

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is a small, single-stranded, positive-sense, RNA virus that belongs to the Hepacivirus genus of the Flaviviridae family. To date, 6 major genotypes and about 30 subtypes have been identified, Genotype 4 is found primarily in the Middle East and sub-Saharan Africa. HCV currently infects about 170 million people worldwide, and a further 3–4 million individuals are infected every year (*Antonelli et al., 2009*).

Almost 80% of all infected patients develop chronic hepatitis, followed by cirrhosis in 10–20% of cases, and hepatocellular carcinoma could be a complication in 1–4% of cases (*Kasper et al., 2005*).

HCV is also involved in the pathogenesis of various autoimmune and rheumatic disorders e.g. mixed cryoglobulinemia, arthritis, vasculitis, sicca syndrome, porphyria cutanea tarda, lichen planus, nephropathy, and lung fibrosis (*Galossi et al., 2007*).

In addition, an increased prevalence of endocrine disease has been observed in large series of patients infected with HCV. The most frequent endocrine disorders that can be encountered in HCV positive patients are Thyroid disorders, type 2 diabetes mellitus and also gonadal dysfunction (*Ferri and Sansonno, 2007*).

The mechanism of autoreactive manifestations of HCV may be due to B-cell activation threshold, in directly infected lymphocytes and in induced self reaction through a mechanism of molecular mimicry (*Ferri et al., 2008*).

Many studies have attempted to evaluate the prevalence of autoimmune thyroid disease (AITD) in HCV-positive patients. A review of the literature identified 17 controlled studies (*Pateron et al., 1992*), 12 of which reported a positive association between HCV infection and AITD and/or thyroid dysfunction (*Antonelli et al., 2004*).

The frequency of abnormally high levels of antithyroid antibodies in HCV-positive patients varies markedly, from 8% to 48% (*Pazienza et al., 2007*). The prevalence of various thyroid disorders and serum antithyroid antibodies was generally higher in patients with chronic type C hepatitis disease than in those with type B hepatitis, type D hepatitis or a control series of uninfected individuals (*Antonelli et al., 2006*). Moreover A higher

risk of Thyroid Papillary carcinoma as a complication of HCV positive related hepatitis was reported (*Antonelli et al., 1999*).

Antonelli et al., 2004 found that patients with chronic type C hepatitis were more likely to have hypothyroidism (13%), antithyroglobulin antibodies (TgAb, 17%) and antithyroperoxidase antibodies (TPOAb, 21%) than individuals in any of control groups.

Thyroid dysfunction (predominantly hypothyroidism) was observed in 20% of HCV-positive patients with severe hepatic fibrosis (*Rodriguez – Torres et al., 1998*).

Overall, 83% of HCV-positive patients with papillary thyroid cancer had evidence of AITD. These data suggest a high prevalence of papillary thyroid cancer in HCV-positive patients, particularly in those with AITD (*Giordano et al., 2007*).

Furthermore, a high prevalence of thyroid cancer was reported in individuals with a history of transfusion and/or liver disease, which indirectly supports a link between HCV and thyroid cancer (*Antonelli et al., 2007*).

Aim of the Work

Our aim is to:

- 1-** Evaluate the levels of thyroid Antibodies in compensated and decompensated HCV positive patients.
- 2-** Correlate between the levels of TSH and antithyroid antibodies in HCV positive patients.

Subjects and Methods

This case control study will include 50 patient, all will be admitted to the Tropical medicine department during the period from June 2009 till May 2010 and 25 age and sex matched healthy subjects of the same local population will be included as a control group. Consent will be taken from all participating subjects.

The patients will be classified into:

25 compensated HCV positive patients (Child A and early B according to child classification) (*Albers et al.,1989*)

25 decompensated HCV positive patients (Late B and Child C according to child classification)

Exclusion criteria

- 1- Combined HCV with HBV.
- 2- History of Antiviral TTT.
- 3- Autoimmune hepatitis.
- 4- Symptoms suggestive of Thyroid dysfunction
- 5- Residents in Iodine deficiency areas.
- 6- Other Liver diseases e.g. Primary Biliary cirrhosis or any metabolic cause of Liver cirrhosis.
- 7- Patients with Hepatocellular carcinoma proved by Alphafetoprotien and/or triphasic pelvi-abdominal CT.

