

Léčba chronické infekce virem hepatitidy C pegylovaným interferonem a ribavirinem u pacienta se smíšenou kryoglobulinemií

P. Husa¹, Z. Adam², L. Husová³, J. Feit⁴, M. Penka⁵, Z. Čermáková⁶

¹Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

²Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

⁴Patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

⁵Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

⁶Oddělení klinické biochemie a hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

Souhrn: Smíšená kryoglobulinemie je nejčastějším extrahepatálním projevem infekce virem hepatitidy C (HCV). Protilátky anti-HCV a ribonukleovou kyselinu viru, HCV RNA, lze nalézt v kryoprecipitátech, společně s revmatoidním faktorem. Kryoglobuliny se skládají z komplexu imunoglobulinů, které in vitro precipitují při ochlazení pod teplotu lidského těla. Vaskulitida je vyvolána ukládáním těchto imunokomplexů v malých cévách. 36–45 % pacientů chronicky infikovaných HCV má přítomny kryoglobuliny v séru, ale u méně než 10 % z nich se vyvine klinicky manifestní vaskulitida. U referovaného pacienta se v roce 1998 začal objevovat občasný výsev exantému, charakteru urtiky, na obou dolních končetinách současně s otoky plosek nohou a migrujícími artralgiemi. Byl vyšetřován u řady specialistů, příčina exantému zůstala nezjištěna. Až po 5 letech u něj byla diagnostikována chronická hepatitida C, infekce genotypem-2 viru, a zjištěna souvislost mezi kožními projevy, které spadají do klinického obrazu vaskulitidy při smíšené kryoglobulinemii 3. typu, a chronickou infekcí HCV. Pacient byl léčen 24 týdnů pegylovaným interferonem alfa-2a a ribavirinem. V průběhu léčby došlo k vymizení HCV RNA ze séra a normalizaci kožního nálezu. Tento stav trvá i po 48 týdnech od konce antivirové léčby.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – smíšená kryoglobulinemie – pegylovaný interferon – ribavirin

Treatment of chronic infection with hepatitis C virus with pegylated interferon and ribavirin in patient with mixed cryoglobulinaemia

Summary: Mixed cryoglobulinaemia is the most common extrahepatic manifestation of hepatitis C virus (HCV) infection. Anti-HCV antibodies and ribonucleic acid of the virus, HCV RNA, can be detected in cryoprecipitates, together with rheumatoid factor. Cryoglobulins consist of complex of immunoglobulins that in vitro precipitate upon the cooling below the human body temperature. Vasculitis is caused by the deposition of such immunocomplexes in the small blood vessels. 36–45% of patients chronically infected with HCV have cryoglobulins in serum; however, less than 10% of them develop clinically manifested vasculitis. In the referred patient sporadic eruption of exanthema with urticaria pattern started to appear on both lower limbs concurrently with sole oedemas and migrating arthralgias in 1998. He was examined by a lot of specialists without the cause of exanthema being found. Only after 5 years chronic hepatitis C was diagnosed, infection with genotype 2 of the virus, and the relationship between skin manifestations belonging to the clinical picture of vasculitis associated with type 3 mixed cryoglobulinaemia and chronic HCV infection was found. Patient was treated for 24 weeks with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. During a treatment period HCV RNA disappeared from serum and skin findings became normal. This situation persists even 48 weeks after the end of the antiviral treatment.

Key words: chronic hepatitis C – mixed cryoglobulinaemia – pegylated interferon – ribavirin

Úvod

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) je spojena s řadou extrahepatálních nemocí, z nichž nejčastější

je smíšená kryoglobulinemie (SK). Do souvislosti s infekcí HCV je dávana i membranoproliferativní glomerulonefritida, Sjögrenův syndrom,

séronegativní artritida, lichen planus, porfyria cutanea tarda a B-buňčkový lymfom s nízkým stupněm malignity.

