

# Hepatitis C

## MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

HISTORIA NATURAL pág. 49

TRANSMISIÓN pág. 55

TERAPÉUTICA pág. 60

LUISA GARCÍA BUEY<sup>1</sup>  
Y CARMELO GARCÍA  
MONZÓN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología.  
Hospital Universitario de la Princesa.  
UAM. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de  
Hepatología. Hospital Universitario  
Santa Cristina. UAM. Madrid.

### Puntos clave

- Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis VHC están asociadas al desarrollo de autoinmunidad, depósito de inmunocomplejos y trastornos linfoproliferativos.

- La asociación de la hepatitis C con crioglobulinemia mixta y con la presencia de autoanticuerpos ha sido claramente establecida.

- Las manifestaciones extrahepáticas son más frecuentes en pacientes del sexo femenino, edad avanzada, infección de larga duración, y cuando existe cirrosis hepática.

- El tratamiento con interferón o interferón con ribavirina puede estar indicado para las manifestaciones extrahepáticas derivadas del depósito de inmunocomplejos como la crioglobulinemia, aunque en muchos casos recidivan las manifestaciones al suspender el tratamiento.

- El IFN  $\alpha$  puede inducir o exacerbar algunas manifestaciones extrahepáticas asociadas a la hepatitis C.

## Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C

Desde hace más de una década se ha asociado epidemiológicamente a la infección crónica por VHC con una variedad de manifestaciones extrahepáticas basadas fundamentalmente en mecanismos autoinmunes y/o linfoproliferativos. Existe una clara relación entre el VHC y la crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y presencia de autoanticuerpos; sin embargo, la asociación con otras patologías todavía es controvertida. Los factores específicos víricos o del huésped que predisponen al desarrollo de manifestaciones extrahepáticas están por dilucidar, pero el sexo femenino, edad avanzada, infección de larga duración, así como la presencia de cirrosis parecen estar implicados. No existe aún tratamiento eficaz para estas manifestaciones.

### Manifestaciones extrahepáticas e infección por VHC: Etiopatogenia

El VHC infecta células mononucleares y células de otros órganos y tejidos además del hígado, y puede ser responsable, como lo son otros virus, de patología extrahepática<sup>1-9</sup>. Estas manifestaciones no ocurren en la fase aguda de la infección, sino en la fase crónica, y en ocasiones conducen al diagnóstico de la hepatopatía crónica debido a la escasa relevancia clínica de la misma<sup>3,4,8</sup>.

Existe una clara relación etiopatogénica de la infección crónica por VHC con crioglobulinemia y con el desarrollo de autoanticuerpos<sup>1-9</sup> (tabla 1); sin embargo, la relación con otras manifestaciones descritas –linfoma no hodgkiniano, sialoadenitis, liquen plano, tiroiditis autoinmune, etc. (tabla 1)– es todavía controvertida por lo que se necesita seguir investigando

para clarificar y establecer la etiopatogenia de dichas manifestaciones.

Las manifestaciones extrahepáticas están originadas por mecanismos patogénicos: 1) autoinmunes por fenómenos de “imitación molecular” entre proteínas víricas y antígenos propios del huésped; 2) depósito de inmunocomplejos, y 3) por expansión clonal de células B (linfoproliferación)<sup>1,2,4,6,10,11</sup>. A ello puede contribuir la unión de la proteína de cubierta E2 del VHC a la molécula CD81 sobre los linfocitos B<sup>12</sup>.

Los factores específicos víricos o del huésped que predisponen al desarrollo de manifestaciones extrahepáticas se están investigando (tabla 2). No parece que un genotipo particular del VHC esté involucrado<sup>1,13</sup> aunque se ha sugerido que el genotipo 2 podría estar implicado<sup>1</sup>. Los factores predisponentes del huésped son el sexo femenino, edad avanzada, infección crónica de larga duración, cirrosis o extensa fibrosis<sup>1,2,4,14</sup>. La hepatopatía crónica evolucionada con alteración de las células de Kupffer y anastomosis portosistémicas puede desempeñar un papel importante en el aumento de la estimulación antigénica favoreciendo la formación y depósito de inmunocomplejos así como el mecanismo linfoproliferativo. Factores genéticos predisponentes pueden contribuir a ello. La frecuencia de HLA-DR3 es mayor en estos pacientes que en la población normal<sup>10</sup> y HLA B8-DR3 confieren susceptibilidad a la crioglobulinemia<sup>15</sup>.

