

Subacute Thyroiditis Associated with Interferon Therapy of Polycythemia Vera: Report of a Case and Literatures Review

Sheng Li*, Qiming Liu, Bo Sun

Hospital Attached to Aeromedicine Institute of P.L.A., Beijing
Email: *sheng_li78@126.com

Received: Mar. 10th, 2017; accepted: Mar. 27th, 2017; published: Mar. 30th, 2017

Abstract

Object: A case of subacute thyroiditis associated with interferon therapy of polycythemia vera is reported. To explore the clinical features of interferon induced thyroiditis and to deepen the understanding of IFN α 's side effects. **Methods:** The clinical data of this patient were analyzed and related literatures were reviewed. **Results:** 1) The patient is a young woman. IIT manifested as non-autoimmune thyroiditis without TAB's. 2) The first course of subacute thyroiditis was diagnosed in treatment 2 months and the second course was diagnosed in treatment 4 months. 3) It seems that there's no association between different forms of interferon and IIT. 4) The symptoms of IIT were mild or severe, but they could be controlled. Most of them can complete the course of treatment. 5) Patients frequently developed recurrent thyroiditis when re-treating with IFN α . **Conclusions:** One of the side-effects of IFN α therapy is thyroiditis or thyroid dysfunction. IFN α therapy of hematological diseases should undergo routine thyroid screening. IFN α therapy should be treated based on the clinical presentation. IFN α therapy can be continued in most cases. Thyroid functions should be carefully monitored if treatment is resumed.

Keywords

Polycythemia Vera, Thyroiditis, Interferon

真性红细胞增多症患者干扰素治疗中合并亚急性甲状腺炎一例报告并文献复习

李 晟*, 刘启明, 孙 波

中国人民解放军空军航空医学研究所附属医院, 北京
Email: *sheng_li78@126.com

收稿日期: 2017年3月10日; 录用日期: 2017年3月27日; 发布日期: 2017年3月30日

*通讯作者。

摘要

目的：报道真性红细胞增多症(PV)患者干扰素 α (IFN α)治疗中合并亚急性甲状腺炎1例，初步探讨该类干扰素诱导的甲状腺炎(IIT)的临床特征，加深对IFN α 不良反应的认识。方法：对本例患者的临床资料进行分析，并复习相关文献。结果：本例IIT的临床特征：1) 年轻女性，治疗前甲状腺自身抗体阴性，属于非自身免疫性IIT；2) 第一次亚甲炎发生于IFN α 治疗2月时，第二次发生于IFN α 治疗4月时；3) IIT的发生似乎与干扰素的剂型无关；4) IIT症状有轻有重，但是可控的，多数可以完成疗程；5) 中断后重新应用IFN α 治疗时可再次发生甲状腺炎。结论：IFN α 治疗中可出现甲状腺炎或甲状腺功能异常的不良反应。在血液系统疾病应用IFN α 治疗时应严密监测甲状腺功能和甲状腺自身抗体。根据临床症状轻重决定是否停用IFN α ，多数可继续使用，若停用后再次开始治疗时一定要严密监测甲状腺功能。

关键词

真性红细胞增多症，甲状腺炎，干扰素

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是一种慢性骨髓增殖性肿瘤，绝大多数病例与JAK2突变(V617F或12外显子)有关[1]。一线药物治疗包括羟基脲和干扰素，年轻患者(<40岁)中，羟基脲应慎用，干扰素用药6~12个月后，70%患者的HCT可获控制，20%可获部分缓解，此外，干扰素还可以使血小板计数、皮肤瘙痒和脾脏肿大得到显著改善[2]。我们应用干扰素治疗的1例PV患者，治疗过程中两次出现亚急性甲状腺炎，现报告如下并进行文献复习。

