia hormonem tarczycy jest niskie i większe szkody można wyrządzić przez jej opóźnienie niż pochojne wdrożenie. W pracy własnej przyjęto postawę wyczekującą u jednej osoby z hipotyreozą ze względu na nieznacznie podwyższone stężenie TSH oraz brak objawów podmiotowych. W przeciwieństwie do terapii substytucyjnej nierozwiązanym problemem pozostaje rozpoznawanie niedoczynności tarczycy. Ustalony obligatoryjnie zakres wartości referencyjnych dla TSH (w pracy własnej 0,34-4,94 $\mu\text{U/mL}$) jest co raz częściej podważany, a państwa skandynawskie już obniżyły jego górną granicę. Należy podkreślić, że do leczenia biologicznego przewlekłego WZW t.C kwalifikowani są ludzie młodzi, u których wartość TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/ml}$ z reguły jest już alarmująca i wymaga obserwacji. W moim materiale u 6 pacjentów łącznie z grupy osób zdrowych i AITD stwierdzono powyższe wartości TSH. Zgodnie z protokołem badania nie zostały one włączone do grupy IITD, co może być kontrowersyjne. W badaniach klinicznych najniższa wartość TSH powyżej której rozpoznawano niedoczynność tarczycy to 3 $\mu\text{U/mL}$ [242], zaś najwyższa to 5,5 $\mu\text{U/mL}$ [147]. Powyższe rozbieżności mają niebagatelny wpływ zarówno na częstotliwość rozpoznawania jawnej klinicznie IITD jak i na rozpoczęcie leczenia substytucyjnego.

W leczeniu pełnoobjawowej IITD przebiegającej z nadczynnością tarczycy zakres dostępnych leków jest taki sam jak w pozostałych przypadkach, niemniej wskazania do ich stosowania są znacznie bardziej ograniczone. Włączenie tyreostatyku w powyższych przypadkach powinno być dokładnie rozważone z kilku przyczyn:

- tyreostatyki są lekami hepatotoksycznymi, które będziemy dawać osobom z już uszkodzoną wątrobą

- tyreostatyki mogą powodować agranulocytozę, a jednym z najczęstszych powikłań terapii IFN- α jest leukopenia lub właśnie agranulocytoza
- w dużej części nadczynność wywołana jest destrukcyjnym uszkodzeniem tarczycy, które nie wymaga terapii tyreostatykiem
- w dużej części nadczynność tarczycy jest skąpoobjawowa i samoograniczająca się
- w większości przypadków terapia IFN- α dotyczy osób młodych lub w średnim wieku, u których poza funkcją wątroby stan ogólny jest dość dobry, a odroczenie włączenia tyreostatyku nie niesie za sobą poważnych następstw

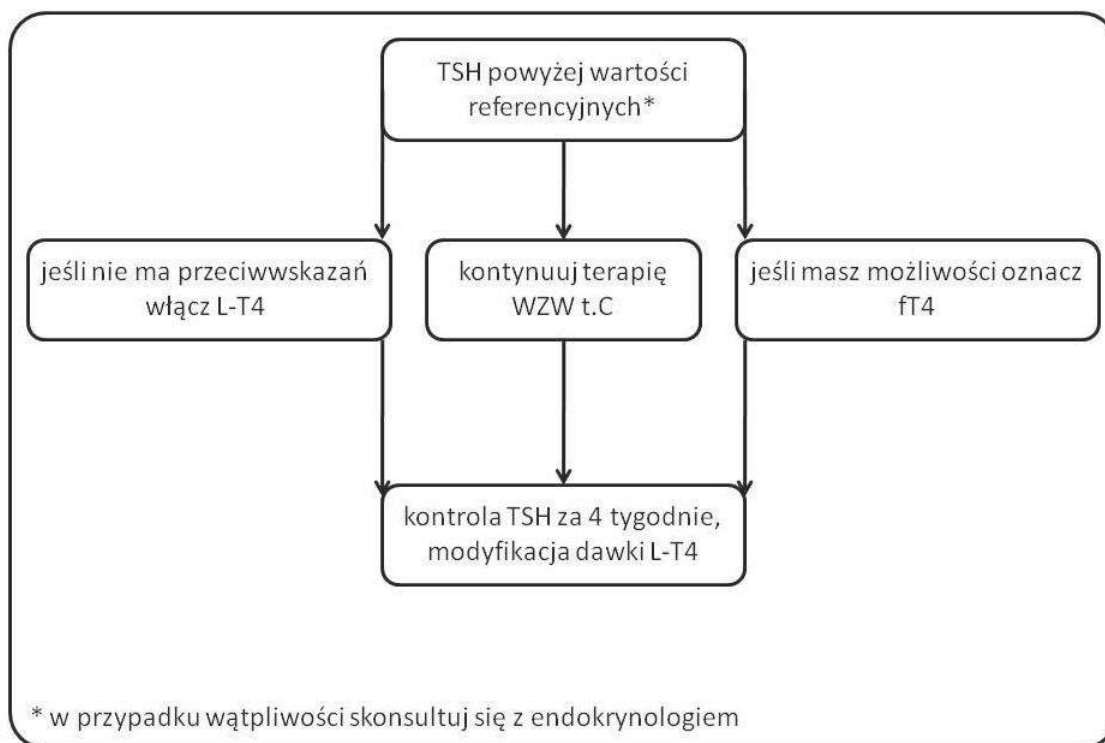
W badanym materiale tyreostatyk włączono tylko u 1 osoby wśród wszystkich osób z hipertyreozą w trakcie leczenia przeciwwirusowego. W piśmiennictwie nadczynność tarczycy jest najczęstszą endokrynologiczną przyczyną przerwania terapii IFN- α [206, 256]. Stanowczo można podkreślić, że nie jest to strategia słuszną. Z doświadczeń naszego ośrodka wynika, że zaprzestanie leczenia przeciwwirusowego z powodu hipertyreozy powinno nastąpić jedynie w przypadkach nie reagujących na konwencjonalne leczenie oraz z ewidentnymi powikłaniami nadczynności. Przesłanki za takim postępowaniem są następujące:

- WZW t.C jest ciężką, przewlekłą, zagrażającą życiu chorobą, a sukces terapeutyczny w dużej mierze zależy od ścisłego przestrzegania schematów leczenia
- jak wspomniano, w dużej części nadczynność tarczycy jest skąpoobjawowa i samoograniczająca się
- jak wspomniano, w większości przypadków terapia IFN- α dotyczy osób młodych lub w średnim wieku, u których poza funkcją wątroby stan ogólny jest dość dobry, a kontynuacja terapii pomimo nadczynności nie niesie za sobą poważnych następstw

