

• 病例报告 •

格雷夫甲亢合并慢性丙型肝炎的老年女性干扰素抗病毒治疗 1 例

康姚洁¹, 刘伟^{2*}, 王煊¹, 张婷婷¹, 齐晶², 晁华², 刘娜², 刘立畅²

(解放军第302医院: 内分泌科¹, 综合内科², 北京 100039)

【关键词】 干扰素类; 甲状腺功能亢进症; 抗甲状腺药物; 丙型肝炎; 慢性

【中图分类号】 R581.1; R512.6+3

【文献标识码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.206

干扰素(interferon, IFN)- α 联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是目前我国慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的经典治疗方案,但甲状腺疾病在相当程度上限制了IFN- α 的临床应用。现普遍认为,在IFN- α 治疗前或治疗过程中出现的甲状腺功能亢进(甲亢)、尤其是毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD),为IFN治疗的禁忌证。本文报道1例GD合并CHC的采用抗甲状腺药物(ATD)与IFN联合治疗的病例。

1 临床资料

患者老年女性,65岁,于2014年5月因心慌、乏力、消瘦就诊于当地医院,门诊甲状腺功能(甲功)提示甲状腺激素水平(thyroid hormone, TH)升高,诊断“Graves 甲亢”并住院治疗,期间发现肝功能转氨酶轻度升高(具体不详),丙肝抗体阳性,乙肝五项、甲肝IgM抗体、丁肝抗体、戊肝抗体IgM、庚肝抗体阴性,丙肝病毒核酸定量HCV RNA 4.24×10^4 IU/ml,腹部超声提示肝脏形态欠规则,予甲巯咪唑(MMI,赛治)10 mg口服,3次/d,水飞蓟宾胶囊保肝、降酶治疗。出院后定期复查甲功和肝功能,MMI逐渐减量,至2014年9月15日改为5 mg,2次/d,2014年9月27日于解放军第302医院肝病科住院,预行IFN- α 抗病毒治疗。

既往病史。否认“高血压、冠心病、糖尿病”病史。1989年因“宫外孕”于当地医院行“右侧输卵管切除术”。1990年因“肠梗阻”于当地医院行“肠切除术”。2004年因“胆囊结石”于当地医院行“胆囊切除术”。“青霉素”过敏史。体格检查:体温36.3℃,脉搏90次/min,呼吸16次/min,血压130/77 mmHg,身高164 cm,体质量65 kg,体质量指数24.16 kg/m²,发育正常,营养中等,步入病房,神清语利,皮肤无多汗,肝掌可疑阳性,未见蜘蛛痣。巩膜无黄染,面部无浮肿,眉毛无脱落,双眼突眼(-),甲状腺相关眼征(-)。听力正常,双侧甲状腺I度肿大,质韧,无触痛,可闻及血管杂音,心率90次/min,律齐,心肺无异常,右上腹、中腹、下腹各有一手术瘢痕,未见腹壁浅静脉曲张,双手细颤(+),胫前无黏液性水肿,余无特殊。实验室检查:HCV RNA 1.61×10^7 IU/ml,丙肝病毒分型1b,甲状腺相关抗体见表1(2014-10-03),甲功回报见表2(2014-09-28)。腹部超

声:(1)肝实质弥漫性损害;(2)胆囊切除术后。心电图、胸片未见异常。甲状腺超声:甲状腺实质弥漫性病变。肝脏穿刺病理检查:慢性病毒性肝炎,丙型,G1S3。初步诊断“慢性丙型肝炎、甲状腺功能亢进症”。患者及家属要求IFN- α 治疗。告知病情:如IFN- α 治疗可能出现(1)甲亢加重而终止治疗;(2)外周血细胞减少。患者及家属均签订IFN- α 使用知情同意书。2014年10月3日开始Peg-IFN- α -2a注射液(上海罗氏公司)135 μ g/周+RBV 300 mg(3次/d)治疗。10月6日本科会诊,考虑Graves 甲亢诊断明确,建议¹³¹I治疗后行IFN- α 治疗,患者及家属拒绝,继续维持现治疗方案。10月11日出院。随后每1~3个月于本院肝病科住院复查甲功、肝功、血常规等,内分泌科门诊随访。4支IFN- α 后(2014-10-30)HCV RNA 7.92×10^2 IU/ml,TH水平较前升高(表2),MMI改为10 mg,2次/d,12月29日12支IFN- α 后HCV RNA <15 IU/ml,MMI 10 mg,1次/d。于2015-04-10复查血常规:白细胞(1.37×10^9 /L),中性粒细胞(0.59×10^9 /L),红细胞(2.36×10^9 /L)及血红蛋白(82 g/L),血小板(70×10^9 /L),呈不同程度降低。间断发热,体温最高达38.6℃,可自行下降。给予口服益血升片、利可君片、银耳孢糖肠溶胶囊,间断皮下注射重组人粒细胞刺激因子、促红细胞生成素,提升白细胞、纠正贫血等治疗,肌注白介素-11,胸腺五肽注射液调节免疫治疗,1次/月复查血常规,继续上述治疗,2015年6月25日RBV调整为300 mg/d,MMI 5 mg,1次/d。至2016年3月15日完成IFN- α 治疗疗程,共68周。

表1 甲状腺相关抗体

Table 1	Thyroid related antibodies (IU/ml)		
Date	Tg-Ab (0-115)	TPO-Ab (0-34)	TR-Ab (0-1.75)
2014-10-03	134.2	536.3	>40
2014-12-30	72.2	380.2	39.97
2015-04-10	154.7	397.9	>40
2016-01-14	318.3	299.1	31.98

Tg-Ab: thyroglobulin antibody; TPO-Ab: thyroid peroxidase antibody; TR-Ab: thyrotropin receptor antibody

