

HEPATITIS VIRUSES

From: Microbiology Jawetz, 24th edition

هپاتیت چیست؟

- به طور کلی هپاتیت به معنی التهاب کبد بکار برده می شود (inflammation of the liver).
- در مشاهدات میکروسکپی سلولهای پارانشیم کبدی (liver parenchyma) ضایعه دیده و نکروز هپاتوسیت ها نیز دیده می شود.
- افزایش سلولهای کوپفر کبدی (Kupffer cells) و تجمع و مرگ مونونوکلئرها نیز از علامت های اصلی هپاتیت به شمار می رود.
- علاوه بر نشانه های هیستوپاتولوژیک، تب، علائم گوارشی (تهوع و استفراغ) و یرقان نیز مشاهده می شود.

عوامل ویروسی ایجاد کننده هپاتیت

□ ویروسهای زیر به عنوان ویروسهای ایجاد کننده هپاتیت شناخته شده اند:

■ ویروس های هپاتیت A, B, C, D, E

□ علاوه بر ویروسهای یاد شده، عفونتهای ویروسی دیگری نیز ممکن است با علائم کبدی و یرقان همراه باشد، از جمله:

■ Yellow fever virus, CMV, EBV, HSV, Rubella virus, and Enteroviruses

سایر عوامل ایجاد کننده هپاتیت

□ برخی از عفونتهای میکروبی:

■ Leptospirosis, syphilis, tuberculosis, toxoplasmosis,
and amebiasis

□ عوامل غیر عفونی:

■ گرفتگی مجاری صفراوی، سیروز صفراوی، بیماری ویلسون، مسمومیت
دارویی، و حساسیت دارویی

PICORNAVIRUSE

Table 36-1. Important Properties of Picornaviruses.

Virion: Icosahedral, 28–30 nm in diameter, contains 60 subunits

Composition: RNA (30%), protein (70%)

Genome: Single-stranded RNA, linear, positive-sense, 7.2–8.4 kb in size, MW 2.5 million, infectious, contains genome-linked protein (VPg)

Proteins: Four major polypeptides cleaved from a large precursor polyprotein. Surface capsid proteins VP1 and VP3 are major antibody-binding sites. VP4 is an internal protein.

Envelope: None

Replication: Cytoplasm

Outstanding characteristics: Family is made up of many enterovirus and rhinovirus types that infect humans and lower animals, causing various illnesses ranging from poliomyelitis to aseptic meningitis to the common cold.

Table 35–3. Important Properties of Hepadnaviruses.¹

Virion: About 42 nm in diameter overall (nucleocapsids, 18 nm)

Genome: One molecule of double-stranded DNA, circular, 3.2 kbp. In virion, negative DNA strand is full length and positive DNA strand is partially complete. The gap must be completed at beginning of replication cycle.

Proteins: Two major polypeptides (one glycosylated) are present in HBsAg; one polypeptide is present in HBcAg.

Envelope: Contains HBsAg and lipid.

Replication: By means of an intermediate RNA copy of the DNA genome (HBcAg in nucleus; HBsAg in cytoplasm). Both mature virus and 22-nm spherical particles consist of HBsAg secreted from the cell surface.

Outstanding characteristics:

Family is made up of many types that infect humans and lower animals (eg, woodchucks, squirrels, ducks).

Cause acute and chronic hepatitis, often progressing to permanent carrier states and hepatocellular carcinoma.

¹For HAV, see properties of picornaviruses (Table 36–1); for HCV, see description of flaviviruses (Table 38–1).

Table 38–1. Classification and Properties of Some Arthropod-Borne and Rodent-Borne Viruses.

Flaviviridae

Genus <i>Flavivirus</i>	Brazilian encephalitis (Rocio virus), dengue, Japanese B encephalitis, Kyasanur Forest disease, louping ill, Murray Valley encephalitis, Omsk hemorrhagic fever, Russian spring-summer encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis, West Nile fever, and yellow fever viruses. Arthropod-borne (mosquitoes, ticks).	Spherical, 40–60 nm in diameter. Genome: positive-sense, single-stranded RNA, 11 kb in size. Genome RNA infectious. Envelope. Three structural polypeptides, two glycosylated. Replication: cytoplasm. Assembly: within endoplasmic reticulum. All viruses serologically related.
-------------------------	--	---

Table 35-1. Characteristics of Hepatitis Viruses.