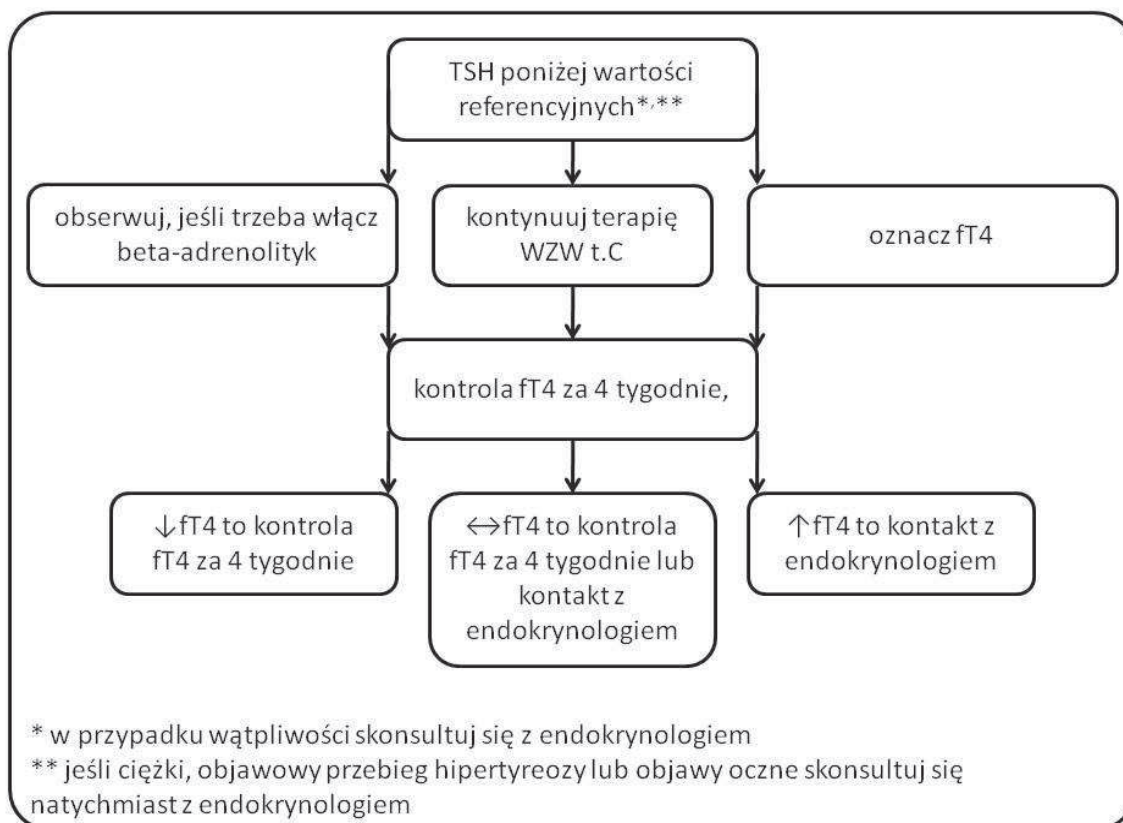
W przypadku dwufazowego przebiegu nadczynność-niedoczynność w pierwszym okresie można przyjąć pozycję wyczekującą lub zastosować leczenie beta-adrenolitykiem. Należy ściśle monitorować stężenie HT, żeby nie przeoczyć rozpoczynającej się fazy hipotyreozy wymagającej substytucji L-tyroksyną. Powyższe zaburzenia również nie są wskazaniem do przerwania terapii IFN- α .

Algorytm postępowania diagnostyczno-lecniczego.

Na podstawie piśmiennictwa oraz wyników własnych można zaproponować uproszczony algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w przypadkach IITD przebiegających z zaburzeniami hormonalnymi, który będzie przydatny i osiągalny dla każdego hepatologa i lekarza chorób zakaźnych. Dotyczy on oczywiście tylko kilku pierwszych tygodni od rozpoznania IITD, ale można mieć nadzieję, że w większości przypadków będzie on wystarczający do opanowania nowej choroby. Tworząc go wzięto pod uwagę kilka istotnych rzeczy. Po pierwsze najważniejsze dla chorego jest leczenie choroby wątroby, a zadaniem endokrynologa jest zminimalizowanie niekorzystnych skutków choroby tarczycy. Po drugie cykl wizyt kontrolnych w poradni hepatologicznej najczęściej jest czterotygodniowy, tak więc wszystkie działania endokrynologiczne próbowano dostosować do powyższego schematu. Algorytm postępowania w niedoczynności oraz w nadczynności przedstawiają odpowiednio Ryciny 25 oraz 26.



Rycina 25. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku IITD z hipotyreozą.



Rycina 26. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku IITD z hipertyreozą.

↓ - spadek stężenia; ↑ - wzrost stężenia; ↔ stężenie bez zmian

Rokowanie. Niezależnie od zaburzenia funkcji tarczycy rokowanie w chorobach tarczycy indukowanych terapią IFN- α co do przeżycia, jakości życia i innych jest dobre. Jedynie dane dotyczące samoistnej remisji po zakończeniu leczenia IFN- α nie są aż tak optymistyczne. Koh i wsp. opisali, że u około 60% chorych z jawnie klinicznym IITD proces ten jest samoistnie odwracalny [206]. W chwili obecnej wydaje się, że takie podejście jest zbytnim uproszczeniem ze względu na różną etiologię IITD. Przyjmując proponowany wcześniej podział kliniczny na chorych z nadczynnością, niedoczynnością oraz z dwufazowym przebiegiem choroby okazuje się, że najlepiej rokują chorzy z trzeciej grupy. Tran i wsp. wyodrębnił grupę 11 chorych z typowym destrukcyjnym zapaleniem tarczycy, w której nikt nie rozwinął trwałej dysfunkcji tarczycy [254]. Aczkolwiek opisywana przez niego grupa jest różnorodna – u 5 chorych odnotowano wysokie lub bardzo wysokie miano pc-p/TPO. Nasuwa to wątpliwość czy ci chorzy byli osobami z typowym destrukcyjnym zapaleniem tarczycy, czy może była to faza *Hashitoxicosis* w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W mojej grupie badanej u 5 chorych

konieczna była stała suplementacja L-T4. Wydaje się, że najgorzej na samoistny powrót do eutyreozy rokują chorzy z niedoczynnością. W pracy własnej 3 z 4 osób stale przyjmuje preparaty L-T4. Obserwacje te są zgodne m.in. z pracami Moncoucy'ego i wsp. oraz Jamalla i wsp., którzy odnotowali odpowiednio 53% i 93% przypadków trwałej niedoczynności tarczycy [143, 244]. W przypadku hipertyreozy Wong i wsp. [236] sugerują, że rokowanie w nadczynności zależy od tego czy jest ona wynikiem choroby Gravesa-Basedowa, czy destrukcyjnego zapalenia tarczycy. W obu przypadkach szanse na samoistną remisję są dość duże. Obserwowano także, że choroba Gravesa-Basedowa indukowana IFN- α rokuje lepiej niż jej „klasyczna” postać [238]. Czynniki ryzyka rozwinięcia trwałej IITD są mało poznane. Pojedyncze doniesienia sugerują, że mogą nimi być: obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych przy końcu terapii IFN- α ; wysokie stężenie pc-p/rTSH; wysokie stężenie pc-p/TPO w końcowej fazie terapii IFN- α . W pracy własnej w modelu wieloczynnikowym niezależnymi predyktorami wystąpienia trwałej IITD okazały się być: obecność pc-p/TPO, wyjściowe (przed terapią) TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$. Wysokie wartości OR uzyskały także pc-p/Tg oraz wyjściowa niska echogeniczność gruczołu, jednak wartości p nie były istotne statystycznie. Carella i wsp. podczas kilkuletniej obserwacji wykazali, że wśród 36 chorych, którzy rozwinęli AITD *de novo*, 44% z nich pozostało seropozytywnymi przez cały okres obserwacji. Natomiast 27,8% chorych (10/36) po przejściowym ujemnym wyniku, ponownie stało się seropozytywnymi [237].