Častý společný výskyt SK a infekce virem hepatitidy C byl popsán záhy po objevu HCV a zavedení diagnostických testů pro průkaz infekce tímto virem do rutinní praxe [15]. Retrospektivní analýzou bylo zjištěno, že 80–98 % pacientů s dříve diagnostikovanou esenciální SK má v séru přítomny protilátky anti-HCV a ribonukleovou kyselinu viru (HCV RNA) [1,13,16]. Protilátky anti HCV a HCV RNA byly nalezeny i v kryoprecipátech, společně s revmatoidním faktorem. Kryoglobuliny se skládají z komplexu imunoglobulinů, které in vitro precipitují při ochlazení pod teplotu lidského těla. Vaskulitida je vyvolána ukládáním těchto imunokomplexů v malých cévách. Předpokládá se zásadní význam HCV v etiopatogenezi SK. Virus hepatitidy C totiž není jen hepatotropní, ale i lymfotropní. Infikuje B-lymfocyty a vyvolává syntézu monoklonálního imunoglobulinu IgM s aktivitou revmatoidního faktoru. Tento imunoglobulin tvoří v chladu imunokomplexy s imunoglobulinem IgG a ty se podílejí na vzniku vaskulitidy. Histologické změny v játrech jsou však vyvolány převážně vlivem HCV, nikoliv vaskulitidou. U většiny nemocných se SK a chronickou infekcí HCV je aktivita jaterního zánětu mírná a fibróza nebývá pokročilá. Na druhé straně lze však nalézt jaterní cirhózu častěji u nemocných s chronickou infekcí HCV a SK, než u pacientů bez kryoglobulinemie [17]. V literatuře se udává, že 36–45 % pacientů chronicky infikovaných HCV má přítomny kryoglobuliny v séru, ale u méně než 10 % z nich se vyvine klinicky manifestní vaskulitida [4,16]. U velké části těchto osob lze prokázat v séru i přítomnost revmatoidního faktoru, i když většina z nich nemá projevy extrahepatálního onemocnění. Pokud nejsou přítomny klinické známky vaskulitidy, neměla by se stanovit diagnóza kryoglobulinemie. Klinický význam přítomnosti nízkých hladin kryoglo-

bulinů u pacientů s chronickou hepatitidou C není znám [7].

Kryoglobulinemie se často klasifikuje do 3 typů, přitom s infekcí HCV jsou typicky spojeny kryoglobulinemie typu II nebo III:

A. *typ I* – přítomen je monoklonální imunoglobulin

B. *typ II* – charakteristická je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu nejčastěji třídy IgM (ale i IgG nebo IgA), který má aktivitu revmatoidního faktoru proti polyklonálnímu IgG

C. *typ III* – se odlišuje od typu II přítomností polyklonálního revmatoidního faktoru IgM [1].

Smíšená kryoglobulinemie je klinicky charakterizována exantémem charakteru purpury či urtiky, slabostí, artralgiemi, neuropatiemi, glomerulonefritidou (v nejtěžších případech vedoucí k nefrotickému syndromu a progredujícímu renálnímu selhání), Raynaudovým fenoménem a „sicca“-syndromem. Nejtypičtějším a nejčastějším projevem onemocnění je hmatatelná purpura, která se typicky objevuje na dolních končetinách a intermitentně se rozšiřuje ve formě erytematózní svědivé vyrážky. Vyšetřením biopsických vzorků kůže lze prokázat, že histologickým podkladem morf je leukocytoklastická vaskulitida (perivaskulární exsudace neutrofilních granulocytů, rozpad neutrofilů za tvorby jaderné drti, drobná perivaskulární krvácení, depozita fibrinu ve stěnách cév i perivaskulárně). Hyalinní intravaskulární depozita se prokazují jen vzácně.

Chronická hepatitida C, která provází kryoglobulinemii, je zpravidla mírná a klinicky se neprojevuje.