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Family	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Unclassified	Unclassified
Genus	<i>Hepatovirus</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	<i>Hepacivirus</i>	<i>Deltavirus</i>	<i>Hepevirus</i>
Virion	27 nm, icosahedral	42 nm, spherical	60 nm, spherical	35 nm, spherical	30–32 nm, icosahedral
Envelope	No	Yes (HBsAg)	Yes	Yes (HBsAg)	No
Genome	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA
Genome size	7.5 kb	3.2 kb	9.4 kb	1.7 kb	7.6 kb
Stability	Heat- and acid- stable	Acid-sensitive	Ether-sensitive, acid-sensitive	Acid-sensitive	Heat-stable
Transmission	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Prevalence	High	High	Moderate	Low, regional	Regional
Fulminant disease	Rare	Rare	Rare	Frequent	In pregnancy
Chronic disease	Never	Often	Often	Often	Never
Oncogenic	No	Yes	Yes	?	No

HBV & HCV genotypes

HBV surface antigen (HBsAg) genotypes □

Group specific antigen (a) ■

Subdeterminant antigens (d/y; w/r) ■

adw, adr, ayw, ayr

HCV has been differentiated by RNA sequence □

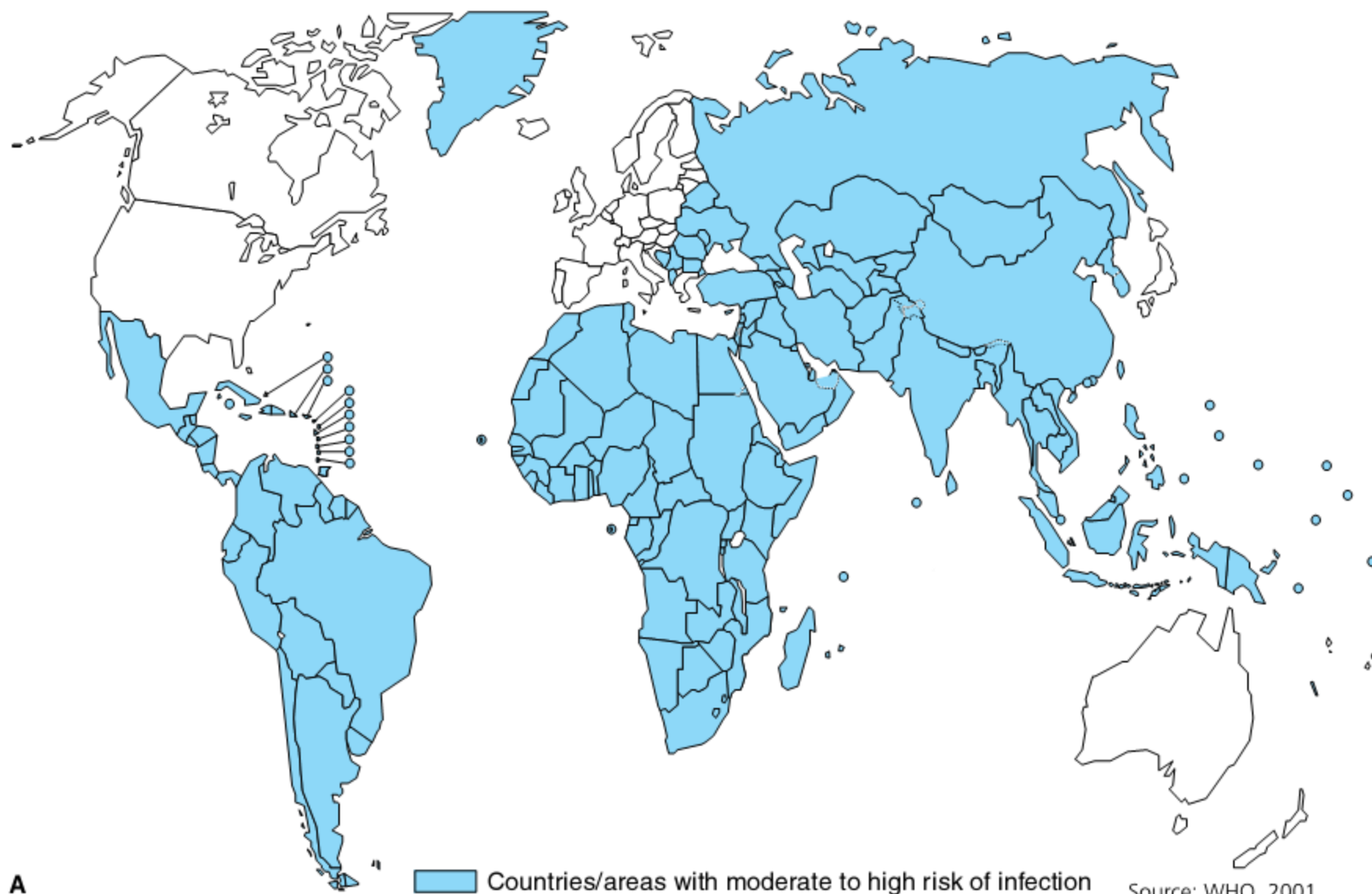
analysis into at least

6 major genotypes (clades) 25-35% difference ■

and more than 100 subtypes 15-25% diff. ■

Table 35-4. Epidemiologic and Clinical Features of Viral Hepatitis Types A, B, and C.

Feature	Viral Hepatitis Type A	Viral Hepatitis Type B	Viral Hepatitis Type C
Incubation period	10–50 days (avg, 25–30)	50–180 days (avg, 60–90)	15–160 days (avg, 50)
Principal age distribution	Children, ¹ young adults	15–29 years, ² babies	Adults ²
Seasonal incidence	Throughout the year but tends to peak in autumn	Throughout the year	Throughout the year
Route of infection	Predominantly fecal-oral	Predominantly parenteral	Predominantly parenteral
Occurrence of virus			
Blood	2 weeks before to ≤ 1 week after jaundice	Months to years	Months to years
Stool	2 weeks before to 2 weeks after jaundice	Absent	Probably absent
Urine	Rare	Absent	Probably absent
Saliva, semen	Rare (saliva)	Frequently present	Present (saliva)
Clinical and laboratory features			
Onset	Abrupt	Insidious	Insidious
Fever > 38 °C (100.4 °F)	Common	Less common	Less common
Duration of aminotransferase elevation	1–3 weeks	1–6+ months	1–6+ months
Immunoglobulins (IgM levels)	Elevated	Normal to slightly elevated	Normal to slightly elevated
Complications	Uncommon, no chronicity	Chronicity in 5–10% (95% of neonates)	Chronicity in 70–90%
Mortality rate (icteric cases)	< 0.5%	< 1–2%	0.5–1%
HBsAg	Absent	Present	Absent
Immunity			
Homologous	Yes	Yes	Probably no
Heterologous	No	No	No
Duration	Probably lifetime	Probably lifetime	?
Immune globulin intramuscular (IG, gamma globulin, ISG)	Regularly prevents jaundice	Prevents jaundice only if immune globulin is of sufficient potency against HBV	?

