

## Manifestaciones Extrahepáticas de la Infección por el Virus de la Hepatitis C

Waldo O. García Ferrera<sup>1</sup>, Dr.Hugo Nodarse Cuni<sup>2</sup>, Dra.Edelisa Moredo Romo<sup>3</sup>.

### RESUMEN

Desde su identificación en 1989 el virus de la Hepatitis C ha sido muy estudiado, encontrando que además de su acción hepatotrópica presenta efectos extrahepáticos que tienen una relación directa a su gran afinidad linfotrópica que genera manifestaciones de naturaleza autoinmune ó de extensa estimulación inmunitaria que dan manifestaciones hematológicas, endocrinas, renales, dermatológicas, oculares y otras diversas que se describen en esta revisión.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis C, enfermedades autoinmunes.

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-3: 254-261*

### ABSTRACT

Since the identification of hepatitis C in 1989, it has been studied extensively. In addition to its hepatotropic; have extrahepatic effects that are directly related to extrahepatic replication with high affinity to lymphoid tissues. As a result of that characteristics, autoimmune manifestations or a widespread immune stimulation, hematological, endocrine, dermatological, Ophthalmic, salival and other miscellaneous problems can be presented in affected patients.

**KEYWORDS:** Hepatitis C, Autoimmune diseases

### INTRODUCCIÓN

Los conocimientos acerca del virus de la hepatitis C se han ido incrementando notablemente a partir del momento de su descripción inicial en el año 1989. Si bien es conocido que el sitio primario de replicación de este virus es el hepatocito, la identificación de partículas virales en linfocitos de sangre periférica y en células de las vías biliares, sentó las bases para la hipótesis que plantea la existencia de reservorios de replicación del virus en localizaciones extrahepáticas<sup>1-2</sup>.

En la actualidad se reconocen como características fundamentales de la infección por el virus de la hepatitis C, las lesiones que directamente provoca en el hígado y su responsabilidad indirecta en la inducción de un grupo diverso de manifestaciones extrahepáticas (Tabla 1) en distintos órganos<sup>3-7</sup>. Mucho tiene que ver con esta capacidad de replicación externa al sitio principal, su comportamiento tanto hepatotrófico como linfotrópico, confirmado este último por la naturaleza autoinmunitaria o de extensa estimulación inmunitaria que acompaña a las manifestaciones extrahepáticas, en su mayoría correspondientes al sistema linfoproliferativo<sup>8-10</sup>.

Tabla 1. Manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por el virus C.

Órgano	Manifestaciones
Hematológico	Crioglobulinemia mixta esencial Trombocitopenia idiopática Linfoma no Hodgkin de células B
Endocrino	Disfunción tiroidea (Hipotiroidismo e Hipertiroidismo) Diabetes
Renales	Glomerulonefritis
Dermatológico	Porfirio cutánea tardía Liquen plano Eritema nodoso Eritema multiforme Malacoplaquia Síndrome de Behcet Urticaria Vasculitis cutánea necrosante Prurito Psoriasis
Salival	Sialoadenitis
Ocular	Úlcera corneal de Mooren Uveitis
Diversas	Fibrosis pulmonar y vasculitis pulmonar Cardiopatía hipertrofica Poliarteritis nodosa Síndrome antifosfolípido y anticuerpo anticardiolipina

1 Dpto. Gastroenterología.Hosp.Univ. Calixto Garcia. La Habana, Cuba

2 División de Ensayos Clínicos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.La Habana.Cuba

3 Dpto. Dermatología, Hosp.Pediátrico JM Marquez.La Habana.Cuba.

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

### *Crioglobulinemia mixta esencial*

La crioglobulinemia mixta esencial es la manifestación extrahepática más común de la infección por el virus de la hepatitis C<sup>11-13</sup>. Su nombre está relacionado con el fenómeno que describe la precipitación reversible de las inmunoglobulinas de la sangre al exponer el suero a temperaturas menores de 37°C, provocando el depósito de los inmunocomplejos circulantes en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibres. La crioprecipitación ocurre a temperaturas inferiores a 10°C, aunque en algunos casos pueden hacerlo a 30°C, de forma que si no se incubaba inmediatamente a 37°C, la precipitación puede ocurrir de forma masiva poco después de haber extraído la muestra de suero.