6. Wnioski

- **Terapia IFN- α wiąże się z częstymi zaburzeniami funkcji tarczycy, a dotychczas dane epidemiologiczne dotyczące IITD wydają się niedoszacowane**
- **Istotne czynniki ryzyka wpływające na wystąpienie IITD to: płeć żeńska, podwyższone stężenie TSH, obecność pc-p/TPO w surowicy oraz zwiększony przepływ w tętnicach tarczowych**
- **Jawne kliniczne IITD w większości przypadków mają łagodny przebieg i nie wymagają przerywania terapii przeciwwirusowej; w trudniejszych przypadkach chory może wymagać opieki endokrynologicznej**

7. Streszczenie

Wstęp: Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C jest problemem w skali globalnej, a naturalny niekorzystny przebieg wywołanego nim zapalenia wątroby jest wyzwaniem dla hepatologa. Obecnie standardem leczenia jest terapia łączona interferonem alfa oraz rybawiryną. Niestety, obarczona jest ona wieloma objawami niepożądanymi, które w znaczny sposób upośledzają jakość życia chorych. Do najczęstszych ostrych powikłań należą objawy grypopodobne, natomiast do podostrych i przewlekłych: hematologiczne, neuropsychiatryczne oraz endokrynologiczne, a zwłaszcza tyreologiczne. Najnowszy podział klasyfikuje choroby tarczycy indukowane interferonem na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych) i nieautoimmunologicznym (destrukcyjne zapalenie tarczycy, nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy). Najczęstszym powikłaniem terapii cytokinowej wirusowego zapalenia wątroby typu C dotyczącym gruczołu tarczowego jest występująca u 10-40% chorych indukcja przeciwciał przeciwtarczycowych *de novo*, bez zaburzeń funkcji tarczycy. Wydaje się, że obecnie w schematach interferonu z rybawiryną częściej notuje się destrukcyjne zapalenie tarczycy o typowym dwufazowym przebiegu. Natomiast jawne klinicznie patologie bardzo często przebiegają dyskretnie, co często powoduje wątpliwości rozpoznawcze i terapeutyczne. Cel badania: Ocena częstości występowania IITD, wytypowanie czynników ryzyka rozwinięcia IITD. Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 66 chorych poddanych terapii WZW t.C. Przed i w trakcie jej trwania oceniono wybrane parametry hormonalne (TSH, fT4, fT3), immunologiczne (przeciwciała przeciwtarczycowe), ultrasonograficzne oraz genetyczne (HLA-A2). Wyniki badań: Zaburzenia hormonalne wystąpiły u 24,2% badanych, natomiast 43,9% chorych wyindukowało przeciwciała przeciwtarczycowe *de novo* bez dysfunkcji tarczycy. Analiza wieloczynnikowa wskazała jako czynniki ryzyka wystąpienia IITD: płeć żeńską, podwyższone stężenie TSH, obecność pc-p/TPO w surowicy oraz zwiększony przepływ w tętnicach tarczowych. Wnioski: Terapia IFN- α wiąże się z częstymi zaburzeniami funkcji tarczycy, a dotychczas dane epidemiologiczne dotyczące IITD wydają się niedoszacowane. Istotne czynniki ryzyka wpływającym na wystąpienie IITD to płeć żeńska, podwyższone stężenie TSH ($\geq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$), obecność pc-p/TPO w surowicy oraz zwiększony przepływ w tętnicach tarczowych.

Słowa kluczowe: zapalenie wątroby typu C, interferon alfa, tarczyca, choroby tarczycy indukowane interferonem

8. Abstract

Introduction: Hepatitis C virus infection is a worldwide problem and natural unfavourable course of hepatitis is still a challenge for hepatologist. Currently standard of treatment is combined therapy with interferon alpha and ribavirin. This therapy is related to wide spectrum of side effects that significantly reduce quality of life. The most common acute side effects are flu-like symptoms, on the other hand chronic are hematologic, neuropsychiatric and endocrinological (mainly thyroid). The newest classification divides interferon induced thyroid diseases into two groups: autoimmune (Hashimoto disease, Graves-Basedow disease, positive antithyroid autoantibodies in euthyroid patients) and non-autoimmunologic (destructive thyroiditis, non-autoimmune hypothyroidism). The most common complication of cytokine therapy is induction of antithyroid autoantibodies *de novo* without thyroid dysfunction. It seems that currently in therapeutic regimens with ribavirin destructive thyroiditis with typical biphasic course is more common than in interferon alpha monotherapy. Clinically overt pathologies very often have very discrete symptoms, which cause diagnostic and therapeutic dilemmas. **Aims:** Estimation of IITD occurrence, finding of risk factors for IITD development. **Material and methods:** Study group consists of 66 patients treated for HCV infection. Before and during antiviral therapy precise hormonal (TSH, fT4, fT3), immunological (thyroid autoantibodies), ultrasonographic and genetic (HLA-A2) parameters were evaluated. **Study results:** Hormonal disturbances were detected in 24,2% of study group, however 43,9% of patients had positive thyroid autoantibodies (*de novo*) without hormonal imbalance. Multivariate analysis revealed female sex, elevated TSH level, occurrence of anti-TPO autoantibodies and increased blood velocity in thyroid arteries as risk factor for IITD development. **Conclusions:** Thyroid disorders are common during IFN- α therapy. Previous epidemiological data seems to be underestimated. Important risk factors for IITD development are: female sex, elevated serum TSH concentration ($\geq 2,5 \mu\text{U/mL}$), occurrence of anti-TPO autoantibodies and increased blood velocity in thyroid arteries.

Key words: hepatitis C, interferon alpha, thyroid, interferon induced thyroid disorders

9. Piśmiennictwo

1. Stapleton J. T., GB virus type C/Hepatitis G virus. *Semin Liver Dis*, 2003. 23(2): s. 137-148.
2. McDonald S., Acute yellow atrophy. *Edinb Med J*, 1908. 15: s. 208.
3. Bayer M. E., Blumberg B. S., Werner B., Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. *Nature*, 1968. 218(5146): s. 1057-1059.
4. Feinstone S. M., Kapikian A. Z., Purceli R. H., Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, 1973. 182(116): s. 1026-1028.
5. Desmyter J., De Groote J., Desmet V. J., et al., Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis-B infection. *Lancet*, 1976. 2(7987): s. 645-647.
6. Greenberg H. B., Pollard R. B., Lutwick L. I., et al., Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med*, 1976. 295(10): s. 517-522.
7. Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al., Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989. 244(4902): s. 359-362.
8. Mayet W. J., Hess G., Gerken G., et al., Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha-interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology*, 1989. 10(1): s. 24-28.
9. Engler D., Burger A. G., The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev*, 1984. 5(2): s. 151-184.
10. Maia A. L., Kim B. W., Huang S. A., et al., Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*, 2005. 115(9): s. 2524-2533.
11. Bianco A. C., Kim B. W., Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*, 2006. 116(10): s. 2571-2579.
12. Oren R., Brill S., Dotan I., et al., Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J Clin Gastroenterol*, 1998. 27(4): s. 339-341.
13. Oren R., Sikuler E., Wong F., et al., The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*, 2000. 31(2): s. 162-163.