Před poznáním zásadního významu infekce HCV pro tvorbu kryoprecipátů, a tím i vzniku vaskulitidy se SK léčila preparáty s imunosupresivním účinkem, zejména kortikosteroidy, nebo plazmaferézou. V současnosti je základem léčby chronické infekce HCV interferon alfa (IFN α),

pegylovaným či konvenčním, a ribavirin. Přirozený průběh SK není zcela jasný, ale onemocnění jen velmi zřídka odezní spontánně bez antivirové léčby. U části nemocných s kryoglobulinémií může dojít k proliferaci B-lymfocytů v kostní dřeni a játrech a vznikne lymfom z B-lymfocytů s nízkým stupněm malignity.

Popis případu

Dosud máme osobní zkušenosti s léčbou pouze 1 pacienta s chronickou hepatitidou C a smíšenou kryoglobulinémií. Muž (1949), se velmi pravděpodobně infikoval HCV již v roce 1974 při dárcovství krevních komponent plazmaferézou. Pro tuto cestu přenosu svědčí epidemiologická souvislost. V uvedeném roce onemocnělo v Brně více než 100 dárců akutní virovou hepatitidou. Vzhledem k negativitě HBsAg bylo toto onemocnění tehdy uzavřeno jako hepatitida A. Většina pacientů, včetně referovaného nemocného, potom unikla ze systematického sledování v jaterních poradnách. U části nemocných byla v 90. letech 20. století prokázána chronická infekce HCV a kromě výše uvedeného dárcovství krevních komponent nebyly u nich v anamnéze zjištěny žádné pravděpodobné cesty přenosu infekce HCV. Mimo to jsou všichni tyto pacienti infikováni genotypem viru 2, který je jinak na území naší republiky velmi vzácný. Náš pacient byl v roce 1979 definitivně vyřazen z dárcovství krve pro přetrvávající zvýšenou aktivitu alaninaminotransferázy (ALT). Sledován po stránce jaterních funkcí od té doby nebyl.

V roce 1998 se u něj začal objevovat občasný výsev svědivého exantému na obou dolních končetinách současně s otoky plosek nohou, subfebriliemi, malátností, slabostí, zimnicí a migrujícími artralgiemi. Kožní morfy byly plastické, na dotyk bolestivé a pacienta velmi obtěžovaly. Někdy nemohl pro otoky plosek nohou několik hodin téměř chodit. Přes

Tab. Změny některých virologických, biochemických a hematologických parametrů během léčby a po ní.

	den 0	den 14	den 28	den 84	den 168	den 336*
HCV RNA (IU/ml)	519 000	338 000	5 530	0,0	0,0	negativní (kvalitativně)
ALT (μkat/l)	3,09	0,81	0,62	0,55	0,59	0,42
neutrofily ($\times 10^9/l$)	4,58	1,40	1,23	1,61	1,35	3,65
hemoglobin (g/l)	152	144	142	126	122	159

*Den 336 – 24 týdnů po skončení léčby.