Este padecimiento implica un compromiso sistémico en el individuo y se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones por vasculitis<sup>14</sup>, expresada clínicamente a través de la presencia de una púrpura palpable<sup>15</sup> a nivel de los miembros inferiores y una artritis no deformante en los mismos<sup>16</sup>, acompañadas de artralgia y astenia. En algunos pacientes es posible observar también otras manifestaciones clínicas como son las lesiones renales con proteinuria, hematuria e hipertensión provocadas por glomerulonefritis<sup>17</sup>; la neuropatía periférica<sup>18</sup>; urticaria<sup>19</sup>, úlceras con componente necrótico, o sin él, y los síndromes de Raynaud<sup>20</sup> y Sjögren<sup>21</sup>.

Se han descrito tres tipos de crioglobulinemias. En el tipo I, las crioglobulinas están representadas por una sola inmunoglobulina monoclonal, principalmente de tipo IgM, por lo general relacionadas con mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström<sup>22</sup>. Las de tipo II o mixtas monoclonales, constituyen el 13 al 36 por ciento de todas las crioglobulinas y están compuestas por inmunoglobulinas monoclonales IgM, usualmente de tipo Kappa, y complejos de IgG policlonal. Por su parte, las denominadas como mixtas policlonales o tipo III, se integran por inmunoglobulinas de tipo IgM, IgG e IgA de carácter policlonal; constituyen alrededor del 50 por ciento de todas las crioglobulinas y pueden hallarse en todas las enfermedades que cursan con inmunocomplejos circulantes.

Las clases mixtas de las crioglobulinemias están relacionadas con un diverso grupo de trastornos, como son las anormalidades linfoproliferativas, infecciones agudas y crónicas y enfermedades de origen autoinmune. Es muy frecuente que las crioglobulinas de tipo IgM e IgM incrementen la presencia de un factor reumatoideo positivo.

La infección por el virus de la hepatitis C ha sido demostrada en asociación muy fuerte con las crioglobulinemias mixtas tipo II y III<sup>23, 24</sup>. Según los datos de varios autores, entre el 50 y 90% de los individuos con crioprecipitación de inmunoglobulinas es, a su vez, portador del virus, cuya naturaleza linfotrópica y estimulación persistente del sistema inmune condicionan su desempeño etiopatogénico en esta manifestación extrahepática<sup>25, 26</sup>. No obstante lo anterior, se requiere la detección del anticuerpo contra

el virus C como parte de los complejos inmunitarios del crioprecipitado, así como la presencia de partículas virales en el mismo, para poder confirmar la ocurrencia de este fenómeno en el paciente.

Los estudios realizados en este sentido no han demostrado una relación directa del genotipo viral y el desarrollo o no de crioglobulinemias<sup>27, 28</sup>. En cambio, han reportado que en los pacientes con presencia de esta asociación activa, entre el 80 al 95% cuentan con genomas virales como una parte del crioprecipitado, aunque solo el 50% muestra crioglobulinas circulantes<sup>29, 30</sup>.

Se considera que durante el curso del tratamiento con interferón se logra la remisión de las lesiones cutáneas producidas por las crioglobulinas<sup>31, 32</sup>.

### *Trombocitopenia idiopática*

La trombocitopenia idiopática se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos contra la membrana plaquetaria. Este es un síndrome mediado por un componente inmunológico de origen desconocido que se relaciona con la infección por el virus de la hepatitis C hasta en el 10% de los casos<sup>33, 34</sup>. Esta asociación debe ser considerada en aquellos individuos infectados y presentando una plaquetopenia de origen desconocido. Su diagnóstico se realiza mediante la detección de los mencionados anticuerpos antiplaquetarios, utilizando un ensayo antígeno específico. El tratamiento efectivo para contrarrestar esta manifestación extrahepática se basa en el empleo de corticoides.

### *Linfoma no Hodgkin de células B*

La ocurrencia de esta manifestación en pacientes con hepatitis C se describió por vez primera en casos en los que se estaba descartando la presencia de crioglobulinemia mixta esencial de tipo II<sup>35, 36</sup>. Este hallazgo, fundamentado por el descrito linfotropismo de este virus, y la unión de las partículas virales a la proteína CD81 de la membrana linfocitaria, representan elementos de apoyo a la hipótesis que supone una estimulación prolongada de las células B por parte del virus, resultando en una proliferación clonal y subsecuente malignización en los individuos genéticamente predispuestos<sup>37, 38</sup>. Su ocurrencia no responde a ninguna asociación con alguno de los genotipos del virus y se caracteriza por el predominio de linfomas de bajo grado de malignidad y una frecuente afectación de localizaciones extraganglionares<sup>39, 40</sup>.