14. Bruck R., Weiss S., Traister A., et al., Induced hypothyroidism accelerates the regression of liver fibrosis in rats. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(12): s. 2189-2194.
15. Kano T., Kojima T., Takahashi T., et al., Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn*, 1987. 22(3): s. 344-353.
16. Malik R., Mellor N., Selden C., et al., Triiodothyronine enhances the regenerative capacity of the liver following partial hepatectomy. *Hepatology*, 2003. 37(1): s. 79-86.
17. Elta G. H., Sepersky R. A., Goldberg M. J., et al., Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 1983. 28(11): s. 971-975.
18. Crowe J. P., Christensen E., Butler J., et al., Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology*, 1980. 78(6): s. 1437-1441.
19. Saarinen S., Olerup O., Broome U., Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(11): s. 3195-3199.
20. Granito A., Muratori L., Pappas G., et al., Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 21(10): s. 1273-1277.
21. Sola J., Pardo-Mindan F. J., Zozaya J., et al., Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver*, 1991. 11(4): s. 193-197.
22. Soylu A., Taskale M. G., Ciltas A., et al., Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports. *J Med Case Reports*, 2008. 2: s. 116.
23. Hull K., Horenstein R., Naglieri R., et al., Two cases of thyroid storm-associated cholestatic jaundice. *Endocr Pract*, 2007. 13(5): s. 476-480.
24. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y., Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2007. 6(7): s. 457-463.
25. Said R., Hyperthyroidism: a cause of serum ferritin elevation. *Rev Med Interne*, 2000. 21(12): s. 1129-31.
26. Volzke H., Wallaschofski H., Wolff B., et al., Thyroid function and serum ferritin levels: the study of health in Pomerania. *Thyroid*, 2006. 16(7): s. 681-686.

27. Dorr M., Robinson D. M., Wallaschofski H., et al., Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(2): s. 530-534.
28. Poppe K., Velkeniers B., Glinoeer D., Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 66(3): s. 309-321.
29. Malik R., Hodgson H., The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med*, 2002. 95(9): s. 559-569.
30. Inkinen J., Sand J., Nordback I., Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepato-Gastroenterol*, 2000. 47(34): s. 919-921.
31. Volzke H., Robinson D. M., John U., Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(35): s. 5530-5534.
32. Lu M. C., Li K. J., Hsieh S. C., et al., Lupus-related advanced liver involvement as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect*, 2006. 39(6): s. 471-475.
33. Sampathkumar S., Younger C., Cramer H., et al., Langerhans' cell histiocytosis involving the pituitary, thyroid, lung, and liver. *Endocr Pract*, 2002. 8(3): s. 217-221.
34. Kucharczyk P., Michalkiewicz D., Kucharczyk A., Drugs affecting thyroid-part II. *Pol Merk Lek*, 2006. 21(124): s. 367-71.
35. Dowling R. H., Hussaini S. H., Murphy G. M., et al., Gallstones during octreotide therapy. *Metabolism*, 1992. 41(9 Suppl 2): s. 22-33.
36. Freda P. U., Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(7): s. 3013-3018.
37. Bjornsson E., Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*, 2008. 118(5): s. 281-290.
38. Sarfraz A., Cook M., Sulpiride-induced cholestatic jaundice. *Aust N Z J Psychiatry*, 1996. 30(5): s. 701-702.
39. Kucharczyk P., Michalkiewicz D., Kucharczyk A., The effects of amiodaron on the thyroid function. *Pol Merk Lek*, 2006. 21(121): s. 86-89.
40. Siddoway L. A., Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician*, 2003. 68(11): s. 2189-2196.
41. Oikawa H., Maesawa C., Sato R., et al., Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(34): s. 5394-5397.

42. Vainionpaa L. K., Mikkonen K., Rattya J., et al., Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 2004. 45(3): s. 197-203.
43. Siekierska-Hellmann M., Babinska A., Obolonczyk L., et al., One-year follow-up of TSH level and thyroid volume in patients with bone marrow or peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation following chemotherapy. *Pol Merk Lek*, 2007. 23(135): s. 170-173.
44. Dimopoulos M. A., Eleutherakis-Papaiakovou V., Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med*, 2004. 117(7): s. 508-515.
45. Gross B. A., Mindea S. A., Pick A. J., et al., Medical management of Cushing disease. *Neurosurg Focus*, 2007. 23(3): s. E10.
46. Ghori F., Polder K. D., Pinter-Brown L. C., et al., Thyrotoxicosis after denileukin diftitox therapy in patients with mycosis fungoides. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(6): s. 2205-2208.
47. Litzinger M. T., Fernando R., Curiel T. J., et al., IL-2 immunotoxin denileukin diftitox reduces regulatory T cells and enhances vaccine-mediated T-cell immunity. *Blood*, 2007. 110(9): s. 3192-3201.
48. Croft A. M., Herxheimer A., Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health*, 2002. 2: s. 6.
49. Riddler S. A., Anderson R. E., Mellors J. W., Antiretroviral activity of stavudine (2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine, D4T). *Antiviral Res*, 1995. 27(3): s. 189-203.
50. Madeddu G., Spanu A., Chessa F., et al., Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 64(4): s. 375-383.
51. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat*, 1999. 6(1): s. 35-47.
52. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*, 2004. 44(1): s. 20-29.
53. Custer B., Sullivan S. D., Hazlet T. K., et al., Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*, 2004. 38(10 Suppl): s. 158-168.
54. UNAIDS, Report on the global AIDS epidemic. Geneva. 2006.

55. Alter M. J., Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(17): s. 2436-2441.
56. Brackowska B., Kowalska M., Epidemiology of HCV infection in Poland and the world. *Wiad Lek*, 2002. 55 (Suppl 1): s. 61-68.
57. Chung H., Kudo M., Kumada T., et al., Risk of HCV transmission after needlestick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *J Gastroenterol*, 2003. 38(9): s. 877-879.
58. Roberts E. A., Yeung L., Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): s. 106-113.
59. Jain S., Goharkhay N., Saade G., et al., Hepatitis C in pregnancy. *Am J Perinatol*, 2007. 24(4): s. 251-266.
60. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J., The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 2007. 45(3): s. 806-816.
61. Berendt-Obolonczyk M., Kazimierska E., Sworczak K., Thrombocytopenia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection - case report. *Pol Merk Lek*, 2006. 21(121): s. 62-64.
62. Berendt-Obolonczyk M., Kazimierska E., Sworczak K., Immune thrombocytopenia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Pol*, 2006. 13(3): s. 208-210.
63. Hwang S. J., Hepatitis C virus infection: an overview. *J Microbiol Immunol Infect*, 2001. 34(4): s. 227-234.
64. Raza S. A., Clifford G. M., Franceschi S., Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer*, 2007. 96(7): s. 1127-1134.
65. Ahmed A., Keeffe E. B., Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*, 2004. 126(5): s. 1409-1415.
66. Wietzke-Braun P., Manhardt L. B., Rosenberger A., et al., Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: A retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(31): s. 4224-4229.
67. Micallef J. M., Kaldor J. M., Dore G. J., Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*, 2006. 13(1): s. 34-41.

