

El virus de la hepatitis C en el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido

Mario García-Carrasco, Manuel Ramos-Casals, Ricard Cervera, Josep Font y Miguel Ingelmo

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que presenta mayor diversidad clínica e inmunológica, ya que puede afectar a cualquier órgano y presenta una gran variedad de manifestaciones, tanto clínicas como inmunológicas¹. La afección sistémica incluye artritis, nefropatía, alteraciones hematológicas y afección neurológica²⁻⁴. Desde un punto de vista epidemiológico, se han descrito diferencias en su expresión clínica, según la edad o el sexo de los pacientes⁵⁻⁷. En la etiopatogenia del LES, se ha postulado el posible papel etiológico o desencadenante de diversas infecciones virales, ya que se han descrito manifestaciones clínicas e inmunológicas similares a las que se presentan en el LES en personas con infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o parvovirus B19⁸.

De todos los virus conocidos, el virus de la hepatitis C (VHC), aislado de un chimpancé infectado en 1988⁹, es sin duda el que más se ha relacionado con fenómenos autoinmunes. La existencia de pequeñas variaciones dentro de cada uno de los genotipos, las denominadas cuasiespecies, confiere al virus una gran capacidad para eludir constantemente al sistema inmune¹⁰. La primera descripción de la existencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC fue realizada por Pascual et al en 1990, al describir a 2 pacientes con infección por el VHC y crioglobulinemia¹¹. Desde entonces, son numerosos los estudios que han relacionado la infección por el VHC con gran número de manifestaciones autoinmunes, tanto clínicas como inmunológicas. Cacoub et al¹² han descrito la presencia de alguna manifestación clínica o inmunológica extrahepática en el 70% de la mayor cohorte de pacien-

tes VHC estudiada (1.614 pacientes). Dentro de las infecciones virales, la producida por el VHC es la que se ha asociado con mayor frecuencia a la detección de autoanticuerpos, con porcentajes que oscilan entre el 1 y el 20% (tabla 1)¹³⁻³¹. Finalmente, en los últimos años se han publicado diversos estudios que han relacionado la infección crónica por el VHC con ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente con el síndrome de Sjögren³², la artritis reumatoide³³ o la panarteritis nodosa³⁴, y más recientemente con el LES.

Lupus eritematoso sistémico y VHC

Estudio de la infección por VHC en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Estudios de prevalencia. Se han realizado diversos estudios que han analizado la prevalencia de infección por el VHC en series de pacientes con LES. El primer estudio fue realizado en 1995 por Marchesoni et al³⁵, que detectaron anticuerpos anti-VHC en cuatro (6%) de 71 pacientes con LES. Tres de los 4 pacientes presentaban una historia previa de hepatitis, aunque sólo en uno se detectó elevación de las enzimas hepáticas. De los 4 pacientes LES-VHC, uno fue considerado como falso positivo, por el resultado negativo del RIBA y la PCR. En otro estudio, Kowdley et al³⁶ encuentran anticuerpos anti-HCV (ELISA-2) en cinco (12%) de 42 pacientes con LES, aunque sólo tres (7%) fueron positivos en el RIBA y dos (5%) fueron PCR positivos. En uno de los pacientes, el resultado positivo del ELISA-1 no se confirmó en el ELISA-2, la RIBA y la PCR, por lo que se consideró que era un falso positivo. Ninguno de los pacientes VHC⁺ presentaba signos de enfermedad crónica hepática, y sólo en uno se detectaron enzimas elevadas. En cambio, dos estudios realizados en Israel³⁷ y Turquía³⁸ han detectado un porcentaje muy bajo (1-3%) de infección por el VHC, un hecho posiblemente relacionado con el ámbito geográfico en el que se han realizado dichos estudios. En series más cortas de pacientes con LES no suele detectarse infección por VHC. Yamabe et al³⁹ no detectan infección por VHC en 14 pacientes con nefropatía lúpica, y Dalekos et al⁴⁰ no detectan infección en 12 pacientes con LES.

Correspondencia: Dr. M. García Carrasco.
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: mramos@clinic.ub.es

Recibido el 18-9-2001 y aceptado el 11-10-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 330-340

TABLA 1. Pacientes con infección por VHC y autoanticuerpos positivos: metaanálisis de los principales estudios

Autores y referencias bibliográficas	Año	n	Criog.	FR	ANA	anti-ML	anti-LKM	ADN	ENA	AMA
Saracco et al ²⁰	1990	60	—	—	7	1	2	—	—	0
Czaja et al ²¹	1993	31	—	—	7	8	1/29	—	—	—
Fried et al ²²	1993	62	—	—	13	34	0	—	—	—
Reddy et al ²³	1993	204	—	—	21	38	0	—	—	—
Krawitt et al ²⁴	1993	136	—	—	16	5	—	—	—	—
Abuaf et al ¹⁴	1993	272	—	—	50	69	14	—	—	0
Borotto et al ²⁵	1993	97	—	—	20	18	6	—	—	0
Rolachan et al ²⁶	1993	93	—	—	14	14	1	—	—	0
Pawlotsky et al ¹³	1994	61	21	43	13	13	3	—	0	0
McFarlane et al ²⁷	1994	101	—	—	0	18	6	—	—	0
Richardet et al ²⁸	1994	156	—	—	18	8	2	—	—	2
Clifford et al ²⁹	1995	92	9/68	35/46	13	43/65	1/41	—	—	—
Czaja et al ¹⁹	1995	75	—	21/72	24	8/74	1/74	0	—	—
Cassani et al ¹⁷	1997	290	—	—	26	59	18	—	—	—
Romero et al ³⁰	1997	56	9	7	11	3	—	—	—	—
Buskila et al ¹⁵	1998	90	—	36	31	—	—	4	1	—
Rivera et al ³¹	1999	189	64	39	43	—	—	—	—	—
Cacoub et al ¹⁶	2000	321	110/96	107/280	123/302	27/288	11/302	8/299	10/293	1/288
Total	—	2.367	213/570	288/794	450/2.367	366/2.046	66/1.842	12/464	11/444	4/1.128
Porcentaje	—	—	37	36	19	18	4	3	2	< 1

TABLA 2. Prevalencia de infección por el VHC en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Autores y referencias bibliográficas	Año	País	n	ELISA n (%)	RIBA n (%)
Marchesoni et al ³⁵	1995	Italia	71	4 (6)	3 (4)
Kowdley et al ³⁶	1997	EE.UU.	42	5 (12)	3 (7)
Abu-Shakra et al ³⁷	1997	Israel	95	1 (1)	1 (1)
Karakoç et al ³⁸	1997	Turquía	38	1 (3)	—
Cacoub et al ⁴¹	2000	Francia	62	7 (11)	1 (2)
Ramos-Casals et al ⁴²	2000	España	134	18 (13)	15 (11)
Total	—	—	442	36 (8)	23/404 (6)

Finalmente, Cacoub et al⁴¹ encuentran anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en siete (11%) de 62 pacientes, aunque el RIBA-2 fue positivo sólo en uno (2%).

