



Cykl „Przypadek kliniczny” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Michała Mysliwca,
Kierownika Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku

55-letnia pacjentka z obrzękami, oligurią, bólem stawów i gorączką

lek. Magdalena Rogalska-Płońska

dr hab. med. Tadeusz Wojciech Łapiński

prof. dr hab. med. Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 12(189): 105-108

55-letnia pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu narastających od kilku dni obrzęków kończyn dolnych, dłoni oraz twarzy z towarzyszącym umiarkowanym bólem stawów, oligurią i trwającą od około dwóch tygodni gorączką do 39°C. Oprócz utrzymującego się od blisko roku ogólnego osłabienia pacjentka nie zgłaszała w wywiadzie innych dolegliwości, chorób przewlekłych oraz zabiegów operacyjnych. Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym średnio ciężkim. Stwierdzono nieznacznie podwyższoną temperaturę ciała (37,2°C), wzrost wartości ciśnienia tętniczego krwi (160/100 mmHg), błąd skóry, drobnoplamistą wysypkę obejmującą podudzia i stopy, uogólnione ciastowate obrzęki, stłumienie odgłosu opukowego u podstawy płuca prawego, osłabienie szmeru pęcherzykowego poniżej łopatki po stronie prawej oraz trzeszczenia w dolnych partiach obu płuc.

Badania laboratoryjne wykazały niedokrwistość (hemoglobina 7,4 g/dl, hematokryt 21,4%, erytrocyty 2,44 mln/dl), wzrost parametrów przemiany azotowej (kreatynina 3,5 mg/dl, mocznik 201 mg/dl) z kwasica metaboliczną (pH 7,34, HCO₃ 10 mmol/l, BE -13,9 mmol/l, saturacja O₂ 97,8%), zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (123 mg/l), hypoalbuminemię (2,58 g/dl) oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (44 j./l) i asparaginianowej (101 j./l). W badaniu ogólnym moczu wykazano obecność białka (30 mg/dl), pojedynczych nabłonków oraz świeżych i wyługowanych erytrocytów pokrywających pole widzenia. Wydalanie dobowe białka ocenione na podstawie dobowej zbiórki moczu wynosiło 0,45 g. Stwierdzono również występowanie czynnika reumatoidalnego w osoczu i niskie stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza (odpowiednio: 0,75 g/l, 0,08 g/l). Nie wykryto przeciwciał ANA, AMA, ANCA, anty-CCP ani komórek LE. Odczyn WR był ujemny. Na zdjęciach radiologicznych dłoni i stóp uwidoczniło zmiany zwyrodnieniowe. Trzykrotnie wykonano badanie mikrobiologiczne krwi oraz moczu, nie stwierdzając obecności drobnoustrojów. Po potwierdzeniu w badaniu radiologicznym obecności płynu w prawej jamie opłucnowej wykonano punkcję opłucnej, uzyskując około 600 ml jasnego płynu o charakterze wysięku. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniło wątrobę o prawidłowej wielkości i jed-

norodnej echogeniczności, obie nerki długości ok. 130 mm, z nieco zwiększoną echogenicznością kory i zachowanym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym, bez cech zastójności. Podjęto decyzję o wykonaniu biopsji nerki. Badanie ujawniło toczące się rozplemowe, śródwołniczkowe, kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością krioglobulin (*glomerulonephritis intracapilaris proliferativa cryoglobulinemica*). Potwierdzono występowanie krioglobulinemii mieszanej. Wykonano diagnostykę serologiczną w kierunku wirusowych zapaleń wątroby (WZW), stwierdzając obecność przeciwciał anty-HBs. Nie wykazano obecności innych wskaźników zakażenia HBV oraz przeciwciał anty-HCV.

1. Które rozpoznanie jest najbardziej prawdopodobne?

- Kłębuszkowe zapalenie nerek na tle krioglobulinemii towarzyszącej zakażeniu HCV
- Kłębuszkowe zapalenie nerek na tle krioglobulinemii towarzyszącej zakażeniu HBV
- Kłębuszkowe zapalenie nerek na tle samoistnej izolowanej krioglobulinemii mieszanej
- Kłębuszkowe zapalenie nerek w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Wyodrębnia się trzy typy krioglobulinemii, z czego najczęstszy jest typ II, mieszany (50-60% przypadków). Charakteryzuje się on obecnością przeciwciał poliklonalnych, głównie w klasie IgG, oraz przeciwciał monoklonalnych w klasie IgM, wykazujących aktywność czynnika reumatoidalnego.¹ Krioglobulinemia mieszana towarzyszy głównie zakażeniom wirusami hepatotropowymi, trzy razy częściej dotyczy kobiet i wiąże się z występowaniem licznych powikłań narządowych w postaci kłębuszkowego zapalenia nerek, neuropatii obwodowej, plamicy lub nawet chorób limfoproliferacyjnych. Charakterystyczne dla postaci objawowej krioglobulinemii jest zmniejszenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (*vasculitis leukocytoclastica*) z plamicą.

