
Ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon. Blir de oversett?

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

MAGNHILD GANGSØY KRISTIANSEN

Email: Gakristi@online.no

Nordland Sentralsykehus

8092 Bodø

Medisinsk avdeling

JON FLORHOLMEN

Regionsykehuset i Tromsø

9038 Tromsø

Medisinsk avdeling

Det er økende dokumentasjon for ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-virusinfeksjon, og disse påvises klinisk som ulike autoimmune sykdommer. Viruset er både hepatotropt og lymfotropt, muterer ofte og gir derfor en inadekvat immunrespons og en vedvarende stimulering av immunforsvaret. Dette kan forklare de ekstrahepatiske manifestasjoner ved infeksjon med hepatitt C-virus.

Vi gir i denne artikkelen en oversikt over ulike ekstrahepatiske organmanifestasjoner som kan sees i tilknytning til kronisk infeksjon med hepatitt C-virus. Artikkelen bygger på litteratur publisert i årene 1990 – 2000. Blandet kryoglobulinemi (mixed cryoglobulinaemia), membranoproliferativ glomerulonefritt og membranøs glomerulonefritt er sterkt assosiert til hepatitt C-infeksjon. Viruset er også knyttet til andre autoimmune sykdommer, men her er sammenhengen ikke like godt dokumentert. Pasienter med antatt autoimmune sykdommer bør derfor testes på samtidig hepatitt C-infeksjon. Antiviral behandling med interferon kan i enkelte tilfeller bedre de ekstrahepatiske manifestasjoner.

Hepatitt C-virus er både et hepatotropt og et lymfotropt virus (1). Etter en akutt infeksjon antar man at 50 – 85 % av pasientene vil utvikle en kronisk hepatitt (2, 3). Hepatitt C-virus infiserer mononukleære celler i perifert blod og beinmarg (3, 4). Virusgenomet er påvist i perifere monocytter og makrofager samt i T- og B-lymfocytter

hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon (5). Det er påvist forstørrede kjertler i abdomen som uttrykk for affeksjon av det lymfatiske system (6). I 1990 kom den første rapporten om mulig ekstrahepatisk immunmediert manifestasjon ved kronisk infeksjon med hepatitt C-virus. (7). Senere studier har vist høy forekomst av hepatitt C-antistoff hos pasienter med autoimmune sykdommer (8). Blandet kryglobulinemi, membranoproliferativ glomerulonefritt og membranøs glomerulonefritt er sterkt assosiert til hepatitt C-infeksjon (9). Lichen planus, porfyria cutanea tarda, polyarteritis nodosa, Sjögrens syndrom, tyreoiditt og lymfom er også hepatitt C-assosierte lidelser (10, 11). Pasienter med hepatitt C-infeksjon har ofte autoantistoffer som tyder på at infeksjonen kan forårsake autoimmune sykdommer (10, 12).

I det følgende vil vi beskrive de hyppigst forekommende ekstrahepatiske manifestasjoner relatert til hepatitt C-infeksjon (tab 1) og belyse noen immunologiske mekanismer som kan forklare disse tilstandene.

Tabell 1

Ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon

Frekvens	Referanse
<i>Godt dokumentert</i>	
Blandet kryoglobulinemi	50 % (4)
Glomerulonefritt	– –
Membranoproliferativ	– –
Membranøs	– –
<i>Delvis dokumentert</i>	
Porfyria cutanea tarda	Ukjent –
Sjögrens syndrom, sialadenitt	Ukjent –
Thyreoidelidelser	10 – 30 % (11, 12)
Lichen planus	Ukjent –
B-celle-nonHodgkins lymfom	Ukjent –

Immunopatologiske prosesser

Hepatitt C-virus tilhører familien flaviviridae som ofte har cytotoksiske egenskaper (13). Ved hepatitt C-infeksjon er det påvist cytotoksiske forandringer i hepatocytene uten samtidige inflammatoriske parenkymforandringer (13). Imidlertid er dokumentasjonen på en direkte cytotoksisk effekt mangelfull. Når man sammenlikner virusmengde i blod og virusinfiserte hepatocytter, finner man ingen sammenheng med graden av betennelse i levervevet (14). Boyer & Marcellin hevder at celledskaden

medieres via immunologiske mekanismer (3). Dette støttes i et arbeid fra 1998 hvor immunsystemet, spesielt T-cellene, tillegges stor betydning i den hepatocellulære vevsskade (15).

