

# Crioglobulinemia mista em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC)

## *Mixed cryoglobulinaemia in patients with hepatitis C virus infection*

### RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) está associada com várias manifestações extra-hepáticas, sendo a patogenia da maior parte baseada em mecanismos autoimunes ou linfoproliferativos.

**Objetivo:** Identificar a prevalência de crioglobulinemia entre os pacientes com infecção pelo VHC.

**Pacientes e métodos:** Foram estudados de forma prospectiva e consecutiva 67 pacientes com hepatite crônica pelo VHC, e avaliados quanto a presença de crioglobulinas, autoanticorpos e quanto a sintomas relacionados a crioglobulinemia.

**Resultados:** Foi detectada a presença de crioglobulinas em 18 pacientes (27%). Quando comparados os pacientes com crioglobulinas com os demais, foi observado sexo feminino: 72% × 51%; média de idade: 49,8 ± 9,3 × 46,3 ± 13; nível de ALT: 114,05 × 119,18; genótipo: 1: 67% × 37%; cirrose: 22% × 14%; Artralgia em 39% × 28%; FAN em 11% × 6%; FR em 53% × 29%; anticorpo anti-tireoglobulina em 5% × 8% e anticorpo anti-microsoma em 5% × 2%. A síndrome clínica de crioglobulinemia mista foi diagnosticada em 2 pacientes (11%) e um deles apresentava glomerulonefrite crioglobulinêmica.

**Conclusão:** A prevalência de crioglobulinemia mista em pacientes com infecção pelo VHC é elevada, porém a síndrome clínica é infreqüentemente detectada.

UNITERMOS: Hepatite C, Crioglobulina, Infecção por Vírus da Hepatite C.

### SUMMARY

**Introduction:** The hepatitis C virus (HCV) infection is associated with many extrahepatic manifestations. The mechanisms are autoimmunes or lymphoproliferatives.

**Objective:** To identify the prevalence of cryoglobulinemia in the patients with HCV infection.

**Patients and methods:** Sixty seven patients with HCV chronic hepatitis were prospectively and consecutively studied. They were evaluated for the presence of cryoglobulins, autoantibodies and symptoms related to cryoglobulins.

**Results:** The presence of cryoglobulins was detected in 18 patients (27%). When this group with cryoglobulins was compared to the others it was observed: women were more prevalent in the cryoglobulin group (72% × 51%); the mean age was 49,8 ± 9,3 × 46,3 ± 13; mean ALT was 114,05 × 119,18; genotype ? 1: 67% × 37%; cirrhosis: 22% × 14%; arthralgia: 39% × 28%; FAN: 11% × 6%; reumatoid factor: 53% × 29%; anti-thyroglobulin antibody: 5% × 8%; and anti-microsomal antibody: 5% × 2%. Clinical cryoglobulinemic syndrome was diagnosed in 2 patients (11%) and one of them presented cryoglobulinemic glomerulonephritis.

**Conclusion:** The prevalence of mixed cryoglobulinemia in patients with HCV infection is high, however the clinical syndrome is not frequently detected.

KEY WORDS: Hepatitis C, Cryoglobulin, Hepatitis C Virus Infection.

**ANDRÉA RIBEIRO DE SOUZA** – Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina-Hepatologia da FFFCMPA.

**CRISTIANE VALLE TOVO** – Mestre em Gastroenterologia; Doutora em Hepatologia; Livre-Docente em Gastroenterologia; Chefe do Serviço de Gastroenterologia do HNSC-POA.

**ANGELO ALVES DE MATTOS** – Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da FFFCMPA e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA/ISCMPA.

**MARA LANE ZARDIN** – Farmacêutica e Bioquímica. Assistente Técnica do Setor de Bioquímica do Laboratório Central do HNSC-POA.

