

Immunologic and Extra hepatic Manifestations of HCV Infection

An essay submitted for partial fulfillment of the MSc
degree in Internal Medicine

By

Amal Fouad Mohamed

M.B, B.Ch

Supervisors

Dr. Kamel Heshmat

Prof of internal medicine

Cairo University

Dr Elham Sobhy

Assist. Prof.of Internal medicine

Cairo University

Dr. Yasser Bakr

Lecturer of Internal medicine

Cairo University

Faculty of Medicine

Cairo University

٢٠٠٧

Acknowledgment

I am greatly honoured to express my sincere thanks and deepest gratitude to my professor Dr. Kamel Heshmat professor of Internal Medicine, Cairo University, for his fatherly concern, kind supervision and valuable instructions.

I would like to express my gratitude to the continuous help and expert advise afforded to me by professor Dr. Elham Sobhy Assistant professor of Internal Medicine, Cairo University in every step of this work.

Finally I would like to thank Dr. Yaser Bakr Lecturer of Internal medicine, Cairo University for his great help and instructions.

Amal Fouad

Introduction:

Although most patients with chronic hepatitis C are asymptomatic, an appreciable number will experience symptoms that are due to the liver disease and/or extra hepatic manifestations of HCV infection. Recognition of these symptoms will lead to early diagnosis and treatment of hepatitis C.

Fatigue is the most common symptom of chronic hepatitis C and is most often mild. Intermittent right upper quadrant pain, anorexia and nausea occur less commonly.

Hepatitis C virus (HCV) infection has been reported to be associated with a wide range of immunologic markers and extra hepatic conditions, most notably: essential mixed cryoglobulinemia, non-Hodgkin's lymphoma, membranoproliferative glomerulonephritis and porphyria cutanea tarda. Other associated conditions, with a wide range of reported frequencies include lichen planus, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus and Sjogren's syndrome.

There is no distinct association of these manifestations with genotype, but with some geographic and perhaps genetic influences.

Aim of the work:

The aim of this work is to describe the most commonly associated HCV conditions and their clinical features and relevance to medical therapy.

Methods:

Searching the literature, finding the most recent articles discussing HCV associated conditions and their clinical features and relevance to medical therapy.

الظواهر المناعية و الغير مرتبطة بالكبد الناجمة عن فيروس (سي) الكبدى

رسالة مقدمة من

الطبيبة/ أمل فؤاد محمد

توطئة للحصول علي درجة الماجستير

في

الباطنة العامة

تحت اشراف

الاستاذ الدكتور/ كامل حشمت

أستاذ الباطنة العامة

كلية الطب-جامعة القاهرة

الاستاذة الدكتورة/ الهام صبحى

أستاذ مساعد الباطنة العامة

كلية الطب-جامعة القاهرة

الدكتور/ ياسر بكر

مدرس أمراض الباطنة العامة

كلية الطب-جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠٠٧

المخلص

إن فيروس التهاب الكبدى (سى) هو فيروس كروى مكون من حمض نووى (ار. إن.ايه) والذى ينتسب إلى عائلة الفلافيفيريديا تم وصفه لأول مرة عام ١٩٨٨.

وهو يمثل مشكلة صحية عالمية ولقد وجد أن عدوى فيروس التهاب الكبدى (سى) فى مصر هى الأكثر انتشارا على مستوى العالم حيث يعتبر من اهم أسباب أمراض الكبد المزمنة فيها و ذلك بسبب المعالجة الجماعية لمرض البلهارسيا بالحقن الوريدى لمركبات الطرطير, وإلى جانب انتقاله عن طريق الدم فهو أيضا عن طريق الجنس و من الأم لجنينها و الممارسات اليومية المنزلية.

ويلعب الجهاز المناعى دورا هاما ليس فقط فى السيطرة على العدوى و لكن أيضا فى مضاعفات المرض وذلك عن طريق الخلايا المناعية أو الأجسام المضادة و من أهم مضاعفاته الكبدية (تليف الكبد و سرطان الكبد).

وهناك مضاعفات خارج كبدية وجدت فى ٣٦% من الحالات و أهمها: الكرايوجلوبولينيميا المختلطة والتهاب الأوعية الدموية والأعراض الجلدية و المناعية وسرطان الغدد الليمفاوية والأنيميا التفسيرية و نقص الصفائح الدموية والتهاب المفاصل و التهاب الغدة الدرقية و مرض السكر و المضاعفات البصرية ولقد وجد أن معظمها ذات أبعاد مناعية.