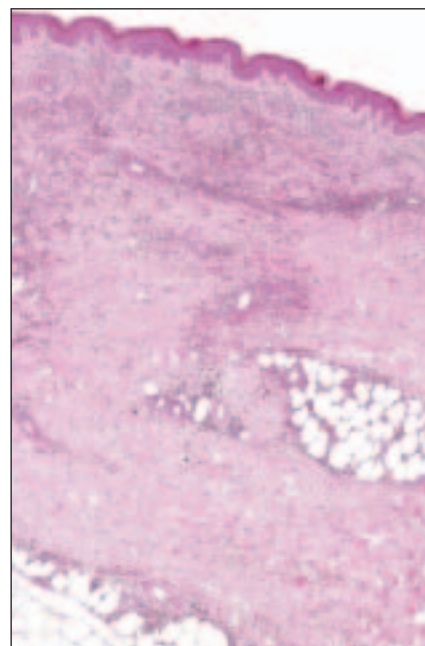
noc se stav většinou přechodně zlepšil, ale při práci (pracuje ve strojárnách, práce celý den ve stoje) došlo k návratu otoků a zvýraznění exantému. Pro uvedené potíže navštívil dermatologa a posléze alergologa a imunologa. Zprvu bylo podezření na alergii na různé složky potravy. Recidivám výsevu exantému se však nezabránilo ani důsledným vyloučením všech potenciálních alergenů z potravy, ani podáváním antihistaminik. Proto se začalo uvažovat o angioneurotickém edému. Při vyšetřování na imunologii byla zjištěna zvýšená aktivita ALT (na 4násobek horní hranice normy), a proto byl odeslán na Klinikou infekčních chorob FN Brno, pracoviště Bohunice, k došetření. V únoru roku 2003 jsme prokázali protilátky anti-HCV a HCV RNA v séru. Sérotypizací byl určen typ 2 viru hepatitidy C. Použita byla souprava Murex HCV Serotyping 1–6 AssayTM (Murex, Dartford, Kent, UK). Markery virové hepatitidy B byly negativní, přítomny byly jen anamnestické protilátky po hepatitidě A prodělané v minulosti. Chronická infekce HCV byla u tohoto pacienta diagnostikována až po 29 letech od pravděpodobné doby infikování.

Průkazem chronické hepatitidy C se ukázala možná souvislost mezi kožními projevy a chronickou infekcí HCV. Protože v literatuře je vztah mezi infekcí HCV a SK popsán, směřovali jsme další diagnostické úsilí k průkazu kryoglobulinů. Při vyšetření na Oddělení klinické biochemie

FN Brno, pracoviště Bohunice se podařilo kryoglobuliny v séru prokázat. Při tomto vyšetření se odebírá krev do předeřhřátých zkumavek, nechá se srazit a centrifuguje se při teplotě 37 °C. Sérum se potom skladuje nejméně 72 hodin při teplotě 4 °C a vizuálně se hodnotí přítomnost kryoprecipitátu, který při následném zahřátí na 37 °C zmizí. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu byla následně vyloučena imunofixací při pokojové teplotě i při teplotě 37 °C.

Při imunologickém vyšetření byla zjištěna vyšší hladina cirkulujících imunokomplexů (CIK) – 102 jednotek. Revmatoidní faktor (RF) byl pozitivní ve třídě IgM, slabě pozitivní ve třídě IgG a negativní ve třídě IgA. Dále bylo nalezen snížený absolutní počet CD3+ T-lymfocytů – $0,77 \times 10^9/l$, norma $0,90\text{--}2,80 \times 10^9/l$. Relativní počet těchto buněčných elementů byl normální – 69 %. V normě byly i hladiny imunoglobulinů IgG, IgA, IgM a IgE, proteiny akutní fáze, složky komplementu a subpopulace lymfocytů CD4+, CD8+, CD19+ a poměr CD16+/CD56+. Přítomnost autoprotilátek (ANA, anti-ENA, c-ANCA, p-ANCA, ACLA) nebyla prokázána. Flowcytometrické vyšetření zaměřené na průkaz markerů non-Hodgkinského lymfomu bylo negativní.