Recientemente, hemos descrito la presencia de anticuerpos anti-VHC (ELISA-3) en 18 (13%) de 134 pacientes consecutivos diagnosticados de LES⁴², respecto a dos (1%) de 200 donantes sanos estudiados. El RIBA-3 fue positivo en 15 pacientes con LES, indeterminado en uno y negativo en los dos restantes. El ARN-VHC se detectó en 10 pacientes (todos eran positivos para ELISA-3 y RIBA-3) y en los 2 donantes. En los 3 pacientes con RIBA indeterminado o negativo, la detección del ARN-VHC fue negativa. Así, confirmamos la infección por VHC en 15 (11%) de los pacientes con LES y en dos (1%) de los donantes ($p < 0,001$).

Por tanto, de los 442 pacientes con LES analizados en total (tabla 2), se han detectado anticuerpos anti-VHC por técnica de ELISA en un total de 36 (8%), observándose mayores prevalencias en los estudios realizados en la zona mediterránea occi-

dental respecto a la oriental. Este porcentaje, cercano al 10%, es muy superior a la prevalencia que se observa en la población sana de nuestro entorno (1-2%), lo que sugiere la existencia de una relación entre VHC y LES.

Falsos positivos de las pruebas de ELISA-VHC en pacientes con LES. Un aspecto importante que se deriva de nuestro trabajo⁴² es la descripción de falsos positivos en la determinación por ELISA-3 de anticuerpos anti-VHC en pacientes con LES, tal como hemos observado en 3 de nuestros pacientes (con confirmación negativa mediante RIBA-3 y ARN-VHC) y ausencia de datos clínicos y/o biológicos de hepatopatía. Algunos autores ya habían descrito la existencia de falsos positivos en la serología VHC en pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente en casos de ELISA de primera y segunda generación y en pacientes con hipergammaglobulinemia marcada, aunque ninguno de nuestros pacientes con LES la presentaba. Resulta muy interesante analizar las características de estos 3 pacientes, ya que todos presentaban un perfil clínico-inmunológico muy homogéneo, con la presencia de datos clínicos considerados específicos de LES, títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) ($\geq 1/160$) y valores elevados de anticuerpos anti-ADNds (> 30 U/ml), y ninguno de ellos presentaba datos de afección hepática. Todo ello nos hace pensar que se trata de pacientes con un LES «verdadero» y un resultado falsamente positivo en el ELISA-3.

En los estudios realizados hasta ahora (tabla 2) se ha confirmado el resultado positivo del ELISA mediante técnica de RIBA en 23 (64%) de los 36 pacientes con LES en los que se habían detectado anticuerpos anti-

TABLA 3. Manifestaciones clínicas e inmunológicas comunes entre la infección crónica por el VHC y el lupus eritematoso sistémico (LES)

Criterios diagnósticos de LES (ACR 2000)	Prevalencia en pacientes VHC ^a	Referencias bibliográficas
Clínicos		
Artritis no erosiva	7%	15, 22, 30, 31
Afección renal	10%	30, 31
Hematológicos		
Plaquetopenia	29-41%	31, 77
Leucopenia	17%	31
Inmunológicos		
Anti-ADN	3-4%	15, 16, 19
Anticuerpos antifosfolípidicos	17%	16, 40, 125-130
Anticuerpos antinucleares	19%	13-31

VHC mediante ELISA. Por tanto, la existencia de falsos positivos por ELISA se ha podido constatar en 13 pacientes con LES (36%). Finalmente, tan sólo dos estudios han analizado la presencia del ARN del VHC en el suero de estos pacientes con LES: Kowdley et al³⁶ confirmaron la detección del ARN en 2 (67%) de sus 3 pacientes LES-VHC-RIBA⁺, mientras que en nuestro estudio se detectó el virus en 10 (77%) de los 13 pacientes RIBA⁺. Por tanto, todos estos datos aconsejan la confirmación de la infección por VHC en pacientes con LES mediante la detección sérica del ARN del VHC.

Casos descritos de lupus eritematoso sistémico en pacientes infectados por el VHC

Se han publicado de forma aislada casos de pacientes con infección crónica por el VHC en los que se ha realizado un diagnóstico de LES. Históricamente, Perek et al⁴³ describieron en 1984 a un paciente con LES, hepatomegalia y crioglobulinemia, que podría ser el primer caso descrito de infección por VHC en un paciente con LES. Después del aislamiento del VHC en 1989, se han descrito algunos casos de asociación entre el LES y el VHC⁴⁴⁻⁴⁶. Borisova et al⁴⁷ describen a una paciente con LES y coinfección por el VHC y el virus de la hepatitis B (VHB), McMurray⁴⁸ describe el inicio coincidente del VHC y el LES en otro paciente y Albero et al⁴⁹ presentan un caso similar. Recientemente se han descrito 2 nuevos casos de pacientes con LES e infección por VHC^{50,51}. Por otra parte, algunos autores han descrito a pacientes con LES dentro de sus series de casos con infección crónica por el VHC. Cacoub et al¹⁶ identificaron en su cohorte de 321 pacientes infectados por el VHC a un total de seis (2%) con LES, mientras que Rivera et al⁵², en un estudio realizado sobre 28 pacientes infectados por el VHC con afección musculoesquelética, encontraron como diagnóstico final LES en un 4%.

Simulación del lupus eritematoso sistémico por la infección por VHC

Manifestaciones clínicas comunes. Dentro del cortejo autoinmune clínico e inmunológico que se asocia a la infección por el VHC existen manifestaciones que se solapan claramente con varios de los criterios diagnósticos propuestos por el ACR⁵³ (tabla 3), y que en caso de coincidir en un mismo paciente, pueden ocasionar un diagnóstico de LES. A continuación, analizaremos aquellas manifestaciones que se observan con relativa frecuencia en pacientes con infección por el VHC, como la afección articular y renal, ciertas hemocitopenias, ANA y anticuerpos antifosfolípidicos (AAF).