La mayor parte de los estudios que sustentan la relación entre el virus de la hepatitis C y las enfermedades linfoproliferativas provienen de Estados Unidos<sup>41, 42</sup> y el sur de Europa<sup>43, 44</sup>, reportando hasta un 22% de prevalencia de linfomas no Hodgkin. No obstante, hallazgos muy disímiles a estos en poblaciones similares de Francia y Canadá, donde la prevalencia resultó solo de un 2%<sup>45</sup>, aconsejan que se debe considerar la posibilidad de un linfoma y someter a diagnóstico diferencial a todo paciente infectado por el virus C y una anemia de origen desconocido y adenopatías.

## MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

### *Disfunciones tiroideas*

Su aparición puede estar condicionada por la propia hepatopatía crónica o ser una consecuencia adversa del tratamiento antiviral de la misma.

Se plantea que un 30% de los portadores del virus de la hepatitis C presentan anticuerpos antitiroideos microsomaes y antitiroglobulina, además de una alteración en los niveles normales de las hormonas tiroideas como manifestación de disfunción expresada como hipertiroidismo o hipotiroidismo<sup>46-48</sup>.

El hipertiroidismo secundario al tratamiento antiviral empleando interferón alfa, es la disfunción menos frecuente y suele debutar en los primeros meses de tratamiento<sup>49</sup>. Puede presentarse de manera subclínica o hacerlo con expresión clínica. Un comportamiento diferente ocurre en los casos de hipotiroidismo, característico de los meses finales del tratamiento y presente en un porcentaje mayor de pacientes<sup>50</sup>. Mucho más propensa a la muestra inmediata de signos y síntomas clínicos de su exacerbación, su aparición puede ocurrir, incluso, luego de concluida la terapia.

Se desconoce el mecanismo responsable de la ocurrencia de estas disfunciones tiroideas, sin embargo se atribuye un peso muy grande a la capacidad del efecto inmunomodulador del interferón alfa para agravar o desencadenar una anomalía subyacente en el individuo<sup>51</sup>. El componente autoinmune del virus de la hepatitis C es otro de los probables factores que incrementan la ocurrencia de estas alteraciones en las hormonas tiroideas<sup>52</sup>.

Ambas disfunciones tiroideas, siempre y cuando sean inducidas por el interferón, son de carácter reversible, desapareciendo inmediatamente o paulatinamente según su intensidad, una vez interrumpido el tratamiento<sup>53</sup>. Existe la posibilidad de suministrar, de manera concomitante con el interferón, el tratamiento específico indicado para contrarrestar una u otra disfunción, aunque es válido señalar que la mayor contribución se obtiene al retirar el tratamiento con el antiviral.

La frecuencia de aparición de la disfunción tiroidea o los autoanticuerpos tiroideos, o ambas cosas, durante la terapia con interferón oscila entre 9.5 y 12%<sup>54, 55</sup>.

### *Diabetes*

Otra de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al virus de la hepatitis C<sup>56, 57</sup>. Su origen data de unas tres décadas atrás, cuando se planteaba que alrededor del 70% de los individuos con cirrosis hepática presentaban intolerancia a la glucosa, con el avance de los años y el incremento en los conocimientos de ambas enfermedades se pudo constatar que una buena parte de esa proporción nunca llega a desarrollar una diabetes, declarándose a la infección por el virus C un factor predictivo independiente<sup>58, 59</sup>.

Esta asociación requiere de estudios más profundos para poder llegar a conclusiones definitivas.

## MANIFESTACIONES RENALES

### *Glomerulonefritis membrano proliferativa*

Es la manifestación extrahepática de tipo renal más frecuente en los pacientes con hepatitis C crónica, aunque no suele ser muy común su presencia. Cuando lo hace se manifiesta mediante proteinuria y alteración de las pruebas de función renal<sup>60, 61</sup>.

Su patogénesis asociada al virus C no está del todo esclarecida. En algunos casos se ha planteado un vínculo con el depósito glomerular de inmunoglobulinas y proteínas del complemento, por lo que su aparición sería una consecuencia secundaria de una manifestación extrahepática primaria (crioglobulinemia) y no una lesión directa causada por las partículas virales<sup>62, 63</sup>.

El tratamiento con el interferón suele erradicar la proteinuria, aunque pocas veces se logra una mejoría sostenida de este síntoma.

## MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Se puede observar que el mayor número de afectaciones independientes al hígado, está relacionado con las manifestaciones dermatológicas. La piel como órgano puede mostrar el compromiso hepático agudo o crónico a través de una variedad de lesiones que si bien no permiten efectuar el diagnóstico etiológico en todos los casos, implica al hígado como responsable de su expresión.