**SILVIA CHAVES E SILVA** – Médica Patologista do Serviço de Patologia do HNSC-POA.

Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre (HNSC-POA) e Curso de Pós-Graduação em Medicina-Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

✉ Endereço para correspondência:

**Cristiane Valle Tovo**

Rua Cel. Aurélio Bitencourt 115 apto 201

90430-080 – Porto Alegre, RS – Brasil

Tel (51) 3335-3349

☎ (51) 3332-5706

✉ cris.tovo@terra.com.br

Em países industrializados, o VHC é responsável por 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose, 60% dos casos de hepatocarcinoma e 30% dos casos de transplante hepático (1).

Paralelamente à elevada freqüência e ao mau prognóstico que o VHC empresta a esta população, a infecção por este vírus está associada com várias manifestações extra-hepáticas, sendo a patogenia da maior parte baseada em mecanismos autoimunes ou linfoproliferativos. O mecanismo mais documentado é a injúria produzida por imunocomplexos (3), e a manifestação extra-hepática mais conhecida, até o presente, é a crioglobulinemia mista (CM).

Determinar quais manifestações podem estar relacionadas com esta in-

## **I**NTRODUÇÃO

A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é estimada em 3% em todo o mundo, ou seja, existem aproximadamente 170 milhões de pes-

soas infectadas cronicamente pelo VHC, sendo considerada um verdadeiro problema de saúde pública. (1,2). Na população geral, as taxas mais altas de prevalência da infecção são encontradas nos adultos jovens, entre 30-49 anos (3).

fecção implica na identificação de um grupo de pacientes que podem beneficiar-se de uma abordagem mais precoce de sua doença, e portanto de tratamento específico, mesmo antes de se ter estabelecido os critérios exigidos pela hepatopatia.

Este estudo tem como objetivo identificar a prevalência de crioglobulinemia entre os pacientes com infecção pelo VHC.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados de forma prospectiva e consecutiva os pacientes com hepatite crônica pelo VHC, provenientes do ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), no período de março de 2002 a março de 2003.

Foram excluídos os pacientes com idade menor que 18 anos e maior que 70 anos, co-infectados com vírus HIV e/ou HBV, com cirrose descompensada, gestantes, pacientes com neoplasia e aqueles com tratamento antiviral prévio para VHC.

Todos foram avaliados quanto a presença de crioglobulinas, autoanticorpos e quanto a sintomas relacionados a crioglobulinemia. Os sintomas e sinais pesquisados para o diagnóstico de crioglobulinemia foram: presença de artrite, neuropatia, doença renal, lesões de pele (púrpura em es-

pecial), fenômeno de Raynaud, e síndrome sicca.

Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais por ocasião da inclusão: RNA-VHC por técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e genotipagem, crioglobulinas, fator reumatóide (FR), fator antinuclear (FAN), anticorpo anti-microsoma, anticorpo anti-tireoglobulina, marcadores sorológicos para vírus B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), anti-HIV e aminotransferases (ALT, AST).

A detecção das crioglobulinas foi realizada conforme descrito na literatura (4), através da coleta de sangue em frasco pré-aquecido e coagulação a 37 °C. Após a centrifugação, o soro foi removido e armazenado em refrigerador a 4°C por sete dias. Avaliou-se a presença ou ausência de crioprecipitado. Os demais exames foram realizados dentro da rotina estabelecida pelo hospital.

O diagnóstico de hepatopatia foi baseado na biópsia hepática percutânea ou nos achados clínicos, laboratoriais e ecográficos naqueles pacientes com contra-indicações para realização deste procedimento.

O diagnóstico do VHC foi realizado pela técnica da PCR.

Os pacientes forneceram o consentimento informado e o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do HNSC.

Para análise estatística, as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste

$\chi^2$ , com cálculo de significância por correção de Yates ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Variáveis contínuas foram analisadas através de teste de correlação de Pearson ou teste T de Student quando apropriado. Admitiu-se um  $p$  menor que 0,05 para significância estatística.

## RESULTADOS

Foram estudados 67 pacientes com hepatite crônica pelo VHC, com idade média de 47,2 anos, sendo 36 do sexo feminino (54%). Destes, 47 realizaram genotipagem, sendo 23 (49%) genótipo 1; 03 (6%) genótipo 2; e 21 (45%) genótipo 3. A prevalência de cirrose na amostra estudada foi de 16%.