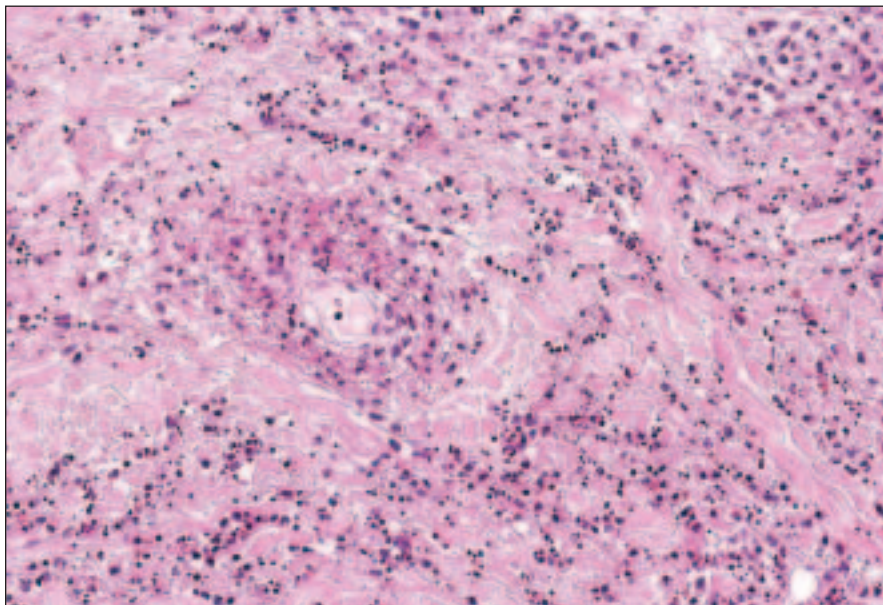
Byla provedena excize kožní morfy na dolní končetině. Histologicky byla nalezena typická leukocytoklastická vaskulitida s příměsí neutrofilů. Nález odpovídal smíšenému typu kryoglobulinémie (obr. 1 a 2).



Obr. 1. Přehledný histologický obraz zachycující leukocytoklastickou vaskulitidu postihující povrchový i hluboký cévní plexus (ve spodní části obrázku zasahuje zánět až k podkožnímu tuku). Barvení hematoxylin-eozin, objektiv PIApo 40krát.

U našeho pacienta se vaskulitida klinicky manifestovala pouze na kůži a kloubech. Nemocný neměl žádné klinické ani laboratorní projevy poškození jiných orgánů, jako jsou ledviny, nervový systém, slinné žlázy, které jsou u smíšené kryoglobulinémie časté.

Na základě výsledků všech uvedených vyšetření jsme stanovili diagnózu smíšené kryoglobulinémie III. typu spojené s chronickou infekcí HCV a indikovali antivirovou terapii.



Obr. 2. Histologický obraz zachycující cévu s depozity fibrinu, neutrofilní granulocyty s jadernou drtí a mírné krvácení. Barvení hematoxylin-eozin, objektiv PIApo 40krát.

Vzhledem k infekci příznivým genotypem viru byl pacient léčen jen 24 týdnů kombinací pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa-2a, v dávce 180 µg 1krát týdně podkožně, a ribavirinu, 1 200 mg denně rozděleně do 2 denních dávek per os. Jaterní biopsie nebyla před léčbou provedena pro nesouhlas pacienta s tímto zákrokem. Podle fyzikálního vyšetření, sonografie (normální nález na parenchymatózních orgánech dutiny břišní), výsledků biochemických a hematologických vyšetření (normální hodnota bilirubinu, albuminu, leukocytů, trombocytů, protrombinového času) nešlo o jaterní cirhózu.

U pacienta byla sledována virová kinetika v počátcích léčby. Počáteční viremie byla 519 tisíc mezinárodních jednotek na mililitr (IU/ml). Za 24 hodin po první dávce PEG-IFN poklesla viremie na 338 tisíc IU/ml, za 14 dní po zahájení léčby potom na pouhých 6 tisíc IU/ml. Po 28 dnech léčby byla již viremie nulová, stejně tak i po 84 dnech. Kvantitativní stanovení viremie bylo děláno testem Cobas Amplicor HCV Monitor Test™ v2.0 kits (Roche Molecular Systems,

Inc., Branchburg, NJ, USA). V době ukončení léčby bylo provedeno kvalitativní stanovení HCV RNA v séru polymerázovou řetězovou reakcí. Použit byl test Cobas Amplicor Hepatitis C Virus (HCV) Test™, v2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA). Virologická odpověď byla provázena poklesem aktivity ALT v séru, z počáteční hodnoty 3,09 µkat/l (norma do 0,80 µkat/l) na 0,81 µkat/l po 14 dnech a 0,62 µkat/l po 28 dnech léčby. Normální aktivita ALT potom přetrvávala po celou dobu léčby i 24 týdnů po jejím skončení. Podrobný přehled viremie a aktivity ALT je uveden v tab.