2. 病例资料

患者，女，44岁，因“间断头晕10年，加重伴乏力、皮肤瘙痒3月”于2016年5月16日入我院。患者2006年3月29日受凉后感头痛、头晕，在北京友谊医院检查血常规示HGB 173g/L、WBC $8.43 \times 10^9/L$ 、PLT $426 \times 10^9/L$ ，当年4月26日在北京协和医院检查骨髓象：增生活跃，粒系54%、红系42%，红系以中幼红细胞比例增高为主，各阶段比例及形态大致正常，考虑骨髓增殖性疾病。骨髓活检：三系细胞增生尚活跃，间质纤维组织增生不明显。2006年8月、2007年1月在北京协和医院两次共放血800ml，症状略有减轻，HGB维持在140g/L左右、PLT $(380 - 410) \times 10^9/L$ 、WBC正常。2010年6月16日在北京协和医院复查血常规示HGB 177g/L、WBC $4.26 \times 10^9/L$ 、PLT $447 \times 10^9/L$ ，乏力症状明显，予聚乙二醇干扰素(135 μ g/周)治疗3月，血红蛋白正常后停药，HGB维持在(140 - 150)g/L、但PLT、WBC有逐渐增高趋势。2013年3月在北大人民医院复查骨髓象：增生活跃，粒系58%、红系22%，粒系原粒以下可见，晚幼粒比例偏高，红系早幼红以下可见，各阶段比例及形态大致正常，全片巨核细胞91只，产板巨21只、颗粒巨64只、裸核6只，血小板成簇可见。JAK2第617氨基酸位点(缬氨酸/苯丙氨酸)突变检测结果为阳性，基因型为G和T杂合子。BCR-ABL(P210)融合基因阴性。染色体：46, XX【20】。2013年4月在我院复查HGB 163g/L、WBC $11.5 \times 10^9/L$ 、PLT $523 \times 10^9/L$ ，乏力症状明显，开始应用重组人

干扰素 α 1b (300 wu/次, 3/周)治疗 2 月, HGB 维持在 150 g/L 左右。干扰素治疗前甲功: TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 均正常, TG-Ab、TM-Ab 未查(见表 1)。2013 年 5 月底出现左颈部肿痛, 停用干扰素, 间断口服布洛芬, 效果不理想, 1 周后又出现右颈部肿痛伴发热, 体温最高 39℃, 当时查体: 双侧甲状腺 II° 肿大, 质韧, 皮温正常, 局部无红肿, 压痛明显。甲状腺彩超: 甲状腺弥漫性病变, 考虑亚甲炎可能性大。血沉 90 mm/h。甲功: TT₃、TT₄、FT₄ 均升高, FT₃ 正常、TSH 降低, TG-Ab、TM-Ab 均正常(见表 1)。在我院住院确诊为亚急性甲状腺炎, 期间出现心慌、多汗、体重下降等高代谢症状, 予强的松口服(30 mg/d)同时加用倍他乐克(12.5 mg 2/日)后体温正常、颈部肿痛减轻, 心慌症状缓解, 强的松逐渐减量, 约 8 周后症状无反复, 复查 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH、TG-Ab、TM-Ab 均正常(见表 1), 停用强的松。2013 年 8 月底妊娠, 2014 年 5 月在我院剖宫产一足月、健康男婴。2013 年 5 月底至 2016 年 4 月初一直未用干扰素或其他药物治疗。2016 年 2 月无诱因感乏力加重并伴皮肤瘙痒, 症状逐渐加重, 4 月初在我院复查 HGB 167 g/L、WBC $9.03 \times 10^9/L$ 、PLT $520 \times 10^9/L$, 再次予重组人干扰素 α -1b (300 wu/次, 3/周)治疗 1 月复查 HGB 175 g/L、WBC $10.20 \times 10^9/L$ 、PLT $655 \times 10^9/L$, 之后静脉放血 300 ml。为减少注射次数, 改为聚乙二醇干扰素 α -2a (135 μ g/周)治疗 2 月, 复查 HGB 159 g/L、WBC $9.64 \times 10^9/L$ 、PLT $600 \times 10^9/L$, 乏力症状改善不明显, 皮肤瘙痒症状略有改善。2016 年 8 月初再次出现双侧颈部肿痛, 当时检查 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH、Anti-Tg、Anti-TPO 均正常(见表 2), 结合既往病史临床诊断亚急性甲状腺炎, 停用干扰素并加用布洛芬(0.3 口服 1/12 小时)1 周后症状缓解。复查 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH、Anti-Tg、Anti-TPO 均正常(见表 2), 8 月底再次加用聚乙二醇干扰素 α -2a (135 μ g/周), 至 2016 年 12 月门诊随访 4 月未再出现颈部肿痛等表现。