La patogénesis de estos cuadros cutáneos puede estar asociada directamente a la presencia viral, tal como ocurre en el eritema necrolítico acral, considerado actualmente como una patología específica del virus de la hepatitis C. Otros cuadros, como la crioglobulinemia mixta, el liquen plano, la sialoadenitis, la urticaria crónica, la enfermedad de Behcet, el eritema polimorfo y nodoso (entre otras patologías), responden a mecanismos inmunológicos. También debemos incluir como manifestaciones dermatológicas, las farmacodermias generadas por la terapia antiviral con interferón, que desencadena patologías como psoriasis, liquen plano, síndrome de Sjögren, y la asociación del interferón con ribavirina, responsables de reacciones fotoalérgicas<sup>64</sup>.

Cabe destacar que la mayoría de las dermatosis asociadas o vinculadas a trastornos hepáticos pueden tener otras etiologías y no son exclusivas de esa enfermedad por lo cual su interpretación requiere una correlación clínico y laboratorial.

El prurito cutáneo es uno de los pocos síntomas referidos por un gran número de pacientes con diagnóstico de hepatitis C, pero no podemos afirmar que es específico de esta patología ya que esta presente en varias hepatopatías. En los pacientes con enfermedad crónica por el virus, aún cuando no existen manifestaciones hepáticas pueden evidenciarse alteraciones en el ámbito dermatológico debido a la presencia de complejos inmune circulantes formados por antígenos virales y anticuerpos que junto con complejos tienden a

depositarse en los pequeños vasos sanguíneos provocando vasculitis a nivel de la piel, por lo que un examen minucioso nos pueden ayudar a sospechar la hepatitis C.

Cada vez son más las patologías dermatológicas asociadas a la infección por este virus, sin poder precisar hasta que punto esta relación es real, posible o solo anecdótica<sup>65</sup>.

En la actualidad existen solo tres patologías dermatológicas donde está relativamente probada la asociación con la hepatitis C ellas son: crioglobulinemia mixta<sup>66</sup>, la porfiria cutánea tarda<sup>67</sup> y el liquen plano<sup>68</sup>.

### **Porfiria cutánea tarda**

La Porfiria Cutánea Tarda es la más frecuente de las porfirias, se trata de una enfermedad hereditaria autonómica dominante, ésta enfermedad es causada por una reducción en la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa (URO-D), este defecto es necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de las manifestaciones clínicas, para ello es necesario la acción de factores exógenos como el alcohol, drogas, estrógenos, hexaclorobenceno, algunas infecciones, etc, que modulen la expresión fenotípica de las anomalías bioquímicas. En aproximadamente la mitad de los casos está desencadenada por el virus de la hepatitis C y es particularmente frecuente en pacientes con cirrosis hepática<sup>69, 70</sup>.

Esta enfermedad clínicamente se expresa por una fragilidad cutánea con erosiones superficiales y una fotosensibilidad marcada provocada por cantidades importantes de porfirinas, pueden verse bulas o ampollas subepidérmicas en áreas expuestas, las cuales pueden aparecer espontáneamente o ante traumatismos mínimos o tras una fotoexposición intensa; otras manifestaciones clínicas que pudieran estar presente son la hipertricosis facial, la hiperpigmentación, fotodaño y lesiones esclerodermiformes, los quistes millium, entre otras.

Recientemente ha sido descrita la asociación de la Porfiria Cutánea Tarda con el virus de la hepatitis C. El desarrollo de técnicas para detectar anticuerpos anti VHC ha hecho posible evaluar la prevalencia de la infección por el virus en un porcentaje muy elevado de pacientes con diagnóstico de Porfiria Cutánea Tarda.

La hipótesis más aceptada vinculada al virus C como disparador de la Porfiria Cutánea Tarda es aquella que lo reconoce como inductor de stress oxidativo, reduciendo a su vez el potencial redox de los hepatocitos y aumentando la posibilidad de desarrollo de la misma<sup>71</sup>.

El uso del interferón y la ribavirina como tratamiento para la Porfiria Cutánea Tarda ha dado muy buenos resultados en un porcentaje considerable de pacientes, sin embargo sigue siendo la flebotomía el tratamiento más eficaz en esta enfermedad.

### **Liquen plano**

El Liquen plano es un desorden mucocutáneo crónico de origen desconocido, de carácter inflamatorio conformado por pápulas muy pruriginosas, planas poligonales, de color

generalmente violáceas, que a veces pueden ser vesicoampollas; cuando toma mucosa las lesiones toman un patrón reticular, atrófico, erosivo o ampollar. El cuero cabelludo y las uñas raramente están implicados.

