

Received: 2008.01.07
Accepted: 2008.05.13
Published: 2008.06.26

Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy

Side effects during interferon-alpha therapy of hepatitis C with special consideration of thyroid dysfunction

Łukasz Obołończyk, Małgorzata Siekierska-Hellmann, Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Streszczenie

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C jest problemem w skali globalnej, a naturalny niekorzystny przebieg wirusowego zapalenia wątroby typu C jest stałym wyzwaniem dla hepatologów. Obecnie standardem leczenia jest terapia kombinowana interferonem alfa oraz rybawiryną. Niestety, obarczona jest ona wieloma objawami niepożądanymi, które w znaczny sposób upośledzają jakość życia chorych. U ponad 90% chorych leczonych interferonem alfa rozpoznaje się przynajmniej jeden objaw niepożądany. U 15% z nich dojdzie do redukcji dawki, a 5% przerwie terapię z powodu objawów niepożądanych. 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 przeciw tarczycowym) 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 przeciw tarczycowym *de novo*, bez zaburzeń funkcji tarczycy. Wydaje się, że obecnie w terapii łączonej interferonem 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. Mimo iż dysfunkcje tarczycy indukowane interferonem alfa przebiegają na ogół łagodnie i mogą ustępować po zakończeniu kuracji tą cytokiną, każda jawna klinicznie patologia tarczycy wymaga oceny i ewentualnego leczenia przez endokrynologa.

W pracy przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące wirusowego zapalenia wątroby typu C w kontekście jego leczenia interferonem alfa i rybawiryną oraz towarzyszące tej terapii patologie gruczołu tarczowego. Zaproponowano nową klasyfikację chorób tarczycy indukowanych interferonem.

Słowa kluczowe:

zapalenie wątroby typu C • interferon alfa • tarczyca • choroby tarczycy indukowane interferonem

Summary

Hepatitis C virus infection is a worldwide problem and its natural, unfavorable course is still a challenge for the hepatologist. The standard of treatment is combined therapy with interferon-alpha

and ribavirin. This therapy is related to a wide spectrum of side effects that significantly reduce quality of life. Approximately 90% of patients suffer from at least one adverse effect; 15% will therefore have reduced drug dose and 5% will discontinue treatment. The most common acute side effects are flu-like symptoms and chronic effects are hematological, neuropsychiatric, and endocrinological (mainly the thyroid). The latest classification divides interferon-induced thyroid diseases into two groups: autoimmune (Hashimoto disease, Graves-Basedow disease, positive antithyroid autoantibodies in euthyroid patients) and non-autoimmune (destructive thyroiditis, non-autoimmune hypothyroidism). The most common complication of cytokine therapy is the induction of antithyroid autoantibodies *de novo* without thyroid dysfunction. It seems that destructive thyroiditis with typical biphasic course is more common in therapeutic regimens with ribavirin than in interferon-alpha monotherapy. Clinically overt pathologies very often have very discrete symptoms which cause diagnostic and therapeutic dilemmas. Interferon-induced thyroid disorders are usually mild and sometimes self-limiting; nevertheless, every overt thyroid disease requires endocrinological consultation and possible treatment. In this review the most important current information related to hepatitis C, interferon alpha and ribavirin therapy, and thyroid disorders is collected. A new classification of interferon-induced thyroid disease is proposed.

Key words: hepatitis C • interferon-alpha • thyroid • interferon-induced thyroid disorder

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=862780>

Word count: 3931

Tables: 4

Figures: 2

References: 176

Adres autora: lek. med. Łukasz Obołończyk, Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych AMG, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk; e-mail: przepona@wp.pl

Wykaz skrótów: **2'-5' OAS** – 2'-5' syntetaza oligoizoadenylova; **ADAR** – deaminaza adenozynowa; **ADCC** – cytotoksyczność zależna od przeciwciał; **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności; **AITD** – autoimmunologiczna choroba tarczycy; **CXCL10** – chemokina indukowana przez interferon gamma; **EVR** – wczesna odpowiedź przeciwwirusowa; **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B; **HCC** – rak wątrobowokomórkowy; **GCSF** – czynnik wzrostu granulocytów; **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C; **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności; **HLA** – antygeny zgodności tkankowej; **IFN-α** – interferon alfa; **IFNAR** – receptor interferonu alfa; **IITD** – choroby tarczycy indukowane interferonem; **IL-2, -6, -11** – interleukina 2, 6, 11; **iNOS** – indukowana syntetaza tlenu azotu; **ISGF** – czynnik 3 stymulowany przez interferon; **ISRE** – obszar odpowiedzi stymulowanej przez interferon; **LKM-1** – przeciwciała przeciwmitochondrialne wątrobowo-nerkowe; **MMT** – metimazol; **MHC** – cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej; **NIS** – symporter sodowo-jodowy; **RVR** – szybka odpowiedź przeciwwirusowa; **SVR** – trwała odpowiedź przeciwwirusowa; **pc-p/rTSH** – przeciwciała przeciwko receptorowi TSH; **pc-p/Tg** – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie; **pc-p/TPO** – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie; **pegIFN** – interferon pegylowany; **PTU** – propylotiouracyl; **SSRIs** – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; **Tg** – tyreoglobulina; **TPO** – tyreoperoksydaza; **WZW t.C** – wirusowe zapalenie wątroby typu C.

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C (WZW t.C)

Epidemiologia

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) występuje na świecie u 130–170 milionów ludzi [58,59]. Dla porównania, liczba osób zainfekowanych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) wynosi odpowiednio około 40 i 350 milionów [45,158]. Za region o najniższej chorobowości uważa się Skandynawię oraz północną Europę (0,01–0,1%) natomiast najwyższej Egipt (15–20%) [2]. W Polsce we-

dług Polskiego Zakładu Higieny zapadalność na WZW t.C wynosi 5,1 na 100 tysięcy ludzi, a chorobowość ocenia się na 1,4% [24]. 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% [41]. Ryzyko zakażenia się HCV drogą płciową jest najniższe przy tych trzech wirusach. Częstość zakażeń w okresie okołoporodowym wynosi 4–7% i jest



Tabela 1. Pozawątrobowe powikłania WZW t.C

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

* Częstość występowania HCV u chorych z porfirią skórą późną.

najczęstsza u matek z wysoką wiramią (powyżej 10^6 kopii/ml) oraz koinfekcją HIV [74,130]. U części chorych nie udaje się ustalić źródła zakażenia.

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 cytotatycznymi wirusa.

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 są związane z WZW t.C, często zaś istotnie pogarszają jakość życia chorego [174]. Drugą grupą są objawy związane z powikłaniami pozawątrobowymi infekcji HCV (tabela 1) [17]. 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 [16].

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 rozwinię się rak wątrobowokomórkowy (HCC) [69]. HCV w Europie i Stanach Zjednoczonych jest nawet częstszą przyczyną HCC niż HBV [128]. Tak niekorzystny, naturalny przebieg choroby powoduje, że mimo wysokich kosztów terapii coraz częściej leczy się chorych także z prawidłową aktywnością transaminaz w surowicy (koszt leków dla jednego chorego rocznie wynosi około 30,000 \$) [1]. 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 [37,102,170].

Leczenie

Głównym celem leczenia WZW t.C jest uzyskanie trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej (sustained virological response – SVR), tzn. nieobecność genomu wirusa 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Wykazano, że leczenie przeciwwirusowe interferonem alfa (IFN- α) obniża ryzyko rozwinięcia HCC, zarówno u chorych z SVR, jak i u chorych, którzy nie wyeliminowali tego wirusa [62]. Wydaje się, że terapia IFN- α może mieć również znaczenie w prewencji wtórnej HCC [139].