1. Afección articular. Las características de la artritis asociada a la infección por VHC (poliartritis no erosiva y no deformante, de pequeñas y grandes articulaciones)^{15,54} son similares a las de la artritis que puede observarse en el paciente con LES. La afección articular se ha descrito clásicamente en pacientes con enfermedades hepáticas. Ya en 1967 se describió a 13 pacientes con «cirrosis de Laennec» y una poliartritis inflamatoria no erosiva⁵⁵, en lo que quizá sea la primera manifestación «extrahepática» descrita en un paciente con hepatopatía crónica. Pocos años después se describió la presencia de artritis o artralgiás transitorias en una hepatitis aguda, que se autolimitaban al iniciarse la fase de ictericia⁵⁶. Desde el descubrimiento del VHC, se han descrito numerosos casos de poliartritis en pacientes con infección crónica por el VHC^{54,57-61}. Actualmente, se considera que la afección articular es una de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes, e incluso se ha descrito el aislamiento del ARN del VHC en el líquido sinovial⁶². La afección articular puede aparecer en un paciente con infección por el VHC ya conocida, o puede ser la manifestación clínica inicial de dicha infección³⁶. Aunque se han descrito de forma aislada numerosos casos de artritis en pacientes infectados por el VHC^{54,57-61}, la evaluación en grandes series evidencia porcentajes diversos. Excepto en el trabajo de Rivera et al³¹, en el que se describe un 20% de pacientes con artritis, los demás autores presentan porcentajes cercanos al 5%^{15,16,30}. Por ejemplo, Cacoub et al¹⁶ detectan artralgiás en 60 (19%) y artritis en seis (2%) de los 321 pacientes estudiados. Por tanto, aunque la existencia de poliartralgias es un hecho frecuente en el paciente infectado por el VHC (cerca del 20% de pacientes)¹⁶, la artritis se describe con menos frecuencia.

2. Afección renal. La afección renal más frecuente es la glomerulonefritis (GN), asociada en muchas ocasiones a la existencia de un síndrome crioglobulinémico, aunque existen casos no asociados a crioglobulinemia^{63,64}. Los tipos de nefropatía relacionados con más frecuencia con la infección por el VHC

son la GN membranoproliferativa⁶³ (con características similares a los tipos III-IV de nefropatía lúpica) y la GN membranosa^{65,66} (equivalente a la nefropatía lúpica tipo V). Los pacientes VHC con GN membranoproliferativa suelen presentar en un 50% de casos alteración del sedimento urinario y/o insuficiencia renal, un 25% un síndrome nefrótico y el restante 25% un síndrome nefrítico^{64,67-74}. En cambio, la mayoría de pacientes con GN membranosa (> 80%) se presenta con un síndrome nefrótico, mientras que el resto presenta proteinurias inferiores al intervalo nefrótico^{66,67,73,75,76}. Aunque sin especificar el tipo de lesión, algunos estudios analizan la afección renal en series de pacientes VHC⁺. Rivera et al³¹ describen nefropatía en 20 (11%) de 189 pacientes con infección por el VHC analizados, mientras que Romero et al³⁰ encuentran un porcentaje del 5%. Ya que el paciente con infección por el VHC puede presentar en ocasiones un perfil hepático normal, la afección renal en uno de estos pacientes, junto a otros datos clínicos e inmunológicos, puede hacernos pensar erróneamente en una nefropatía lúpica, y es muy importante determinar en estos casos la posible existencia de crioglobulinas. Debemos tener en cuenta, además, que en algunos de los pacientes con VHC y nefropatía, ésta puede reflejar el deterioro renal que se suele observar en pacientes con afección hepática grave (síndrome hepatorenal), por lo que su nefropatía no estaría relacionada con fenómenos inmunológicos.

3. Afección hematológica. El paciente con infección por el VHC puede presentar de forma frecuente plaquetopenia o leucopenia, al igual que los pacientes con LES. La plaquetopenia es uno de los hallazgos hematológicos más frecuentemente descritos en el paciente con VHC, e incluso suele ser uno de los motivos de sospecha diagnóstica de dicha infección. Nagamine et al⁷⁷ describen plaquetopenia (< 150.000/ μ l) en 151 (41%) de 368 pacientes VHC, y Rivera et al³¹ (< 100.000/ μ l) en 55 (29%) de 189 pacientes. La leucopenia es otro de los hallazgos hematológicos frecuentes en la infección crónica por el VHC. Sólo Rivera et al³¹ la estudian en su serie de pacientes y la encuentran en un 17% (< 4.000/ μ l). La existencia de hemocitopenias en el paciente con infección por el VHC está en relación directa con el hiperesplenismo que presentan muchos de los pacientes.

Manifestaciones inmunológicas comunes. La presencia de ANA (anticuerpos antinucleares) positivos en el paciente con infección por el VHC debe considerarse como un dato frecuente. Aunque el porcentaje de ANA en estos pacientes varía mucho según los diversos estudios, debido a las distintas técnicas y al título considerado como positivo, el análisis de los principales trabajos revela que sobre un total de 2.367 pacientes analizados¹³⁻³¹, 450 (19%) presenta-

TABLA 4. Manifestaciones clínicas e inmunológicas diferenciales entre la infección crónica por el VHC y el lupus eritematoso sistémico (LES)

Criterios diagnósticos de LES	Prevalencia en pacientes VHC ⁺	Referencias bibliográficas
Clínicos		
Eritema malar	No descrito	-
Lupus discoide	No descrito	-
Fotosensibilidad	No descrito	-
Aftas orales	Casos aislados	78
Convulsiones/psicosis	Casos aislados	79, 80
Afección serosa	Casos aislados	87, 88
Hematológicos		
Anemia hemolítica	Casos aislados	91-96
Linfopenia	No descrito	-
Inmunológicos		
Anti-Sm	No descrito	-

ban títulos de ANA iguales o superiores a 1/40. En 4 estudios^{13,16,19,31} se detallan los valores de los títulos. Se describen títulos superiores o iguales a 1/160 en 29 (36%) de los 80 pacientes VHC-ANA⁺, mientras que los restantes 51 (64%) presentaban títulos de 1/40-1/80. Títulos superiores o iguales a 1/320 se describen en 14 pacientes, y superiores o iguales a 1/640 en cuatro, aunque en estos pacientes con títulos tan elevados de ANA, no se describen las posibles especificidades asociadas. Por otra parte, la prevalencia de AAF en pacientes con infección por el VHC es también significativamente elevada (17%), tal como analizaremos más adelante.

Aspectos diferenciales del lupus eritematoso sistémico y la infección por el VHC

A diferencia de las manifestaciones que acabamos de analizar, existen afecciones que podríamos considerar como «propias» del LES y que se observan con extraordinaria rareza en la infección por VHC (tabla 4). Éstas deberían ser atribuidas a la existencia de un LES «verdadero» coexistente con la infección crónica por el VHC.

Manifestaciones clínicas diferenciales. Respecto a las manifestaciones cutáneas, no hemos encontrado en ningún trabajo realizado en pacientes infectados por el VHC la descripción de exantema malar, lupus discoide ni fotosensibilidad. En nuestro estudio⁴², al comparar a los pacientes con LES sin infección por VHC con aquellos con LES e infección por el VHC, estos últimos presentaron una menor frecuencia de afección cutánea específica de LES (el 40 frente al 76%; $p = 0,01$). Por otra parte, tan sólo se ha publicado el caso de un paciente con infección por el VHC que desarrolló aftas orales y genitales⁷⁸, aunque no se ha descrito la presencia de aftas orales en ningún otro trabajo realizado en pacientes VHC.