El liquen Plano según algunos estudios es más frecuente en pacientes afectados por el virus de la hepatitis C que en la población general<sup>72</sup>. esta asociación se ha relacionado en forma significativa y, aunque clínicamente las lesiones mucocutáneas del liquen no difieren, sí es más frecuente que los pacientes con hepatitis C desarrollen liquen plano erosivo en las mucosas<sup>73</sup>, aunque esta asociación no puede inferirse solo de acuerdos con datos epidemiológicos<sup>74</sup>. Por otra parte se han descrito casos de liquen plano en pacientes afectados por la infección del virus C tras la aplicación del tratamiento con interferón<sup>75</sup>.

### **Otras asociaciones**

Otras asociaciones de patologías dermatológicas con la infección por virus C son, urticaria crónica inmunológicas, vasculitis cutánea necrozante, Necrosis lipoídica, eritema nudoso polimorfo, eritema anular centrífugo, paniculitis de Weber Christian, entre otras. Si bien todas tienen una causa inmunológica y una incidencia relativamente baja en pacientes afectados por el virus de la hepatitis C, su asociación no esta muy bien dilucidada.

Es conveniente recordar que durante el tratamiento con interferón y ribavirina las erupciones cutáneas son bastante frecuentes tales como el prurito y la miliaria rosada. El tratamiento estándar contra el virus de la hepatitis C tiende a provocar una xerodermia de piel y mucosas lo que hace que la piel se muestre irritable y sensible, una piel seca al rascarse puede escoriarse y convertirse en una puerta de entrada para gérmenes oportunistas.

También se ha demostrado que durante el tratamiento de interferón y ribavirina, el paciente experimenta una fotosensibilidad, pueden aparecer erupciones cutáneas psoriasiformes o Psoriasis, eczemas cutáneos, alopecia, prurito, reacción local en el sitio de la inyección, entre otras, también pueden exacerbarse los cuadros dermatológicos ya establecidos como la psoriasis.

## **MANIFESTACIONES EN GLANDULAS SALIVARES Y OCULARES**

Algunos virus como los herpéticos y los retrovirus se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria sistémica conocida como síndrome de Sjögren ya que suelen estimular la proliferación linfocítica en las glándulas salivales, ocasionando síntomas de sequedad bucal y xerostomía. La infección por el virus de la hepatitis C provoca una sialoadenitis autoinmunitaria<sup>76</sup> de cuadro muy parecido al que acompaña a la enfermedad de Sjögren<sup>77</sup>. Se desconoce el enlace entre la infección por el virus y la ocurrencia del síndrome. No obstante, se describe que, dependiendo de la localización geográfica, puede ocurrir entre hasta el 75% de los individuos infectados.

Las manifestaciones oculares del virus de la hepatitis C no son muy frecuentes y consisten fundamentalmente en uveitis<sup>78, 79</sup>. Las lesiones que provoca esta asociación se caracterizan por ser crónicas y dolorosas, comprometiendo la circunferencia de la córnea y condicionando una paulatina pérdida de la visión. El tratamiento con interferón suele propiciar la remisión de éstas lesiones.

## MANIFESTACIONES DIVERSAS

En la valoración del paciente con una hepatitis C crónica en un contexto de una infección de probable compromiso sistémico, además de las manifestaciones extrahepática de mayor repercusión y más frecuentes, existen otras que pueden

originarse como resultado de mecanismos inmunológicos o ser consecuencia de la invasión y replicación viral en tejidos extrahepáticos.

Como manifestaciones del virus en otros órganos, se han reportado casos aislados de neuropatía periférica<sup>80</sup>, vasculitis nerviosas centrales<sup>81</sup>, cardiomiopatías hipertróficas<sup>82</sup> y cardiomiopatía dilatada<sup>83</sup>, fibromialgia<sup>84</sup>, fibrosis pulmonares idiopáticas<sup>85</sup> y alteraciones reumatológicas como la monoartritis<sup>86</sup> o poliartritis<sup>87</sup>.

A pesar del elevado número de éstas, ninguna constituye una manifestación en la cual la prevalencia de la infección supere su similar en la población sin infección por el virus de la hepatitis C.