All included subjects will be subjected to:

- 1- Full medical history taking with stress on symptoms suggestive of thyroid disorders.
- 2- Thorough clinical examination.
- 3- Investigations e.g.

1- Hepatitis Viral markers(HCVAb and HBsAg).

2- Liver function tests including:

- a- Total and direct Bilirubin
- b- Serum Albumin
- c- PT,PTT,INR
- d- Liver enzymes (ALT, AST, Alkaline phosphatase)

3-Complete blood picture and ESR.

4-Kidney function tests including:

- a- S.creatinine and BUN
- b- Serum Na and K

5-Abdominal Ultrasound.

4-Specific investigations includes:

- a- TSH, if abnormal freeT3 and free T4 will be done.
- b- Antithyroglobulin Antibodies (TgAb).
- c- Antithyroperoxidase Antibodies (TPOAb).

All will be done using ELISA technique.

References

- 1- Antonelli A, Ferri C, Ferrari S, et al. (2009):**Endocrinal manifestations of hepatitis C virus infection.Nat Clin Pract Endocrinol Metab,5(1):26-34.
- 2-Kasper D, Braunwald E, Fauci S, et al. (2005):**Harrison's principles of internal medicine,16(3):1849-1850.
- 3-Galossi A, Guarisco R, Bellis L, et al. (2007):**Extrahepatic Manifestations of chronic HCV infection.J Gastrointestin Liver Dis,16(1):65-73.
- 4-Ferri C and Sansonno D (2007):** B-cells and mixed cryoglobulinemia. Autoimmun Rev,7: 114–120.
- 5-Ferri C, Muratori L, Lenzi M, et al. (2008):** HCV and Autoimmunity.Current Pharm Des, 14(17):1678-1685.
- 6-Pateron D, Hartmann J, Duclos-Vallee C, et al. (1992):**Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. J Hepatol, 16: 244–245
- 7-Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. (2004):** Thyroid disorders in chronic hepatitis C. Am J Med, 117: 10–13.
- 8-Pazienza V, Clement S, Pugnale P,et al. (2007):** The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. Hepatology,45: 1164–1171.
- 9-Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. (2006):** Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection.Thyroid, 16: 563–572.
- 10- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. (1999):** Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. JAMA, 281: 1588-89.
- 11-Rodríguez-Torres M, Ríos-Bedoya CF, Lasanta G, et al. (1998):** Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. Ann Hepatol.7: 72–77.

- 12-Giordano P, Henderson L, Landgren O, et al. (2007):** Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*, 297: 2010–2017.
- 13-Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. (2007):** Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*, 17: 447–451.
- 14-Albers I, Hartman H, Bircher J, et al. (1989):** Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative Liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 24:269-276.

الاعتلالات المناعية الدون اكلينيكية للغدة الدرقية فى مرضى

الالتهاب الكبدى المزمن الفيروسي "سى"

رسالة توطئة للحصول على درجة

الماجستير فى طب المناطق الحارة

مقدمة من

الطبيبة / هبة اسماعيل سعد على

بكالوريوس الطب والجراحة

كلية الطب - جامعة عين شمس

إشراف

الأستاذ الدكتور/ زكريا يحيى مهران

أستاذ ورئيس قسم طب المناطق الحارة

كلية الطب - جامعة عين شمس

الدكتورة/ نادية عبد العاطى عبد القادر

مدرس طب المناطق الحارة

كلية الطب - جامعة عين شمس

الدكتورة/ أمال تهاى عبد المعز

مدرس طب المناطق الحارة

كلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2009

الاعتلالات المناعية الدون اكلينيكية للغدة الدرقية فى مرضى الالتهاب الكبدى المزمن الفيروسي "سى"

مقدمة:

يعد الفيروس الكبدى "سى" من أشهر الفيروسات الكبدية انتشارا، حيث يصيب ما يقرب من 170 مليون شخص على مستوى العالم بمعدل اصابة من 3 الى 4 مليون شخصا سنويا. وقد تم التعرف على ستة انواع من تلك الفيروس؛ ينبثق منها أكثر من ثلاثين نوعا. والنوع الرابع هو الأشهر فى مصر وباقي منطقة الشرق الأوسط.