Tolerance léčby byla ze strany pacienta výborná, kromě nevýrazných chřipkových příznaků po 1. dávce PEG-IFN neměl jiné obtíže. Pokles hladiny neutrofilních granulocytů je při léčbě konvenčním i pegylovaným IFNα pravidlem. U našeho pacienta postupně poklesla hodnota neutrofilů z počáteční hodnoty $4,58 \times 10^9/l$ na minimální hodnotu $1,23 \times 10^9/l$, což nevyžadovalo redukci dávky PEG-IFN α-2a. Rovněž hemolytická anémie je při léčbě ribavirinem nezbytná. U našeho pacienta poklesla

hladina hemoglobinu z 152 g/l na 122 g/l. Redukce dávky ribavirinu však rovněž nebyla nutná. Při vyšetření krevního obrazu 8 týdnů po skončení léčby byly již všechny parametry v mezích normy. Hodnoty neutrofilů a hemoglobinu uvádí rovněž tab.

Pacient měl před zahájením léčby rozsáhlý makulopapulózní exantém na obou stehnech i bérkách, nevýrazné otoky plosek obou dolních končetin a obou zápěstí. Morfy byly syté červené, velikost jednotlivých morf byla 1–2 cm, jejich spodina indurovaná (obr. 3a, 4a, 5a). Ihned po zahájení léčby se začaly morfy zmenšovat, blednout a postupně mizet. Po 28 dnech léčby byl kožní nález v podstatě normální (obr. 3b, 4b, 5b). Pacient je 48 týdnů od skončení léčby, HCV RNA v séru je negativní, aktivita ALT je normální. Exantém ani otoky nejsou přítomny.

Diskuse

Extrahepatální projevy infekce HCV jsou poměrně časté a bohužel se na ně v praxi příliš nemyslí. To je samozřejmě škoda, protože antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby. I v případě našeho pacienta trvala cesta ke správné diagnóze více než 5 let, přitom pacient ani jeho praktický lékař nic nezanedbávali a nemocný byl odeslán k řadě specialistů.

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií ukázaly, že léčba IFNα vede u více než poloviny pacientů se SK a infekcí HCV k poklesu hladiny kryoglobulinů a navození klinické remise onemocnění. Bohužel ve většině případů došlo po skončení monoterapie IFNα k relapsu onemocnění, zejména pokud byla léčba podávána pouze 24 týdnů [6, 12,14]. Kombinovaná léčba IFNα



Obr. 3, 4, 5. Kožní projevy vaskulitidy na různých místech dolních končetin (obrázky 3a, 4a, 5a nález před léčbou pegylovaným interferonem a ribavirinem; obrázky 3b, 4b, 5b nález po léčbě).

a ribavirinem má srovnatelné výsledky u pacientů se SK a bez tohoto onemocnění [2,3,12,18]. Všechny literární informace o úspěšnosti léčby jak IFN α v monoterapii, tak v kombinaci s ribavirinem, jsou jen retrospektivním zhodnocením zkušeností autorů, které lze obtížně standardizovat, protože se liší jak délkou podávání, tak dávkou antivirových preparátů. Podle výsledků několika malých klinických studií lze dlouhodobým podáváním IFN α v monoterapii udržet pacienta v remisi onemocnění po řadu let [10]. Překvapivě bylo dlouhodobé remise onemocnění dosaženo i monoterapií ribavirinem, který nemá antivirový, ale imunomodulační účinek, a to dokonce u osob, u kterých při léčbě IFN α nevymizela HCV RNA ze séra [5]. Ojedinelá zpráva z Japonska dokumentuje efekt monoterapie interferonem β . Po roční léčbě tímto lékem došlo k vymizení HCV RNA

a kryoglobulinů ze séra a navození klinické remise. Tento stav trval i 9 let po skončení léčby [8].