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 [112]. 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 [92]. Nie ma jednoznacznych przesłanek za stosowaniem dodatkowo rybawiryny w ostrym WZW t.C. Profilaktyka poekspozycyjna obecnie nie jest zalecana [41].

W leczeniu przewlekłej fazy WZW t.C powszechnie są stosowane dwa schematy z użyciem interferonu pegylowanego $\alpha 2a$ (pegIFN- $\alpha 2a$) i interferonu pegylowanego $\alpha 2b$ (pegIFN- $\alpha 2b$) oraz rybawiryną, które wykazują najwyższą skuteczność przeciwwirusową [27,169]. Nie wykazano korzystnego działania monoterapii rybawiryną [28]. Nie ma jeszcze wystarczających danych do jednoznacznego stwierdzenia pozytywnej roli glikokortykoidów w leczeniu WZW t.C [29]. Czas terapii zależy od genotypu wirusa: 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 [169].

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 [98].

INTERFERON ALFA (IFN- α)

Wstęp

Interferony należą do rodziny cytokin. Nazwa ich pochodzi od zdolności do utrudniania (interferencji) replikacji wirusa, którą w 1957 r. odkryli Isaacs i Lindenmann [72,73]. Dawniej, dzielono interferony na dwie grupy: I (IFN- α ,

$-\beta$, $-\epsilon$, $-\kappa$, $-\omega$, $-\delta$, $-\tau$) i II (IFN- γ). Wśród wyżej wymienionych, IFN- δ , $-\tau$ nie zostały dotychczas odkryte u ludzi [148]. Obecnie wyróżnia się trzeci typ interferonów (IFN III), tzn. IFN- λ [4].

IFN- α (typu I, leukocytny) jest zbudowany z 165-166 aminokwasów i wytwarzany przez leukocyty pod wpływem wirusów. Geny kodujące interferony typu I są umiejscowione na chromosomie 9 [48,156]. 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 $-\alpha$ 2a i $-\alpha$ 2b [141].

Mechanizm działania

Receptor błonowy IFN- α (IFNAR), a także pozostałych IFN typu I, składa się z dwóch podjednostek: IFNAR-1 oraz IFNAR-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 [119]. Badania naukowe wykazały, że około 300 genów jest indukowanych podczas leczenia interferonem [90]. Z klinicznego punktu widzenia interferon ma działanie przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe w tym powstrzymujące nowotworzenie naczyń, antyproliferacyjne, nasilające apoptozę oraz immunomodulujące [42,164]. Główne znaczenie w działaniu przeciwwirusowym ma stymulacja wytwarzania białek o właściwościach przeciwwirusowych: kinazy białkowej R, 2'-5' syntetazy oligoizoadenylowej (2'-5' OAS), deaminazy adenylozowej (ADAR), białka Mx oraz indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS). Ponadto, interferon indukuje odpowiedź immunologiczną (np. nasila cytotoxyczność komórkową, nasila ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej). W efekcie dochodzi do hamowania wiązania wirusa z komórką, wzmocnienia degradacji wirusowego mRNA, utrudnienia syntezy białek oraz tworzenia wirionów [134]. 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 [116].

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 [141]. 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). Amerykańska Food and Drug Administration (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 wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- IFN- α 2b: białaczka włochatokomórkowa, niektóre chłoniaki nieziarnicze, czerniak, mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, kłykciny kończyste,
- pegIFN- α 2a: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C,
- pegIFN- α 2b: przewlekłe zapalenie wątroby typu C.

Mimo ograniczonej liczby zarejestrowanych wskazań do terapii cytokinowej, IFN- α próbuje się stosować także w wielu innych chorobach, zwłaszcza w leczeniu nowotworów (tabela 2).

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 mnogiej, czerniak oraz rak jasnokomórkowy nerki [116].

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% przerwie terapię z powodu objawów niepożądanych [50,54,160].

Ze względu na czas wystąpienia, objawy niepożądane możemy podzielić na dwie grupy: objawy ostre występujące krótko po podaniu interferonu oraz podostre i przewlekłe pojawiające się odpowiednio w trakcie i po zakończeniu terapii [141].

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 [133].

W grupie drugiej wśród najczęstszych znajdują się powikłania hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość), neuropsychiatryczne (depresja, nerwowość), objawy neurovegetatywne, zaburzenia pamięci), endokrynologiczne (zaburzenia funkcji tarczycy) i gastroenterologiczne (utrata apetytu, obniżenie masy ciała, nudności, wymioty). Do rzadko występujących zaliczamy powikłania płucne (śródmiąższowe zapalenie płuc, sarkoidoza), sercowo-naczyniowe (zaburzenia rytmu, zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca), moczowo-płciowe (bezobjawowa proteinuria, ostra niewydolność nerek) oraz skórne (łuszczyca, fotosensybilizm, łysienie) [11,56].

W leczeniu niedokrwistości wywołanej terapią cytokinową coraz szersze zastosowanie znajduje rekombinowana ludzka erytropoetyna oraz darbepoetyna [99]. 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) [43]. Mimo to, że wszystkie z wymienionych leków nie są zatwierdzone przez US FDA do leczenia powi-



Tabela 2. Kliniczne i eksperymentalne zastosowanie IFN- α

Choroba	Piśmiennictwo	Choroba	Piśmiennictwo
Hematologia		Dermatologia	
Szpiczak mnogi	[40]	Ziarniniak grzybiasty	[55]
Przewlekła białaczka szpikowa	[86]	Skórny chłoniak T komórkowy	[67]
Chłoniaki nieziarnicze	[147]	Zespół Sezaryego	[3]
Białaczka włochatokomórkowa	[94]	Rak podstawnokomórkowy	[155]
Układowa mastocytoza	[125]	Rak kolczystokomórkowy	[25]
Zespół hipereozynofilowy	[30]	Czeriak złośliwy	[165]
Czerwienica prawdziwa	[140]	Mięsak Kaposiego	[78]
Nadpłytkowość samoistna	[118]	Kłykciny kończyste	
Osteomielfibroza	[126]	Oporne na leczenie uveitis w przebiegu:	
Endokrynologia		Choroba Vogt-Koyanagi-Harada	
Zespół rakowiaka	[159]	Choroba Behceta	[150]
Guzy neuroendokryne	[120]	Infekcja ludzkim wirusem opryszczki (HHV-8)	
Rak rdzeniasty tarczycy	[166]	Ginekologia	
Rak kory nadnerczy (<i>in vitro</i>)	[161]	Rak szyjki macicy	
Gastroenterologia		Rak jajnika	
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C		[12]	
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B	[38]	Neurologia	
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D		Glioblastoma	
Rak trzustki	[79]	[142]	
Rak przełyku	[14]	Ortopedia	
Rak żołądka	[167]	Osteosarcoma	
Rak jelita grubego	[137]	[110]	
Rak wątrobowokomórkowy	[106]	Urologia	
		Rak jasnokomórkowy nerki	
		Rak pęcherza moczowego	
		[68]	
		[15]	

kłań terapii IFN- α , badania kliniczne wskazują, iż mogą one być przydatne, pozwalają bowiem na uniknięcie istotnej dla SVR redukcji dawki leków przeciwwirusowych. Poza tym terapię tę, a zwłaszcza leczenie niedokrwistości znacznie poprawia jakość życia chorych z WZW t.C [100].

Wśród powikłań psychiatrycznych najczęściej obserwuje się depresję, objawy nerwicowe i neurovegetatywne, takie jak: anoreksja, łatwa męczliwość oraz nieswoiste dolegliwości bólowe [88]. 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 [10]. Inne leki, takie jak Bupropion, Venlafaksyna, Nefazodone i Mirtazepina mimo pojedynczych doniesień o korzystnym ich działaniu, nie mają dostatecznie udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu depresji indukowanej IFN- α [127]. Obecnie rozważa się również profilaktyczne stosowanie SSRIs przed

terapią IFN- α [81]. Kontrowersyjnym wydaje się proponowane przez Aspinalla i wsp. stosowanie preparatów trójiodotyroniny lub litu jako terapii wspomagającej, ze względu na dość częste zaburzenia funkcji tarczycy w trakcie terapii przeciwwirusowej IFN- α [11].