وقد تؤدى الاصابة بفيروس "سى" الى التهاب كبدى مزمن فى 80% من الحالات، و الى تليف بالكبد فى 20% من الحالات، وقد تؤدى ايضا الى ورم سرطانى بالكبد بنسبة 1% الى 4% من الحالات.

وكما يصيب هذا الفيروس الكبد، فانه قد يسبب بعض الأمراض المناعية والروماتيزمية مثل: الغلوبولينية القرية، اعتلال المفاصل، الالتهاب الوعائى، الحزاز المبسط، اعتلال الكلى و تليف الرئتين.

هذا بالاضافة الى بعض من امراض الغدد الصماء والتى اشهرها أمراض الغدة الدرقية، النوع الثانى من الداء السكرى وقد يسبب أيضا الاعتلال المنسل.

و توجد دراسات بحثية كثيرة قامت لتقييم مدى انتشار الاعتلال المناعى للغدة الدرقية فى مرضى الالتهاب الفيروسي "سى"، والكثير من تلك الدراسات اثبتت وجود علاقة وثيقة بين كلاهما. فقد توجد الأجسام المناعية للغدة الدرقية فى نسبة تتراوح من 8% الى 48% من مرضى الالتهاب الفيروسي "سى" مقارنة بنسب أقل كثيرا فى كل من الالتهاب الفيروسي الكبدى "بى" و "دى".

فقد وجد أن 13% تقريبا من مرضى الالتهاب الفيروسي "سى" يعانون من قصور بوظائف الغدة الدرقية، وقد توجد الأجسام المناعية المضادة بنسبة تتراوح من 17% الى 21% دون وجود أعراض.

و قد أثبت البعض أن وجود تليف بالكبد قد يؤدى الى زيادة نسبة وجود تلك الأجسام المناعية الى 20%.

وقد وجد أيضا أن هناك علاقة وثيقة بين الأورام الحليمية بالغدة الدرقية والالتهاب الفيروسي "سى" حيث وجدت الأجسام المناعية فى 83% من حالات الأورام الحليمية بالغدة الدرقية.

الهدف من الدراسة:

- 1- المقارنة بين وجود الأجسام المناعية للغدة الدرقية فى مرضى الالتهاب الكبدى الفيروسى "سى" والمرضى الذين يعانون من فشل كبدى مزمن بسبب فيروس "سى".
- 2- الربط بين قيم الأجسام المناعية للغدة الدرقية والهرمون المحفز للغدة الدرقية فى مرضى الالتهاب الفيروسى المزمن "سى".

خطوات العمل:

سوف تتم الدراسة الدراسة فى قسم طب المناطق الحارة مستشفيات جامعة عين شمس فى الفترة من يونية 2009 الى مايو 2010 وسوف تشمل الدراسة 75 حالة مقسمة الى:

- 1-25 حالة من مرضى الالتهاب الكبدى الفيروسى "سى".
 - 2-25 حالة من مرضى الالتهاب الكبدى "سى" ويعانون من فشل كبدى مزمن
 - 3-25 شخص من الاصحاء كمجموعة ضابطة.
- وسوف يتم أخذ موافقة من كل من سوف يشارك فى الدراسة بعد شرح الهدف منها لكل مريض.

خصائص الاستبعاد:

- 1- وجود الالتهاب الفيروسى "بى" مع فيروس "سى".
- 2- كل من أخذ علاجاً للقضاء على الفيروس مثل الانترفيرون.
- 3- وجود التهاب كبدى مناعى.
- 4- من يعانون من أعراض اعتلال الغدة الدرقية.
- 5- القاطنون فى اماكن نقص اليود.
- 6- أى مرض آخر بالكبد مثل: التليف الصفراوى المبدئى.
- 7- مرضى الورم السرطانى الاولي بالكبد.

و قد خضع جميع المرضى للآتي :

١- أخذ تاريخ مرضى كامل،مع التأكيد على أعراض اعتلالات الغدة الدرقية.

٢- فحص إكلينيكي شامل .