Pro naprostou většinu nemocných chronicky infikovaných HCV je v současnosti standardem léčby podávání PEG-IFN a ribavirinu. Výsledky kombinované léčby těmito preparáty závisí především na genotypu viru, kterým je daný pacient infikován. Při infekci genotypy 2 nebo 3 dochází k trvalé eliminaci virové replikace u více než 80 % léčených, a to již po 24 týdnech léčby. Naproti tomu nemocné infikované genotypem viru 1 je nutno léčit 48 týdnů a úspěšnost léčby je nižší – 50–60 %. Zatím jsou v literatuře jen ojedinelé kazuistiky o léčbě pacientů se SK a chronickou infekcí HCV kombinací PEG-IFN a ribavirinu, přesto lze předpokládat, že doporučená doba léčby se bude řídit i u těchto pacientů především genotypem viru a že půjde o léčbu zatím nejúčinnější [9].

U pacientů, u kterých dojde po skončení léčby k relapsu onemocnění, je na místě dlouhodobá léčba PEG-IFN, pravděpodobně spíše v monoterapii než v kombinaci s ribavirinem, vzhledem k nežádoucím účinkům léčby ribavirinem. Na rozdíl od jiných pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří jsou léta zcela bez potíží, vede u nemocných se SK virová replikace k velmi závažným a nepříjemným klinickým projevům. Proto je u nich potřeba dlouhodobé léčby zvláště naléhavá.

Úspěšná léčba našeho pacienta kombinací PEG-IFN a ribavirinu jednoznačně prokázala vztah kožních projevů k chronické infekci HCV. Negativní HCV RNA v séru po 24 týdnech od skončení antivirové léčby je u nemocných s chronickou hepatitidou C známkou setrvalé virologické odpovědi. Protože má pacient i 48 týdnů po skončení antivirové léčby ne-

gativní HCV RNA v séru, nemělo by již dojít ani k akutní exacerbaci vaskulitidy. Pacient však bude i nadále klinicky a laboratorně kontrolován.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. 7484-3.

Literatura

1. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327(21): 1490–1495.
2. Cacoub P, Lidove O, Maisonnobe T et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(12): 3317–3326.
3. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R et al. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(9): 1179–1186.
4. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E et al. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2000; 7(2): 138–143.
5. Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F et al. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25(6): 1115–1117.
6. Ferri C, Marzo E, Longobardo G et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81(5): 1132–1136.
7. Hoofnagle JH, Heller T. Hepatitis C. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2003; 1017–1062.
8. Ito A, Kazama T, Ito K et al. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: successful treatment with interferon beta. *J Dermatol* 2003; 30(4): 321–325.
9. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1230–1233.
10. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): 210–216.
11. Mazzaro C, Colle R, Baracetti S et al. Effectiveness of leukocyte interferon in patients affected by HCV-positive mixed cryoglobulinemia resistant to recombinant alpha-interferon. *Clin Exper Rheumatol* 2002; 20(1): 27–34.
12. Mazzaro C, Zorat F, Comar C et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003; 30(8): 1775–1781.
13. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117(7): 573–577.
14. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 751–756.
15. Pascual M, Perrin L, Giostra E et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162(2): 569–570.
16. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19(4): 841–848.
17. Schott P, Hartmann H, Ramadori G. Hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Clinical manifestations, histopathological changes, mechanism of cryoprecipitation and options of treatment. *Histology and Histopathology* 2001; 16(4): 1275–1285.
18. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G et al. Treatment of refractory, symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27(8): 2172–2178.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 3. 2004

Přijato po recenzi: 23. 4. 2004