Wymienione, pozatarczycowe 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).

CHOROBY TARCZYCY INDUKOWANE TERAPIĄ IFN- α

Klasyfikacja

Pierwszy podział rozróżniał choroby tarczycy indukowane interferonem (interferon induced thyroid disorders – IITD)

Tabela 3. Klasyfikacja IITD (wg Mandaca [91] – zmodyfikowano)

Klasyfikacja IITD
Choroby o podłożu autoimmunologicznym <ul style="list-style-type: none"> • Eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciwtruczycowych • 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

na niedoczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa [122]. Mandac i wsp. [91] zaproponowali patogenetyczny podział IITD na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, eutyreoza z obecnością przeciwciał przeciwtruczycowych) i nieautoimmunologicznym (destrukcyjne zapalenie tarczycy, nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy). Uważamy, że z punktu widzenia klinicysty, 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 rozpoznania (tabela 3).

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 obecne podział ten ma mniejsze znaczenie kliniczne [64].

Epidemiologia

Najczęstszym powikłaniem terapii cytokinowej WZW t.C dotyczącym gruczołu tarczowego jest występująca u 10–40% chorych indukcja przeciwciał przeciwtruczycowych *de novo*, przebiegająca z eutyreozą [70,121,131]. W analizie Mandaca (badania kliniczne do 2002 r.) zabu-

żenia funkcji tarczycy łącznie nie przekraczają 16% [91]. Opublikowane od 2004 r. duże badania kliniczne pro- i retrospektywne potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące epidemiologii IITD (tabela 4).

W piśmiennictwie nadal najczęściej opisywaną dysfunkcją tarczycy jest jej autoimmunologiczna niedoczynność [20,47,66,93,152], jednakże Kabbaj [75] 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 nie podwyższa ryzyka autoimmunologicznej choroby tarczycy, ale nasila ryzyko jej niedoczynności [36]. Prawdopodobnym tu mechanizmem jest indukcja odpowiedzi Th1 oraz związanej z tym cytotoksyczności. Odpowiedź ta, wydaje się 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 [46,151]. Rozbieżne dane dotyczą ryzyka IITD i wpływu czasu terapii IFN- α . Lisker-Melman [87] wykazała częstsze występowanie IITD u chorych z dłuższymi schematami leczenia, natomiast Moncoucy [107] 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 interleukiną 2 (IL-2), która również może indukować choroby tarczycy [82]. Jednak Sartore-Bianchi wykazała, że kombinacja małych dawek IL-2 i IFN- α w przeciwieństwie do ich dużych dawek, nie zwiększa ryzyka zaburzeń czynności tarczycy [135]. Opisano przypadki dysfunkcji tarczycy podczas monoterapii IFN- α czerniaka [109], raka jasnokomórkowego nerki [157] oraz przewlekłej białaczki szpikowej [175].

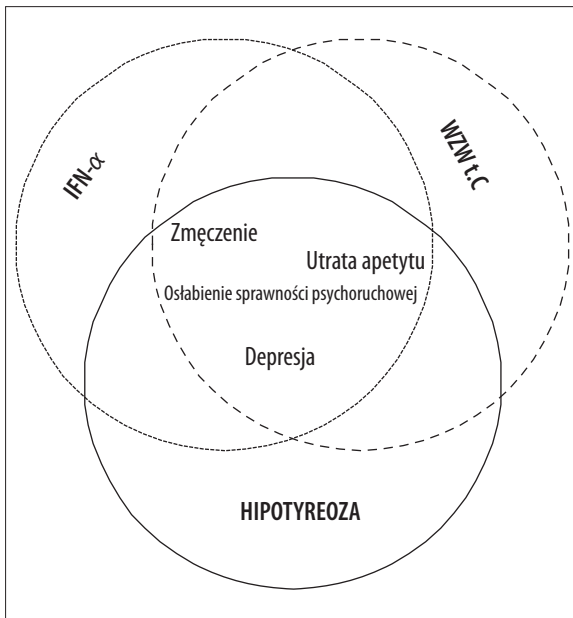
Wykazano również, że interferon- β stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego zwiększa ryzyko chorób tarczycy.

Tabela 4. Częstość występowania IITD u chorych z przewlekłym WZW t.C leczonych IFN- α

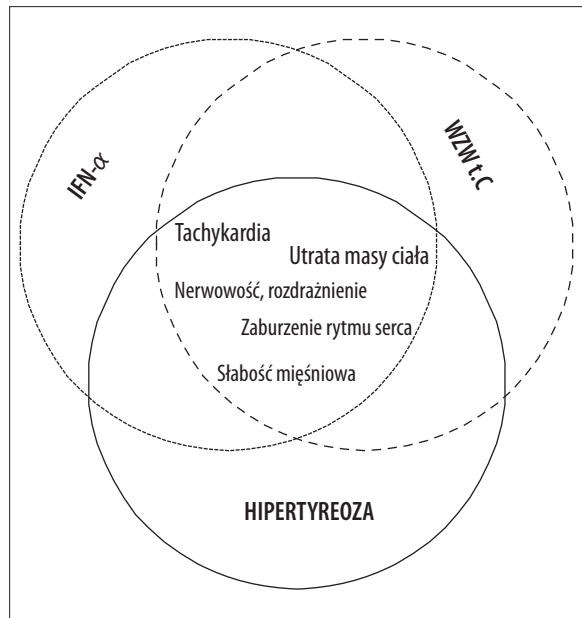
n*	M/K**	Ryb.***	Typ badania	Zaburzenia funkcji tarczycy	Typ zaburzeń			Autor
					Hiper [†]	Hipo ^{††}	Hiper-hipo ^{†††}	
221	–	67/221	retro [^]	15 (6,8%)	11	2	2	[107]
439	278/161	0/439	pro ^{^^}	17 (3,8%)	9	8	–	[49]
461	262/199	wszyscy	pro	58 (12,60%)	22	27	9	[77]
272	150/122	wszyscy	retro	18 (6,7%)	3	15	–	[152]
225	225/0	wszyscy	pro	24 (10,7%)	6	18	–	[20]
625	–	wszyscy	pro	56 (8,9%)	9	26	21	[75]

* 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.





Ryc. 1. Wspólna symptomatologia niedoczynności tarczycy, WZW t.C i objawów niepożądanych podczas terapii IFN-α



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

cy, zwłaszcza w pierwszym roku terapii [31,83]. Natomiast interferon- 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) [18].

Patomechanizm

Mechanizm w jakim IFN- α wywołuje IITD pozostaje ciągle niepewny. Ogólna teoria podaje, że IFN- α może powodować *de novo* swoiste narządowo reakcje autoimmunologiczne, dysregulację układu immunologicznego, lub może bezpośrednio wpływać na tyreocyty [108].