68. Caruntu F. A., Benea L., Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006. 15(3): s. 249-256.
69. Heathcote E. J., Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. 127(5 Suppl 1): s. 294-302.
70. Shiratori Y., Shiina S., Teratani T., et al., Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med*, 2003. 138(4): s. 299-306.
71. Myers R. P., Regimbeau C., Thevenot T., et al., Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*., 2001. Reviews 2001 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000369.
72. Manns M. P., Wedemeyer H., Cornberg M., Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 2006. 55(9): s. 1350-1359.
73. Brok J., Glud L. L., Glud C., Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): s. CD005445.
74. Weigand K., Stremmel W., Encke J., Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(13): s. 1897-1905.
75. Brok J., Glud L. L., Glud C., Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(4): s. 842-7.
76. Brok J., Møllerup M. T., Krosgaard K., et al., Glucocorticosteroids for viral hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): s. CD002904.
77. McHutchison J. G., Manns M., Patel K., et al., Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002. 123(4): s. 1061-1069.
78. Isaacs A., Lindenmann J., Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957. 147(927): s. 258-267.
79. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R. C., Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957. 147(927): s. 268-273.
80. Theofilopoulos A. N., Baccala R., Beutler B., et al., Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*, 2005. 23: s. 307-336.

81. Ank N., West H., Paludan S. R., IFN-lambda: novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res*, 2006. 26(6): s. 373-379.
82. Diaz M. O., Pomykala H. M., Bohlander S. K., et al., Structure of the human type-I interferon gene cluster determined from a YAC clone contig. *Genomics*, 1994. 22(3): s. 540-552.
83. Uddin S., Plataniias L. C., Mechanisms of type-I interferon signal transduction. *J Biochem Mol Biol*, 2004. 37(6): s. 635-641.
84. Sleijfer S., Bannink M., Van Gool A. R., et al., Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci*, 2005. 27(6): s. 423-431.
85. Plataniias L. C., Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*, 2005. 5(5): s. 375-386.
86. Maher S. G., Romero-Weaver A. L., Scarzello A. J., et al., Interferon: cellular executioner or white knight? *Curr Med Chem*, 2007. 14(12): s. 1279-1289.
87. Clemens M. J., Interferons and apoptosis. *J Interferon Cytokine Res*, 2003. 23(6): s. 277-292.
88. Vannucchi S., Chiantore M. V., Mangino G., et al., Perspectives in biomolecular therapeutic intervention in cancer: from the early to the new strategies with type I interferons. *Curr Med Chem*, 2007. 14(6): s. 667-679.
89. Samuel C. E., Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, 2001. 14(4): s. 778-809.
90. Parmar S., Plataniias L. C., Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol*, 2003. 15(6): s. 431-439.
91. Chiou T. J., Wang T. H., Chao T. Y., et al., Randomized Phase II Trial of Thalidomide Alone versus Thalidomide Plus Interferon Alpha in Patients with Refractory Multiple Myeloma. *Cancer Invest*, 2007. 25(3): s. 140-147.
92. Fujimura T., Okuyama R., Watabe A., et al., Interferon-alpha is effective for CD4(+), CCR4(-) mycosis fungoides. *Int J Dermatol*, 2007. 46(4): s. 435-438.
93. Lipton J. H., Khoroshko N., Golenkov A., et al., Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2007. 48(3): s. 497-505.

94. Huber M. A., Staib G., Pehamberger H., et al., Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol*, 2006. 7(3): s. 155-169.
95. Taylor P. R., White J. M., Prescott R. J., et al., The addition of oral idarubicin to a chlorambucil/dexamethasone combination has a significant impact on time to treatment failure but none on overall survival in patients with low grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of the Scotland and Newcastle Lymphoma Group randomized NHL VIII trial. *Leuk Lymphoma*, 2006. 47(11): s. 2321-2330.
96. Anadolu R. Y., Birol A., Sanli H., et al., Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol*, 2005. 44(7): s. 559-565.
97. Marotta G., Frassoldati A., Zinzani P., et al., Role of interferon-alpha administration after 2-deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia patients. *Eur J Haematol*, 2006. 77(2): s. 109-113.
98. Tucker S. B., Polasek J. W., Perri A. J., et al., Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2006. 54(6): s. 1033-1038.
99. Quintas-Cardama A., Aribi A., Cortes J., et al., Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*, 2006. 107(7): s. 1429-1439.
100. Brewster A. M., Lee J. J., Clayman G. L., et al., Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(15): s. 1974-1978.
101. Butterfield J. H., Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol*, 2005. 114(1): s. 26-40.
102. Verma S., Quirt I., McCreedy D., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): s. 1431-1442.
103. Silver R. T., Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer*, 2006. 107(3): s. 451-458.
104. Kirkwood J., Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol*, 2002. 29(3 Suppl 7): s. 18-26.
105. Penninga E. I., Bjerrum O. W., Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia: current treatment strategies. *Drugs*, 2006. 66(17): s. 2173-2187.
106. Radin A. I., Kim H. T., Grant B. W., et al., Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders

- (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2003. 98(1): s. 100-109.
107. Touitou V., Sene D., Fardeau C., et al., Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword? *Int Ophthalmol*, 2007. 27(2-3): s. 211-215.
 108. van der Lely A. J., de Herder W. W., Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2005. 49(5): s. 850-860.
 109. Plockinger U., Wiedenmann B., Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007. 21(1): s. 145-162.
 110. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M., et al., Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(3): s. 983-988.
 111. van Koetsveld P. M., Vitale G., de Herder W. W., et al., Potent inhibitory effects of type I interferons on human adrenocortical carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(11): s. 4537-4543.
 112. Basu P., Biswas J., Mandal R., et al., Is interferon-alpha and retinoic acid combination along with radiation superior to chemo-radiation in the treatment of advanced carcinoma of cervix? *Indian J Cancer*, 2006. 43(2): s. 54-59.
 113. Castelnau C., Le Gal F., Ripault M. P., et al., Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*, 2006. 44(3): s. 728-735.
 114. Hall G. D., Brown J. M., Coleman R. E., et al., Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer*, 2004. 91(4): s. 621-626.
 115. Son M. J., Song H. S., Kim M. H., et al., Synergistic effect and condition of pegylated interferon alpha with paclitaxel on glioblastoma. *Int J Oncol*, 2006. 28(6): s. 1385-1392.
 116. Knaebel H. P., Marten A., Schmidt J., et al., Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI: study protocol [ISRCTN62866759]. *BMC Cancer*, 2005. 5(1): s. 37.
 117. Bazarbashi S., Rahal M., Raja M. A., et al., A pilot trial of combination cisplatin, 5-fluorouracil and interferon-alpha in the treatment of advanced esophageal carcinoma. *Chemotherapy*, 2002. 48(4): s. 211-216.