### Espectro de las manifestaciones extrahepáticas en la hepatitis C

**Crioglobulinemia.** La crioglobulinemia ha sido la primera enfermedad extrahepática asociada a la hepatitis C<sup>16</sup> y la única en la que

**Tabla 1.** Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C**Asociaciones documentadas**

- Crioglobulinemia mixta esencial (CM)
- Glomerulonefritis crioglobulinémica
- Vasculitis cutánea necrotizante (asociada a CM)
- Autoanticuerpos

**Asociación probable o coincidente**

- Hematológicas y linfoides
  - Linfoma no-Hodgkin B
  - Trombocitopenia idiopática
  - Anemia hemolítica
  - Síndrome antifosfolípido
  - Gammapatía monoclonal
- Riñón
  - Glomerulonefritis sin CM
- Dermatológicas
  - Porfiria cutánea tarda (PCT)
  - Liquen plano (LP)
  - Eritema multiforme
  - Eritema nodoso
  - Malacoplakia
  - Urticaria
  - Prurito
- Endocrinas
  - Tiroiditis autoinmune
  - Hipotiroidismo
  - Autoanticuerpos tiroideos
  - Diabetes mellitus
- Oculares y salivares
  - Sialoadenitis
  - Úlcera corneal de Mooren
  - Uveítis
- Musculosqueléticas
  - Debilidad muscular
  - Artralgias/artritis
  - Artritis reumatoide
- Pulmonar
  - Fibrosis pulmonar idiopática
- Neurológicas
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Miscelánea
  - Poliarteritis nodosa
  - Síndrome CRST
  - Lupus eritematoso sistémico

se ha demostrado que el VHC desempeña un papel etiopatogénico. La crioglobulinemia es una enfermedad multisistémica producida por el depósito de inmunocomplejos circulantes (crioglobulinas) en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre<sup>1,11,16-19</sup>. Las crioglobulinas están compuestas de inmunoglo-

**Tabla 2.** Factores involucrados en el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C**Factores víricos**

- ¿Genotipo VHC?
  - Genotipo 2 en trastornos linfoproliferativos

**Factores del huesped**

- Edad avanzada
- Mujer
- Infección de larga duración
- Fibrosis hepática severa
- Cirrosis
- ¿Factores genéticos?
  - HLA B8-DR3 confiere susceptibilidad para CM

**Lectura rápida**

La infección por VHC es una de las principales infecciones víricas crónicas con manifestaciones sistémicas.

Las manifestaciones extrahepáticas están basadas en mecanismos patogénicos autoinmunes y linfoproliferativos.

Las manifestaciones extrahepáticas son más frecuentes en el sexo femenino, con edad avanzada y con cirrosis hepática.

La crioglobulinemia mixta y la presencia de autoanticuerpos son las únicas manifestaciones extrahepáticas cuya relación con la infección por VHC está claramente establecida.

La relación etiopatogénica del VHC con otras manifestaciones extrahepáticas como el linfoma no hodgkiniano, la tiroiditis autoinmune, el liquen plano, la porfiria cutánea tarda, entre otras, todavía es controvertida.

La prevalencia real de la crioglobulinemia en pacientes con hepatitis C no se conoce bien ya que muchos pacientes están asintomáticos y la detección de la crioglobulinemia es analítica.



## Lectura rápida

El signo clínico más característico de la crioglobulinemia son las lesiones purpúricas por vasculitis leucocitoclástica en miembros inferiores.

La hepatitis C puede asociarse a linfoma no hodgkiniano de células B de bajo grado de malignidad sobre todo en pacientes que presentan crioglobulinemia tipo II.

La enfermedad renal más frecuente en la hepatitis C es la glomerulonefritis membranoproliferativa y se suele manifestar con proteinuria.

Las alteraciones tiroideas son frecuentes en los pacientes con hepatitis C, sobre todo la presencia de anticuerpos antitiroideos, pero se discute si la prevalencia es más elevada que en la población de la misma edad y sexo.

Muchos de los pacientes con hepatitis C presentan sialoadenitis que no tiene las características del síndrome de Sjögren primario.

Se puede observar en los pacientes con hepatitis C trastornos dermatológicos como porfiria cutánea tarda, liquen plano, urticaria y prurito.