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 [26]. Wśród czynników środowiskowych mogących wpływać na rozwój AITD wymienia się małą 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 [123]. Na liście najważniejszych mechanizmów wpływających na powstawanie swoistej narządowo AITD w przebiegu terapii IFN- α , znajduje się zwiększona ekspresja cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex – MHC) klasy I [44], molekuł adhezyjnych (ICAM, B7.1) oraz tyreoperoksydazy (TPO) na tyreocytach [173]. Kolejnym, ważnym mechanizmem w powstawaniu swoistych narządowo chorób autoimmunologicznych, w tym i AITD, jest nasilenie odpowiedzi immunologicznej Th1-zależnej [51,96]. Ściśle związana z odpowiedzią Th1 i procesem zapalnym w tarczycy jest chemokina indukowana przez interferon- γ (CXCL10) [5]. Może mieć ona dodatkowe znaczenie w ty-

powaniu chorych o wysokim ryzyku AITD w przebiegu terapii IFN- α [132]. Wśród innych potencjalnych mechanizmów indukowania AITD wymienia się podwyższoną aktywność komórek NK, makrofagów, monocytów, neutrofilów, limfocytów oraz zwiększoną sekrecję interleukiny 6 (IL-6) [44].

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 [108]. Jednak w trakcie jego przebiegu może dojść do wzrostu stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych, jako reakcji na uwolniony antygen [97]. Inne sugerowane mechanizmy modyfikujące funkcję tarczycy to: upośledzona organifikacja jodu w tym gruczole [131], hamowanie ekspresji genów tyreoglobuliny (Tg) i symportera sodowo-jodowego (NIS) oraz – co pozostaje w sprzeczności z inną pracą – TPO [32,173]. Wykazano natomiast, że podawanie nadmiaru jodu w trakcie terapii IFN- α nie zwiększa ryzyka choroby tarczycy [103].

Symptomatologia

Symptomatologia IITD może sprawiać problemy nawet doświadczonemu klinicyście. Znaczna część zaburzeń może przebiegać subklinicznie, bez typowych objawów dysfunkcji tarczycy [115,138,143,145], 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 (ryc. 1 i 2).

Kolejnym problemem jest wysoki odsetek zaburzeń o charakterystycznym dla zapaleń tarczycy przebiegu dwufazowym [75], które początkowo mogą sugerować rozpoznanie np. choroby Gravesa-Basedowa. Oczywiście opisywano również zaburzenia funkcji tarczycy o klasycznym [23,95],

niekiedy nawet ciężkim przebiegu [19,136]. Ridruejo [129] 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 się pojawiać kilka tygodni po włączeniu terapii aż do kilku miesięcy po jej zakończeniu [64], z medianą 17 tygodni od dnia rozpoczęcia leczenia [114].

Czynniki ryzyka IITD

Istnieją molekularne przesłanki, że HCV *per se* może być czynnikiem ryzyka autoimmunologicznej choroby tarczycy nawet bez wcześniejszego leczenia IFN- α . Wykazano, że krótkie sekwencje aminokwasów (6-8) Tg i mikrosomów są identyczne z odpowiednimi sekwencjami aminokwasów w wirusie [64]. Prawdopodobnie taki sam mechanizm molekularnej mimikry jest odpowiedzialny za częstsze występowanie u chorych z WZW t.C przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko mięśniom gładkim [60]. Niemniej, wyniki badań podejmujących powyższy problem są niejednoznaczne [149]. Część autorów z dobraną według wieku i płci grupą kontrolną neguje występowanie zależności pomiędzy HCV, a autoimmunologiczną chorobą tarczycy [22,53,89,101,117]. Jednak w kilku pracach z grupą kontrolną zdrowych ochotników lub chorych z WZW t.B wykazano ww. zależność [9,52,57,66,77,121]. 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 [7]. Zależność pomiędzy HCV i rakiem tarczycy nie jest jeszcze wystarczająco udokumentowana [6], aczkolwiek w ww. grupie 616 chorych wykryto 6 przypadków raka brodawkowego tarczycy w porównaniu z 1 przypadkiem wśród 1332 osób grupy kontrolnej. Zależność ta była istotna statystycznie [8]. Muratori wykazał, że dodatkowa obecność w surowicy przeciwciał przeciwkrosomalnych wątrobowo-nerkowych (LKM-1) podwyższa ryzyko IITD [111]. Indolfi natomiast wykazał na niewielkiej grupie 36 dzieci z WZW t.C wzrost ryzyka zachorowania na nieautoimmunologiczną niedoczynność tarczycy [71].

Dwa najczęściej wymieniane czynniki ryzyka choroby tarczycy podczas terapii WZW t.C to płeć i obecność pc-p/TPO przed kuracją. Jak wiadomo AITD występuje u kobiet około 5–10 razy częściej niż u mężczyzn [163]. Podobnie jest z IITD podczas terapii IFN- α , w której ryzyko jest 4,4 razy wyższe u kobiet niż u mężczyzn [122]. Dane te potwierdziło wielu autorów [33,46,52,64,77,80,93,107,114,152,168].

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 [21,63]. W populacji polskich dawców krwi obecność przeciwciał przeciwkrosomalnych obserwowano u 16,3% [146]. Szczególne znaczenie tych przeciwciał może wynikać z ich właściwości, takich jak: indukcja cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC), zdolność do wiązania dopełniacza lub zdolność do hamo-

wania aktywności TPO [124]. Większość badań klinicznych potwierdza zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na IITD, a obecnością pc-p/TPO przed kuracją. Zależność tę potwierdzono zarówno w monoterapii IFN- α [47,93,131,168] jak i w schematach z rybawiryną [77,107]. Chorzy seropozytywni mają 2–14 razy większe ryzyko pojawienia się IITD niż chorzy seronegatywni [34], a IITD rozwinię się u nich w około 50% przypadków [80]. 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 [163]. Przeciwciała p/Tg, jako pierwsze, pojawiają się *de novo* w surowicy chorych leczonych IFN- α [97], aczkolwiek są one prawdopodobnie reakcją na uszkodzenie pęcherzyków tarczycy. Huang i wsp. [65] 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 [64,66], niski wyjściowy poziom HCV-RNA [64] oraz obecność swoistych antygenów układu zgodności tkankowej (HLA) [76,84]. Zusinaite i wsp. [176] wykazali obecność przeciwciał przeciwkrosomalnych u dwóch chorych z WZW t.C z genotypem 1b. Duże liczebnie badania prospektywne nie potwierdzają zależności pomiędzy genotypem, poziomem HCV-RNA i IITD [46,77]. Nie wykazano także zależności pomiędzy EVR, SVR, zmianami histologicznym w wątrobie, aktywnością aminotransferazy alaninowej i stężeniem albumin, a IITD [77,107].

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 [144], natomiast Kabbaj i wsp. oraz Kee i wsp. [75,77] 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% [171]. Przejściowy, bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz obserwowano u 1/3 chorych leczonych propylotiouracylem (PTU) [85]. Wykazano, że PTU częściej powoduje powikłania wątrobowe niż metimazol (MMT), natomiast w przypadku MMT hepatotoksyczność jest zależna od dawki [113]. Częstym objawem niepożądanym leczenia IFN- α jest neutropenia lub agranulocytoza, zaś tyreostatyki są tą grupą leków, która oprócz cytostatyków najczęściej daje tego typu powikłania [162].

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. Jak dotąd nie udowodniono korzystnych efektów leczenia WZW t.C glikokortykoidami. Tak więc, leki te powinny być zarezerwowane dla postaci przebiegających z typowym bólem szyi i gorączką [105]. Ze względu, że WZW t.C jest ciężką, przewlekłą, zagrażającą życiu chorobą, a sukces terapeutyczny w dużej mierze zależy od ścisłego przestrzegania schematów leczenia, uważamy, że terapię IFN- α należy przerywać tylko w ciężkich przypadkach tyreotoksykozy, niereagujących na konwencjonalne leczenie.

