

**Detection of autoantibodies against complement 1-q
in patients with chronic hepatitis C virus infection
and extra-hepatic manifestations: association with
clinical and serological parameters**

Thesis

*Submitted for
Partial fulfillment of MD Degree in
Rheumatology and rehabilitation*

By

Nermeen Ahmed Foad
Master of Rheumatology and Rehabilitation

Supervised by

Prof.Dr.Samia Mohammed Hassan Fadda
*Professor of Rheumatology and Rehabilitation
Faculty of medicine-Cairo University*

Prof.Dr.Ahmed Hamdy Ahmed Mohamed
*Assistant Professor of Rheumatology and Rehabilitation
Faculty of medicine-Fayoum University*

Prof.Dr.Iman Hamed Bassyouni
*Assistant Professor of Rheumatology and Rehabilitation
Faculty of medicine-Cairo University*

Prof.Dr.Iman Ezzat Waly
*Assistant Professor of medical microbiology and immunology
Faculty of medicine-Cairo University*

*Faculty of medicine
Cairo University
2013*

ABSTRACT

Objectives: Anti-C1q antibodies have been described in many immune-complex diseases like SLE. The aim of this study was to detect anti-C1q antibody in patients with chronic HCV infection with autoimmune extra hepatic manifestations in comparison to those without, SLE and to normal healthy individuals. And to analyze the association of anti-C1q antibodies with clinical features of HCV-related extra-hepatic manifestations.

Patients and methods: Anti-C1q antibodies were assessed by ELISA in 51 patients suffering from HCV with autoimmune extrahepatic manifestations, 40 HCV patients without those manifestations, 25 SLE patients, in addition to 40 healthy subjects.

Results: Positive anti-C1q antibodies were found in 16 HCV patients with extra-hepatic manifestations (16/51; 31.37%), 6 HCV patients without those manifestations (6/40; 15%), 15 SLE patients (15/25; 60%), and 3 healthy control subjects (3/40; 7.5%). The prevalence of lymphoma and cryoglobulins in patients with HCV and positive anti-C1q antibodies was significantly higher than in those with negative anti-C1q antibodies. Anti-C1q antibodies negatively correlated with C4 in HCV patients. While positive correlation between viral Load and the level of anti-C1q antibodies was found.

Conclusion: Prevalence of anti-C1q antibodies in HCV infected patients with autoimmune rheumatic manifestations was increased in our study. Anti-C1q antibodies were associated with low C4 levels. (**Key words:** anti-C1q antibodies, chronic HCV infection with autoimmune extra hepatic manifestations).

SUMMARY

CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Infection with HCV remains a severe life-threatening medical and public health problem worldwide. Egypt has the highest prevalence of antibodies to HCV in the world, estimated nationally at 14.7%. HCV has emerged as a major cause not only of liver disease, but also of numerous autoimmune extrahepatic conditions. Anti-C1q antibodies have been described in many immune-complex diseases including hypocomplementaemic urticarial vasculitis and SLE.

Our objective was to detect anti-C1q antibody in patients with chronic HCV infection with autoimmune extra hepatic manifestations in comparison to those without, SLE and to normal healthy individuals. We also aimed to analyze the association of anti-C1q antibodies with clinical features of HCV-related extra-hepatic manifestations.

This study involved 51 patients suffering from HCV with autoimmune extrahepatic manifestations, 40 HCV patients without those manifestations, 25 SLE patients, in addition to 40 healthy subjects.

All HCV patients were subjected to:

- Detailed history taking.
- Full clinical examination.
- Routine laboratory investigations
- Assessment of C3, C4, cryoglobulins RF and ANA
- Pelvi-abdominal ultrasonography and liver biopsy
- Detection of anti-C1q antibodies using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

The results obtained were statistically analyzed and are summarized as follows:

1. Positive anti-C1q antibodies were found in:

- Sixteen HCV patients with extra-hepatic autoimmune manifestations (16/51; 31.37%).
- Six HCV patients without extra-hepatic autoimmune manifestations (6/40; 15%).
- Fifteen SLE patients (15/25; 60%).
- Three healthy control subjects (3/40; 7.5%).