## REFERENCIAS

- MULLER HM, PFAF E, GOESER T, et al. Peripheral blood leucocytes serves as posible extrahepatic site for hepatitis C virus replication. *J Gen Virol* 1993; 74: 669-76.
- LORIOT MA, BRONOWICKI P, LAGARCE D. Permissiveness of human biliary epithelial cells to infection by hepatitis C virus. *Hepatology* 1999; 29(5): 1587-95.
- PYRSOPOULOS NT, REDDY KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001; 3(1): 71-8.
- MAYO MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci.* 2003; 325 (3):135-48.
- NOCENTE R, CECCANTI M, BERTAZZONI G, CAMMAROTA G, SILVERI NG, GASBARRINI G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(52): 1149-54.
- ALI A, ZEIN NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med.* 2005; 72(11):1005-8, 1010-4, 1016.
- STERLING RK, BRALOW S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8(1):53-9.
- SILVESTRI F, PIPAN C, BARILLARI G, ZAJA F, FANIN R, INFANTI L, RUSSO D, FALASCA E, BOTTA GA, BACCARANI M. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood.* 1996; 15; 87(10): 4296-301.
- HAUSFATER P, ROSENTHAL E, CACOUB P. Lymphoproliferative diseases and hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris).* 2000; 151(1): 53-7.
- HAUSFATER P, CACOUB P, STERKERS Y, THIBAUT V, AMOURA Z, NGUYEN L, GHILLANI P, LEBLOND V, PIETTE JC. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1,576 patients in France. *Am J Hematol.* 2001; 67(3): 168-71.
- SCHOTT P, HARTMANN H, RAMADORI G. HEPATITIS C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Clinical manifestations, histopathological changes, mechanisms of cryoprecipitation and options of treatment. *Histol Histopathol.* 2001; 16 (4): 1275-85.
- SENE D, GHILLANI-DALBIN P, THIBAUT V, GUIE L, MUSSET L, DUHAUT P, POYNARD T, PIETTE JC, CACOUB P. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol.* 2004; 31(11): 2199-206.
- CACOUB P, SAADOUN D, LIMAL N, LEGER JM, MAISONOBE T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS.* 2005; 19 Suppl 3:S128-34.
- CASATO M, SAADOUN D, MARCHETTI A, LIMAL N, PICQ C, PANTANO P, GALANAUD D, CIANCI R, DUHAUT P, PIETTE JC, FIORILLI M, CACOUB P. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol.* 2005; 32(3): 484-8.
- POCKROS PJ, DUCHINI A, MCMILLIAN R, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 2040-5.
- Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul; 12(4): 295-9.

18. MONTAGNA G, PIAZZA V, SALVADEO A. Monoclonal cryoglobulinemia in hepatitis C virus-associated, membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2):430.
19. VIGANI AG, MACEDO-DE-OLIVEIRA A, PAVAN MH, PEDRO MN, GONCALES JR FL. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(12):1729-34.
20. CRIBIER B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30(1):25-9.
21. IGNATOVA TM, APROSINA ZG, BELOKRINITSKAIA OA, POPOVA IV, SIUTKIN VE. Myocarditis, polymyositis and Raynaud's syndrome in female patient with chronic hepatitis C. *Ter Arkh.* 1999; 71(12):56-8.
22. RAMOS-CASALS M, GARCIA-CARRASCO M, BRITO ZERON MP, CERVERA R, FONT J. Viral etiopathogenesis of Sjogren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(4):238-43.
23. BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-8.
24. AGNELO V, CHUNG RT, KAPLAN LM. A role for hepatitis C virus in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-95.
25. DONADA C, CRUCITTI A, DONADON V, TOMMASI L, ZANETTE G, CROVATTO M, SANTINI GF, CHEMELLO L, ALBERTI A. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 1998; 5(3):179-85.
26. GARCÍA-BUEY L, GARCÍA-MONZÓN C: Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. *G H Continuada* 2001; 1: 64-69
27. PASCUAL M, PERRIN L, GIOSTRA F, SCHIFFERLI JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162:569-77
28. HORCAJADA JP, GARCIA-BENGOECHEA M, CILLA G, ETXANIZ P, CUADRADO E, ARENAS JI. Mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. *Ann Med.* 1999; 31(5): 352-8.
29. GIANNINI C, GIANNELLI F, MONTI M, CARECCIA G, MARROCCHI ME, LAFFI G, GENTILINI P, ZIGNEGO AL. Prevalence of mixed infection by different hepatitis C virus genotypes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Lab Clin Med.* 1999; 134(1): 68-73.
30. LUNEL F, MUSSET L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; 29(5):848-55.
31. KAYALI Z, BUCKWOLD VE, ZIMMERMAN B, SCHMIDT WN. HEPATITIS C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002; 36(4 Pt 1): 978-85.
32. POLZIEN F, SCHOTT P, MIHM S, RAMADORI G, HARTMANN H. Interferon-alpha treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol.* 1997; 27(1):63-71.
33. NAARENDORP M, KALLEMUCHIKKAL U, NUOVO GJ, GOREVIC PD. Longterm efficacy of interferon-alpha for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2001; 28(11):2466-73.
34. RAJAN SK, ESPINA BM, LIEBMAN HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 129 (6): 818-24.
35. NAKAJIMA H, TAKAGI H, YAMAZAKI Y, TOYODA M, TAKEZAWA J, NAGAMINE T, MORI M. Immune thrombocytopenic purpura in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52(64):1197-200.
36. DAMMACCO F, GATTI P, SANSONNO D. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma: an emerging picture. *Leuk Lymphoma.* 1998; 31(5-6):463-76.
37. ZIGNEGO AL, FERRI C, GIANNINI C, LA CIVITA L, CARECCIA G, LONGOMBARDO G, BELLESI G, CARACCILO F, THIERS V, GENTILINI P. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol.* 1997; 142(3):545-55.
38. CACOUB P, BOURLIERE M, HAUSFATER P, CHARLOTTE F, KHIRI H, TOCI S, PIETTE JC, POYNARD T, HALFON P. Lower expression of CD81 B-cell receptor in lymphoproliferative diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10(1):10-5.
39. PAL S, SULLIVAN DG, KIM S, LAI KK, KAE J, COTLER SJ, CARITHERS RL JR, WOOD BL, PERKINS JD, GRETCH DR. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1107-16.
40. KING PD, WILKES JD, DIAZ-ARIAS AA. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol.* 1998; 20(2):107-10.
41. GISBERT JP, GARCIA-BUEY L, ARRANZ R, BLAS C, PINILLA I, KHORRAMI S, ACEVEDO A, BORQUE MJ, PAJARES JM, FERNANDEZ-RANADA JM, MORENO-OTERO R. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(2):135-8.
42. SALMON JS, THOMPSON MA, ARILDSEN RC, GREER JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(4):273-80.