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

Rokowanie

Wyniki badań klinicznych oceniających przebieg IITD po zakończeniu terapii są niejednoznaczne. Istnieją doniesienia o prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy po kilku miesiącach od zaprzestania terapii IFN- α [13,93,154] oraz takie, które wskazują na proces utrwalony [47,52,87,121]. Natomiast Wong i wsp. [172] sugerują, że rokowanie w nadczynności zależy od tego czy jest ona wynikiem choroby Gravesa-Basedowa, czy destrukcyjnego zapalenia tarczycy. Carella i wsp. [35] stawiają hipotezę, że obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych (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 autoimmunologiczną chorobę tarczycy *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 [49] wykazał, że 8 z 17 chorych po zakończeniu terapii IFN- α osiągnęło samoistną eutyreozę. Zasugerował także, że duże stężenia przeciwciał przeciw receptorowi TSH (pc-p/rTSH) wiąże 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 [77] zasugerował, że duże stężenie 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 [104]. W dwóch prospektywnych badaniach ze schematem z rybawiryną wykazano samoistny powrót do eutyreozy w 63,5 oraz 61,7% przypadków [20,77].

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 [39].

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.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmed A., Keeffe E.B.: Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1409–1415
- [2] Alter M.J.: Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 2436–2441
- [3] Anadolu R.Y., Birol A., Sanli H., Erdem C., Tursen U.: Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int. J. Dermatol.*, 2005; 44: 559–565
- [4] Ank N., West H., Paludan S.R.: IFN-lambda: novel antiviral cytokines. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2006; 26: 373–379
- [5] Antonelli A., Fallahi P., Rotondi M., Ferrari S. M., Romagnani P., Grosso M., Ferrannini E., Serio M.: 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: 651–658
- [6] Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Ferrari S.M., Ghinoli A., Mascia M.T., Ferrannini E.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus: the thyroid disorders. *Recenti Prog. Med.*, 2005; 96: 370–381
- [7] Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Ferrari S.M., Ghinoli A., Rotondi M., Ferrannini E.: Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid*, 2006; 16: 563–572
- [8] Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Pampana A., Ferrari S. M., Barani L., Marchi S., Ferrannini E.: Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*, 2007; 17: 447–451
- [9] Antonelli A., Ferri C., Pampana A., Fallahi P., Nesti C., Pasquini M., Marchi S., Ferrannini E.: Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am. J. Med.*, 2004; 117: 10–13
- [10] Anis G.M., De La Garza R. II: Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006; 40: 322–335
- [11] Aspinall R.J., Pockros P.J.: The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 20: 917–920
- [12] Basu P., Biswas J., Mandal R., Choudhury P.: Is interferon- α and retinoic acid combination along with radiation superior to chemo-radiation in the treatment of advanced carcinoma of cervix? *Indian J. Cancer*, 2006; 43: 54–59
- [13] Baudin E., Marcellin P., Pouteau M., Colas-Linhart N., Le Floch J.P., Lemmonier C., Benhamou J.P., Bok B.: Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant α interferon in chronic hepatitis C. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1993; 39: 657–661
- [14] Bazarbashi S., Rahal M., Raja M.A., El Weshi A., Pai C., Ezzat A., Ajarim D., Memon M., Al Fadda M.: A pilot trial of combination cisplatin, 5-fluorouracil and interferon- α in the treatment of advanced esophageal carcinoma. *Chemotherapy*, 2002; 48: 211–216
- [15] Bellmunt J., Albiol S.: Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. *Semin. Oncol.*, 2007; 34: 135–144
- [16] Berendt-Obolończyk M., Kazimierska E., Sworczak K.: Immune thrombocytopenia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Pol.*, 2006; 13: 208–210

- [17] Berendt-Obołończyk M., Kazimińska E., Sworczak K.: Thrombocytopenia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection – case report. *Pol. Merkur. Lek.*, 2006; 21: 62–64
- [18] Bhakri H., Sriskandan K., Davis T., Pettingale K., Tee D.: Recombinant gamma interferon and autoimmune thyroid disease. *Lancet*, 1985; 2: 457
- [19] Binaghi M., Levy C., Douvin C., Guittard M., Soubrane G., Coscas G.: Severe thyroid ophthalmopathy related to interferon alpha therapy. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2002; 25: 412–415
- [20] Bini E. J., Mehandru S.: Incidence of thyroid dysfunction during interferon α -2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 2371–2376
- [21] Bjoro T., Holmen J., Kruger O., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T., Sandnes L., Brochmann H.: Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 143: 639–647
- [22] Boadas J., Rodriguez-Espinoza J., Enriquez J., Miralles F., Martinez-Cerezo F.J., Gonzalez P., Madoz P., Vilardeell F.: Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 1995; 22: 611–615
- [23] Bohbot N.L., Young J., Orgiazzi J., Buffet C., Francois M., Bernard-Chabert B., Lukas-Croisier C., Delemer B.: Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154: 367–372
- [24] Braczowska B., Kowalska M.: Epidemiology of HCV infection in Poland and the world. *Wiad. Lek.*, 2002; 55(Suppl.1): 61–68
- [25] Brewster A.M., Lee J.J., Clayman G.L., Clifford J.L., Reyes M.J., Zhou X., Sabichi A.L., Strom S.S., Collins R., Meyers C.A., Lippman S.M.: Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon α for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 1974–1978
- [26] Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L.: 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: 930–934
- [27] Brok J., Gluud L.L., Gluud C.: Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; CD005445
- [28] Brok J., Gluud L.L., Gluud 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: 842–847
- [29] Brok J., Møllerup M.T., Krosgaard K., Gluud C.: Glucocorticosteroids for viral hepatitis C. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; CD002904
- [30] Butterfield J.H.: Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol.*, 2005; 114: 26–40
- [31] Caraccio N., Dardano A., Manfredonia F., Manca L., Pasquali L., Iudice A., Murri L., Ferrannini E., Monzani F.: Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon- β 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4133–4137
- [32] Caraccio N., Giannini R., Cuccato S., Faviana P., Berti P., Galleri D., Dardano A., Basolo F., Ferrannini E., Monzani F.: 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: 1156–1162
- [33] Carella C., Amato G., Biondi B., Rotondi M., Morisco F., Tuccillo C., Chiuchio N., Signoriello G., Caporaso N., Lombardi G.: Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon- α therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm. Res.*, 1995; 44: 110–114
- [34] Carella C., Mazziotti G., Amato G., Braverman L.E., Roti E.: Clinical review 169: Interferon- α -related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 3656–3661
- [35] Carella C., Mazziotti G., Morisco F., Manganello G., Rotondi M., Tuccillo C., Sorvillo F., Caporaso N., Amato G.: Long-term outcome of interferon- α -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 1925–1929
- [36] Carella C., Mazziotti G., Morisco F., Rotondi M., Cioffi M., Tuccillo C., Sorvillo F., Caporaso N., Amato G.: The addition of ribavirin to interferon- α therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002; 146: 743–749
- [37] Caruntu F.A., Benea L.: Acute hepatitis C virus infection: diagnosis, pathogenesis, treatment. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2006; 15: 249–256
- [38] Castelnaud C., Le Gal F., Ripault M. P., Gordien E., Martinot-Peignoux M., Boyer N., Pham B.N., Maylin S., Bedossa P., Deny P., Marcellin P., Gault E.: Efficacy of peginterferon α -2b in chronic hepatitis δ : relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*, 2006; 44: 728–735
- [39] Chemmanur A.T., Wu G.Y.: Drug evaluation: Albuferon- α – an antiviral interferon-alpha/albumin fusion protein. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006; 7: 750–758
- [40] Chiou T.J., Wang T.H., Chao T.Y., Lin S.F., Tang J.L., Chen T.Y., Chang M.C., Hsueh E.J., Chen P.M.: Randomized phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon α in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Invest.*, 2007; 25: 140–147
- [41] Chung H., Kudo M., Kumada T., Katsushima S., Okano A., Nakamura T., Osaki Y., Kohigashi K., Yamashita Y., Komori H., Nishiura S.: 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: 877–879
- [42] Clemens M.J.: Interferons and apoptosis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2003; 23: 277–292
- [43] Collantes R.S., Younossi Z.M.: The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon α and ribavirin. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 39: S9–S13
- [44] Corssmit E.P., de Metz J., Sauerwein H.P., Romijn J.A.: Biologic responses to IFN- α administration in humans. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2000; 20: 1039–1047
- [45] Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K., Iloeje U., Veenstra D.L., Kowdley K.V.: Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2004; 38: S158–S168
- [46] Dalgard O., Bjoro K., Hellum K., Myrvang B., Bjoro T., Haug E., Bell H.: 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: 400–406
- [47] Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K., Gioustozi A., Hess G., Horsch A., Hadziyannis S.: Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon α therapy. *Hepatology*, 1997; 26: 206–210
- [48] Diaz M.O., Pomykala H.M., Bohlander S.K., Maltepe E., Malik K., Brownstein B., Olopade O.I.: Structure of the human type-I interferon gene cluster determined from a YAC clone contig. *Genomics*, 1994; 22: 540–552
- [49] Doi F., Kakizaki S., Takagi H., Murakami M., Sohara N., Otsuka T., Abe T., Mori M.: Long-term outcome of interferon- α -induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int.*, 2005; 25: 242–246
- [50] Dusheiko G.: Side effects of α interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26: 112S–121S
- [51] Farrar J.D., Murphy K.M.: Type I interferons and T helper development. *Immunol. Today*, 2000; 21: 484–489
- [52] Fernandez-Soto L., Gonzalez A., Escobar-Jimenez F., Vazquez R., Ocete E., Olea N., Salmeron J.: Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 1445–1448
- [53] Floreani A., Betterle C., Carderi I., Presotto F., Pedini B., Moscon A., Andrea O., Chiaramonte M.: Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J. Viral Hepat.*, 2006; 13: 272–277
- [54] Fried M.W.: Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 2002; 36: 237–244
- [55] Fujimura T., Okuyama R., Watabe A., Hashimoto A., Tagami H., Aiba S.: Interferon- α is effective for CD4(+) CCR4(-) mycosis fungoides. *Int. J. Dermatol.*, 2007; 46: 435–438
- [56] Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C.: Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2007; 16: 65–73
- [57] Ganne-Carrie N., Medini A., Coderc E., Seror O., Christidis C., Grimbert S., Trinchet J. C., Beaugrand M.: Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J. Autoimmun.*, 2000; 14: 189–193
- [58] Global burden of disease (GBD) for hepatitis C.: *J. Clin. Pharmacol.*, 2004; 44(1): 20–29