2. The prevalence of anti-C1q antibodies were significantly higher in HCV patients with extra-hepatic autoimmune manifestations when compared to healthy control subjects ($P= 0.008$). Furthermore, their prevalence tended to be higher in HCV patients with extra-hepatic

autoimmune manifestations when compared to HCV patients without those manifestations ($P=0.087$).

3. Prevalence in SLE patients was statistically significantly higher than HCV-infected patients with extra-hepatic autoimmune manifestations ($P=0.025$), HCV-infected patients without extra-hepatic autoimmune manifestations ($P=0.000$), and healthy controls ($P=0.000$).
4. The prevalence of lymphoma was higher in HCV infected patients with elevated anti-C1q antibodies levels than those with normal levels ($P=0.002$).
5. The prevalence of cryoglobulins in our patients with HCV and positive anti-C1q antibodies was significantly higher than in those with negative anti-C1q antibodies ($P=0.021$).
6. There was no statistically significant difference regarding the prevalence of other different clinical manifestations in HCV patients with or without positive anti-C1q antibodies.
7. Anti-C1q antibodies negatively correlated with C4 ($r = -0.215^*$, $P=.040$) in our studied HCV patients
8. Positive correlation between viral Load and the level of anti-C1q antibodies was found ($r=0.228^*$, $P=.029$). On the other hand, no significant correlations were found with respect to other laboratory investigations

9. No significant correlations were found between anti-C1q levels with the histo-pathological grading of liver biopsy as assessed by METAVIR activity and fibrosis scores ($P>0.05$).

In conclusion, prevalence of anti-C1q antibodies in HCV infected patients with autoimmune rheumatic manifestations was increased in our study. Anti-C1q antibodies were associated with low C4 levels. Furthermore, there is a significant association between anti-C1q autoantibodies with both positive cryoglobulinaemia and lymphoma. No association, however, was found between anti-C1q and other extra-hepatic manifestations.

Recommendations: It is still unclear if anti-C1q antibodies upregulation is pathogenic, an epiphenomenon of aberrant tissue damage, or compensatory to an uncontrolled response of the immune system. Further prospective large scale, longitudinal studies are needed to elucidate their precise pathogenic role and their clinical relevance in chronic HCV infected patients. Anti-C1q antibody could be added to the list of autoimmune phenomena attributable to chronic HCV infection. Furthermore HCV patient with positive anti-C1q antibodies should be screened regularly for lymphoma.

الملخص العربي

يعد التهاب الكبد الفيروسي المزمن س مشكلة صحية خطيرة على مستوى العالم، و مصر بها اكبر معدل لانتشار المرض بنسبة ١٤,٧%.

و يؤثر التهاب الكبد الفيروسي المزمن س ليس فقط على الكبد و لكن هناك ايضا العديد من الاعراض المناعية خارج الكبدية.

و قد وجدت الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو في العديد من الأمراض المعقد المناعي مثل التهاب الوعائي الشروى ناقص المتمة، و مرض الذئبة الحمراء.

أجريت هذه الدراسة لتقييم معدل إنتشار الاجسام المضادة للمتمة ١ كيو في مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن س، تحليل وجود الاجسام المضادة للمتمة ١-كيو مع الملامح الاكلينيكية و البيولوجية لمرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن س، و وصف طراز الاعراض خارج الكبدية.

وقد أجريت هذه الدراسة على واحد و خمسون مصاب بالالتهاب الكبد الفيروسي المزمن س مصاحباً للأعراض خارج الكبدية ، متوسط أعمارهم (٩٦,٩ ± ٤٩,٢ سنة)، بالإضافة إلى اربعين مصاب بالالتهاب الكبد الفيروسي المزمن س الغير مصاحب للأعراض خارج الكبدية متوسط أعمارهم (٧٨,٥ ± ١٣,٦ سنة)، وخمسة و عشرين مصاباً بالذئبة الحمراء متوسط أعمارهم (٤٤,٣ ± ٨,١ سنة)، و اربعين شخص أصحاء متوسط أعمارهم (١٢,٥ ± ٧,٥ سنة)

وقد خضعت كافة حالات التهاب الكبد الفيروسي المزمن س إلى:

- تناول التاريخ المرضى وتقييم الحالة الصحية مع الفحص الإكلينيكي الشامل وعمل المعامل اللازمة.