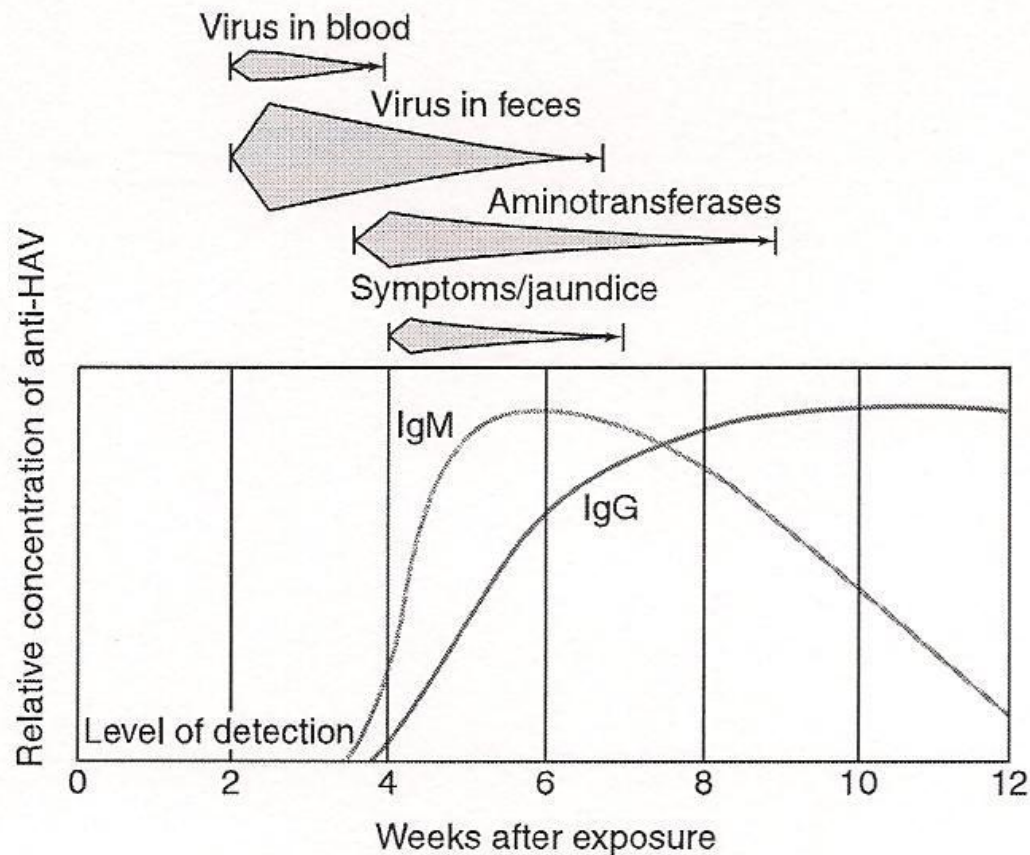


A

■ Countries/areas with moderate to high risk of infection

Source: WHO, 2001

علائم ایمونولوژیک و بیولوژیک ابتلاء به HAV



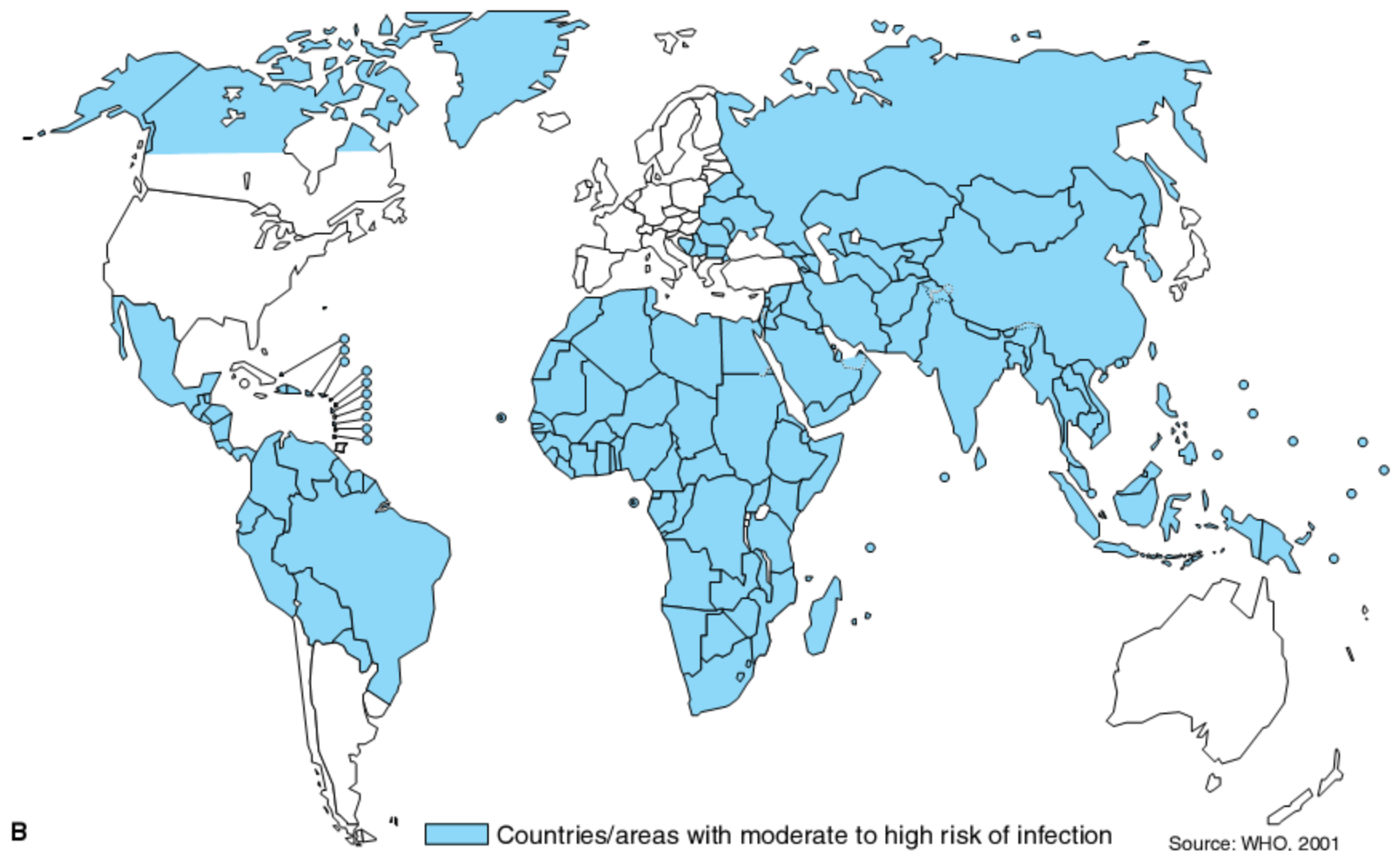


Figure 35-11. Global distribution of hepatitis viruses causing human disease in 2001. **(A)** Hepatitis A virus. **(B)** Hepatitis B virus. (Source, World Health Organization, 2001.) *(Continued)*