Foi detectada a presença de crioglobulinas em 18 pacientes (27%).

Fator reumatóide (FR) foi detectado em 23 (35%), FAN em 5 pacientes (7%), anticorpo anti-tireoglobulina em 5 (7%) e anticorpo anti-microsoma em 2 (3%).

Do ponto de vista clínico e laboratorial, quando comparados os pacientes com crioglobulinas com os demais, foi observado que o genótipo 1 foi menos freqüente nos pacientes com crioglobulinas. Estes dados podem ser observados na Tabela 1.

Artralgia foi relatada por 39% dos pacientes com crioglobulinas. Foi caracterizada como simétrica em 86%, acompanhada de rigidez matinal em

**Tabela 1** – Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com e sem crioglobulinas

	Crioglobulinas + n = 18	Crioglobulinas - n = 49	p	OR (IC)
Sexo feminino – n (%)	13/18 (72)	25/49 (51)	0,12	2,5 (0,68-9,56)
Média de idade (anos ± DP)	49,8 ± 9,3	46,3 ± 13	0,22	—
ALT (U/L)	114,05	119,18	0,76	—
Genótipo 1 – n (%)	3/12 (25)	20/35 (57)	0,05	0,25 (0,04-1,28)
Genótipo 3 – n (%)	8/12 (67)	13/35 (37)	0,07	3,38 (0,72-17,01)
Cirrose – n (%)	4/18 (22)	7/49 (14)	0,43	1,71 (0,35-8,02)
Artralgia – n (%)	7/18 (39)	14/49 (28)	0,41	1,59 (0,44-5,68)
FAN – n (%)	2/18 (11)	3/49 (6)	0,49	1,92 (0,2-16,16)
FR – n (%)	9/17 (53)	14/48 (29)	0,07	2,73 (0,76-9,95)
AAM – n (%)	1/17 (5)	1/47 (2)	0,44	2,88 (0-11,3)
AAT – n (%)	1/17 (1)	4/49 (8)	0,75	0,7 (0,03-7,68)

OR = " odds ratio"; IC = intervalo de confiança; ALT = alanino-aminotransferase; FAN = fator anti-núcleo; FR = fator reumatóide; AAM – anticorpo anti-microsoma; AAT – anticorpo anti-tireoglobulina; DP = desvio padrão; U/L = unidades por litro

28% e com edema articular em 14%. No entanto, 28% com crioglobulinemia negativa também apresentavam esta manifestação.

A síndrome clínica de crioglobulinemia mista foi diagnosticada em 2 pacientes (11%), e um deles apresentava glomerulonefrite crioglobulinêmica. Dois pacientes com crioglobulinemia apresentavam diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico.

## DISCUSSÃO

Um grande espectro de manifestações extra-hepáticas têm sido atribuídas ao VHC. A apresentação clínica em geral é sutil e a relação com a infecção viral ainda é controversa, sendo variável o prognóstico dos mesmos.

Dentre as manifestações sabidamente relacionadas com o VHC destacamos a crioglobulinemia, a glomerulonefrite, o linfoma, as manifestações cutâneas como *liquen planus*, vasculite cutânea e porfiria cutânea tarda. A mais estudada é a crioglobulinemia mista (4).

A associação entre crioglobulinemia mista e VHC foi descrita pela primeira vez em 1990, por Pascual et al. (5). O VHC é um vírus linfotrópico, e a persistente estimulação do sistema imune parece ser responsável pela presença de crioglobulinemia em pacientes infectados (3).

Crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam em baixas temperaturas (6). Brouet et al. (7) propuseram uma classificação imunológica das crioglobulinas. As crioglobulinas tipo I consistem em imunoglobulinas monoclonais e são observadas em doenças linfoproliferativas, como mieloma múltiplo e a síndrome de Waldenström. Crioglobulinas tipo II e tipo III são imunoglobulinas policlonais com um componente monoclonal (tipo II) ou não (tipo III). O tipo II consiste em IgG policlonal e IgM monoclonal com atividade de fator reumatóide. O tipo III consiste em fator reumatóide IgM e IgG policlonal. Os tipos II e III são chamadas crioglobulinas mistas e

são observadas em doenças imunolinfoproliferativas, inflamação crônica, doenças autoimunes, doenças infecciosas crônicas e agudas. Quando não é identificada doença subjacente, é denominada crioglobulinemia mista essencial (CME) (6). As crioglobulinas associadas ao VHC são do tipo II e III.