3. 讨论及文献复习

PV 是一种 BCR/ABL 阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤, 是恶性克隆性疾病。绝大多数 PV 患者存在 JAK2V617F [3]。干扰素- α (interferon α , IFN α)是治疗 PV 的一线药物。许多临床试验证实 IFN α 不仅可以达到血液学缓解, 而且可以达到分子学完全缓解[4] [5]。近期动物试验也显示 JAK2V617F 突变的造血干细胞对 IFN α 治疗更敏感[6]。但 IFN α 会有一些不良反应, 如自身免疫性疾病、流感样表现、抑郁、心血管

Table 1. The change of thyroid disorders in the first subacute thyroiditis
表 1. 第一次发生亚甲炎时干扰素治疗前后甲状腺功能变化

时间	TT ₃ (nmol/L) 1.2-3.5	TT ₄ (nmol/L) 64-168	FT ₃ (pmol/L) 3.2-9.2	FT ₄ (nmol/L) 8.6-25.6	TSH(uIU/mL) 0.3-5.0	TG-Ab <30%	TM-Ab <15%
2013.4 干扰素治疗前	1.7	92	5	14	1.1	未查	未查
2013.6 患亚甲炎时	3.7↑	201↑	9	27↑	0.2↓	10%	11%
2013.8 亚甲炎控制后	1.4	82	5	12	5	9%	8%

Table 2. The change of thyroid disorders in the second subacute thyroiditis
表 2. 第二次发生亚甲炎时干扰素治疗前后甲状腺功能

时间	TT ₃ (ng/mL) 0.58-1.59	TT ₄ (ng/dL) 4.87-11.72	FT ₃ (ng/mL) 1.71-3.71	FT ₄ (ng/dL) 0.7-1.48	TSH(uIU/mL) 0.35-4.94	Anti-Tg (IU/mL) 0-4.11	Anti-TPO (IU/mL) 0-5.61
2016.4 干扰素治疗前	1.01	6.49	2.63	0.90	2.63	1.54	0.37
2016.8 再次患亚甲炎时	1.03	5.98	2.78	0.89	3.2	2.5	0.41
2016.9 亚甲炎控制后	1.04	5.84	2.87	0.89	3.56	2.6	0.45

事件、眼科疾病等,这使得 20%~40%应用普通干扰素及 20%~25%应用聚乙二醇干扰素的患者因上述不良反应造成治疗中断[1]。本例患者在第二次应用重组人 IFN α 治疗 2 月时出现了亚急性甲状腺炎,且有一过性甲亢症状,经糖皮质激素及 β 受体阻滞剂治疗症状缓解后逐渐减量至停药,停药后监测甲状腺功能一直正常。第三次应用 IFN α 治疗 4 月时出现了亚急性甲状腺炎,但本次症状较轻,甲状腺功能检查正常,口服布洛芬 1 周后症状缓解,复查甲功仍正常,停用干扰素 2 周后再次应用至 2016 年年底无不适。

我们在“中国知网”以“真性红细胞增多症”“甲状腺炎或甲状腺疾病”为关键词进行中文期刊搜索,未搜索出相关文章。在 PubMed 以“polycythemia vera”“thyroid dysfunction”“thyroid disease”“thyroiditis”为关键词进行英文期刊搜索,亦未搜索出相关文章。以“干扰素”“甲状腺炎”“甲状腺疾病”为关键词进行搜索中英文期刊,多为干扰素单药或联用抗病毒药物治疗肝炎后出现甲状腺炎或甲状腺功能异常的文章。