La afección del sistema nervioso central no es una de las manifestaciones extrahepáticas descritas ha-

bitualmente en estos pacientes. Cacoub et al¹⁶ no describen ningún caso en sus 321 pacientes, aunque sí se ha descrito algún caso aislado⁷⁹. Petty et al⁷⁹ describen a 2 pacientes infectados por el VHC con crioglobulinemia que presentaron isquemia cerebral y convulsiones, y Shingal et al⁸⁰ describen, a su vez, a uno con trombosis del seno venoso cerebral que comenzó con crisis comicial. La afección del sistema nervioso central (SNC) en el paciente con crioglobulinemia es un hecho relativamente frecuente⁸¹⁻⁸⁶, por lo que la existencia de afección del SNC en un paciente VHC⁺ debería estar asociada a la presencia de crioglobulinas.

No se ha descrito la existencia de serositis (pleuritis y/o pericarditis) en las grandes series de pacientes infectados por el VHC, pero sí que existen casos aislados. Safadi et al⁸⁷ describen un paciente cirrótico con infección por el VHC que presentó ascitis y derrames pleural y pericárdico, con crioglobulinemia asociada y resolución de la serositis tras iniciar tratamiento con ribavirina. Existe algún otro caso aislado de derrame pleural⁸⁸ o pericárdico⁸⁹. Por otra parte, en algún caso se ha demostrado que la ascitis a través de una comunicación peritoneopleural puede ser responsable de la serositis⁹⁰. Por tanto, en el paciente infectado por el VHC con serositis (especialmente pleuritis) debemos descartar la existencia de crioglobulinemia o que esta pleuritis sea secundaria a una ascitis torácica asociada a la insuficiencia hepática. Finalmente, y dentro de las manifestaciones hematológicas, la descripción de anemia hemolítica en el paciente con infección por el VHC es un hecho excepcional⁹¹, relacionado casi siempre con la administración de interferón (INF)⁹²⁻⁹⁵ o con procesos neoplásicos asociados⁹⁶.

Manifestaciones inmunológicas diferenciales. En el aspecto inmunológico, ya hemos visto en la introducción que los porcentajes de positividad de anticuerpos anti-ADN en pacientes con infección por el VHC son muy bajos (un 4% en la serie de Buskila et al¹⁵, un 3% en la de Cacoub et al¹⁶). El estudio de anticuerpos anti-ADN se ha realizado en un total de 464 pacientes con infección por el VHC^{15,16,19}, con positividad en 12 (3%), aunque no se describen los títulos. En nuestro estudio⁴², al comparar con los pacientes con LES sin esta infección, aquellos con LES y VHC presentaron una menor frecuencia de anticuerpos anti-ADNds (el 33 frente al 81%; $p < 0,001$), además de presentar una mayor frecuencia de valores bajos de C4 (el 73 frente al 39%; $p = 0,002$) y CH50 (el 73 frente al 44%; $p = 0,03$) y crioglobulinemia (el 60 frente al 22%; $p = 0,02$). Además, los mayores valores de anticuerpos anti-ADN se observaron en los pacientes con LES sin infección por el VHC. Finalmente, no hemos encontrado en ningún estudio la positividad de anticuerpos anti-Sm en pacientes con infección por el VHC.

Lupus eritematoso sistémico, VHC y crioglobulinas

El interés del análisis de las crioglobulinas en el LES y su posible relación con el VHC empieza por una cuestión histórica, ya que antes de 1989 no se habían realizado estudios sobre este tema. Precisamente, es en el año 1989 cuando se aísla el VHC. Es bien conocido que el síndrome crioglobulinémico puede originar un cuadro multisistémico caracterizado por afección articular, nefropatía e hipocomplementemia. Previamente existían pocos estudios acerca del significado clínico de la crioglobulinemia en el LES, con una prevalencia observada del 16-83% en series pequeñas de pacientes⁹⁷⁻¹⁰³. Las crioproteínas que se detectan en el LES contienen inmunoglobulinas, principalmente IgG e IgM, y fracciones del complemento^{97,99,104,105}. También se ha analizado la existencia de autoanticuerpos en el crioprecipitado, especialmente anti-ADNds, anti-ADNss y, más raramente anti-RNP, y se ha descrito su correlación con los anticuerpos aislados del fluido glomerular de pacientes con LES¹⁰⁶.

Recientemente, hemos analizado el papel del VHC en la crioglobulinemia asociada con el LES. En nuestro estudio¹⁰⁷ hemos detectado crioglobulinas en el 25% de nuestros pacientes con LES, en la mayoría de casos con cantidades muy pequeñas de crioglobulinas circulantes (criocrito $< 1\%$). De forma similar, Gripenberg et al¹⁰⁸ también encuentran bajos valores de crioglobulinas ($< 0,05$ g/l) en el 81% de sus pacientes con LES. Algún estudio encuentra asociación entre la presencia de crioglobulinas y la actividad lúpica^{97,109}, o con la afección renal^{101,106,110}, aunque nosotros al igual que otros autores¹⁰⁸ no hemos encontrado asociación clínica significativa. El dato principal de nuestro estudio fue la detección de infección por VHC en el 21% de los pacientes con LES y crioglobulinas, frente a sólo el 4% de los pacientes con LES sin crioglobulinas. Tal como hemos comentado anteriormente, en los pacientes con crioglobulinemia asociada al VHC pueden observarse numerosas manifestaciones clínicas e inmunológicas similares al LES. Por tanto, nuestro estudio ha puesto de manifiesto la importancia de estudiar la infección por el VHC en los pacientes con LES y crioglobulinemia, ya que podríamos estar frente a un paciente con crioglobulinemia asociada al VHC que esté simulando un LES, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello representa.

Lupus eritematoso sistémico, VHC y tratamiento con interferón

El tratamiento con INF se ha asociado con mucha frecuencia a la aparición de manifestaciones clínicas e inmunológicas de tipo autoinmune. La administración de INF se ha asociado a la detección posterior de diversos autoanticuerpos, especial-

mente antinucleares y anticuerpos antitiroideos, aunque también se ha descrito la aparición de anticuerpos anti-ADN¹¹¹. Por otra parte, uno de los aspectos más interesantes asociado a la administración de INF es el desencadenamiento en algunos pacientes de una enfermedad autoinmune que hasta entonces permanecía latente. Son numerosas las enfermedades autoinmunes sistémicas descritas aunque la más frecuente es el LES, ya que se han descrito un total de 14 pacientes que han desarrollado un LES después de la administración de INF¹¹²⁻¹²¹. Por tanto, en la valoración de las manifestaciones autoinmunes asociadas al VHC siempre debe descartarse un tratamiento previo con INF.