Vi har liten kunnskap om hvorledes immunapparatet aktiveres ved hepatitt C-infeksjon. En av årsakene er at vi mangler etablerte dyremodeller med relevans til infeksjon med hepatitt C-virus hos menneske. Et av de sentrale spørsmålene er hvorfor immunapparatet ikke induserer et effektivt virusdrap. En mulig forklaring er at hepatitt C-viruset muterer hyppig, med tilhørende variasjon i antigener. Dette gir en inadekvat immunrespons som medfører kronisk stimulering av immunforsvaret (4). En hyppig mutasjon sees for øvrig også hos andre RNA-virus, f.eks. HIV-virus.

Hepatitt C-virus utløser en T-cellerespons (3). Det finnes to hovedtyper T-hjelpeceller, Th1 og Th2, med respektive cytokine profiler. Th1-celler spiller en sentral rolle i kroppens evne til å drepe virus. De produserer cytokiner, bl.a. interferon, som aktiverer cytotoksiske T-lymfocytter og naturlige drepeceller (3).

I 1997 ble det publisert to arbeider som viste at de pasienter som ble spontant friske av hepatitt C-infeksjon, hadde en deviasjon i retning av Th1-dominans, mens pasienter som utviklet kronisk hepatitt, hadde en Th2-dominans (16, 17). Har pasientene en sterk fenotypisk Th2- dominans, reduseres muligheten for et effektivt virusdrap (18). Det er derfor mye som tyder på at den immunologiske fenotypen hos verten spiller en sentral rolle for utvikling av kronisk sykdom ved virusinfeksjon. De siste årene er det også kommet studier som viser at det eksisterer kostimulatoriske molekyler med tilsvarende cytotoksiske T-celler som angriper bl.a. periportalområdene uten at man kan påvise virus (19). Dette underbygger tidligere studier som viser at hepatitt C-virus kan utløse autoimmune prosesser.

Genotypenes betydning

Hepatitt C-virusgenomet har en svært høy variabilitet. Viruset er klassifisert i seks hovedgrupper og tre subgrupper (3, 20). Pasienter med genotypene 1 har dårlig respons på interferonbehandling (21, 22) og er assosiert med en mer alvorlig leversykdom (21). Hos pasienter med genotype 2 og genotype 3 synes interferonbehandling å ha best effekt (22). Det foreligger flere studier der man har forsøkt å kartlegge genotypenes betydning for blandet kryoglobulinemi (8, 23, 24). Zignego og medarbeidere (23) undersøkte pasienter med type II blandet kryoglobulinemi og hepatitt C-infeksjon. Som kontrollgruppe hadde de pasienter med kronisk hepatitt C- infeksjon uten blandet kryoglobulinemi. De fant signifikant høyere forekomst av genotype 2 og genotype 3 hos pasientene med blandet kryoglobulinemi enn i kontrollgruppen. Andre studier har vist økt forekomst av genotype 1 (24) eller ingen forskjell mellom genotypene ved denne tilstanden (4, 8). Det er vanskelig å forklare forskjellen mellom disse studiene. Man antar imidlertid at genetiske forhold hos verten kan være av betydning (25).

Klinisk manifestasjon

Blandet kryoglobulinemi

Blandet kryoglobulinemi er den best dokumenterte ekstrahepatiske manifestasjon ved hepatitt C-virusinfeksjon (11) og synes relatert til varigheten av infeksjonen (8, 11). Dette er en lymfoproliferativ tilstand hvor mono- og polyklonale B-lymfocytter er ansvarlig for produksjon av kryoglobuliner (11). Kryoglobuliner gir kuldepresipiterende immunkomplekser hvor revmatoid faktor er positiv (25). Immunkompleksene deponeres i karvegg og fremkaller en vaskulitt. Kryoglobulinene inndeles i tre typer, hvorav type II og III finnes ved hepatitt C-infeksjon. Kryoglobulin type II består av monoklonalt IgM med revmatoid faktor og polyklonalt IgG. Kryoglobulin type III består av polyklonalt IgM med revmatoid faktor og polyklonalt IgG. (11).