44. CHOWLA A, MALHI-CHOWLA N, CHIDAMBARAM A, SURICK B. Primary hepatic lymphoma in hepatitis C: case report and review of the literature. *Am Surg.* 1999; 65(9):881-3.
45. BIANCO E, MARCUCCI F, MELE A, MUSTO P, COTICHINI R, SANPAOLO MG, IANNITTO E, DE RENZO A, MARTINO B, SPECCHIA G, MONTANARO M, BARBUI AM, NIEDDU R, PAGANO L, RAPICETTA M, FRANCESCHI S, MANDELLI F, PULSONI A; Italian Multi-Center case-control study. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. *Haematologica.* 2004; 89(1):70-6.
46. MAZZARO C, TIRELLI U, POZZATO G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis.* 2005; 37(4):219-26.
47. COLLIER JD, ZANKE B, MOORE M, et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29: 1259-61.
48. TRAN A, QUARANTA JF, BENZAKEN S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-7.
49. ANTONELLI A, FERRI C, PAMPANA A, FALLAHI P, NESTI C, PASQUINI M, MARCHI S, FERRANNINI E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med.* 2004; 117(1):10-3.
50. ANTONELLI A, FERRI C, FALLAHI P, FERRARI SM, GHINOI A, ROTONDI M, FERRANNINI E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16(6):563-72.
51. KOIZUMI S, MASHIO Y, MIZUO H, MATSUDA A, MATSUYA K, MIZUMOTO H, IKOTA A, BENIKO M, IRIUDA Y. Graves' hyperthyroidism following transient thyrotoxicosis during interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Intern Med.* 1995; 34(1): 58-60.
52. MARCELLIN P, POUTEAU M, RENARD P, GRYNBLAT JM, COLAS LINHART N, BARDET P, BOK B, BENHAMOU JP. Sustained hypothyroidism induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 1992; 33(6): 855-6.
53. SELMI C, LLEO A, ZUIN M, PODDA M, ROSSARO L, GERSHWIN ME. Interferon alpha and its contribution to autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7(5): 451-6.
54. FLOREANI A, BETTERLE C, CARDERI I, PRESOTTO F, PEDINI B, MOSCON A, ANDREA O, CHIARAMONTE M; Arsita-one Research Group. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J Viral Hepat* 2006; 13(4):272-7.
55. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol (Paris).* 2006; 67(4): 343-7.
56. WARD DL, BING-YOU RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract.* 2001; 7(1): 52-8.
57. WARD DL, BING-YOU RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract.* 2001; 7(1): 52-8.
58. SHINTANI Y, FUJIE H, MIYOSHI H, TSUTSUMI T, TSUKAMOTO K, KIMURA S, MORIYA K, KOIKE K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004; 126(3):840-8.
59. KOIKE K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006; 49(1-2): 51-7.
60. BAHTIYAR G, SHIN JJ, AYTAMAN A, SOWERS JR, MCFARLANE SI. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep.* 2004; 4(3):194-8.
61. SALMERON J. Hepatitis C and diabetes. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28(7): 385-7.
62. JOHNSON RJ, GRETCH DR, YAMABE H, HART J, BACCHI CE, HARTWELL P, COUSER WG, COREY L, WENER MH, ALPERS CE, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(7): 465-70.
63. FABRIZI F, POZZI C, FARINA M, DATTOLO P, LUNGHI G, BADALAMENTI S, PAGANO A, LOCATELLI F. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8): 1991-7.
64. ROSSI P, BERTANI T, BAIO P, CALDARA R, LULIRI P, TENGATTINI F, BELLAVITA P, MAZZUCCO G, MISIANI R. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int.* 2003; 63(6): 2236-41.
65. ROCCATELLO D, FORNASIERI A, GIACHINO O, ROSSI D, BELTRAME A, BANFI G, CONFALONIERI R, TARANTINO A, PASQUALI S, AMOROSO A, SAVOLDI S, COLOMBO V, MANNO C, PONZETTO A, MORICONI L, PANI A, RUSTICHELLI R, DI BELGIOJOSO GB, COMOTTI C, QUARENGHI MI. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(1): 69-82.
66. NEGLIA V, HERNÁNDEZ MI, SOOKOIAN S, FRIDER F, CHOUELA E. Manifestaciones dermatológicas asociadas al virus de la hepatitis C. 2001 Vol VII - Nro.1: 9-17
67. JIMÉNEZ R, PÉREZ J. Manifestaciones dermatológica de los pacientes con hepatitis C. *Piel* 2002; 17:51-6
68. BONKOVSKY H, MHENTA S. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:159-82