Implicaciones clínicas de la coexistencia de lupus eritematoso sistémico y VHC

Tal como hemos comentado en apartados anteriores, la infección crónica por el VHC se ha asociado a la presencia de numerosas manifestaciones autoinmunes clínicas e inmunológicas. En este contexto de autoinmunidad, es posible que la coincidencia de varias de estas manifestaciones en un mismo paciente pueda ocasionar el diagnóstico de LES. En nuestro estudio, dividimos a los pacientes con LES y positividad para anticuerpos anti-VHC en tres grupos diferenciados. En el primer grupo incluimos a los pacientes con resultado positivo de ELISA y confirmación negativa mediante RIBA-3 y PCR; consideramos a estos pacientes portadores de un LES con una falsa positividad por ELISA-3 para VHC. En el segundo grupo incluimos a aquellos pacientes con al menos dos de los siguientes criterios «específicos» de LES: eritema malar, lesiones discoides, lupus cutáneo subagudo, fotosensibilidad, criterios neurológicos, ANA $\geq 1/160$, anti-ADNds > 15 U/ml o anticuerpos anti-Sm. Finalmente, en el tercer grupo incluimos a los restantes pacientes, que presentaban un cuadro clínico muy similar, caracterizado principalmente por afección articular, criterios hematológicos, títulos bajos de ANA (1/40 o 1/80) y anti-ADNds (< 15 U/ml), y presencia de crioglobulinas⁴².

La infección crónica por el VHC es capaz de producir diversas manifestaciones autoinmunes clínicas y serológicas (artritis, nefropatía, hemocitopenias y bajos títulos de ANA o anti-ADNds) las cuales, en combinación, pueden ocasionar que un paciente infectado por el VHC cumpla criterios suficientes para poder ser diagnosticado de LES. Es lo que, sin duda, ocurre con el tercero de los subgrupos de pacientes LES-VHC que describimos⁴². Todos ellos presentaban un LES de «bajo voltaje», caracterizado principalmente por afección articular, criterios hematológicos, títulos bajos de ANA (1/40 o 1/80) y anti-ADNds < 15 U/ml, y presencia de crioglobulinas en 4 de 5 pacientes estudiados. Creemos que en este subgrupo de pacientes la infección crónica

TABLA 5. Prevalencia de la infección por VHC en el síndrome antifosfolipídico

Autores y referencias bibliográficas	Año	País	n	ELISA n (%)	RIBA	PCR n (%)
Muñoz-Rodríguez et al ¹²⁴	1999	España	88	2 (2)	—	0 (0)
Dalekos et al ⁴⁰	2000	Grecia	24	0 (0)	—	—
Total	—	—	112	2 (2)	—	—

por el VHC (asociado en muchos casos con crioglobulinemia) es capaz de inducir un síndrome clínico superponible al de un lupus leve, un síndrome lupus-like, que es capaz de simular un LES de acuerdo con los criterios revisados del ARA de 1982⁵³.

Por otra parte, hemos analizado la existencia de manifestaciones clínicas e inmunológicas típicas del LES que no se han descrito o que suelen ser extraordinariamente raras en pacientes con VHC, y que hemos considerado como «específicas» de LES: son especialmente las manifestaciones cutáneas lúpicas, las manifestaciones neurológicas, valores elevados de ANA y anticuerpos específicos del LES como los anti-ADNds y los anti-Sm. El segundo grupo de pacientes LES-VHC que hemos descrito presenta al menos dos de estas manifestaciones específicas. Creemos que estos pacientes deben considerarse como un LES «verdadero», coexistente con una infección por el VHC asociada. Respecto al papel etiopatogénico del VHC en estos pacientes, caben dos posibilidades: la asociación puramente casual o la asociación etiopatogénica. En un país con una moderada frecuencia de infección por el VHC, en algún paciente cabe la posibilidad de la asociación por azar de LES y VHC. De todas formas, la hipótesis de que el VHC pueda estar relacionado etiopatogénicamente con el LES es muy atractiva. En este sentido, las implicaciones terapéuticas se centran en definir si el paciente tiene dos enfermedades distintas, con una etiopatogenia y un enfoque terapéutico independientes (LES «verdadero» más infección por VHC) o por el contrario se trata de una única enfermedad (infección por el VHC que produce un síndrome lupus-like y simula un LES).

Síndrome antifosfolipídico y VHC

Prevalencia de la infección por VHC en el síndrome antifosfolipídico

La afección hepática en el síndrome antifosfolipídico (SAF) es poco frecuente^{122,123}. Existen muy pocos estudios que hayan analizado la prevalencia de infección por VHC en pacientes con SAF. Nuestro grupo ha descrito recientemente¹²⁴ una prevalencia similar (2%) a la observada en la población general en un grupo de 88 pacientes con SAF, y en otro estudio reciente⁴⁰ no se detectó infección por VHC en ninguno de los 24 pacientes con SAF analizados.

TABLA 6. Prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti- β 2-glucoproteína (anti- β 2) y manifestaciones trombóticas en pacientes VHC

Autores y referencias bibliográficas	Año	País	Pacientes	aCL	anti- β 2	Trombosis
Matsuda et al ¹²⁵	1995	Japón	56	7 (12%)	–	0 (0%)
Prieto et al ¹³⁰	1996	España	100	22 (22%)	–	–
Leroy et al ¹²⁶	1998	Francia	115	24 (21%)	1 (1%)	1 (1%)
Giordano et al ¹²⁷	1998	Italia	50	6 (12%)	–	–
Mangia et al ¹²⁸	1999	Italia	136	11 (8%)	–	1 (1%)
Cacoub et al ¹⁴³	2000	Francia	298	79 (27%)	5 (2%)	3 (1%)
Ordi-Ros et al ¹²⁹	2000	España	243	8 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Dalekos et al ¹⁴⁰	2000	Grecia	75	28 (37%)	–	0 (0%)
Guglielmone et al ¹³⁷	2001	Argentina	40	9 (22%)	1 (2%)	0 (0%)
Total			1.113	192 (17%)	7/696 (1%)	5/893 (0,5%)

Por tanto, aunque son pocos los datos de los que se dispone, no parece existir una prevalencia aumentada de infección por VHC en series de pacientes con SAF (tabla 5).

Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes VHC

El estudio de los AAF en los pacientes VHC es un tema controvertido y de reciente actualidad. Del total de 1.073 pacientes analizados en 8 estudios^{16,40,125-130}, 183 (17%) presentaban anticuerpos anticardiolipina (aCL), aunque los porcentajes varían mucho según los estudios (entre el 8 y el 37%) (tabla 6). Por ejemplo, en un estudio reciente, Prieto et al¹³⁰ han detectado IgG-aCL en un 22% de los pacientes. Dichos aCL se encuentran con mayor frecuencia en pacientes que además de la infección por el VHC, presentaban crioglobulinemia, frente a aquellos que no la presentan (el 16 frente al 4%). Excepto por el isotipo IgG, estos aCL tienen las características de aquellos detectados en otras infecciones, esto es, título bajo, ausencia de eventos trombóticos y ausencia de anticuerpos anti- β 2GPI. La elevada proporción de aCL en pacientes con crioglobulinemia en comparación con aquellos que no la presentan y la ausencia de anticuerpos antinucleosoma, sugieren que estos aCL podrían ser secundarios a daño endotelial inducido por la crioglobulinemia o por el VHC en sí, más que por una activación policlonal inespecífica linfocitaria¹³⁰.

Trombosis en pacientes con infección por el VHC

A pesar de que la existencia de AAF en pacientes VHC es un hecho relativamente frecuente, la presencia de manifestaciones trombóticas en los pacientes VHC-AAF⁺ es un hecho inhabitual. Del total de 853 pacientes con aCL e infección por el VHC en los que se revisó la existencia de fenómenos trombóticos de repetición^{40,125,126,128,129}, sólo cin-

co (0,7%) las presentaron. Aunque en el estudio de Prieto et al¹³⁰ se describen episodios trombóticos en 9 pacientes VHC con AAF positivos (infarto miocárdico en cinco, trombosis venosa profunda en dos, isquemia cerebral en uno y trombosis de la arteria central de la retina en uno), sólo dos de los pacientes VHC presentaron episodios trombóticos repetidos. De forma aislada, Puri et al¹³¹ han descrito un paciente VHC con trombosis venosa y arterial, y aCL-IgG positivos. Existen otros casos descritos de pacientes con trombosis, VHC y AAF¹³²⁻¹³⁵.

Síndrome antifosfolípido, VHC y tratamiento con interferón

Aunque la administración de INF se ha asociado a la detección posterior de diversos autoanticuerpos, se ha descrito de forma excepcional la aparición de anticuerpos antifosfolípidos^{125,136}. A diferencia de lo que ocurría con el LES, no se ha descrito ningún caso de SAF desencadenado tras la administración de INF.

Implicaciones clínicas de la coexistencia de síndrome antifosfolípido y VHC

La mayoría de los estudios publicados sugiere que la presencia de AAF en pacientes con infección por el VHC no parece tener un significado clínico claramente definido, debido a que habitualmente los AAF detectados son independientes del cofactor¹³⁷ y a que su presencia no suele asociarse a manifestaciones clínicas trombóticas. Por tanto, en los pacientes con infección crónica por el VHC los AAF probablemente constituyan un epifenómeno secundario a la reacción cruzada entre antígenos virales y fosfolípidos que ocurre durante la respuesta inmunológica frente al virus, por lo que en la práctica clínica no se recomienda su determinación sistemática en pacientes VHC¹³⁸.

Bibliografía

- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
- Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Siso A et al. The influence of cardiovascular risk factors in the long term outcome of lupus nephritis: a prospective 10-year follow-up study of 70 patients. *QJM* 2001; 94: 16-25.
- Font J, Jiménez S, Cervera R et al. Manifestaciones clínicas y serológicas del lupus eritematoso sistémico: estudio en 565 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27 (Supl): 200.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167-175.
- Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos M, Jiménez S et al. Systemic lupus erythematosus in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-459.
- Font J, Cervera R, Navarro M, Pallarés L, López-Soto A, Vivancos J et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1050-1052.
- Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
- George J, Shoenfeld Y. Infections, idiotypes and SLE. *Lupus* 1995; 4: 333-335.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- Afonso AM, Jiang J, Penin F, Tareau C, Samuel D, Petit MA et al. Nonrandom distribution of hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Virol* 1999; 73: 9213-9221.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-570.
- Cacoub P, Poynard Th, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204.
- Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-848.
- Abuaf N, Lunel F, Giral P, Borotto E, Laperche E, Poupon R et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993; 18: 359-364.
- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorben MZ, Zilberman O, Hilzerwat N et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107-113.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Lous-taud-Ratti V et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
- Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26: 561-566.
- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia M, Andre C et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169-173.
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Immunological features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 157-164.
- Saracco G, Touscoz A, Durazzo M, Rosina F, Donegani E, Chiandussi L et al. Autoantibodies and response to interferon in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1990; 11: 339-343.
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Taswell HF, Homburger HA et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe auto-immune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993; 18: 342-352.
- Fried MW, Draguescu JO, Shindo M, Simpson LH, Banks SM, Hosfnagle SH et al. Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 631-636.
- Reddy KR, Krawitt EL, Radick B. Absence of LKM 1 antibody in hepatitis C viral infection in the United States. *Hepatology* 1993; 18: A173.
- Krawitt EL, Rakela J. Antinuclear antibodies and antismooth antibodies in hepatitis C virus infection. The 8th triennial Congress International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokio: 10-14 de mayo de 1993; 189.
- Borotto E, Lunel F, Valla D, Abuaf N, Perrin M, Bousquet JC et al. Prévalence et signification des anticorps antiorganites non spécifiques du foie au cours des hépatites chroniques virales C. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 813-818.
- Rolachon A, Pasquier D, Girard M, Arvieux J, Richard P, Bensa JC et al. Existe-t-il un lien entre la présence d'auto-anticorps ou d'une cryoglobulinémie mixte et les caractères cliniques et histologiques de l'hépatite virale chronique C? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 251-256.
- McFarlane BM, Bridger C, Tibbs CJ, Saleh MG, Fuzio A, Verucchi G et al. Virus-induced autoimmunity in hepatitis C virus infections: a rare event. *J Med Virol* 1994; 42: 66-72.
- Richardet JP, Lons T, Johanet C, Abourached A, Raffoux C, Grimbert S et al. Prevalence et caractéristiques des anticorps anti-tissus au cours des hépatites chroniques dues au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 819-823.
- Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-619.
- Romero M, De Diego A, Rivera A. Rheumatologic and autoimmune manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 591-598.
- Rivera J, García-Monforte A, Millan J. Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 268-272.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 1-8.
- Baffoni L, Frisoni M, Miniero R. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 32: 349-350.
- Deny P, Bonacorsi S, Guillemin L. Association between hepatitis C virus and polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 319.
- Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, Tosi S. Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 267.
- Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 437-439.
- Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, Sikuler E, Neumann L, Buskila D et al. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 1997; 6: 543-544.
- Karakoç Y, Dilek K, Gullulu M, Yavuz M, Ersoy A, Akalyn H et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 570-571.

39. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 220-223.
40. Dalekos GN, Kistis KG, Boumba DS, Voulgari P, Zervou EK, Drosos AA et al. Increased incidence of anticardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenetic link to antiphospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 67-74.
41. Cacoub P, Lunel F, Huong LT. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 605.
42. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O et al. Hepatitis C Virus Infection Mimicking Systemic Lupus Erythematosus. Study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2801-2806.
43. Perek J, Mittelman M, Eisbruch A, Djaldetti M. Systemic lupus erythematosus preceded by long-term cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 339-340.
44. Marvisi M. A case of systemic lupus erythematosus or hepatitis C virus? *Chest* 1998; 113: 1146.
45. Nepveu K, Libman B. Hepatitis C virus as another possible cause of porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 352-354.
46. Lee PK, Abrahams I, Bickers DR. Porphyria cutanea tarda occurring in a patient with renal failure, systemic lupus erythematosus and chronic hepatitis C infection treated with hemodialysis. *Cutis* 1999; 64: 237-239.
47. Borisova VV, Krel PE. Systemic lupus erythematosus etiologically due to the hepatitis B and C viruses. *Ter Arkh* 1992; 64: 92-93.
48. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 689-701.
49. Alberio MD, Rivera F, Merino E, Gil MT, Jiménez LA, Aranda I et al. Hepatitis C virus infection complicating lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1342-1345.
50. Caponetto C, Rossi E, Primavera A. Mycophenolate mofetil: a new immunosuppressive approach successful treatment in a case of myasthenia gravis associated with incomplete lupus erythematosus and hepatitis C virus infection. *Eur Neurol* 2001; 46: 53-54.
51. Simko R, Nagy K, Lombay B, Kiss A, Minik K, Lukacs VH et al. Multicentric Castleman disease and systemic lupus erythematosus phenotype in a boy with Klinefelter syndrome: long-term disease stabilization with interferon therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 180-183.
52. Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, Millán J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 420-424.
53. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield DJ et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
54. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 979-983.
55. Pachas W, Pinals R. A rheumatic syndrome with Laennec's cirrhosis. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 343-347.
56. Alarcon G, Townes A. Arthritis and viral hepatitis. Report of two cases and review of the literature. *Johns Hopkins Med J* 1973; 132: 1-15.
57. Sawada T, Hirohata S, Inoue T, Iko K. Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1620-1621.
58. Siegel LB, Cohn L, Nashel D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 149-154.
59. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S. Polyarthritides associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 289-291.
60. Perrot S, Job-Deslandre C, Puechal X, Menkes CJ. Hepatitis C virus related polyarthritides: 11 cases. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Supl): S234.
61. Bon E, Cantagrel A, Moulinier L, Laroche M, Duffart M, Arlet P et al. Manifestations rhumatologiques des hépatites C chroniques et réponse au traitement par interféron alpha-2b. *Rev Rhum (ed. fr.)* 1994; 61: 497-504.
62. Ueno Y, Kinoshita R, Tsujinoue H, Kato M. A case of hepatitis C virus (HCV)-associated arthritis. Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum [carta]. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 691-692.
63. Jonson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 467-470.
64. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-1495.
65. Rollino C, Roccatello D, Giachino O, Basolo B, Piccoli G. Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1991; 59: 319-320.
66. Davada R, Peterson J, Weiner R, Croker B, Lau JY. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C infection. *Am J Kidney Int* 1993; 22: 452-455.
67. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994; 3: 164-173.
68. D'Amico G, Colosanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35: 1000-1014.
69. Pasquariello A, Ferri C, Moriconi L, La Civita L, Longombardo G, Lombardini F et al. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Am J Nephrol* 1993; 13: 300-304.
70. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-15.
71. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 361-369.
72. Stehman-Breen C, Willson R, Alpers C, Gretch D, Johnson RJ. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 287-294.
73. Glassock RJ, Brenner BM. Nephrotic syndrome. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill, 1994; 1459-1481.
74. Gonzalo A, Fernandez M, Navarro J, Ortuno J. Searching for hepatitis C antibodies in chronic primary glomerular diseases. *Nephron* 1995; 69: 96.
75. Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG, Willson R, Johnson RJ et al. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995; 44: 141-147.
76. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999; 106: 347-354.
77. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135-140.
78. Munke H, Stockmann F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection [carta]. *N Engl J Med* 1995; 332: 400-401.
79. Petty GW, Duffy J, Huston J III. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 671-678.
80. Shingal AB, Buonanno F, Rordorf G. Cerebral venous sinus thrombosis associated with hepatic cirrhosis. *J Neurol Sci* 1999; 17: 65-68.
81. Abramsky O, Slavin S. Neurologic manifestations in patients with mixed cryoglobulinemia. *Neurology* 1974; 24: 245-249.
82. Hodson AK, Doughty RA, Norman ME. Acute encephalopathy, streptococcal infection, and cryoglobulinemia. *Arch Neurol* 1978; 35: 43-44.
83. Hutchinson JH, Powell RA. Cryoglobulinemia: report of a case associated with gangrene of the digits. *Ann Intern Med* 1953; 39: 350-357.
84. Marshall RJ, Malone RGS. Cryoglobulinemia with cerebral purpura. *Br Med J* 1954; 2: 279-280.