Foi descrito que 50 a 80% dos pacientes com CME são infectados pelo VHC, e que as crioglobulinas podem ser encontradas em mais de 50% dos pacientes com infecção pelo VHC (6). A alta prevalência de CME entre pacientes com infecção pelo VHC tem sido confirmada por vários estudos (6,9,10,11,12,13,14). As maiores prevalências foram relatadas em países do Mediterrâneo, cerca de 50 a 90% em pacientes da Itália e França (6,13,14). As variações de prevalência são parcialmente explicadas pela falta de padronização dos métodos de detecção e caracterização das crioglobulinas (6). Em estudo recente realizado no Brasil, a prevalência de crioglobulinemia em pacientes com hepatite C foi de 34,4% (15).

Os resultados do presente estudo são semelhantes aos de Calleja (12) e inferior aos demais (6,9,10,11,13,14) confirmando, de qualquer maneira, uma elevada prevalência de crioglobulinemia nestes pacientes.

Em relação ao gênero, neste estudo as crioglobulinas foram mais prevalentes na população feminina sem alcançar, no entanto, significância estatística, resultado semelhante ao estudo de Parise et al. (14) e contrário a outros estudos (9,10,11). Quando a média de idade foi avaliada, não foi observada diferença entre os grupos, o que vem ao encontro dos resultados dos demais estudos (6,9,11,12), exceto o de Fayyazi et al (10), no qual a média de idade dos pacientes com crioglobulinas positivas foi maior.

Quanto ao nível de aminotransferases, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem crioglobulinas, resultado este também obtido pelos estudos aqui avaliados (6,9,10,11,12,13,14).

Em relação ao genótipo viral envolvido na crioglobulinemia associada ao VHC, a maioria dos estudos não demonstrou haver associação, e o genótipo mais prevalente relacionado com CM foi aquele mais prevalente na população na mesma área geográfica (6,16,17,18). Alguns estudos, porém, encontraram relação inversa entre crioglobulinemia e genótipo 1 (16,19,20). O significado deste achado permanece discutível e a relação entre genótipo e crioglobulinemia ainda é controversa. Na presente amostra pode-se observar uma menor frequência de genótipo 1 entre os pacientes com crioglobulinemia quando comparados com os demais.

O papel das crioglobulinas na evolução da doença hepática é motivo de estudos e recente meta-análise demonstrou uma forte associação entre cirrose e crioglobulinemia. Após ajustes para idade, gênero e duração estimada de doença, o "odds ratio" para incidência de cirrose em pacientes com crioglobulinas em relação aos sem crioglobulinas foi de 4,87 (95% IC: 3,32-7,15) (23).

Como podemos observar na Tabela 2, em todos os estudos a prevalência de cirrose foi maior nos pacientes com crioglobulinas ( $p < 0,001$ ). Na presente casuística, cirrose foi mais prevalente em pacientes com crioglobulinas (22% × 14%) porém sem alcançar significância estatística.

Artralgia foi uma queixa comum dos pacientes, relatada em 31% dos casos. Nos pacientes com crioglobulinas, a prevalência foi de 39% e destes 47% apresentavam fator reumatóide. No entanto, estes pacientes não apresentavam critérios clínicos para o diagnóstico de artrite reumatóide (AR).

A prevalência de fator reumatóide foi maior nos pacientes com crioglobulinemia quando comparados com os demais, característica também observada em outros estudos (6,10,12).