**Tabla 3. Crioglobulinemia asociada a VHC**

### Características clínicas\*

- Púrpura vasculítica (> 90%)
- Artralgias (50-80%)
- Glomerulonefritis (25%)
- Otros
  - Neuropatía periférica (15-20%)
  - Fenómeno Raynaud (20-50%)
  - Vasculitis
  - Síndrome de Sjögren

### Características analíticas

- Crioglobulinas, ANA, factor reumatoide, hipocomplementemia (C4)

\*Crioglobulinas se detectan en el 11-56% de los pacientes con hepatitis C, pero menos del 10% tiene clínica de crioglobulinemia.

Se detecta en estos pacientes crioglobulinas, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide e hipocomplementemia<sup>1,17,19</sup>. Los pacientes además pueden presentar glomerulonefritis (GNMP), neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud y ocasionalmente signos de vasculitis sistémica grave. Es frecuente el hallazgo de hepatoesplenomegalia. Las transaminasas generalmente están poco elevadas y la función hepática está bien preservada, sin embargo muchos pacientes tienen cirrosis en la biopsia hepática<sup>14</sup>. Aproximadamente el 5-8% de los pacientes puede evolucionar a linfoma no hodgkiniano (LNH) de células B<sup>1</sup>.

El interferón alfa (IFN  $\alpha$ ) se ha utilizado en el tratamiento de la crioglobulinemia (tabla 4) con respuesta terapéutica en menos del 50% de los casos y además recidiendo la mayoría de estos al ser suspendido<sup>5</sup>. Actualmente se recomienda la combinación IFN  $\alpha$  asociada a ribavirina<sup>23,24</sup>, teniendo en cuenta que la ribavirina está contraindicada cuando el aclaramiento de creatinina está por debajo de 50 ml/min. Aquellos pacientes con crioglobulinemia grave deben ser tratados con plasmaféresis y tratamiento inmunosupresor<sup>3,8</sup>.

**Linfoma y otros síndromes linfoproliferativos.** Varios estudios han descrito una aparente asociación entre hepatitis C y LNH de células B<sup>25,26</sup>, aunque existen controversias dependiendo del origen geográfico y tipo de linfoma<sup>27,28</sup>. En la hepatitis C parece que puede asociarse LNH de células B de bajo grado de malignidad (inmunocitomas, linfoplasmocitoide) sobre todo en pacientes con crioglobulinemia<sup>1,11,25,26,29</sup>. En estos casos el IFN  $\alpha$  puede constituir una opción terapéutica<sup>5,11</sup>.

Claramente el VHC no está relacionado con la enfermedad de Hodgkin ni con el LNH de células T<sup>1,25</sup>. La relación entre VHC y otros trastornos linfoproliferativos de células B, como leucemia linfática crónica, macroglobulinemia de Wäldestrom, mieloma múltiple y gammopathía monoclonal, aunque se ha sugerido, no es clara<sup>30</sup>.

**Otras enfermedades hematológicas.** La anemia hemolítica autoinmune y la trombocitope-

**Tabla 4. Tratamiento de la hepatitis C y manifestaciones extrahepáticas asociadas**

Condiciones	Tratamiento	Efecto del IFN $\alpha$
Crioglobulinemia	IFN $\alpha$ IFN $\alpha$ + Ribavirina	mejoría/no cambio
Glomerulonefritis	IFN $\alpha$	mejoría/no cambio
Linfoma no hodgkiniano	IFN $\alpha$	mejoría
Trombocitopenia (PTI)	corticosteroides	deterioro
Sialadenitis	IFN $\alpha$	no cambio/deterioro
Alteraciones tiroideas (hipotiroidismo/Autoacs +)	IFN $\alpha$	deterioro
Enfermedad de Graves-Basedow	-	deterioro
Liquen plano	IFN $\alpha$	no cambio/deterioro
Porfiria cutánea tarda	IFN $\alpha$	mejoría/no cambio
Enfermedades reumatólogicas	IFN $\alpha$	no cambio/deterioro
Autoanticuerpos (enf. Al predominante)	corticosteroides	deterioro
Autoanticuerpos a título bajo (no evidencia de enf. autoinmune)	IFN $\alpha$ IFN $\alpha$ + Ribavirina	mejoría



**Figura 1.** Lesiones de púrpura vasculítica en miembros inferiores en un paciente con hepatitis C y crioglobulinemia.



**Figura 2.** Afección de la cavidad oral por liquen plano en un paciente con hepatitis C.

nia autoinmune se han asociado con la infección por VHC<sup>4,7,8,31</sup>. La prevalencia de marcadores del VHC en pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) es del 20%<sup>31</sup>. El tratamiento con IFN  $\alpha$  agrava la trombocitopenia, incluso se ha descrito que podría desencadenar la PTI durante el tratamiento con IFN  $\alpha$ <sup>5,31</sup>. La trombocitopenia se ha puesto en relación con la existencia de un síndrome antifosfolípido<sup>32</sup>; no obstante, es controvertido debido a que se ha descrito una elevada prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (ACAS) en pacientes con hepatitis C sin observarse un aumento en el riesgo de trombosis o trombocitopenia<sup>33</sup>.