69. JACKSON M. Hepatitis C and the Skin. *Dermatol Clin* 2002; 20:449-58
70. FANTOBAL A, AMARO P. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. *Gastr Latinoam* 2005; Vol16, No. 1:39-57
71. ROCA B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica*. Vol.22. No. 08; 2004; pág. 467-470
72. GISBERT JP, GARCÍA-BUEY L, PAJARES MJ, MORENO-OTERO R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2003;39:620-7: (Medline)
73. METHA S, LEVEY J, BONKOVSKY H. Extrahepatic Manifestations of infection with Hepatitis C. *Clinics in liver disease*. Vol.5 2001: 1-19
74. KURPKAWA M, HIDAKA T, SASAKI H, NISHIKATA I, MORISHITA K, SETOYAMA M. Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: Detection of antigenomic-as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J Dermatol Sci* 2003; 32: 65-70. (Medline)
75. MAGAÑA GARCÍA M, MAGAÑA LOZANO M. *Dermatología. Enfermedades eritemato-escamosas y pópulo-escamosas*. 2003. Edit. Medica panamericana; Pág 230-234.
76. CAMPISI G, FEDELE S, LO RUSSO L, et al. VHC Infection and Oral liquen Planus: A Weak Association when VHC is Endemic. *Journal of Viral Hepatitis*. 11(5):465:470. sep 2004
77. LUNEL F, CACOUB P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis virus infection. *Journal Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 210-216.
78. HADDAD J, DENY P, MUNZ-GOTHEIL C, AMBROSINI JC, TRINCHET JC, PATERON D, MAL F, CALLARD P, BEAUGRAND M. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*. 1992; 339 (8789): 321-3.
79. KOIKE K, MORIYA K, ISHIBASHI K, YOTSUYANAGI H, SHINTANI Y, FUJIE H, KUROKAWA K, MATSUURA Y, MIYAMURA T. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(1): 233-6.
80. DISDIER P, BOLLA G, VEIT V, et al. Association of uveitis and hepatitis C : 5 cases. *Pres Med* 1994; 23: 561.
81. ZEGANS ME, ANNINGER W, CHAPMAN C, GORDON SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(6): 423-7.
82. RIPAULT MP, DUMAS P, DE LEDINGHEN V, et al. Peripheral neuropathy related to HCV infection. *Hepatology* 1995; 22: 480A.
83. DAWSON T, STARKEBAUM G. Isolated central nervous system vasculitis associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 2273-6.
84. MATSUMORI A, MATOBA Y, NISKIO R, et al. Detection of hepatitis C virus RNA from the Herat of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Bioche Biophys Res Commun* 1996; 222: 678-682.
85. MATSUMORI A, MATOBA Y, SAYAYAMA S. DILATED cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92: 2519-25.
86. RIVERA J, DE DIEGO A, TRINCHET M, et al. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 981-85.
87. UEDA T, OHTA K, SUZUKI N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-268.
88. SAWADA T HIROHATA S, INOUE T, et al. Development of rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Arthr Rheum* 1991; 34: 1920-1.
89. CACOUB P, LUNEL-FABIANI F, DU LT. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 605-6.