٣- عمل التحاليل المعملية الروتينية و التي شملت :

أ- تحليل الفيروسات الكبدية " سى " و " بى ".

ب- صورة دم كاملة و سرعة الترسيب بالدم.

ت- وظائف كبد: شاملة مستوى انزيمات الكبد و مستوى الصفراء بالدم وزمن

البروثرومين و مستوى الألبومين فى الدم.

ث- وظائف كلى: شاملة مستوى الكرياتينين والصوديوم والبوتاسيوم فى الدم.

ج- فحص البطن بالموجات فوق الصوتية لمعرفة حجم الكبد و وجود استسقاء بالبطن.

4-التحاليل الخاصة بالغدة الدرقية و تشمل:

أ-الهرمون المحفز للغدة الدرقية،وان وجد به خلل سوف يتم

عمل هرمونات الغدة الدرقية.

ب-الأجسام المناعية للغدة الدرقية.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is a small, single-stranded, positive-sense, RNA virus that belongs to the Hepacivirus genus of the Flaviviridae family. To date, 6 major genotypes and about 30 subtypes have been identified, Genotype 4 is found primarily in the Middle East and sub-Saharan Africa. HCV currently infects about 170 million people worldwide, and a further 3–4 million individuals are infected every year (*Antonelli et al., 2009*).

Almost 80% of all infected patients develop chronic hepatitis, followed by cirrhosis in 10–20% of cases, and hepatocellular carcinoma could be a complication in 1–4% of cases (*Kasper et al., 2005*).

HCV is also involved in the pathogenesis of various autoimmune and rheumatic disorders e.g. mixed cryoglobulinemia, arthritis, vasculitis, sicca syndrome, porphyria cutanea tarda, lichen planus, nephropathy and lung fibrosis (*Galossi et al., 2007*).

In addition, an increased prevalence of endocrine disease has been observed in large series of patients infected with HCV. The most frequent endocrine disorders that can be encountered in HCV positive patients are Thyroid disorders, type 2 diabetes mellitus and also gonadal dysfunction (*Ferri and Sansonno, 2007*).

The mechanism of autoreactive manifestations of HCV may be due to B-cell activation threshold, in directly infected lymphocytes and in induced self reaction through a mechanism of molecular mimicry (*Ferri et al., 2008*).

Many studies have attempted to evaluate the prevalence of autoimmune thyroid disease (AITD) in HCV-positive patients. A review of the literature identified 17 controlled studies (*Pateron et al., 1992*), 12 of which reported a positive association between HCV infection and AITD and/or thyroid dysfunction (*Antonelli et al., 2004*).

The frequency of abnormally high levels of antithyroid antibodies in HCV-positive patients varies markedly, from 8% to 48% (*Pazienza et al., 2007*). The prevalence of various thyroid disorders and serum antithyroid antibodies was generally higher in patients with chronic type C hepatitis disease than in those with type B hepatitis, type D hepatitis or a control series of uninfected individuals (*Antonelli et al., 2006*). Moreover A higher risk of Thyroid Papillary carcinoma as a complication of HCV positive related hepatitis was reported (*Antonelli et al., 1999*).

Antonelli et al., 2004 found that patients with chronic type C hepatitis were more likely to have hypothyroidism (13%), antithyroglobulin antibodies (TgAb, 17%) and antithyroperoxidase antibodies (TPOAb, 21%) than individuals in any of control groups.

Thyroid dysfunction (predominantly hypothyroidism) was observed in 20% of HCV-positive patients with severe hepatic fibrosis (*Rodriguez –Torres et al., 2008*).

Overall, 83% of HCV-positive patients with papillary thyroid cancer had evidence of AITD. These data suggest a high

prevalence of papillary thyroid cancer in HCV-positive patients, particularly in those with AITD (*Giordano et al., 2007*).

Furthermore, a high prevalence of thyroid cancer was reported in individuals with a history of transfusion and/or liver disease, which indirectly supports a link between HCV and thyroid cancer (*Antonelli et al., 2007*).

Aim of the Work

Our aim is to:

1. Evaluate the levels of thyroid Antibodies in compensated and decompensated HCV positive patients.
2. Correlate between the levels of TSH and antithyroid antibodies in HCV positive patients.