IFN α 治疗最常见的不良反应之一是甲状腺炎,40%以上的丙肝患者在 IFN α 治疗过程中出现临床或亚临床甲状腺炎[7]。目前本人所能查到的文献中尚未有报道真性红细胞增多症患者 IFN α 治疗过程中出现亚急性甲状腺炎的病例。1985 年 Fentiman 等[8]首次报道了 IFN α 治疗和甲状腺疾病之间是相关的。干扰素诱导的甲状腺炎(Interferon induced thyroiditis, IIT)根据流行病学特征分为自身免疫性 IIT 和非自身免疫性 IIT [9]。自身免疫性 IIT 表现为 Graves'病、桥本氏甲状腺炎或产生甲状腺自身抗体但无临床症状。非自身免疫性 IIT 表现为破坏性甲状腺炎(早期出现甲亢毒症,晚期出现甲状腺机能减退)或非自身免疫性甲状腺机能减退。IIT 的发病机制尚不清楚,推测可能有自身免疫性及非自身免疫性机制[7]。免疫性作用包括淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞、中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞的激活、免疫应答向 Th1 途径转化、下调调节细胞功能和诱导细胞因子如 IL-6 等释放及 MHC I 类分子表达。直接的甲状腺毒性作用包括上调甲状腺特异性蛋白如 TSHR、Tg、TPO、NIS 的表达,以及诱导热休克蛋白的表达和甲状腺细胞凋亡。上述两种机制结合能引起甲状腺自身抗原释放,并将这些自身抗原递呈给残存的 T 细胞,这将触发旁观者效应所致的自身免疫反应。

本例患者有以下特点:1) 女性,IFN α 治疗前甲状腺自身抗体阴性。有文献报道[10] [11] [12] IIT 在亚裔、女性及 IFN α 治疗前甲状腺自身抗体阳性的患者中更容易发生。2) 第二次 IFN α 治疗 2 月时发生亚甲炎,第三次 IFN α 治疗 4 月时发生亚甲炎。Koziclcwicz 等[13]报道的乙肝患者聚乙二醇干扰素治疗后出现甲状腺功能异常最早发生在用药后 6 周,最晚发生在用药后 48 周,多数在半年左右,我们的病例 IIT 发生时间与其一致。3) 第一次发生亚甲炎时应用的是重组人 IFN α ,第二次先应用重组人 IFN α 后改为聚乙二醇干扰素。似乎 IIT 的发生与干扰素的剂型无关,但尚需进一步的研究确定。4) 两次发生亚甲炎,检测甲状腺自身抗体均阴性,故从分类上应属于非自身免疫性 IIT。5) 第一次发生亚甲炎初期颈部肿痛、发热症状较重,且出现一过性甲亢毒症状,故停用 IFN α ,后因个人原因未再继续使用。第二次亚甲炎症状虽轻微,但因经验不足,谨慎期间仍暂停用了 IFN α 。有文献报道[14] [15]干扰素诱导的甲状腺功能异常是短暂的、可逆的、自限性的,可在干扰素治疗完成后自然缓解,故在大多数病例中不需中断 IFN α 治疗,仅在少数病例临床表现严重时需停止 IFN α 治疗。但亦有文献报道[13]干扰素诱导的甲状腺功能异常,虽未影响 IFN α 治疗的过程,无需停药,但即使在 IFN α 治疗结束后仍需要进一步的内分泌专科治疗。重新应用 IFN α 治疗时可再次发生甲状腺炎,因此再次治疗过程中要严密监测甲状腺功能[16]。丙肝患者应用 IFN α 的临床治疗指南推荐 IFN α 开始治疗时要测定基础 TSH 水平及甲状腺抗体,治疗过程中每 2~3 月监测 1 次。

IFN α 可以出现甲状腺炎或甲状腺功能异常的不良反应,本例患者原发病为真性红细胞增多症,而目前文献中 IIT 均为乙肝或丙肝治疗过程中发生的,借鉴丙肝 IFN α 的临床治疗指南,我们在血液系统疾病应用 IFN α 治疗时应严密监测甲状腺功能及甲状腺自身抗体测定,一旦出现临床 IIT,要根据临床症状决