- [59] 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): 35–47
- [60] Gregorio G.V., Choudhuri K., Ma Y., Pensati P., Iorio R., Grant P., Garson J., Bogdanos D.P., Vegnente A., Mieli-Vergani G., Vergani D.: 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: 404–413
- [61] Hall G.D., Brown J.M., Coleman R.E., Stead M., Metcalf K.S., Peel K.R., Poole C., Crawford M., Hancock B., Selby P.J., Perren T.J.: 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: 621–626
- [62] Heathcote E.J.: Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004; 127: 294–302
- [63] Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E.: 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: 489–499
- [64] Hsieh M.C., Yu M.L., Chuang W.L., Shin S.J., Dai C.Y., Chen S.C., Lin Z.Y., Hsieh M.Y., Liu J.F., Wang L.Y., Chang W.Y.: Virologic factors related to interferon- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 142: 431–437
- [65] Huang J.F., Chuang W.L., Dai C.Y., Chen S.C., Lin Z.Y., Lee L.P., Lee P.L., Wang L.Y., Hsieh M.Y., Chang W.Y., Yu M.L.: The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon- α and ribavirin combination therapy. *J. Viral Hepat.*, 2006; 13: 396–401
- [66] Huang M.J., Tsai S.L., Huang B.Y., Sheen I.S., Yeh C.T., Liaw Y.F.: Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1999; 50: 503–509
- [67] Huber M.A., Staib G., Pehamberger H., Scharffetter-Kochanek K.: Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2006; 7: 155–169
- [68] Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I. G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.: Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 2271–2281
- [69] Hwang S.J.: Hepatitis C virus infection: an overview. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2001; 34: 227–234
- [70] Imagawa A., Itoh N., Hanafusa T., Oda Y., Waguri M., Miyagawa J., Kono N., Kuwajima M., Matsuzawa Y.: Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 922–926
- [71] Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., Salti R., de Martino M., Azzari C., Resti M.: Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2007; 68: 117–121
- [72] Isaacs A., Lindenmann J.: Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1957; 147: 258–267
- [73] Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C.: Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1957; 147: 268–273
- [74] Jain S., Goharkhay N., Saade G., Hankins G.D., Anderson G.D.: Hepatitis C in pregnancy. *Am. J. Perinatol.*, 2007; 24: 251–256
- [75] Kabbaj N., Guedira M.M., El Atmani H., El Alaoui M., Mohammadi M., Benabed K., Lachkar H., Benaissa A.: Thyroid disorders during interferon α therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2006; 67: 343–347
- [76] Kakizaki S., Takagi H., Murakami M., Takayama H., Mori M.: HLA antigens in patients with interferon- α -induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 1999; 30: 794–800
- [77] Kee K.M., Lee C.M., Wang J.H., Tung H.D., Changchien C.S., Lu S.N., Wang P.W.: 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: 319–326
- [78] Kirkwood J.: Cancer immunotherapy: the interferon- α experience. *Semin. Oncol.*, 2002; 29: 18–26
- [79] Knaebel H.P., Marten A., Schmidt J., Hoffmann K., Seiler C., Lindel K., Schmitz-Winnenthal H., Fritz S., Herrmann T., Goldschmidt H., Mansmann U., Debus J., Diehl V., Buchler M.W.: Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon α -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: 37
- [80] Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P.: Interferon- α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, 1997; 7: 891–896
- [81] Kraus M.R., Schafer A., Al-Taie O., Scheurlen M.: Prophylactic SSRI during interferon α re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J. Viral Hepat.*, 2005; 12: 96–100
- [82] Krouse R.S., Royal R.E., Heywood G., Weintraub B.D., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A., Schwartzentruber D.J.: Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*, 1995; 18: 272–278
- [83] Laaribi O., Marrakchi A., Msyah L., Hafidi A.: β interferon and thyroid. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2006; 67: 42–44
- [84] Labbadia G., Martocchia A., Mammarella A., Paoletti V., Rocco A., Benvenuto R., Antonella P., Rosaria D., Trabace S., Musca A., Falaschi P.: Association between human leukocyte antigen (HLA) and interferon-induced thyroid diseases in four patients with HCV-related chronic hepatitis. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2005; 26: 109–112
- [85] Liaw Y.F., Huang M.J., Fan K.D., Li K.L., Wu S.S., Chen T.J.: Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 424–428
- [86] Lipton J.H., Khoroshko N., Golenkov A., Abdulkadyrov K., Nair K., Raghunadharao D., Brummendorf T., Yoo K., Bergstrom B.: Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon- α -2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon α -2a (Roferon-A) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2007; 48: 497–505
- [87] Lisiker-Melman M., Di Bisceglie A.M., Usala S.J., Weintraub B., Murray L.M., Hoofnagle J.H.: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon α . *Gastroenterology*, 1992; 102: 2155–2160
- [88] Loftis J.M., Socherman R.E., Howell C.D., Whitehead A.J., Hill J.A., Dornimitz J.A., Hauser P.: Association of interferon- α -induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci. Lett.*, 2004; 365: 87–91
- [89] Loviselli A., Oppo A., Velluzzi F., Atzeni F., Mastinu G.L., Farci P., Orgiana G., Balestrieri A., Cocco P.L., Mariotti S.: 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: 660–665
- [90] Maher S.G., Romero-Weaver A.L., Scarzello A.J., Gamero A.M.: Interferon: cellular executioner or white knight? *Curr. Med. Chem.*, 2007; 14: 1279–1289
- [91] Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y.: The clinical and physiological spectrum of interferon- α induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, 2006; 43: 661–672
- [92] Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M.: Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 2006; 55: 1350–1359
- [93] Marazuela M., Garcia-Buey L., Gonzalez-Fernandez B., Garcia-Monzon C., Arranz A., Borque M.J., Moreno-Otero R.: Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1996; 44: 635–642
- [94] Marotta G., Frassoldati A., Zinzani P., Annino L., Brugiatielli M., Ambrosetti A., Lenoci M., Federico M., Foa R., Lauria F.: Role of interferon- α administration after 2-deoxycytosine in the treatment of hairy cell leukemia patients. *Eur. J. Haematol.*, 2006; 77: 109–113
- [95] Martocchia A., Labbadia G., Paoletti V., Gargano S., Grossi A., Trabace S., Musca A., Falaschi P.: Hashimoto's disease during interferon- α 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: 49–52
- [96] Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M., Morisco F., Cioffi M., Stornaiuolo G., Gaeta G.B., Molinari A.M., Lazarus J.H., Amato G., Carella C.: Innate and acquired immune system in patients developing interferon- α -related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4138–4144