ويعتمد تشخيص العدوى على الأبحاث المعملية بالدرجة الأولى حيث أن أعراض المرض تتشابه مع أمراض أخرى مثل الخمول و آلام البطن و الحكة الجلدية إلا فى الحالات المتقدمة من تليف الكبد و فشل وظائفه وارتفاع ضغط الوريد البابى.

وتتضمن الابحاث:انزيمات الكبد و الاجسام المضادة للفيروس فى الدم و الحمض النووى للفيروس (كما وكيفا) و تحديد نوع الشفرة الوراثية للفيروس التى تنبأ بالاستجابة للعلاج ,كذلك عينة الكبد لفحص نسيجه و اختبارات التليف الحديثة التى قد تحد من أهمية العينة الكبدية .

أما العلاج فإن الهدف الرئيسى منه هو الاستجابة العلاجية المستقرة و القضاء على الفيروس وأيضا تحسين حالة تليف الكبد و الوقاية من السرطان ولقد مر العلاج بمراحل متعددة ملخصها يكون باستخدام عقار الانتيرفيرون وحده أو مع عقار الريبافيرين مع ملاحظة وجود آثار جانبية هامة و خطيرة لكلا العقارين مما يعرض المريض لاحتمالية ايقاف العلاج . ومما لا شك به فإن الوقاية من الفيروس هى خطوة هامة فى القضاء على الفيروس عن طريق الاهتمام بعمليات فحص الدم و مكوناته قبل نقله وتحسين التوعية الصحية لدى العامة وأعضاء المهن الطبية بشكل خاص.

أما علاج المضاعفات المناعية فيكون عن طريق علاج الفيروس نفسه وأحيانا استعمال بعض العقاقير المثبطة للمناعة مثل الكورتيزون و السيكلوفوسفاميد أو عمليات فصل البلازما.

List of content

	Page
Abstract	I
Abbreviations	II-V
List of figures	VI-VII
List of tables	VIII
Chapter ١:	
Hepatitis C virus:	١
Epidemiology	٢
HCV Life cycle	٩
Body Immune response	١١
Natural history of the HCV	٢٢
Chapter ٢:	
Extrahepatic manifestations of HCV:	٣١
Pathogenesis of autoimmune manifestations	٣١
Major Immunologic Extra hepatic manifestations	٣٤
Chapter ٣:	
Diagnosis of HCV:	٦٧
Chapter ٤:	
Treatment of HCV:	٧٧
Goals of therapy of hepatitis C infection	٧٧
Who should be treated?	٧٨
Lines of therapy	٧٩
Summary:	١١٦
References:	١١٩
Arabic summary:	



List of figures

Figure No.		Page no.
Figure 1	Cutaway model of human Hepatitis C virus. (Lauer and Walker, 2001)	6
Figure 2	Hepatitis C Virus genome. (www.medscape.com)	7
Figure 3	Risk factors for acquiring HCV. (Hepatitis C: Current treatment modalities, 1998)	9
Figure 4	HCV life cycle. (Walker CM: 1999)	11
Figure 5	Schematic of the cells and cytokines involved in host defenses against viruses.(www.medscape.com)	14
Figure 6	The type 1/type 2 dichotomy. CD4+ & CD8+ cells can differentiate from naïve precursors and then into type 1 or type 2 cells. (Herrmann et al., 2001).	19
Figure 7	Natural history of hepatitis C (www.medscape.com).	24
Figure 8	Non-blanching erythematous papules are the notable findings of these palpable purpura characteristic for the vasculitis associated with MC.(Dermatol Nurs., 2006).	37
Figure 9	The polygonal purple papules of LP are evident on the forearms of this patient with HCV. (Dermatol Nurs., 2006).	39
Figure 10	Erosions ,crust and blisters are evident on the hands of this patient with PCT. (Dermatol Nurs., 2006).	41
Figure	Algorithm depicting diagnosis of hepatitis C.	66