118. Muller C. R., Smeland S., Bauer H. C., et al., Interferon-alpha as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol*, 2005. 44(5): s. 475-480.
119. Wadler S., Brain C., Catalano P., et al., Randomized phase II trial of either fluorouracil, parenteral hydroxyurea, interferon-alpha-2a, and filgrastim or doxorubicin/docetaxel in patients with advanced gastric cancer with quality-of-life assessment: eastern cooperative oncology group study E6296. *Cancer J*, 2002. 8(3): s. 282-286.
120. Schippinger W., Jagoditsch M., Sorre C., et al., A prospective randomised trial to study the role of levamisole and interferon alfa in an adjuvant therapy with 5-FU for stage III colon cancer. *Br J Cancer*, 2005. 92(9): s. 1655-1662.
121. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(22): s. 2271-2281.
122. Miyake Y., Iwasaki Y., Shiraha H., et al., Peritoneal dissemination of hepatocellular carcinoma treated with a combination therapy of interferon-alpha-2b and oral tegafur/uracil. *Intern Med*, 2007. 46(9): s. 565-569.
123. Bellmunt J., Albiol S., Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. *Semin Oncol*, 2007. 34(2): s. 135-144.
124. Fried M. W., Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): s. 237-244.
125. Dusheiko G., Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997. 26(3 Suppl 1): s. 112-121.
126. Van Gool A. R., Kruit W. H., Engels F. K., et al., Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci*, 2003. 25(1): s. 11-20.
127. Russo M. W., Fried M. W., Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003. 124(6): s. 1711-1719.
128. Aspinall R. J., Pockros P. J., The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 20(9): s. 917-929.
129. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., et al., Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2007. 16(1): s. 65-73.
130. McHutchison J. G., Manns M. P., Brown R. S., Jr., et al., Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(4): s. 880-889.

131. Collantes R. S., Younossi Z. M., The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*, 2005. 39(1 Suppl): s. 9-13.
132. McHutchison J. G., Manns M. P., Longo D. L., Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int*, 2006. 26(4): s. 389-398.
133. Loftis J. M., Socherman R. E., Howell C. D., et al., Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett*, 2004. 365(2): s. 87-91.
134. Asnis G. M., De La Garza R., 2nd, Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40(4): s. 322-335.
135. Raison C. L., Demetrashvili M., Capuron L., et al., Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*, 2005. 19(2): s. 105-123.
136. Kraus M. R., Schafer A., Al-Taie O., et al., Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat*, 2005. 12(1): s. 96-100.
137. Prummel M. F., Laurberg P., Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2003. 13(6): s. 547-551.
138. Mandac J. C., Chaudhry S., Sherman K. E., et al., The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, 2006. 43(4): s. 661-672.
139. Hsieh M. C., Yu M. L., Chuang W. L., et al., Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol*, 2000. 142(5): s. 431-437.
140. 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(3): s. 922-926.
141. Preziati D., La Rosa L., Covini G., et al., Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol*, 1995. 132(5): s. 587-593.
142. Roti E., Minelli R., Giuberti T., et al., Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med*, 1996. 101(5): s. 482-487.

143. Moncoucy X., Leymarie F., Delemer B., et al., Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005. 29(4): s. 339-345.
144. Doi F., Kakizaki S., Takagi H., et al., Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int*, 2005. 25(2): s. 242-246.
145. Kee K. M., Lee C. M., Wang J. H., 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(1 Pt 2): s. 319-326.
146. Tran H. A., Jones T. L., Batey R. G., The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination Interferon-alpha2beta and Ribavirin. *BMC Endocr Disord*, 2005. 5: s. 8.
147. Bini E. J., Mehandru 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): s. 2371-2376.
148. Kabbaj N., Guedira M. M., El Atmani H., et al., Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2006. 67(4): s. 343-347.
149. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E. K., et al., Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*, 1997. 26(1): s. 206-210.
150. Huang M. J., Tsai S. L., Huang B. Y., et al., Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 50(4): s. 503-509.
151. Marazuela M., Garcia-Buey L., Gonzalez-Fernandez B., et al., Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 44(6): s. 635-642.
152. Carella C., Mazziotti G., Morisco F., 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(6): s. 743-749.
153. Trapero M., Garcia-Buey L., Munoz C., et al., Maintenance of T1 response as induced during PEG-IFNalpha plus ribavirin therapy controls viral replication in genotype-1 patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005. 97(7): s. 481-490.

154. Dalgard O., Bjoro K., Hellum K., et al., Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med*, 2002. 251(5): s. 400-406.
155. Tran H. A., Attia J. R., Jones T. L., et al., Pegylated interferon-alpha2beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon-alpha2beta in a hepatitis C population: meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(4): s. 472-476.
156. Krupinska J., Wawrzynowicz-Syczewska M., Urbanowicz W., et al., The influence of interferon alpha on the induction of autoimmune thyroiditis in patients treated for chronic viral hepatitis type C. *Endokrynol Pol*, 2011. 62(6): s. 517-522.
157. Lisker-Melman M., Di Bisceglie A. M., Usala S. J., et al., Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology*, 1992. 102(6): s. 2155-2160.
158. Krouse R. S., Royal R. E., Heywood G., et al., Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 1995. 18(4): s. 272-278.
159. Sartore-Bianchi A., Soriani A., Mattioni R., et al., Low doses of subcutaneous interleukin-2 plus interferon-alpha do not induce thyroid function alterations in advanced renal cell carcinoma patients. *Oncol Rep*, 2004. 12(4): s. 855-859.
160. Moser C., Furrer J., Ruggieri F., Neck pain and fever after peginterferon alpha-2a. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2007. 96(6): s. 205-207.
161. Umemoto S., Izumi K., Kanno H., Two cases of hyperthyroidism induced by interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kiyo*, 2007. 53(4): s. 225-229.
162. Zaucha J., Sworczak K., Siekierska-Hellmann M., et al., Hyperthyroidism induced by interferon α therapy in patient with chronic myelogenous leukaemia. *Acta Haematol Pol*, 1998. 29(2): s. 291-293.
163. Caraccio N., Dardano A., Manfredonia F., et al., Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): s. 4133-4137.
164. Laaribi O., Marrakchi A., Msyah L., et al., Beta interferon and thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2006. 67(1): s. 42-44.
165. Bhakri H., Sriskandan K., Davis T., et al., Recombinant gamma interferon and autoimmune thyroid disease. *Lancet*, 1985. 2(8452): s. 457.

166. Monzani F., Caraccio N., Dardano A., et al., Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*, 2004. 3(4): s. 199-210.
167. Brix T. H., Kyvik K. O., Christensen K., et al., Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(2): s. 930-934.
168. Prummel M. F., Strieder T., Wiersinga W. M., The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*, 2004. 150(5): s. 605-618.
169. Corssmit E. P., de Metz J., Sauerwein H. P., et al., Biologic responses to IFN-alpha administration in humans. *J Interferon Cytokine Res*, 2000. 20(12): s. 1039-1047.
170. You X., Teng W., Shan Z., Expression of ICAM-1, B7.1 and TPO on human thyrocytes induced by IFN-alpha. *Chin Med J (Engl)*, 1999. 112(1): s. 61-66.
171. Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M., et al., Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): s. 4138-4144.
172. Farrar J. D., Murphy K. M., Type I interferons and T helper development. *Immunol Today*, 2000. 21(10): s. 484-489.
173. Antonelli A., Fallahi P., Rotondi M., et al., Increased serum CXCL10 in Graves' disease or autoimmune thyroiditis is not associated with hyper- or hypothyroidism per se, but is specifically sustained by the autoimmune, inflammatory process. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(5): s. 651-658.
174. Rotondi M., Minelli R., Magri F., 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. 156(4): s. 409-414.
175. Mazziotti G., Sorvillo F., Stornaiuolo G., et al., Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest*, 2002. 25(7): s. 624-630.
176. Caraccio N., Giannini R., Cuccato S., et al., Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter, and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(2): s. 1156-1162.