- [97] Mazziotti G., Sorvillo F., Stornaiuolo G., Rotondi M., Morisco F., Ruberto M., Cioffi M., Amato G., Caporaso N., Gaeta G.B., Carella C.: Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-I interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002; 25: 624–630
- [98] McHutchison J.G., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay K.L., Trepo C., Dienstag J., Lee W.M., Mak C., Garaud J.J., Albrecht J.K.: Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1061–1069
- [99] McHutchison J.G., Manns M.P., Brown R.S.Jr., Reddy K.R., Shiffman M.L., Wong J.B.: Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 880–889
- [100] 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: 389–398
- [101] Metcalfe R.A., Ball G., Kudesia G., Weetman A.P.: Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 1997; 7: 421–424
- [102] 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: 34–41
- [103] Minelli R., Braverman L.E., Valli M.A., Schianchi C., Pedrazzoni M., Fiaccadori F., Salvi M., Magotti M.G., Roti E.: Recombinant interferon α (rIFN- α) 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: 95–100
- [104] Minelli R., Coiro V., Valli M.A., Finardi L., Di Seclì C., Bertoni R., La Gioia D., Barilli A.L., Ferrari C., Jotti G.S., Delsignore R.: Graves' disease in interferon- α -treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Investig. Med.*, 2005; 53: 26–30
- [105] Minelli R., Valli M.A., Di Seclì C., Finardi L., Chiodera P., Bertoni R., Ferrari C., Barilli A.L., Coiro V., Saccani Jotti G., Delsignore R.: Is steroid therapy needed in the treatment of destructive thyrotoxicosis induced by α -interferon in chronic hepatitis C? *Horm. Res.*, 2005; 63: 194–199
- [106] Miyake Y., Iwasaki Y., Shiraha H., Sakaguchi K., Shiratori Y.: Peritoneal dissemination of hepatocellular carcinoma treated with a combination therapy of interferon- α -2b and oral tegafur/uracil. *Intern. Med.*, 2007; 46: 565–569
- [107] Moncoucy X., Leymarie F., Delemer B., Levy S., Bernard-Chabert B., Bouche O., Jolly D., Diebold M.D., Cadiot G., Thieffin G.: Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2005; 29: 339–345
- [108] Monzani F., Caraccio N., Dardano A., Ferrannini E.: Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin. Exp. Med.*, 2004; 3: 199–210
- [109] Moser C., Furrer J., Ruggieri F.: Neck pain and fever after peginterferon α -2a. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, 2007; 96: 205–207
- [110] Muller C.R., Smeland S., Bauer H.C., Saeter G., Strander H.: Interferon- α as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol.*, 2005; 44: 475–480
- [111] Muratori L., Bogdanos D.P., Muratori P., Lenzi M., Granito A., Ma Y., Mieli-Vergani G., Bianchi F.B., Vergani D.: Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 3: 595–603
- [112] Myers R.P., Regimbeau C., Thevenot T., Leroy V., Mathurin P., Opolon P., Zarski J.P., Poynard T.: 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
- [113] Nakamura H., Noh J.Y., Itoh K., Fukata S., Miyauchi A., Hamada N.: Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 2157–2162
- [114] Okanou T., Sakamoto S., Itoh Y., Minami M., Yasui K., Sakamoto M., Nishioji K., Katagishi T., Nakagawa Y., Tada H., Sawa Y., Mizuno M., Kagawa K., Kashima K.: Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 1996; 25: 283–291
- [115] Parana R., Cruz M., Lyra L., Cruz T.: Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.*, 2000; 7: 393–395
- [116] Parmar S., Platanius L.C.: Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr. Opin. Oncol.*, 2003; 15: 431–439
- [117] Pawlotsky J.M., Ben Yahia M., Andre C., Voisin M.C., Intrator L., Roudot-Thoraval F., Deforges L., Duvoux C., Zafrani E.S., Duval J., et al.: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*, 1994; 19: 841–848
- [118] Penninga E.I., Bjerrum O.W.: Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia: current treatment strategies. *Drugs*, 2006; 66: 2173–2187
- [119] Platanius L.C.: Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005; 5: 375–386
- [120] Plockinger U., Wiedenmann B.: Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 21: 145–162
- [121] Preziati D., La Rosa L., Covini G., Marcelli R., Rescalli S., Persani L., Del Ninno E., Meroni P.L., Colombo M., Beck-Peccoz P.: Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon α -2a. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995; 132: 587–593
- [122] Prummel M.F., Laurberg P.: Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2003; 13: 547–551
- [123] Prummel M.F., Strieder T., Wiersinga W.M.: The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 150: 605–618
- [124] Prummel M.F., Wiersinga W.M.: Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 19: 1–15
- [125] Quintas-Cardama A., Aribi A., Cortes J., Giles F.J., Kantarjian H., Verstovsek S.: Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*, 2006; 107: 1429–1439
- [126] Radin A.I., Kim H.T., Grant B.W., Bennett J.M., Kirkwood J.M., Stewart J.A., Hahn R.G., Dutcher J.P., Wiernik P.H., Oken M.M.: Phase II study of α 2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2003; 98: 100–109
- [127] Raison C.L., Demetrasvili M., Capuron L., Miller A.H.: Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α : recognition and management. *CNS Drugs*, 2005; 19: 105–123
- [128] 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: 1127–1134
- [129] Ridruejo E., Christensen A.F., Mando O.G.: Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon α and ribavirin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 18: 693–694
- [130] Roberts E.A., Yeung L.: Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002; 36: S106–S113
- [131] Roti E., Minelli R., Giuberti T., Marchelli S., Schianchi C., Gardini E., Salvi M., Fiaccadori F., Ugolotti G., Neri T.M., Braverman L.E.: Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon- α . *Am. J. Med.*, 1996; 101: 482–487
- [132] Rotondi M., Minelli R., Magri F., Leporati P., Romagnani P., Baroni M.C., Delsignore R., Serio M., Chiovato L.: Serum CXCL10 levels and occurrence of thyroid dysfunction in patients treated with interferon- α therapy for hepatitis C virus-related hepatitis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 156: 409–414
- [133] Russo M.W., Fried M.W.: Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1711–1719
- [134] Samuel C.E.: Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001; 14: 778–809
- [135] Sartore-Bianchi A., Soriani A., Mattioni R., Vaglio A., Buzio C., Porta C.: Low doses of subcutaneous interleukin-2 plus interferon- α do not induce thyroid function alterations in advanced renal cell carcinoma patients. *Oncol. Rep.*, 2004; 12: 855–859
- [136] Sato K., Miyakawa M., Demura H.: Reversible, extremely severe hypothyroidism in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Thyroid*, 1996; 6: 249–252
- [137] Schippinger W., Jagoditsch M., Sorre C., Gnatt M., Steger G., Hausmaninger H., Mlineritsch B., Schaberl-Moser R., Mischinger H.J., Hofbauer F., Holzberger P., Mittlbock M., Jakesz R.: A prospective randomised trial to study the role of levamisole and interferon α in an adjuvant therapy with 5-FU for stage III colon cancer. *Br. J. Cancer*, 2005; 92: 1655–1662