**Glomerulonefritis.** La glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNP) asociada o no a crioglobulinemia es la lesión renal más frecuente en los pacientes con hepatitis C<sup>34</sup>. Suele manifestarse con hematuria microscópica y, sobre todo, con proteinuria. La respuesta al tratamiento con IFN  $\alpha$  ha sido variable. En algunos casos de insuficiencia renal leve la proteinuria ha mejorado durante el tratamiento con IFN  $\alpha$ <sup>34</sup>. El tratamiento con rivabirina está contraindicado cuando hay una insuficiencia renal grave.

**Sialoadenitis.** El VHC se ha relacionado con la aparición de sialadenitis ya que ésta aparece en el 20% de los pacientes infectados<sup>22,35</sup>. Sin embargo, la sialadenitis en la hepatitis C es diferente al clásico síndrome de Sjögren primario<sup>35</sup>. Cursa con pocos síntomas o es asintomática, no existe predominio de sexo, no se acompaña de anticuerpos anti-Ro/SSA ni anti-La/SSB y tiene leves alteraciones histoló-

gicas que suelen ser de capilaritis linfocítica más que ductales<sup>35</sup>. No hay estudios que demuestren el efecto del IFN  $\alpha$  sobre la sialoadenitis<sup>5</sup>.

**Enfermedad tiroidea.** Las alteraciones tiroideas son frecuentes en los pacientes con hepatitis C sobre todo en pacientes de sexo femenino de mediana o avanzada edad, aunque es controvertido que la prevalencia sea más elevada al compararla con controles de igual edad y sexo<sup>36,37</sup>. Se detectan anticuerpos antitiroideos en el 3-20% de pacientes con hepatitis C y enfermedad tiroidea, principalmente hipotiroidismo, en el 2-9%<sup>36-38</sup>. El tratamiento con IFN  $\alpha$  puede originar o agravar estas alteraciones tiroideas autoinmunes y está contraindicado en la enfermedad de Graves-Basedow<sup>35,38</sup>. Estas alteraciones mejoran o desaparecen cuando el IFN es suspendido.

**Enfermedades dermatológicas.** Varios trastornos dermatológicos se han asociado con la hepatitis C (tabla 1)<sup>39</sup>. Diferentes estudios, sobre todo en España e Italia, han sugerido una fuerte asociación entre la porfiria cutánea tarda (PCT) y la infección por VHC<sup>40</sup>. No obstante, en otros países este hecho es controvertido<sup>41</sup>. Sin duda, además del VHC, otros factores desempeñan un papel importante en la patogenia de la PCT. El IFN  $\alpha$ , junto con flebotomías, puede ser eficaz<sup>39</sup>. La asociación de infección por VHC y liquen plano es controvertida<sup>1,39,42</sup>. En los pacientes con hepatitis C, el liquen plano suele ser extenso o puede afectar a mucosas, principalmente de la cavidad oral (fig. 2)<sup>39,42</sup>. El IFN  $\alpha$  puede originar o agravar el liquen plano<sup>5,39</sup>.

## Lectura rápida



Es frecuente la presencia de manifestaciones reumatólogicas inespecíficas como mialgias, artralgias, y más raramente artritis, en los pacientes con hepatitis C.

La presencia de autoanticuerpos como ANA, SMA, factor reumatoide es frecuente, pero la mayoría de las veces no tienen una clara significación clínica constituyendo un epifenómeno y, por tanto, no contraindican el tratamiento con interferón aunque sí hay que realizar una monitorización estrecha de los pacientes.

El tratamiento con IFN  $\alpha$  o IFN  $\alpha$  combinado con ribavirina está indicado en las enfermedades extrahepáticas derivadas del depósito de inmunocomplejos como crioglobulinemia, glomerulonefritis y en el linfoma no hodgkiniano.