A artrite tem sido observada em alguns estudos, contudo a interpretação desses achados torna-se difícil, na medida da não especificidade dos testes sorológicos utilizados, bem como do

**Tabela 2** – Prevalência de cirrose em pacientes com hepatite C em estudos de prevalência de crioglobulinas

Autor	Cirrose CRIO+ n (%)	Cirrose CRIO- n (%)
Lunel et al. (6)	38/69 (55,0)	17/58 (29,0)
Tanaka et al. (9)	11/24 (46,0)	09/41 (22,0)
Fayyazi et al. (10)	05/30 (17,0)	01/32 (3,0)
Horcajada et al. (11)	13/38 (34,0)	06/51 (12,0)
Calleja et al. (12)	14/32 (44,0)	20/226 (9,0)
Total*	81/193 (41,9)	53/408 (12,9)

CRIO = crioglobulinas

\* p&lt;0,001

relato de anti-VHC falso positivo em pacientes com AR (25).

A artropatia é uma manifestação comum na infecção pelo VHC, afetando até 20% dos pacientes, mais comumente associada à crioglobulinemia. Deve ser distinguida das mialgias e da fadiga.

A artrite relacionada ao VHC se apresenta mais comumente como “reumatóide-like”, poliartrite inflamatória simétrica envolvendo pequenas articulações, ou menos comumente como mono ou oligoartrite, usualmente de grandes articulações. Geralmente tem um curso benigno e tipicamente não apresenta deformidades, erosões ósseas ou nódulos subcutâneos. Em aproximadamente 2/3 dos pacientes, a rigidez matinal pode ser severa e resolve-se após mais de uma hora (27).

Vários mecanismos patogênicos podem estar envolvidos: a artrite pelo VHC pode fazer parte do contexto clínico da crioglobulinemia mista, ou pode ser mediada direta ou indiretamente pelo VHC. Alguns destes mecanismos já foram descritos e necessitam maior confirmação: invasão direta das células sinoviais pelo vírus levando a uma resposta inflamatória local, doença induzida por citocinas ou imunocomplexos, particularmente em pacientes predispostos geneticamente (27).

O diagnóstico diferencial entre artrite associada ao VHC com fator reumatóide positivo e “artrite reumatóide clássica” é difícil. Algumas manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais podem auxiliar nesta distinção. A presença de erosões ósseas e nódulos subcutâneos, bem como a determina-

ção de anticorpos antiqueratina, são características da AR, não sendo encontrados na artrite pelo VHC (26).

Vários autores sugerem que a infecção pelo VHC deve fazer parte do diagnóstico diferencial em pacientes com artrite (30,31,32).

Em relação aos auto-anticorpos detectados em pacientes com hepatite crônica por VHC, sabe-se que a presença destes não parece influenciar a apresentação clínica ou o curso da doença. Além disso, não há diferenças entre gênero, severidade histológica da hepatite, ou resposta ao tratamento entre os pacientes VHC positivos com ou sem anticorpos (3).

Anticorpo antinuclear, anticorpo antimúsculo liso ou anticorpos anti-tireóide são detectados em 40 a 65% dos pacientes com hepatite crônica C. Na maioria dos pacientes os auto-anticorpos têm pouco significado clínico e provavelmente constitui um epifenômeno (3). Na presente amostra a prevalência de auto-anticorpos foi inferior àquelas relatadas na literatura e não tiveram representação clínica.

Os pacientes com hepatite crônica pelo VHC e crioglobulinas apresentam sintomas clínicos relacionados com crioglobulinemia mista em 10 a 25% dos casos, mais comumente incluindo manifestações cutâneas e artralguas e menos frequentemente glomerulopatia e alterações neurológicas (6,13,24). Nos pacientes avaliados no presente estudo, o quadro clínico de crioglobulinemia foi observado em 11%.