١١	(www.medscape.com).	
Figure ١٢	Hepatitis C antibody tests categorized by antigens detected.(www.medscape.com).	٧٠
Figure ١٣	Histological stages of HCV infection. (Barret et al, ٢٠٠١).	٧٤
Figure ١٤	Relationship between fibrosis and the fibro test. (BMC Gastroentrology, ١٩٩٩-٢٠٠٦ BioMed Central Ltd)	٧٦
Figure ١٥	Standard vs. pegylated interferon alfa-٢a: blood levels over ٧ days.(www.medscape.com).	٨٥
Figure ١٦	Combination pegylated interferon-alfa-٢b and ribavirin (RBV): genotype sustained viral response (SVR)in the naïve patient.(Manns et al., ٢٠٠١).	٩٠
Figure ١٧	Combination pegylated interferon-alfa-٢b&ribavirin: Sustained viral response in the naïve patient.(Manns et al., ٢٠٠١).	٩٢
Figure ١٨	Combination pegylated interferon-alfa-٢a&ribavirin: Sustained viral response in the naïve patient. (Fried et al., ٢٠٠١).	٩٣
Figure ١٩	Changes in hemoglobin levels (a) and ribavirin doses (b) with epoetin alpha treatment vs standard of care (SOC). (Dieterich et al., ٢٠٠١).	١٠١

List of Tables

Table no.		Page no.
Table ١	Function and role of different cell types in HCV infection	١٦
Table ٢	Fibrosis scoring systems in liver biopsies(Poynard et al:١٩٩٧)	٧٣
Table ٣	Goals of therapy	٧٩
Table ٤	Monotherapy with pegylated interferon(PEG-INF) vs. standard interferon(INF):SVR(Lindsay et al, ٢٠٠١)	٨٧
Table ٥	Pegylated Interferon Alfa-٢a (peg-INF-٢a) plus Ribavirin(RBV):Rate of dose discontinuation,dose reduction and common adverse events (Fried et al.٢٠٠٢).	٩٥

Abbreviation

AITDS	Autoimmune thyroid disorders
ALT	Alanine aminotransferase
ANA	Antinuclear antibodies
Anti-HCV	Antibodies against hepatitis C
Anti-SSA	Anti-Ro antibodies
APL	Antiphospholipid
AST	Aspartate aminotransferase
BCR	B cell receptor
B-DNA	Branched chain DNA
CCP	Anti-Cyclic citrullinated peptide
CDξ	Cluster of differentiation ξ
CD^	Cluster of differentiation ^
CD^	Cluster of differentiation ^
CHC	Chronic hepatitis C
CLD	Chronic liver disease
CNS	Central nervous system
CTLs	Cytotoxic T- Lymphocytes
DC	Dendritic cells
DCM	Dilated cardiomyopathy
DM	Diabetes Mellitus
DR	MHC class ⅴ molecules found on B cells and antigen presenting cells of human.
E	Envelope ⅴ protein
EIAs	Enzyme Immunoassays
ELISA	Enzyme linked immunosorbant assay
FDA	Food and drug administration approvals
FFSS	Fisk fatigue severity scale

FM	Fibromyalgia
FS	Fibromyalgia syndrome
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
HALT	Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis
HBsAg	Hepatitis-B surface antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCcAg	Hepatitis C core antigen
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
HCVrA	hepatitis C rheumatoid arthritis
HCV-TP	Hepatitis C virus Thrombocytopenia
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leukocyte antigen
HVR	Hypervariable region
IgG	Immunoglobulin-G
IgM	Immunoglobulin-M
IL	Interleukin
IND	Indeterminante
INF	Interferon
IP- γ	Interferon-gamma inducible protein- γ
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IR	Insulin receptor
IRS γ	Insulin receptor substrate- γ
ITP	Immune thrombocytopenic purpura
LKM γ	Liver kidney microsomal γ antibodies
LP	Lichen planus
LP-NHLs	Lymphoplasmacytoid-Non Hodgken lymphomas
MALT	Mucosal associated lymphoid tumor
MC	Mixed cryoglobulinemia

MELD	Model for end-stage liver disease
MGN	Membranous glomerulonephropathy
MHC	Major Histocompatibility complex
MM	Multiple mononeuropathy
MN	Membranous nephropathy
MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis
NHL	Nonhodgekins lymphoma
NIH	National institute of health
NK	Natural killer
NOSAS	Non-organ-specific autoantibodies
NS γ	Non structural γ
NS ϵ	Non structural ϵ
NSAIDS	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OAS	Oligoadenylate synthetase
P $\alpha\gamma$	Protein $\alpha\gamma$
PAIgG	Platelet-associated immunoglobulin
PBDC	Peripheral blood dendritic cells
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Porphyria cutanea tarda
PEG	Polyethylene glycol
PEG-INF	Pegylated interferon
PI γ Kinase	Phosphatidyl inositol
PKR	Protein- kinase
PN	Peripheral neuropathy
PUVA	Psorian ultraviolet rays type-A
QOL	Quality of life
RA	Rheumatoid arthritis
RBV	Ribavirin
REAL	Revised European American Lymphoma