177. Minelli R., Braverman L. E., Valli M. A., et al., Recombinant interferon alpha (rIFN-alpha) does not potentiate the effect of iodine excess on the development of thyroid abnormalities in patients with HCV chronic active hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 50(1): s. 95-100.
178. Parana R., Cruz M., Lyra L., et al., Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. *J Viral Hepat*, 2000. 7(5): s. 393-395.
179. Shen L., Bui C., Mansberg R., et al., Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Clin Nucl Med*, 2005. 30(8): s. 546-547.
180. Soultati A. S., Dourakis S. P., Alexopoulou A., et al., Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(8): s. 1292-1294.
181. Sworzczak K., Drobinska A., Lewczuk A., Thyroid dysfunctions in patients treated with interferon-alpha. *Endokrynol Pol*, 1999. 50: s. 259-265.
182. Bohbot N. L., Young J., Orgiazzi J., et al., Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(3): s. 367-372.
183. Martocchia A., Labbadia G., Paoletti V., et al., Hashimoto's disease during interferon-alpha therapy in a patient with pre-treatment negative anti-thyroid autoantibodies and with the specific genetic susceptibility to the thyroid disease. *Neuro Endocrinol Lett*, 2001. 22(1): s. 49-52.
184. Binaghi M., Levy C., Douvin C., et al., Severe thyroid ophthalmopathy related to interferon alpha therapy. *J Fr Ophtalmol*, 2002. 25(4): s. 412-415.
185. Sato K., Miyakawa M., Demura H., Reversible, extremely severe hypothyroidism in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Thyroid*, 1996. 6(3): s. 249-252.
186. Ridruejo E., Christensen A. F., Mando O. G., Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006. 18(6): s. 693-694.
187. Okanou T., Sakamoto S., Itoh Y., et al., Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1996. 25(3): s. 283-291.
188. Gregorio G. V., Choudhuri K., Ma Y., et al., Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle

- antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*, 2003. 133(3): s. 404-413.
189. Tomer Y., Villanueva R., Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am J Med*, 2004. 117(1): s. 60-61.
 190. Pawlotsky J. M., Ben Yahia M., Andre C., et al., Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*, 1994. 19(4): s. 841-848.
 191. Boadas J., Rodriguez-Espinosa J., Enriquez J., et al., Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 1995. 22(6): s. 611-615.
 192. Metcalfe R. A., Ball G., Kudesia G., et al., Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 1997. 7(3): s. 421-4.
 193. Loviselli A., Oppo A., Velluzzi F., et al., Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest*, 1999. 22(9): s. 660-665.
 194. Floreani A., Betterle C., Carderi I., et al., Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J Viral Hepat*, 2006. 13(4): s. 272-277.
 195. Fernandez-Soto L., Gonzalez A., Escobar-Jimenez F., 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(13): s. 1445-1448.
 196. Ganne-Carrie N., Medini A., Coderc E., et al., Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun*, 2000. 14(2): s. 189-193.
 197. Antonelli A., Ferri C., Pampana A., et al., Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*, 2004. 117(1): s. 10-13.
 198. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al., Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid*, 2006. 16(6): s. 563-572.
 199. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al., [Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus: the thyroid disorders]. *Recenti Prog Med*, 2005. 96(7-8): s. 370-381.
 200. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al., Thyroid Cancer in HCV-Related Chronic Hepatitis Patients: A Case-Control Study. *Thyroid*, 2007. 17(5): s. 447-451.

201. Muratori L., Bogdanos D. P., Muratori P., et al., Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. 3(6): s. 595-603.
202. Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., et al., Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007.
203. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 43(1): s. 55-68.
204. Watanabe U., Hashimoto E., Hisamitsu T., et al., The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89(3): s. 399-403.
205. Carella C., Amato G., Biondi B., et al., Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res*, 1995. 44(3): s. 110-114.
206. Koh L. K., Greenspan F. S., Yeo P. P., Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, 1997. 7(6): s. 891-896.
207. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., et al., Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): s. 489-499.
208. Bjoro T., Holmen J., Kruger O., et al., Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*, 2000. 143(5): s. 639-647.
209. Sworzak K., Niznikiewicz J., Komarnicka R., et al., Is an asymptomatic autoimmune thyroiditis (A.A.T.) a risk factor for coronary artery disease (C.A.D.) in northern Poland? *Mater Med Pol*, 1987. 19(4): s. 258-260.
210. Prummel M. F., Wiersinga W. M., Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(1): s. 1-15.
211. Carella C., Mazziotti G., Amato G., et al., Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(8): s. 3656-3661.
212. Huang J. F., Chuang W. L., Dai C. Y., 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): s. 396-401.

213. Kakizaki S., Takagi H., Murakami M., et al., HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1999. 30(5): s. 794-800.
214. Labbadia G., Martocchia A., Mammarella A., et al., Association between human leukocyte antigen (HLA) and interferon- induced thyroid diseases in four patients with HCV-related chronic hepatitis. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005. 26(2): s. 109-112.
215. 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): s. 488-491.
216. Pedersen O. M., Aardal N. P., Larssen T. B., et al., The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2000. 10(3): s. 251-259.
217. Raber W., Gessl A., Nowotny P., et al., Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*, 2002. 12(8): s. 725-731.
218. Schulz S. L., Seeberger U., Hengstmann J. H., Color Doppler sonography in hypothyroidism. *Eur J Ultrasound*. 2003 Feb;16(3), 2003: s. 183-189.
219. Saleh A., Furst G., Feldkamp J., et al., Estimation of antithyroid drug dose in Graves' disease: value of quantification of thyroid blood flow with color duplex sonography. *Ultrasound Med Biol*, 2001. 27(8): s. 1137-1141.
220. Saleh A., Cohnen M., Furst G., et al., Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004. 112(9): s. 510-513.
221. Varsamidis K., Varsamidou E., Mavropoulos G., Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiol*, 2000. 41(1): s. 45-48.
222. Ueda M., Inaba M., Kumeda Y., et al., The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63(6): s. 657-662.
223. Nagasaki T., Inaba M., Kumeda Y., et al., Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother*, 2007. 61(8): s. 472-476.
224. Ota H., Amino N., Morita S., et al., Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 67(1): s. 41-45.