No presente estudo, concluímos que a prevalência de crioglobulinemia mista em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C é elevada, porém a

síndrome clínica é infreqüentemente detectada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C – Paris, 26-28 february 1999. *JHepatol* 1999; 30:956-961.
2. LIANG TJ et al. Pathogenesis, Natural History, Treatment, and Prevention of Hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296-305.
3. DICKSON RC. Clinical Manifestations of Hepatitis C in: *Clinics in Liver Disease* 1997; 1:569-585.
4. PYRSOPOULOS N, REDDY KR. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral Hepatitis. *Current Gastroenterology Reports* 2001; 3:71-78.
5. PASCUALM, PERRIN L, GIOSTRA E, et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162:569-70.
6. LUNEL F, MUSSET L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; 29:848-855.
7. BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57:775-88.
8. LUNEL F, MESSET L, CACOUB P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 10:1291-1300.
9. TANAKA K, AIYAMA T, IMAI J, MORISHITA Y, FUKATSU T, KAKUMU S. Serum cryoglobulin and chronic hepatitis C virus disease among Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1847-1852.
10. FAYYAZIA, SCHOTT P, HARTMANN H, et al. Clinical, biochemical, and histological changes in hepatitis C virus infection-associated cryoglobulinemia. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 921-928.
11. HORCAJADA JP, GARCIA-BENGOECHEA M, CILLA G, ETXANIZ P, CUADRADO E, ARENAS JI. Mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. *Ann Med* 1999; 31: 352-358.
12. CALLEJA LJ, ALBILLOS A, MORENO-OTERO R, et al. Sustained response to interferon alfa plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-1186.
13. MISIANI R, BELLAVITA P, FELINI D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglo-

- bulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-7.
14. CACOUB P, LUNEL-FABIANI F, MUSSET L, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994; 96: 124-32.
  15. PARISE ER, OLIVEIRA AC, LEITE K, FERRAZ ML, PEREIRA A. Prevalência de crioglobulinemia mista na hepatite crônica pelo vírus C e correlação com características clínicas e epidemiológicas. Congresso Brasileiro de Gastroenterologia. Rio de Janeiro – RJ, 2002 (abstract).
  16. ZIGNEGO AL, FERRI C, GIANNINI C, et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124:31-4.
  17. FRANGEUL L, MUSSET L, CRESTA P, CACOUB P, HURAUX JM, LUNEL F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996; 25: 427-432.
  18. ZIGNEGO AL, BRÉCHOT C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31:369-376.
  19. SCHMIDT WN, STAPLETON JT, LA BRECQUE DR, et al. Hepatitis C Virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology* 2000; 31: 737-743.
  20. CROVATTO M, CESELLI S, MAZZARRO C, et al. HCV genotypes and cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(Suppl): S79-S82.
  21. HARTMANN H, SCHOTT P, POLZIEN F, et al. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection: prevalence, clinical manifestations, response to interferon treatment and analysis of cryoprecipitates. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 643-650.
  22. ADINOLFI LE, UTILI R, ATTANASIO V, et al. Epidemiology, clinical spectrum, and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 1-9.
  23. CROSBIE OM, ALEXANDER GJM. Cryoglobulinaemia in HCV infection: coming in from the cold. *Gut* 1999;45:8-9.
  24. KAYALI Z, BUCKWOLD VE, ZIMMERMAN B, SCHMIDT WN. Hepatitis C, Cryoglobulinemia, and Cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36:978-985.
  25. BASILE R, ALVES JG. Manifestações extra-hepáticas da hepatite C. *Jornal Brasileiro de Gastroenterologia* 2002;1:6-9.
  26. KESSEL A, ROSNER I, ZUKERMAN E, GOLAN TD, TOUBI E. Use of anti-keratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2000; 27: 610-2.
  27. ZUCKERMAN E, YESHURUN D, ROSNER I. Management of hepatitis C virus– related arthritis. *Biodrugs* 2001; 15: 573-84.
  28. WONG S, MEHTA AE, FAIMAN C, BERARD L, et al. Absence of serologic evidence for hepatitis C virus infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:420-1.
  29. BOADAS J, RODRÍGUEZ-ESPINOSA J, ENRÍQUEZ J, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995; 22:611-5.
  30. ZUCKERMAN E, KEREN D, ROZENBAUM M, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 579-84.
  31. SIEGEL LB, GALL EP. Viral infection as a cause of arthritis. *Am Fam Physician* 1996; 54: 2009-15.
  32. SIEGEL LB, COHN L, NASHEL D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis rheum* 1993; 23: 149-54.