علائم ایمنولوژیک و بیولوژیک ابتلاء به HBV

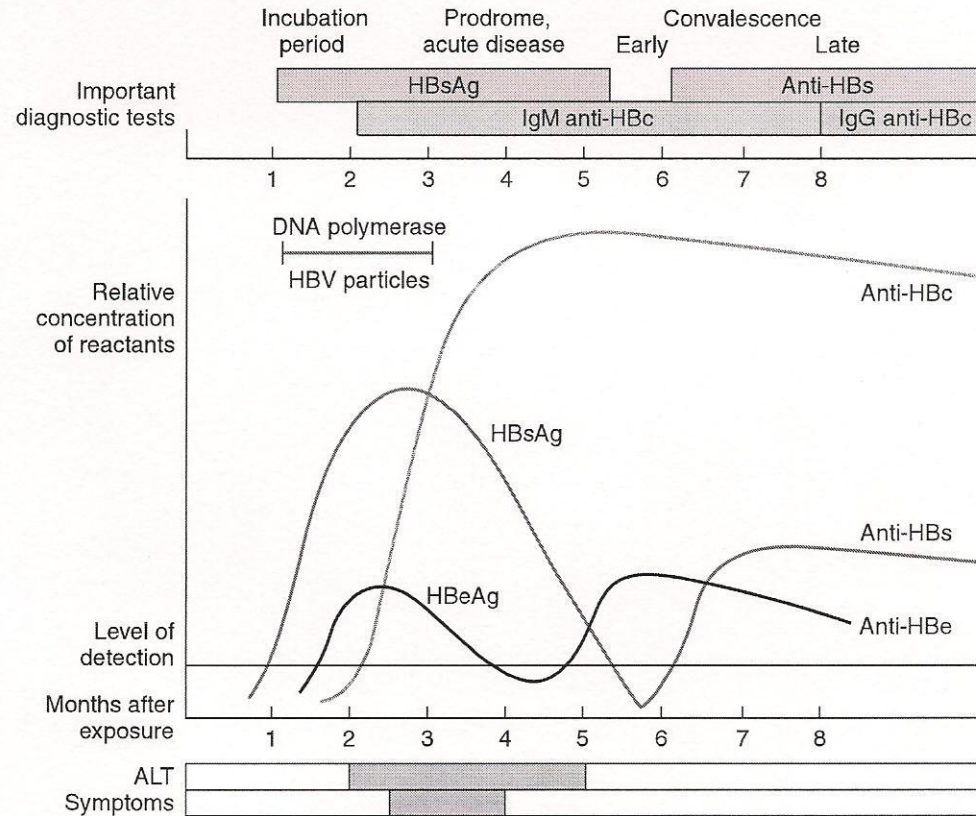
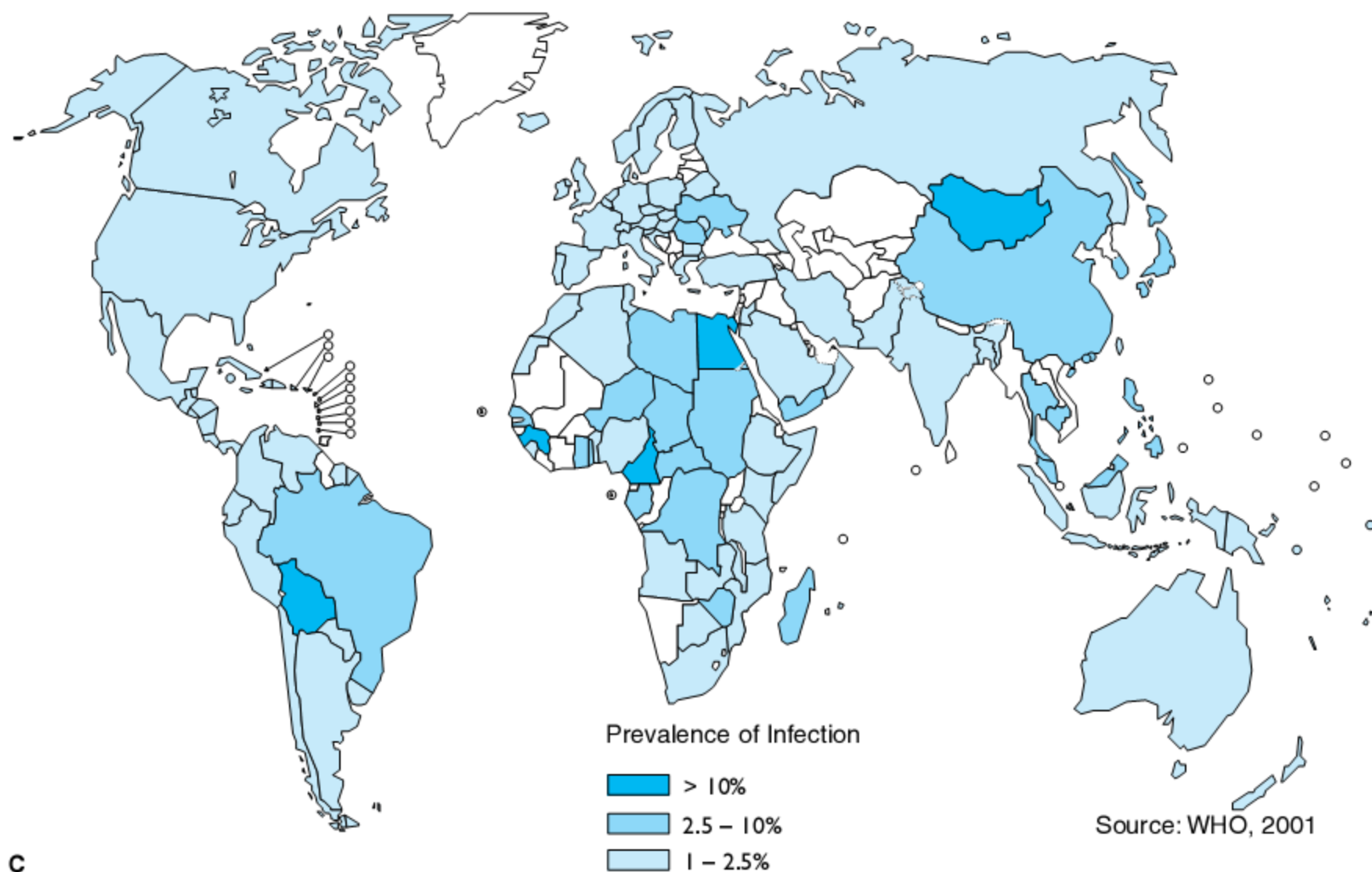


Figure 35-8. Clinical and serologic events occurring in a patient with acute hepatitis B virus infection. The common diagnostic tests and their interpretation are presented in Table 35-8. (Reproduced, with permission, from Hollinger FB, Dienstag JL, Murray PR: Hepatitis B and D viruses. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. American Society for Microbiology, 1995.)

480 / CHAPTER 35



C

Figure 35-11, cont'd. Global distribution of hepatitis viruses causing human disease in 2001. **(C)** Hepatitis C virus. (Source: World Health Organization, 2001.)