85. Pines A, Kaplinsky N, Goldhammer E, Frankl O. Cerebral involvement in primary mixed cryoglobulinemia. *Postgrad Med J* 1982; 58: 359-361.
86. Reik L Jr, Korn JH. Cryoglobulinemia with encephalopathy: successful treatment by plasma exchange. *Ann Neurol* 1981; 10: 488-490.
87. Safadi R, Ilan Y, Ashur Y, Shouval D. Hepatitis C-associated cryoglobulinemia presenting with pericardial effusion. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 710-712.
88. Ikeda Y, Nakano H, Sakemi T, Nagano Y, Otsuka N, Baba N et al. A case of membranoproliferative glomerulonephritis due to type II cryoglobulinemia probably associated with hepatitis C virus infection. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36: 284-288.
89. Teragawa H, Hondo T, Amano H, Hino F, Ohbayashi M. Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C. A case report. *Jpn Heart J* 1996; 37: 137-142.
90. Hahn MH. Acute massive postoperative pleural effusion associated with asymptomatic hepatitis C-induced cirrhosis of the liver. *Am J Med Sci* 1997; 314: 47-50.
91. Ríos-Rull P, Rubio M, Ojeda E, Hernández F. Hepatitis-C positive mixed essential cryoglobulinemia, autoimmune hemolytic anemia, and immune thrombocytopenic purpura. *Sangre (Barc)* 1994; 39: 225.
92. Kazuta Y, Watanabe N, Sagawa K, Kobayashi H, Kojima T, Funabayashi H et al. A case of autoimmune hemolytic anemia induced by IFN-beta therapy for type-C chronic hepatitis. *Fukushima J Med Sci* 1995; 41: 43-49.
93. Katayama T, Naitou Y, Kusaka M, Ochiai S, Yoshida M, Kaito K et al. Autoimmune hemolytic anemia reactivated by alpha-interferon therapy in a case of chronic active C-type hepatitis. *Rinsho Ketsueki* 1995; 36: 339-346.
94. Hizawa N, Kojima J, Kojima T, Sukoh N, Yamaguchi E, Kawakami Y et al. A patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed interstitial pneumonia, hemolytic anemia and cholestatic liver dysfunction after alpha-interferon administration. *Intern Med* 1994; 33: 337-341.
95. Hirashima N, Mizokami M, Orito E, Yamauchi M, Narita M, Mizuno M et al. Chronic hepatitis C complicated by Coombs-negative hemolytic anemia during interferon treatment. *Intern Med* 1994; 33: 300-302.
96. Bauduer F. MALT non-Hodgkin's lymphoma associated with hepatitis C virus infection treated by interferon alpha. *Am J Hematol* 1996; 53: 209.
97. Christian CL, Hatfield WB, Chase PH. Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation of sera. *J Clin Invest* 1963; 42: 823-829.
98. Lee SL, Rivero I. Cryoglobulins in systemic lupus erythematosus as a circulating immune complexes. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 321.
99. Stasny P, Ziff M. Cold-insoluble complexes and complement levels in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1969; 280: 1376-1381.
100. Barnett EV, Bluestone R, Cracchiolo LS, Goldberg GL, Kantor F, McIntosh RM. Cryoglobulinemia and disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 95-107.
101. García-Bragado F, Vilardell M, Fonollosa V, Gallart MT, Rodrigo MJ, Tornos J. Crioglobulinas en enfermedades sistémicas y reumáticas. Estudio en 70 casos. *Med Clin (Barc)* 1980; 74: 209-213.
102. Ortega G, Molina M, Bermudo J, Pedro F, Paricio P, Madrid A. Significado de las crioglobulinas en el curso clínico del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 358-360.
103. Sikander F, Salgaonkar DS, Joshi VR. Cryoglobulin studies in systemic lupus erythematosus. *J Postgrad Med* 1989; 35: 139-143.
104. Hanauer LB, Christian CL. Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1967; 46: 400-408.
105. Erhardt CC, Mumford P, Maini RN. Differences in immunological characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 451-455.
106. Winfield JB, Koffler D, Kunkel HG. Specific concentration of polynucleotide immune complexes in the cryoprecipitates of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1975; 56: 563.
107. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Siso A et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373.
108. Gripenberg M, Teppo AM, Kurki P, Gripenberg G, Helve T. Autoantibody activity of cryoglobulins and sera in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 249-254.
109. Zvaifler NJ, Bluestein HG. Lymphocytotoxic antibody activity in cryoprecipitates from serum of patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 844-850.
110. Agnello V, Koffler D, Eisenberg D, Winchester RJ, Kundel HG. C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states; characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971; 134: 228.
111. Ballardini P, Cicognani I, Montanari E, Fabbri F, Ferrari R, Del Noce A et al. Appearance of anti-DNA antibodies after treatment with interferon in a patient with chronic type C viral hepatitis. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1995; 17: 131-132.
112. Fuyukawa S, Kajiura E, Suzuki N, Miyazaki N, Sadoshima S, Onoyama K. Systemic lupus erythematosus after α -interferon therapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 310-312.
113. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Int Med* 1990; 227: 207-210.
114. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW, Steis RG, Longo DL, Clark JW et al. Exacerbation of auto-immune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990; 65: 2237-2242.
115. Shilling PJ, Kurzrock R, Kantarjian H, Gutterman JU, Talpaz M. Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1991; 68: 1536-1537.
116. Tolaymat A, Leventhal B, Sakarcian A, Kashima H, Monteiro C. Systemic lupus erythematosus in a child receiving long-term interferon therapy. *J Pediatr* 1992; 120: 429-432.
117. Metha ND, Hooberman AL, Vokes EE, Neeley S, Cotler S. 35-year-old patient with chronic myelogenous leukemia developing systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy. *Am J Hematol* 1992; 41: 141.
118. Hory B, Blanc D, Saint-Hilier Y. Systemic lupus erythematosus-like syndrome induced by alpha-interferon therapy. *Eur J Med* 1992; 1: 379.
119. Flores A, Olive A, Feliu E, Tena X. Systemic lupus erythematosus following interferon therapy. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 787.
120. Morris LF, Lemak NA, Arnett FC, Jordan RE, Duvic M. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alpha therapy. *South Med J* 1996; 89: 810-814.
121. Sánchez-Román J, Castillo MJ, García E, Ferrer JA. Lupus eritematoso sistémico inducido por tratamiento con interferon alfa recombinante. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 198.
122. Cervera R, Asherson RA, Lie TJ. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 262-272.
123. Morlà RM, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, Bruguera M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies: Report of two cases and review of the literature. *Lupus* 1999; 8: 160-163.
124. Muñoz-Rodríguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 770-773.
125. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, Gohchi K, Tsukamoto M, Syogi S et al. High prevalence of APL antibodies and anti-

- thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with INF alfa. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1138-1141.
126. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M, Zarski JP. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998; 101: 468-474.
 127. Giordano P, Galli M, Del Vecchio GC, Altomare M, Norbis F, Ruggeri L et al. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br J Haematol* 1998; 102: 903-906.
 128. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Cappuci G, Facciorusso D et al. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2983-2987.
 129. Ordi-Ros J, Villarreal J, Monegal F, Sauleda S, Esteban I, Vilarde M et al. Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: characterization in relation to antiphospholipid syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 241-244.
 130. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI, Aguirre B et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome [see comments]. *Hepatology* 1996; 23: 199-204.
 131. Puri V, Bookman A, Yeo E, Cameron R, Heathcote EJ. Antiphospholipid antibody syndrome associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 509-510.
 132. Violi F, Ferro D, Basili S. Hepatitis C virus, antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Hepatology* 1997; 25: 782.
 133. Malnick SD, Avenid Y, Evron E, Sthoeger ZM. HCV associated with anticardiolipin antibody and a cerebrovascular accident: response to interferon therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 40-42.
 134. Biron C, Andreani H, Blanc P, Ducos J, Larrey D, Michel H et al. Antiphospholipid antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection or alcoholic liver disease: preliminary results. *Ann Med Interne* 1996; 147 (Supl 1): 48-49.
 135. Hernández JL, Zarrabeitia R, Fernández-Llaca H, Hortal L, González-Macías J. Multifactorial thrombotic-type microangiopathy with skin ulcers and hepatitis C infection. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 165-167.
 136. Doutre MS, Baquey A, Bernard P, Couzigou P, Bernard N, Lacoste D et al. Apparition d'anticorps anti-phospholipides chez les patients présentant une hépatite a virus C traitée par interféron-alpha. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148: 99-100.
 137. Guglielmone H, Vitozzi S, Elbarcha O, Fernández E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 500-504.
 138. Dalekos GN, Zachou K, Laskos C. The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 277-285.