El tratamiento con IFN  $\alpha$  agrava las enfermedades con una base patogénica autoinmune como tiroiditis autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, liquen plano, síndrome de Sjögren, y puede poner de manifiesto o inducir trastornos autoinmunes que estaban subyacentes.



## Bibliografía recomendada

Zignego AL, Bréchot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369-376.

Revisión actualizada de las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHC; sobre todo hace referencia a los trastornos linfoproliferativos: crioglobulinemia y LNH.

Cacoub P, Poynard TH, Ghillani P, Charlotte F, Oliví M, Piette J Ch et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-2212.

Estudian las manifestaciones extrahepáticas de 1.614 pacientes con hepatitis C demostrando que el 74% de los pacientes tiene manifestaciones clínicas extrahepáticas que afectan principalmente a articulaciones, músculos y piel. Las manifestaciones biológicas más frecuentes eran crioglobulininas (40%) y ANA (10%).

Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 210-216.

Revisión de las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHC así como de las posibilidades terapéuticas, destacando que el interferón puede inducir o empeorar las enfermedades inmunológicas asociadas y que existen pocos estudios que demuestren que el interferón produzca mejoría de las manifestaciones extrahepáticas.

**Tabla 5. Prevalencia de autoanticuerpos en la hepatitis C**

	Prevalencia
Anticuerpos antinucleares (ANA)	9,38%
Anticuerpos antimúsculo liso (SMA)	5,20%
Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales tipo 1 (anti-LKM1)	0,10%
Anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC1)	0%
Factor reumatoide crioprecipitable (FR)	8,76%
Anticuerpos antitíroides	9,20%
Anticuerpos antimitocondriales (AMA)	0,1,5%
Anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM (ACA)	3,22%
Anticuerpos anticitoplasma neutrófilos (ANCA)	no conocida
Anticuerpos anticélulas parietales gástricas (GPC)	no conocida

Modificado de Zauli et al. *Biomed Pharmacother* 1999, 53: 234-241.

**Enfermedades reumatológicas.** Artralgias y mialgias son frecuentes en pacientes con hepatitis C (aproximadamente un 20%), pero la presencia de artritis es más rara<sup>3,8,43</sup>. No existe una relación etiopatogénica clara entre la infección por VHC con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatopolimiositis o poliartritis nodosa<sup>3,8</sup>.

**Otras enfermedades.** Varias publicaciones han propuesto la asociación de infección por VHC con diabetes mellitus<sup>43</sup>, fibrosis pulmonar idiopática<sup>1</sup>, úlcera corneal de Mooren, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, etc., pero tampoco parece que estén específicamente relacionadas con el VHC, o por lo menos esto no ha sido suficientemente investigado<sup>1,3,7,8,45</sup>. El IFN α puede empeorar dichas enfermedades<sup>5</sup>.

**Autoanticuerpos.** Hasta en el 40% de los pacientes con hepatitis C se detectan autoanticuerpos como ANA, factor reumatoide, SMA, antitíroides (tabla 5)<sup>2,46,47</sup>. Estos autoanticuerpos suelen tener poco significado clínico ya que están a título bajo, no influyen en el curso de la infección y no se asocian con enfermedades extrahepáticas. Sin embargo, su presencia puede originar dificultades diagnósticas<sup>46-48</sup>. En principio, la detección de autoanticuerpos no contraindica el tratamiento con IFN α, pero obliga a una monitorización más meticulosa ya que, en ocasiones, al iniciarse el tratamiento con IFN debuta o se exacerba una enfermedad autoinmune subyacente<sup>5,48</sup>.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- 1. ●● Zignego AL, Bréchot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369-376.
- 2. ●● Cacoub P, Poynard TH, Ghillani P, Charlotte F, Oliví M, Piette J Ch et al, for the Multiviric Group. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-2212.
- 3. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 687-701.
- 4. García Buey L, González Mateos F, García Sánchez A, Moreno Otero R. Autoimmune extrahepatic conditions associated to chronic viral hepatitis. En: Moreno Otero R, Clemente-Ricote G, García-Monzón C, editores. Immunology and the liver: Autoimmunity. Aran Ediciones S.A. 2000; 147-162.
- 5. ●● Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 210-216.
- 6. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Sem Immunopathol* 1997; 19: 111-129.
- 7. Hadziyannos SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (Supl): 63-74.
- 8. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-17.
- 9. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *An Intern Med* 1995; 123: 615-620.
- 10. Czaja AJ. Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis. *Dig Dis* 1997; 15: 125-144.
- 11. Dammacco F, Sansonna D, Piccoli C, Racanelli V, D'amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: Autoimmunity, mixed cryoglobulinemia and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143-157.
- 12. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Gali G, Falugi F, Petracca R et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-941.
- 13. Zein NN, Persing DH, Czaja AJ. Viral genotypes as determinants of autoimmune expression in chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 454-460.
- 14. Schmidt WN, Stapleton JT, La Brecque DR, Mitros FA, Kirby PA, Phillips MJ et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentration and correlation with liver histology. *Hepatology* 2000; 31: 737-744.

15. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 91: 2062-2066.
16. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-577.
17. Lunel F, Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; 29: 848-855.
18. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-1300.
19. Buezo GF, García-Buey L, Ríos-Buceta L, Borque MJ, Aragüés M, Daudén E. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35: 112-115.
20. De Vita S, De Re V, Gasparotto D, Ballare M, Pivotto B, Ferraccioli G et al. Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 94-102.
21. Zignego AL, Giannelli F, Marracchi ME, Mazzocca A, Ferri C, Gianini C et al. T (14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31: 474-479.
22. ●● Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, Voisin MC, Intractor L, Roudot-Thoraval F et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-848.
23. Zuckerman E, Keven D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Taub E et al. Treatment of refractory symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2171-2178.
24. Calleja JL, Albillas A, Moreno Otero R, Rossi F, Cacho G, Damper F et al. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-1186.
25. Silvestri F, Baccarini M. Hepatitis C virus-related lymphomas. Review. *Br J Haematol* 1997; 99: 475-480.
26. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, La Civita L, Careccia G, Longobardo G et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol* 1997; 142: 545-555.
27. Collier JD, Zanke B, Moorn M, Kessler G, Krajden M, Shephard F et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29: 1259-1261.
28. Germanidis G, Haioun C, Dhumeaux D, Reyes F, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1999; 30: 822-823.
29. Rasul I, Shepherd FA, Kamel-Reid S, Krajden M, Pantalon D, Heathcote EJ. Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1999; 29: 543-547.
30. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, Gramenzi A, Gherlinzoni F, Fiorino S et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998; 129: 294-298.
31. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori H. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135-140.
32. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Rieuji JI, Aguirre B et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 199-204.
33. Leroy U, Arrieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M, Zarski JP. Prevalence of anticardiolipin anti-beta 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998; 101: 468-474.
34. Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999; 106: 347-354.
35. Scott CA, Avellini C, Desinan L, Pirisi M, Ferraccioli GF, Bardus P et al. Chronic lymphocytic sialadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjögren's syndrome. *Histopathology* 1997; 30: 41-48.
36. Marazuela M, García Buey L, González-Fernández B, García Monzón C, Arranz A, Borque MJ et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 635-642.
37. Huang M-J, Tsai S-L, Huang B-Y, Sheen I-S, Yeh C-T, Liaw Y-F. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 503-509.
38. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22: 364-369.
39. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 12-21.
40. De Castro M, Sánchez J, Herrera JF, Chaves A, Durán R, García-Buey L et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993; 17: 551-557.
41. Moran MJ, Fontanellas F, Bradie E, Hombrados I, De Levinghen V, Couzigou P et al. Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* 1998; 27: 584-589.
42. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzino-Demo P et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 527-533.
43. Zuckerman E, Keven D, Rozenbaum M, Taub E, Slobodin G, Tamir A et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 579-584.
44. Mason AL, Lou JYN, Hoang N, Quian K, Alexander GJM, Xu L et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333.
45. Hadziyannis S, Karamanos B. Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 604-605.
46. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttrell B, Manns M et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-619.
47. Zaulli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 234-241.
48. ●● García Buey L, García Monzón C, Rodríguez S, Borque MJ, García Sánchez A, Iglesias R et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108: 1770-1777.

## Bibliografía recomendada

Zaulli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 234-241.

Revisión sobre los fenómenos de autoinmunidad en la hepatitis C. Orienta sobre los dilemas que genera la presencia de autorreactividad en la hepatitis C.

Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: Autoimmunity, mixed cryoglobulinemia and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143-157.

Revisión que explica los mecanismos patogénicos de los trastornos linfoproliferativos asociados a la infección por VHC: crioglobulinemia y LNH. Enfatiza el papel clave de la expansión clonal de células B y la producción de factor reumatoide.