De klassiske symptomer ved blandet kryoglobulinemi ble beskrevet av Meltzer og medarbeidere i 1966 og består av triaden purpura, artralgi og en generell sykdomsfølelse (26). I tillegg til den klassiske triaden foreligger det ofte en multiorganaffeksjon med leverpåvirkning, glomerulonefritt, perifer nevropati og generalisert vaskulitt (27). I 1990 beskrev Pascual og medarbeidere for første gang to pasienter med kronisk hepatitt C-virusinfeksjon og blandet kryoglobulinemi (7). Patogenesen ved hepatitt C-relatert blandet kryoglobulinemi antas å være nedslag av sirkulerende HCV-RNA-positive immunkomplekser (1). Det er rapportert betydelig variasjon i prevalensen av hepatitt C hos pasienter med blandet kryoglobulinemi. Lunel og medarbeidere angir at 50 – 80 % av pasienter med blandet kryoglobulinemi er anti-HCV-positive, mens kryoglobuliner er påvist hos 50 % av pasienter med hepatitt C-virusinfeksjon. Ved blandet kryoglobulinemi assosiert til hepatitt C forekommer artralgi i 50 – 80 % av tilfellene og glomerulonefritt i 10 – 60 % (4). Perifer nevropati kan forekomme i 10 – 20 % (8).

Membranoproliferativ glomerulonefritt

Glomerulonefritt er assosiert til hepatitt C-virusinfeksjon med eller uten kryoglobulinemi. Ved kryoglobulinemisk membranoproliferativ glomerulonefritt finner man nedslag av HCV-RNA-positive kryopresipitater i glomeruli. Det er påvist betydelig høyere konsentrasjon av HCV-RNA og anti-HCV i kryopresipitat enn i serum (27). Interferonbehandling medfører bortfall av kryoglobuliner og HCV-RNA samt bedring av kliniske symptomer som artralgi, vaskulitt og glomerulonefritt (10).

Det er også beskrevet en hepatitt C-assosiert membranoproliferativ glomerulonefritt uten samtidig påvisning av kryoglobuliner (ikke-kryoglobulinemisk membranoproliferativ glomerulonefritt) (10). Hos disse pasientene debuterer sykdommen ofte med et nefrotisk syndrom uten samtidig leversykdom. Revmatoid faktor er positiv, og komplement C3 og C4 er redusert.

Membranøs glomerulonefritt

Det er også påvist kronisk hepatitt C-virusinfeksjon med samtidig membranøs glomerulonefritt (10). Hos disse pasienter er det ikke påvist kryoglobuliner eller revmatoid faktor, og det foreligger normale komplementverdier i serum. Behandling

med interferon gir redusert proteinuri og reduksjon av sirkulerende HCV-RNA (10).

B-celle-non-Hodgkins lymfom

Flere italienske studier har vist sammenheng mellom hepatitt C-virusinfeksjon og B-celle-non-Hodgkins lymfom. I disse studier er samtidig infeksjon med hepatitt B-virus og HIV-infeksjon utelukket (28, 29). Her er det påvist økt prevalens av blandet kryoglobulinemi sammenliknet med pasienter med samme lymfoproliferative sykdom uten hepatitt C-infeksjon (30). Hepatitt C-virus kan på grunn av de lymfotrope egenskapene være involvert i patogenesen av malignt lymfom (28). Kryoglobulinemi assosiert til hepatitt C-infeksjon ansees som en lymfoproliferativ tilstand som kan være en variant av lavgradig non-Hodgkins lymfom (31, 27). Det foreligger imidlertid studier fra henholdsvis Newcastle og Glasgow som ikke kan bekrefte relasjon mellom hepatitt C-infeksjon og B-cellelymfom (32, 33). En av forklaringene kan være at det foreligger en høy prevalens av hepatitt C i befolkningen i de italienske studiene (33). Det er derfor så langt uklart om det eksisterer en kausal sammenheng mellom hepatitt C-virus og B-celle-non-Hodgkins lymfom.

Autoimmun tyreoiditt

Autoimmun tyreoiditt er påvist hos 10 – 30 % av pasienter med hepatitt C-virusinfeksjon (11,12). Hos hepatitt C-positive blodgivere har man derimot ikke kunnet påvise høyere forekomst av autoimmun tyreoiditt enn i kontrollgruppen (34). Det er derfor uklart om hepatitt C-virus kan gi opphav til thyreoidealidelser (9). Det er imidlertid enighet om at behandling med interferon kan utløse en autoimmun tyreoiditt (9, 12, 27). Dysfunksjon av thyreoidea under interferonbehandling oppgis til 15 % med hypothyreose som den hyppigst forekommende dysfunksjonen (35). Spesielt unge kvinner med høye titer av antityreoidantistoff har økt risiko for å utvikle tyreoiditt under interferonbehandling. Testing av antistoff er viktig før oppstart av interferonbehandling (27). Sykdommer i thyreoidea kan også debutere etter avsluttet behandling med interferon. Kontroll av thyreoideafunksjonen er viktig både før, under og etter interferonbehandling.