علائم ایمنولوژیک و بیولوژیک ابتلاء به HCV

HEPATITIS VIRUSES / 477

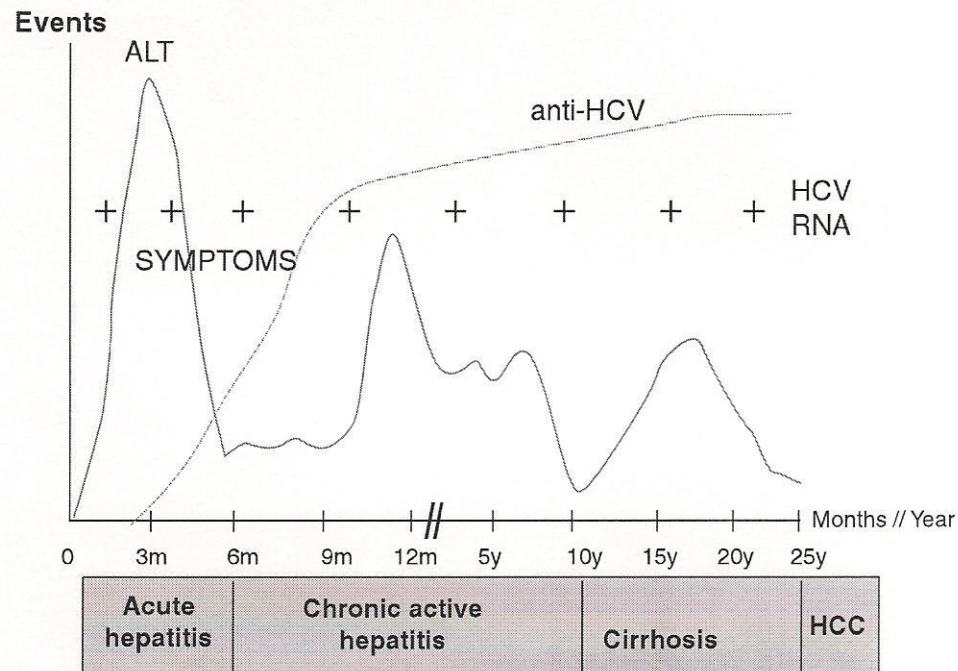


Figure 35-9. Clinical and serologic events associated with hepatitis C virus infection. ALT, alanine aminotransferase; HCC, hepatocellular carcinoma. (Reproduced, with permission, from Garnier L, Inchauspé G, Trépo C: Hepatitis C virus. In: *Clinical Virology*, 2nd ed. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG [editors]. ASM Press, 2002.)

درمان هپاتیت های ویروسی

- در حال حاضر درمان قطعی برای هپاتیت های ویروسی وجود ندارد
- اغلب داروهای موجود برای هپاتیت های ویروسی، داروهای حمایتی برای بیماران می باشد
- در حال حاضر فقط برای هپاتیت های نوع B و C داروهای اختصاصی وجود دارد
- از جمله داروهای مفید و تا حدودی موثر برای هپاتیت های B و C اینترفرون نوترکیب نوع آلفا می باشد
- Lemivudine مهار کننده تکثیر ژنوم هپاتیت B است که گاهی همراه با اینترفرون تجویز می شود
- در مراحل بسیار پیشرفته ی هپاتیت های ویروسی، پیوند کبد نیز توصیه می شود که البته باید توجه داشت که پیوند کبد هم در بیشتر مواقع با آلودگی مجدد به ویروس همراه می شود

پیشگیری و کنترل هپاتیت های ویروسی

□ واکسن و ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت A در دسترس می باشند:

▪ Formalin-inactivated HAV vaccines since 1995

▪ HAV Immune (gamma) globulin for passive protection

• واکسن و ایمونوگلوبولین های اختصاصی هپاتیت B در دسترس می باشند:

▪ Plasma-derived HBV vaccines since 1982

▪ Recombinant DNA-derived HBV vaccines

▪ Hepatitis B immune globulin (HBIG) for passive protection

□ علی رغم تلاشهای زیادی که تاکنون صورت گرفته ، متأسفانه در حال حاضر واکسن تایید شده ای برای هپاتیت C وجود ندارد.

□ به منظور پیشگیری از هپاتیت D نیز می بایست از واکسن HBV استفاده نمود.