225. Schiemann U., Walli R., Schmidt F., et al., Thyroid hypoechogenicity in patients with chronic hepatitis receiving interferon-alpha therapy: evaluation by standardized grey scale ultrasonography. *Eur J Med Res*, 2002. 7(6): s. 271-277.
226. Hegedus L., Decreased thyroid gland volume in alcoholic cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984. 58(5): s. 930-933.
227. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., et al., Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*, 1991. 11(2): s. 71-77.
228. Swinburne J. L., Kreisman S. H., A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid*, 2007. 17(1): s. 73-76.
229. Williams K. V., Nayak S., Becker D., et al., Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(6): s. 1727-1733.
230. Liaw Y. F., Huang M. J., Fan K. D., et al., Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med*, 1993. 118(6): s. 424-428.
231. Nakamura H., Noh J. Y., Itoh K., et al., Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(6): s. 2157-2162.
232. van Staa T. P., Boulton F., Cooper C., et al., Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol*, 2003. 72(4): s. 248-254.
233. Minelli R., Valli M. A., Di Seclì C., et al., Is steroid therapy needed in the treatment of destructive thyrotoxicosis induced by alpha-interferon in chronic hepatitis C? *Horm Res*, 2005. 63(4): s. 194-199.
234. Baudin E., Marcellin P., Pouteau M., et al., Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993. 39(6): s. 657-661.
235. Tsuboi K., Katayama M., Yuasa R., et al., Interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic active hepatitis C: a transient, reversible and self-limited dysfunction. *Intern Med*, 1998. 37(1): s. 27-31.
236. Wong V., Fu A. X., George J., et al., Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 56(6): s. 793-798.
237. Carella C., Mazziotti G., Morisco F., 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(5): s. 1925-1929.
238. Minelli R., Coiro V., Valli M. A., et al., Graves' disease in interferon-alpha-treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Investig Med*, 2005. 53(1): s. 26-30.
 239. Chemmanur A. T., Wu G. Y., Drug evaluation: Albuferon-alpha--an antiviral interferon-alpha/albumin fusion protein. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006. 7(8): s. 750-758.
 240. Brunn J., Block U., Ruf G., et al., Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*, 1981. 106(41): s. 1338-1340.
 241. Olerup O., Zetterquist H., HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens*, 1992. 39(5): s. 225-235.
 242. Hass H. G., Klein R., Nehls O., et al., Thyroid disorders and occurrence of nonorgan-specific autoantibodies (NOSA) in patients with chronic hepatitis C before and during antiviral induction therapy with consensus interferon (interferon alfacon-1). *J Clin Gastroenterol*, 2009. 43(5): s. 470-476.
 243. Costelloe S. J., Wassef N., Schulz J., et al., Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73(2): s. 249-256.
 244. Jamil K.M., Leedman P.J., Kontorinis N., et al., Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(6): s. 1017-1023.
 245. Masood N., Ghori R., Memon A., et al., Frequency of thyroid disorders during interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C infection. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008. 18(6): s. 347-351.
 246. Nadeem A., Aslam M., Khan D. A., et al., Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009. 19(2): s. 86-89.
 247. Vezali E., Elefsiniotis I., Mihas C., et al., Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(6): s. 1024-1029.
 248. Obolonczyk L., Siekierska-Hellmann M., Sworczak K., Side effects during interferon-alpha therapy of hepatitis C with special consideration of

- thyroid dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2008. 62: s. 309-321.
249. Tran H. A., The swinging thyroid in hepatitis C infection and interferon therapy. *Q J Med*, 2010. 103(3): s. 187-191.
250. Savvas S. P., Papakostas N., Giannaris M., et al., Interferon alpha-induced Hashimoto thyroiditis followed by transient Graves disease in a patient with chronic HCV infection. *South Med J*, 2010. 103(6): s. 585-588.
251. Tomer Y., Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun*, 2010. 34(3): s. 322-326.
252. Kryczka W., Brojer E., Kowalska A., et al., Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit*, 2001. 7 Suppl 1: s. 221-225.
253. Krupinska J., Urbanowicz W., Kaczmarczyk M., et al., Association between genetic mutations and the development of autoimmune thyroiditis in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. *Thyroid Res*, 2012. 5(1): s. 10.
254. Tran H. A., Malcolm Reeves G. E., Gibson R., et al., Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with alpha-interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(7): s. 1163-1168.
255. Friedrich-Rust M., Theobald J., Zeuzem S., et al., Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2009. 16(3): s. 168-177.
256. Tran A., Quaranta J. F., Benzaken S., et al., High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*, 1993. 18(2): s. 253-257.

10. Spis rycin i tabel.

Rycina 1. Metabolizm hormonów tarczycy.

Rycina 2. Wspólna symptomatologia niedoczynności tarczycy, WZW t.C i objawów niepożądanych podczas terapii IFN- α .

Rycina 3. Wspólna symptomatologia nadczynności tarczycy, WZW t.C i objawów niepożądanych podczas terapii IFN- α .

Rycina 4. Częstość występowania IITD w badanym materiale.

Rycina 5. Rodzaje i częstość występowania subklinicznej lub jawnej dysfunkcji tarczycy - Grupa 3.

Rycina 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń hormonalnych w poszczególnych tygodniach terapii IFN- α .

Rycina 7. Wykres funkcji przeżycia dla całej grupy badanej.

Rycina 8. Wykresy funkcji przeżycia wg płci.

Rycina 9. Krzywa ROC dla wieku.

Rycina 10. Wykresy funkcji przeżycia wg wieku.

Rycina 11. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia TSH.

Rycina 12. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowego stężenia TSH.

Rycina 13. Krzywa ROC dla zmiennej: wyjściowa objętość tarczycy

Rycina 14. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowej objętości tarczycy.

Rycina 15. Krzywa ROC dla wyjściowych przepływów w tt. tarczowych.

Rycina 16. Wykresy funkcji przeżycia wg wyjściowej prędkości przepływu krwi w tętnicach tarczowych.

Rycina 17. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności antygenu HLA-A2.

Rycina 18. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/TPO.

Rycina 19. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/TPO przed rozpoczęciem terapii.

Rycina 20. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/Tg.

Rycina 21. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/Tg przed rozpoczęciem terapii.

Rycina 22. Krzywa ROC dla wyjściowego stężenia pc-p/rTSH.

Rycina 23. Wykresy funkcji przeżycia wg obecności pc-p/rTSH przed rozpoczęciem terapii.

Rycina 24. Obserwowany i modelowany hazard wystąpienia PK w kolejnych tygodniach terapii IFN- α .

Rycina 25. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku IITD z hipotyreozą.

Rycina 26. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku IITD z hipertyreozą.

Tabela 1. Charakterystyka selenozależnych dejodynaz.

Tabela 2. Częstość występowania chorób tarczycy w przebiegu autoimmunologicznych schorzeń wątroby.

Tabela 3. Leki wpływające jednocześnie na funkcję tarczycy i wątroby.

Tabela 4. Pozawątrobowe powikłania WZW t.C.

Tabela 5. Kliniczne i eksperymentalne zastosowanie IFN- α .

Tabela 6. Klasyfikacja IITD (wg Mandaca [138] – modyfikacja własna).

Tabela 7. Częstość występowania IITD u chorych z przewlekłym WZW t.C leczonych IFN- α .

Tabela 8. Protokół badania.

Tabela 9. Występowanie zaburzeń hormonalnych w poszczególnych tygodniach trwania terapii IFN- α .

Tabela 10. Analiza wieloczynnikowa – model wyjściowy. Wydruk z programu komputerowego.

Tabela 11. Wyniki analizy wieloczynnikowej – model ostateczny.

Tabela 12. Występowanie poszczególnych alleli HLA-A w badanej grupie.

Tabela 13. Genotypy HLA-A w badanej grupie wg częstości występowania; n-ilość obserwacji.

Tabela 14. Ocena ryzyka osiągnięcia PK w zależności od genotypu HLA-A.

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia trwałej IITD po terapii IFN- α w zależności od poszczególnych czynników. Analiza wieloczynnikowa.

Tabela 16. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek IITD po terapii IFN- α w zależności od poszczególnych czynników. Analiza wieloczynnikowa.

Tabela 17. Metodologia najnowszych badań dotyczących wpływu IFN- α na funkcję tarczycy.

Tabela 18. Częstość występowania jawnej klinicznie IITD oraz poszczególnych jej rodzajów w przebiegu terapii przeciwwirusowej.

Tabela 19. Klasyfikacja kliniczna IITD

Tabela 20. Klasyfikacja etiopatogenetyczna IITD.

Tabela 21. Czynniki ryzyka IITD w zależności od ich znaczenia klinicznego.