Porfyria cutanea tarda

Hepatitt C-infeksjon er assosiert til hudsykdommen porfyria cutanea tarda (36, 37). Hepatocellulær skade forårsaket av hepatitt C-virus kan medvirke til utvikling av porfyria cutanea tarda hos pasienter med underliggende abnormalitet i porfyrinmetabolismen (38, 27). I kliniske studier av pasienter med porfyria cutanea tarda er 60 – 80 % hepatitt C-positive (36, 37). Man finner nesten alltid forandringer i leverbiopsiene fra pasienter med porfyria cutanea tarda. Det påvises både kronisk persisterende og kronisk aktiv hepatitt samt cirrhose (36). Pasienter med porfyria cutanea tarda anbefales alltid testet for samtidig hepatitt C-infeksjon (27).

Lichen planus

Både kutan og oral lichen planus er assosiert til kronisk hepatitt C-infeksjon (10, 37). I en studie fant man infeksjon med hepatitt C-virus hos 60 % av pasientene med oral lichen planus (39). En annen studie viste at 23 % av pasientene med lichen planus var anti-HCV-positive (40). Det er imidlertid uklart om det foreligger en kausal

sammenheng mellom hepatitt C-infeksjon og lichen planus. Behandling med interferon kan utløse og forverre denne mukokutane sykdommen (10, 11, 12). Testing for antistoff mot hepatitt C-virus anbefales av alle pasienter med lichen planus (12, 27).

Sjögrens syndrom og sialoadenitt

Årsaken til Sjögrens syndrom er ukjent, men viral infeksjon diskuteres som et mulig patogen (41). Flere studier har vist en sammenheng mellom hepatitt C-infeksjon og Sjögrens syndrom (11, 41). Lymfocytinfiltrasjon av spyttkjertler er påvist hos 57 % av hepatitt C-positive pasienter og immunhistokjemisk påvises en autoimmun sialoadenitt (9). Selv om man ikke har påvist et klassisk Sjögrens syndrom ved hepatitt C-infeksjon, induserer sannsynligvis hepatitt C-virus et siccasyndrom som likner Sjögrens syndrom. (9). Dette støttes av studier hvor man hos disse pasienter ikke kan påvise antinukleært SSA-antistoff som er diagnostisk for Sjögrens syndrom (27). Det er så langt ikke klarlagt om det er noen sammenheng mellom hepatitt C-virus og klassisk Sjögrens syndrom. Det anbefales derfor å utføre hepatitt C-diagnostikk på pasienter med sialoadenitt, siccasyndrom og Sjögrens syndrom.

Autoimmun hepatitt

Pasienter med hepatitt C-virusinfeksjon kan samtidig ha autoantistoffer som kan likne autoimmun hepatitt. Det er viktig å skille hepatitt C-assosierte antistoffer fra en reell autoimmun hepatitt (27). Pasienter med autoimmun hepatitt har ofte høye titer av autoantistoffer, forenlig med autoimmun hepatitt type 1 eller type 2. Spesielt unge pasienter med hepatitt C og samtidig høye antistofftiter (over 1 : 320) mot glatt muskulatur, antinukleært antistoff eller mikrosomalt antistoff i lever og nyre kan ha en reell autoimmun tilstand. I leverbiopsier påvises det nekrose og lobulær hepatitt som uttrykk for en autoimmun prosess (12). Disse pasienter skal i første rekke ha steroidbehandling, da behandling med interferon kan utløse en alvorlig forverring av hepatitten (12). Hos hepatitt C-pasienter med lave antistofftiter (under 1 : 320) uten autoimmune manifestasjoner, kan man vurdere interferonbehandling uten forutgående behandling med steroider (12). Det er imidlertid viktig med nøye kontroll, og ved forverring av hepatitten, må interferonbehandlingen avsluttes og erstattes med steroidbehandling.