- [138] Shen L., Bui C., Mansberg R., Nguyen D., Alam-Fotias S.: Thyroid dysfunction during interferon α therapy for chronic hepatitis C. *Clin. Nucl. Med.*, 2005; 30: 546–547
- [139] Shiratori Y., Shiina S., Teratani T., Imamura M., Obi S., Sato S., Koike Y., Yoshida H., Omata M.: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann. Intern. Med.*, 2003; 138: 299–306
- [140] Silver R.T.: Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- α . *Cancer*, 2006; 107: 451–458
- [141] Sleijfer S., Bannink M., Van Gool A.R., Kruit W.H., Stoter G.: Side effects of interferon- α therapy. *Pharm. World Sci.*, 2005; 27: 423–431
- [142] Son M.J., Song H.S., Kim M.H., Kim J.T., Kang C.M., Jeon J.W., Park S.Y., Kim Y.J., Groves M.D., Park K., Kim J.H., Nam D.H.: Synergistic effect and condition of pegylated interferon α with paclitaxel on glioblastoma. *Int. J. Oncol.*, 2006; 28: 1385–1392
- [143] Soultati A.S., Dourakis S.P., Alexopoulou A., Deutsch M., Archimandritis A.J.: Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon- α for chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 1292–1294
- [144] Swinburne J.L., Kreisman S.H.: A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid*, 2007; 17: 73–76
- [145] Sworcak K., Drobinska A., Lewczuk A.: Thyroid dysfunctions in patients treated with interferon- α . *Pol. J. Endocrinol.*, 1999; 50: 259–265
- [146] Sworcak K., Niznikiewicz J., Komarnicka R., Siekierska-Hellmann M., Michowska M., Zoltowska A., Wyrwinski J.: 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: 258–260
- [147] Taylor P.R., White J.M., Prescott R.J., Angus B., Galloway M.J., Jackson G.H., Lessells A.M., Lucraft H.H., Summerfield G.P., Proctor S.J., Scotland And Newcastle Lymphoma G.: 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: 2321–2330
- [148] Theofilopoulos A.N., Baccala R., Beutler B., Kono D.H.: Type I interferons (α/β) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005; 23: 307–336
- [149] Tomer Y., Villanueva R.: Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am. J. Med.*, 2004; 117: 60–61
- [150] Touitou V., Sene D., Fardeau C., Boutin T.H., Duhaut P., Piette J.C., Lehoang P., Cacoub P., Bodaghi B.: Interferon- α 2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword? *Int. Ophthalmol.*, 2007; 27: 211–215
- [151] Tran H.A., Attia J.R., Jones T.L., Batey R.G.: Pegylated interferon- α 2 β in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon- α 2 β in a hepatitis C population: meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; 22: 472–476
- [152] Tran H.A., Jones T.L., Batey R.G.: The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination interferon- α 2 β and ribavirin. *BMC Endocr. Disord.*, 2005; 5: 8
- [153] Trapero M., Garcia-Buey L., Munoz C., Viton M., Moreno-Monteagudo J.A., Borque M.J., Quintana N.E., Moreno-Otero R.: Maintenance of T1 response as induced during PEG-IFN α plus ribavirin therapy controls viral replication in genotype-1 patients with chronic hepatitis C. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2005; 97: 481–490
- [154] Tsuboi K., Katayama M., Yuasa R., Matoba H., Nagayama T., Ihara F., Ooya T., Matsuo K., Otsuka S., Miyachi Y.: Interferon- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic active hepatitis C: a transient, reversible and self-limited dysfunction. *Intern. Med.*, 1998; 37: 27–31
- [155] Tucker S.B., Polasek J.W., Perri A.J., Goldsmith E.A.: Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon α 2b as monotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54: 1033–1038
- [156] Uddin S., Platanias L.C.: Mechanisms of type-I interferon signal transduction. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2004; 37: 635–641
- [157] Umemoto S., Izumi K., Kanno H.: Two cases of hyperthyroidism induced by interferon- α therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo*, 2007; 53: 225–229
- [158] UNAIDS: Report on the global AIDS epidemic. Geneva. 2006
- [159] van der Lely A.J., de Herder W.W.: Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2005; 49: 850–860
- [160] Van Gool A.R., Kruit W.H., Engels F.K., Stoter G., Bannink M., Eggermont A.M.: Neuropsychiatric side effects of interferon- α therapy. *Pharm. World Sci.*, 2003; 25: 11–20
- [161] van Koetsveld P.M., Vitale G., de Herder W.W., Feelders R.A., van der Wansem K., Waaijers M., van Eijck C.H., Speel E.J., Croze E., van der Lely A.J., Lamberts S.W., Hofland L.J.: Potent inhibitory effects of type I interferons on human adrenocortical carcinoma cell growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 4537–4543
- [162] van Staa T.P., Boulton F., Cooper C., Hagenbeek A., Inskip H., Leufkens H.G.: Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am. J. Hematol.*, 2003; 72: 248–254
- [163] Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F., et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1995; 43: 55–68
- [164] Vannucchi S., Chiantore M.V., Mangino G., Percario Z.A., Affabris E., Fiorucci G., Romeo G.: Perspectives in biomolecular therapeutic intervention in cancer: from the early to the new strategies with type I interferons. *Curr. Med. Chem.*, 2007; 14: 667–679
- [165] Verma S., Quirt I., McCready D., Bak K., Charette M., Iscoe N.: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006; 106: 1431–1442
- [166] Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M., Rampone E., Ciccarelli A., Bianco A.R., Abbruzzese A., Lupoli G.: Slow release lanreotide in combination with interferon- α 2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 983–988
- [167] Wadler S., Brain C., Catalano P., Einzig A.I., Cella D., Benson A.B. III: Randomized phase II trial of either fluorouracil, parenteral hydroxyurea, interferon- α -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: 282–286
- [168] Watanabe U., Hashimoto E., Hisamitsu T., Obata H., Hayashi N.: The risk factor for development of thyroid disease during interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994; 89: 399–403
- [169] Weigand K., Stremmel W., Encke J.: Treatment of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 1897–1905
- [170] Wietzke-Braun P., Manhardt L.B., Rosenberger A., Uy A., Ramadori G., Mihm S.: Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: A retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 4224–4229
- [171] Williams K.V., Nayak S., Becker D., Reyes J., Burmeister L.A.: Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1727–1733
- [172] Wong V., Fu A.X., George J., Cheung N.W.: Thyrotoxicosis induced by α -interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2002; 56: 793–798
- [173] You X., Teng W., Shan Z.: Expression of ICAM-1, B7.1 and TPO on human thryocytes induced by IFN- α . *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1999; 112: 61–66
- [174] Younossi Z., Kallman J., Kincaid J.: The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 2007; 45: 806–816
- [175] Zaucha J., Sworcak K., Siekierska-Hellmann M., Hellmann A.: Hyperthyroidism induced by interferon α therapy in patient with chronic myelogenous leukaemia. *Acta Haematol. Pol.*, 1998; 29: 291–293
- [176] Zusinaite E., Metskula K., Salupere R.: Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 488–491