- قياس مستوى: الاجسام المضادة للمتمة ١ كيو في الدم، المتمة ٣ و المتمة ٤، غلوبولين

البردى، العامل الروماتويدي، و اعداد النوى .

- عمل أشعة تليفزيونية على البطن و الحوض.

- أخذ عينة كبدية.

وقد أظهرت نتائج الدراسة أن الأعراض خارج الكبدية في المجموعة الأولى من مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن س هي: الام المفاصل (٦٢,٧%)، التهاب المفاصل (٥٢,٩%)، طفح جلدي (٢٧,٥%)، التهاب بالأعصاب (٣١,٤%)، متلازمة جوجرين (٩,٨%)، التهاب الكلى (٩,٨%)، التهاب الاوعية الدموية (٣٣,٣%)، تغييرات بصورة الدم (٢٥,٥%)، تليف الرئة (٥,٩%)، أورام الغدد الليمفاوية (٩,٨%)، غلوبولين بردي (٣١,٤%)، العامل الروماتويدي (٤٥%)، اضرار النوى (٣٥,٣%).

وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل إنتشار الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو في:

- مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن س مصاحباً للأعراض خارج الكبدية هو ٣١,٣٧%.
- مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن س الغير مصاحب للأعراض خارج الكبدية هو ١٥%.
- مرضى الذئبة الحمراء هو ٦٠%
- الاشخاص الأصحاء هو ٧,٥%
-

وأيضاً عند مقارنة المتغيرات الكمية بين المرضى الذين وجد عندهم ارتفاع بمستوى الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو والذين لم يوجد لهم وجد علاقة بين وجود الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو وبين كلا من الغلوبولين بردي و الأورام الليمفاوية.

ولم تظهر النتائج وجود علاقة ارتفاع بمستوى الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو و الام المفاصل، التهاب المفاصل، طفح جلدي، التهاب بالأعصاب، متلازمة جوجرين، التهاب الكلى، التهاب الاوعية الدموية، تغييرات بصورة الدم، تليف الرئة.

كما أظهرت الدراسة وجود علاقة عكسية بين الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو و المتمة ٤، و على العكس وجود علاقة طردية بين الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو و كمية فيروس س بالدم.

ومن هذه الدراسة نستخلص الآتي:

- معدل إنتشار الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو في مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن
- س المصاحب للأعراض خارج الكبدية أعلى منه في مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن
- س الغير مصاحب للأعراض خارج الكبدية
- مصاحبة وجود الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو و بين كلا من الغلوبولين بردي و الأورام الليمفاوية.

ولذلك يجب مراعاة الآتي:

- اعتبار الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو واحدة من الاجسام المضادة في مرضى التهاب الكبد الفيروسي.
- متابعة مرضى التهاب الكبد الفيروسي س إيجابي الأجسام المضادة للمتمة ١ كيو من ظهور أعراض الاورام الليمفاوية.

**الكتشافات الأجسام المضادة للمتحممة الفيروسي مرضى الالتها بة الكبدي
الفيروسي المزمن سالمصاحب الأعراض خارج الكبدي: الارتباط بالمؤشرات
الإكلينيكية و المعملية**

رسالة

توطئة للحصول على درجة الدكتوراه في الروماتيزم والتأهيل

مقدمة من

الطبيبة نيرمين أحمد فؤاد

ماجستير الروماتيزم و التأهيل

تحت إشراف

الأستاذة الدكتورة/ سامية محمد حسن فضة

أستاذ الروماتيزم والتأهيل

كلية طب القصر العيني - جامعة القاهرة

أستاذ.م الدكتور/ أحمد حمدي أحمد محمد

أستاذ مساعد الروماتيزم والتأهيل

كلية الطب - جامعة الفيوم

أستاذ.م الدكتورة/ إيمان حامد بسيوني

أستاذ مساعد الروماتيزم والتأهيل

كلية طب القصر العيني - جامعة القاهرة

أستاذ.م الدكتورة/ إيمان عزت والى

أستاذ مساعد البكتريا و المناعة الطبية

كلية طب القصر العيني - جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠١٣