Behandling av ekstrahepatiske manifestasjoner

Kryoglobulinemi og samtidig hepatitt C-virusinfeksjon har tidligere vært forsøkt behandlet med immunsuppressiv medikasjon og plasmaferese. Disse behandlingene er forlatt på grunn av dårlig respons (4). I 1987 kom den første rapporten som kunne vise til behandlingseffekt av interferon ved blandet kryoglobulinemi (4). Flere grupper har siden brukt interferon ved kryoglobulinemi, og effekten av behandlingen er angitt til 60 – 70 % (12). Cresta og medarbeidere (42) behandlet 43 hepatitt C-positive pasienter med kryoglobulinemi med interferon monoterapi. Hos 39 % av pasientene var kryoglobulinemi ikke påvisbar etter avsluttet behandling. De ekstrahepatiske manifestasjoner bedret seg, med unntak av nevropatien. Bortfall av kryoglobuliner var relatert til negativ HCV-RNA-status. Pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon og vaskulitt er også behandlet med interferon (12). Det påvises klinisk bedring av vaskulittsymptomer hos pasientene som blir HCV-RNA-negative. Residivfrekvensen er imidlertid så høy som opp mot 90 % med økning av kryoglobuliner og tilbakefall av kliniske symptomer etter avsluttet behandling (12). Det anbefales likevel å forsøke

behandling med interferon til hepatitt C-pasienter med symptomgivende kryoglobulinemi (glomerulonefritt og kutane vaskulitter) (12, 43). Ved Sjögrens syndrom og sialoadenitt er det ingen dokumentert effekt av behandling med interferon (12).

Ribavirin som monoterapi er forsøkt hos fem pasienter med symptomgivende kryoglobulinemi uten respons på behandling med interferon (43). Det ble påvist klinisk bedring, men HCV-RNA forble positiv hos alle pasienter. Det kom residiv etter avsluttet behandling (43). Ribavirin medfører trolig redusert virusreplikasjon og derved reduksjon av kryoglobuliner. En antiinflammatorisk effekt med forandring av Th1/Th2-balansen med tilhørende cytokiner ansees også som en mulig mekanisme (43). Zuckermann og medarbeidere har gitt kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin til ni hepatitt C-pasienter med symptomgivende kryoglobulinemi. Det ble registrert betydelig forbedring i symptomer som artralgi, artritt, vaskulitt og proteinuri hos alle pasienter. Polynevropatien viste imidlertid ingen bedring. Hos sju av ni pasienter kunne man ikke påvise kryoglobuliner etter seks ukers behandling (44).

Andre virale årsaker?

I de forannevnte rapporter om ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon har man i ulik grad utelukket andre etiologiske virale agenser (28, 29). Kombinerte infeksjoner med andre virus kan selvsagt ikke utelukkes, f.eks. hepatitt B, hepatitt D, hepatitt G og hittil ukjente virus (27). Slik blandingsinfeksjon kan modifisere det kliniske bilde ved hepatitt C-infeksjon og medvirke til utvikling av ulike ekstrahepatiske manifestasjoner (27). Kunnskap om nye virus og bedret virusdiagnostikk vil være av stor betydning.

Konklusjon

Ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-virusinfeksjon kan forklares ut fra en inadekvat immunrespons mot viruset med en påfølgende kronisk stimulering av immunapparatet. Sammenheng mellom hepatitt C-virus og blandet kryoglobulinemi er godt dokumentert. Ved andre autoimmune sykdommer finner man en høy forekomst av viruset, men det er usikkert om det foreligger en kausal sammenheng.

Ved symptomgivende kryoglobulinemi bør behandling med interferon vurderes. Kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin kan bli aktuelt hos dem som ikke responderer på monoterapi. Ved andre ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon er effekten av interferon usikker og kan til dels være uheldig.

Sannsynligvis overser vi i dag sykdomstilstander som er relatert til kronisk infeksjon med hepatitt C-virus. Det er derfor viktig å være oppmerksom på at ulike autoimmune sykdommer kan representere ekstrahepatiske manifestasjoner som følge av kronisk hepatitt C-virusinfeksjon.

LITTERATUR

1. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Bergliomini E et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *B J Rheumatol* 1997; 36: 360 – 5.
2. Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, Michel D, Prummer O, Klatt S et al. HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998; 28: 34 – 9.
3. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl 1): 98 – 112.
4. Lunel F, Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; 29: 848 – 55.
5. Luppi M, GraziaFerrari M, Bonaccorsi G, Longo G, Narni F, Barozzi P et al. Hepatitis C virus infection in subject of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia* 1996; 10: 351 – 5.
6. Cassani F, Valentini P, Cataleta M, Manotti P, Francesconi R, Giostra F et al. Ultrasound-detected abdominal lymphadenopathy in chronic hepatitis C: high frequency and relationship with viremia. *J Hepatol* 1997; 26: 479 – 83.
7. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569 – 70.
8. Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Huraux J-M, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996; 25: 427 – 32.
9. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 39 – 42.
10. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4 – 15.
11. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infections: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369 – 76.
12. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 210 – 6.
13. Gerber MA. Pathobiologic effects of hepatitis C. *J Hepatol* 1995; 22 (suppl 1): 83 – 6.
14. Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, de Lucas S, Manzarbeitia F, Pardo M, Arocena C et al. Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of infection in the liver. *Am J Pathol* 1999; 154: 1877 – 81.
15. Johnson Y-NL. Mechanisms of hepatic toxicity IV. Pathogenetic mechanisms involved in hepatitis C virus-induced liver diseases. *Am J Physiol* 1998; 275: G1217 – G20.

16. Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, Huang CY, Kuo GC. Detection of type-2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications of hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997; 25: 449 – 58.
17. Woitas RP, Lechmann M, Jung G, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. CD 30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol* 1997; 159: 1012 – 8.
18. Kuzushita N, Hayashi N, Katayama K, Kanto T, Oshita M, Hagiwara H et al. High level of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 169 – 74.
19. Antonaci S, Schiraldi O. Costimulatory molecules and cytotoxic T cells in chronic hepatitis C: defence mechanisms devoted to host integrity or harmful events favouring liver injury progression. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998; 20: 455 – 72.
20. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391 – 9.
21. Fernandez I, Castellano G, Domingo MJ, Fuertes A, Colines F, Canga F et al. Influence of viral genotype and level of viremia on the severity of liver injury and the response to interferon therapy in Spanish patients with chronic C infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 70 – 6.
22. Bell H, Hellum K, Harthug S, Myrvang B, Ritland S, Mæland A et al. Treatment with interferon-alpha 2a alone or interferon-alpha2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon-alpha2a. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 194 – 8.
23. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, LaCivita L, Careccia G et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 31 – 4.
24. Weiner SM, Berg T, Berthold H, Weber S, Peters T, Blum HE et al. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany. *J Hepatol* 1998; 29: 375 – 84.
25. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, LaCivita L, Vanacore R et al. Interferon alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132 – 6.
26. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RY, Cooper N. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40: 837 – 56.
27. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 1997; 4: 9 – 28.

28. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, LaCivita L, Careccia G, Longombardo G et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkins lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol* 1997; 142: 545 – 55.
29. DaRosa G, Gobbo ML, DeRenzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol* 1997; 55: 77 – 82.
30. Vallisa D, Berte R, Rocco A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B et al. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkins lymphoma and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999; 106: 556 – 60.
31. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423 – 8.
32. Brind AM, Watson JP, Burt A, Kestevan P, Wallis J, Proctor SJ et al. Non-Hodgkins lymphoma and hepatitis C virus infection. *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 127 – 30.
33. Mccoll MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IRR, Cumming RIC, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkins lymphoma – a regional association. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 127 – 30.
34. Bodas J, Rodriguez-Espinosa J, Enriguez J, Miralles F, Martinez-Cerezo FJ, Gonzalez P et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995; 22: 611 – 5.
35. Broussolle C, Steineur MP, Bally F, Zoulim F, Trepo C. Hepatitis C viral infection and thyroid diseases. *Rev Med Interne* 1999; 20: 766 – 73.
36. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: multifaceted disease, review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615 – 20.
37. Pereyo NG, Leshner JL, Davis LS. Hepatitis C and its association with lichen planus and porphyria cutanea tarda. *J Am Academy Dermatol* 1995; 32: 531 – 2.
38. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, elAzhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 559 – 64.
39. Nagao Y, Sata M, Itoh K, Tanikawa K, Kameyama T. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 495 – 8.
40. Bellmann B, Reddy RK, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C. *Lancet* 1995; 346 : 1234.
41. Coll J, Gambus G, Corominas J, Tomas S, Esteban JI, Guardia J. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome with and without hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 390 – 2.

42. Cresta P, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Vitour D, Poynard T et al. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; 45: 122 – 8.
43. Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Cosserat J, Cretel E, Kaplanski G et al. Ribivirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1115 – 7.
44. Zuckerman E, Slobodin G, Tamir A, Naschitz JB, Taykounov J, Bladir D et al. Treatment of refractory, symptomatic HCV RNA related mixed cryoglobulinemia (MC) with ribavirin and interferon alpha. Abstrakt. *Hepatology* 1998; 374: A846.
-

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. september 2026.