定是否停用 IFN α , 多数可继续使用, 若甲状腺毒症症状严重建议停用 IFN α , 再次治疗时一定要严密监测甲状腺功能。

参考文献 (References)

- [1] Vannucchi, A.M. (2014) How I Treat Polycythemia Vera. *Blood*, **124**, 3212-3220. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-551929>
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 265-268.
- [3] Baxter, E.J., Scott, L.M., Campbell, P.J., *et al.* (2005) Acquired Mutation of the Tyrosine Kinase JAK2 in Human Myeloproliferative Disorders. *Lancet*, **365**, 1054-1061. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74230-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74230-6)
- [4] Kiladjian, J.J., Cassinat, B., Chevret, S., *et al.* (2008) Pegylated Interferon-Alpha-2a Induces Complete Hematologic and Molecular Responses with Low Toxicity in Polythemia Vera. *Blood*, **112**, 3065-3072. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143537>
- [5] Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H., Manshour, T., *et al.* (2009) Pegylated Interferon-Alpha-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients with Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5418-5424. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6075>
- [6] Mullally, A., Bruedigam, C., Poveromo, L., *et al.* (2013) Depletion of Jak2V617F Myeloproliferative Neoplasm-Propagating Stem Cells by Interferon- α in a Murine Model of Polycythemia Vera. *Blood*, **121**, 3692-3702. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432989>
- [7] Tomer, Y. and Menconi, F. (2009) Interferon Induced Thyroiditis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**, 703-712. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.004>
- [8] Fentiman, I.S., Thomas, B.S., Balkwill, F.R., *et al.* (1985) Primary Hypothyroidism Associated with Interferon Therapy of Breast Cancer. *Lancet*, **1**, 1166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92475-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92475-4)
- [9] Mandac, J.C., Chaudhry, S., Sherman, K.E., *et al.* (2006) The Clinical and Physiological Spectrum of Interferon-Alpha Induced Thyroiditis: Toward a New Classification. *Hepatology*, **43**, 661-672. <https://doi.org/10.1002/hep.21146>
- [10] Dalgard, O., Bjoro, K., Hellum, K., *et al.* (2002) Thyroid Dysfunction during Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon Alpha: No Association with Either Interferon Dosage or Efficacy of Therapy. *Journal of Internal Medicine*, **251**, 400-406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00974.x>
- [11] Prummel, M.F. and Laurberg, P. (2003) Interferon-Alpha and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, **13**, 547-551. <https://doi.org/10.1089/105072503322238809>
- [12] Koh, L.K., Greenspan, F.S. and Yeo, P.P. (1997) Interferon-Alpha Induced Thyroid Dysfunction: Three Clinical Presentations and a Review of the Literature. *Thyroid*, **7**, 891-896. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.891>
- [13] Koziclcwicz, D., Zalesna, A. and Dybowska, D. (2014) Can Pegylated Interferon α -2a Cause Development of Thyroid Disorders in Patients with Chronic Hepatitis B? *Expert Opinion on Drug Safety*, **13**, 1009-1014. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.921156>
- [14] Costelloe, S.J., Wassef, N., Schulz, J., *et al.* (2010) Thyroid Dysfunction in a UK Hepatitis C Population Treated with Interferon-Alpha and Ribavirin Combination Therapy. *Clinical Endocrinology*, **73**, 249-256.
- [15] Fernandez-Soto, L., Gonzalez, A., Escobar-Jimenez, F., *et al.* (1998) Increased Risk of Autoimmune Thyroid Disease in Hepatitis C vs Hepatitis B before, during and after Discontinuing Interferon Therapy. *Archives of Internal Medicine*, **158**, 1445-1448. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.13.1445>
- [16] Parana, R., Cruz, M., Lyra, L., *et al.* (2000) Subacute Thyroiditis during Treatment with Combination Therapy (Interferon plus Ribavirin) for Hepatitis C Virus. *Journal of Viral Hepatitis*, **7**, 393-395. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2000.00247.x>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：md@hanspub.org