收稿日期: 2016-04-24; 修回日期: 2016-05-25

通信作者: 刘伟, E-mail: liuwe302@163.com

表2 甲状腺功能相关指标
Table 2 Thyroid function related indicators

Date	TSH (mIU/L, 0.46 – 4.68)	FT3 (pmol/L, 4.26 – 8.10)	FT4 (pmol/L, 10.0 – 28.2)	TT3 (nmol/L, 1.49 – 2.60)	TT4 (nmol/L, 71.2 – 141.0)
2014-09-28	0.66	5.57	7.0	2.89	71.3
2014-10-09	0.05	6.01	10.1	3.03	91.3
2014-10-30	0.02	8.41	23.6	3.47	170.0
2014-12-30	22.90	3.28	3.5	1.66	33.9
2015-04-10	0.07	7.69	14.1	2.89	100.0
2015-06-26	0.03	12.40	25.6	4.58	173.0
2015-10-11	0.07	7.32	9.9	2.80	75.6
2015-01-14	0.02	7.47	8.5	2.64	84.1
2016-03-20	0.02	8.10	15.4	2.67	124.0

TSH: thyropin; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine; TT3: triiodothyronine; TT4: thyroid hormone

2 讨论

我国最新版《丙型肝炎防治指南》指出,在直接抗病毒药物(DAAs)上市前,Peg-IFN- α + RBV 仍是 CHC 主要的抗病毒治疗方案^[1]。Peg-IFN- α 有较多的相对禁忌证和绝对禁忌证。未控制的甲状腺疾病为相对禁忌证,常见的有甲状腺功能减退(甲减)和甲亢。甲减不是 IFN 治疗的禁忌证^[2],而对于治疗前发现的 TH 水平升高(又称甲状腺毒症)则为 IFN 治疗的最大障碍^[2]。

GD 治疗方法包括¹³¹I、ATD 和手术治疗,各有利弊。近几年,因¹³¹I 应用日渐广泛,已很少采用手术治疗。我国对¹³¹I 治疗甲亢的态度相对保守,ATD 在许多时候仍在治疗中占主导地位。ATD 治疗持续时间长(1.5~2.0年),不良反应多,疗程结束后复发率高,尤其是年轻且 TRAb 高滴度的患者^[3,4],因此对亟待 IFN- α 治疗的患者应尽早采取¹³¹I 治疗,待甲亢缓解后启动 IFN 治疗。不主张 ATD 治疗的同时行 IFN- α 治疗,主要原因:(1)IFN- α 可直接作用于甲状腺细胞或通过诱导生成甲状腺自身抗体,使 Graves 病情加重^[5];(2)Graves 甲亢可导致肝功能异常,机制可能与甲状腺毒症、自身免疫反应等因素相关;(3)常用的 ATD 有丙基硫氧嘧啶(PTU)和 MMI,均可导致肝损害,MMI 肝损害以黄疸为主要表现,PTU 引起的肝损害以肝细胞损害为主,发生率及严重程度高于 MMI^[6];(4)ATD 和 IFN- α 的不良反应多有交叉与重叠,如均可对皮肤系统、血液系统和免疫系统产生不良反应^[1,3,6]。因此,现尚无 GD 患者 ATD 治疗的同时 IFN- α 治疗并且完成整个疗程治疗的病例报道。

资料表明 ATD 和 IFN- α 的不良反应女性显著高于男性,并和年龄的增长直接相关,老年女性 CHC 患者 IFN- α 治疗后发生甲状腺功能紊乱比例明显高于其他人群^[7]。本例患者 Graves 甲亢合并 CHC 诊断明确,老年女性,但其耐受性好,ATD 治疗4个月无不良反应发生,起始 IFN- α 治疗时 TH 水平已接近正常,既往无糖尿病、高血压及心脏疾病,尤其是患者及其家属的乐观、坚持以及对医护人员的绝对信任,这些都是最终治疗成功的基本保证,虽然患者在治疗中外周血白细胞一度降至低限,在给予积极有效的治疗后,并没有终止治疗。或许随着 DAAs 的上市,IFN- α 在 CHC 中的应用会逐渐减少,但在药物获取困难、经济状况一般、儿童、慢性乙

型肝炎的患者中仍会继续应用。因此本例患者的治疗仍具有特殊意义,为类似患者的临床治疗开拓了一个新的治疗模式。

【参考文献】

- [1] Chinese Society Hepatology Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis C: 2015 update[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12): 889-905. [中华医学会肝病学会分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 889-905.]
- [2] Li J, Li CL, Shao YH, et al. Influence of interferon α therapy on thyroid function in patients with hepatitis C [J]. Infect Dis Information, 2010, 23(4): 239-241. [李 剑, 李春霖, 邵迎红, 等. 干扰素 α 治疗丙型肝炎对甲状腺功能的影响[J]. 传染病信息, 2010, 23(4): 239-241.]
- [3] Writing Group of Guidelines of Diagnosis and Management of Thyroid Disease in China, Chinese Society of Endocrinology Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines of Diagnosis and Management of Thyroid Disease in China—hyperthyroidism [J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(8): 876-882. [中华医学会内分泌学会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(8): 876-882.]
- [4] Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3671-3677.
- [5] Kong YC, Wei WZ, Tomer Y. Opportunistic autoimmune disorders: from immunotherapy to immune dysregulation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1183(2): 222-236.
- [6] Lian XL. Safety issues of thiourea antithyroid drugs[J]. Adverse Drug React J, 2011, 13(4): 232-235. [连小兰. 硫脲类抗甲状腺药物的安全性问题[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 232-235.]
- [7] Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification [J]. Hepatology, 2006, 43(4): 661-672.

(编辑:王雪萍)