Początkowo rozważano rolę WZW typu B w stymulacji produkcji krioglobulin, jednak według aktualnych danych sytuacja taka ma miejsce jedynie w 5% przypadków krioglobulinemii.²

Ponadto u pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał anty-HBs, co pozwala na wykluczenie zakażenia HBV jako przyczyny choroby.

Zakażenie wirusem HCV jest najczęstszą przyczyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby w krajach rozwiniętych. Przebieg zakażenia zwykle jest skąpoobjawowy lub bezobjawowy, a w czasie jego trwania może dojść do licznych powikłań pozawątrobowych takich jak: krioglobulinemia mieszana, uszkodzenie nerek czy porfiria skórna późna. Najczęstszymi objawami pozawątrobowymi są bóle mięśniowe oraz bóle stawowe o lokalizacji typowej dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Najczęstszym powikłaniem dotyczącym nerek w przebiegu zakażenia HCV z towarzyszącą krioglobulinemią jest kłębuszkowe zapalenie nerek, zwykle o charakterze błoniasto-rozplelowym, w większości przypadków z białkomoczem i krwinkomoczem (bez cech zespołu nerczycowego), natomiast u 20-30% chorych dochodzi do rozwoju zespołu nerczycowego z nadciśnieniem tętniczym.³ Przeciwciała anty-HCV lub HCV-RNA według różnych autorów występują u 70-100% osób z krioglobulinemią mieszaną.⁴ Z drugiej strony krioglobulinemię rozpoznaje się u ponad 50% osób zakażonych HCV, z czego u ponad 5% postać objawową.³ W przypadku stwierdzenia u pacjenta krioglobulinemii i wzrostu aktywności aminotransferaz należy pogłębić diagnostykę w kierunku zakażenia HCV.

Samoistną, izolowaną krioglobulinemię mieszaną rozpoznaje się obecnie rzadko – jedynie wówczas, gdy nie udaje się zidentyfikować czynnika zakaźnego (<5% wszystkich przypadków krioglobulinemii mieszanej).⁵ W omawianym przypadku należy wykluczyć RZS ze względu na brak cech zapalenia stawów w badaniu fizykalnym oraz na zdjęciach radiologicznych. Nie stwierdzono również występowania przeciwciał anty-CCP, ANA, ANCA oraz komórek LE.

2. Które z badań jest najodpowiedniejsze w tym przypadku?

- Ocena HCV-RNA w surowicy
- Ponowne badanie przeciwciał anty-HCV
- Biopsja wątroby
- Ocena dynamiki stężenia składowych dopełniacza

W rozpoznaniu zakażenia HCV złotym standardem pozostaje wykrycie HCV-RNA za pomocą reakcji PCR lub metodą hybrydyzacji in situ. W opisanym przypadku, pomimo braku przeciwciał anty-HCV, stwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa (HCV-RNA) w surowicy pacjentki. Oznaczanie stężenia składowych dopełniacza, a szczególnie składowej C4, jest badaniem wartościowym w objawowej krioglobulinemii mieszanej, ponieważ koreluje z aktywnością choroby, jednak nie ma znaczenia w ustalaniu czynnika indukującego wytwarzanie krioglobulin.²

Dowiedziano, że ani aktywność aminotransferaz, ani wielkość wirerii HCV nie korelują z nasileniem zmian w wątrobie. U zakażonych HCV biopsja wątroby pozwala na wykluczenie

współistnienia innych chorób wątroby, ocenę stopnia nasilenia procesu zapalnego oraz zaawansowania włóknienia, a przez to na ustalenie rokowania. W oparciu o wynik badania histopatologicznego wątroby podejmowane są również decyzje dotyczące leczenia pacjentów zakażonych HCV.⁶

3. Która metoda postępowania byłaby najwłaściwsza w tym przypadku?

- Dalsza obserwacja
- Leczenie interferonem pegylowanym α , ewentualnie w połączeniu z rybawiryną
- Zastosowanie diety z małą zawartością antygenów
- Leczenie glikokortykosteroidami w małych dawkach

Leczenie krioglobulinemii indukowanej zakażeniem HCV jest postępowaniem złożonym i obejmuje leczenie przyczynowe zakażenia oraz leczenie powikłań narządowych, w tym przypadku kłębuszkowego zapalenia nerek. Kwalifikacja do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C obejmuje m.in. wykonanie biopsji wątroby oraz ocenę genotypu HCV. W terapii stosowany jest interferon pegylowany α -2a lub -2b w skojarzeniu z rybawiryną, której włączenie jest możliwe, gdy klirens kreatyniny przekracza 50 ml/min.⁷ Czas leczenia uzależniony jest od genotypu HCV oraz odpowiedzi i wynosi 24-48 tygodni. Terapię uważa się za skuteczną, gdy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy. Stan ten określa się jako trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – *sustained viral response*). Uzyskuje się ją u 40-60% osób zakażonych genotypem 1 i 4 HCV i 70-90% zakażonych genotypem 2 lub 3.⁸ Dołączenie do terapii interferonem glikokortykosteroidów lub zastosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii nie zmniejsza nasilenia objawów zapalenia naczyń (*vasculitis*) w porównaniu z leczeniem samym interferonem. Terapia immunosupresyjna przyczynia się do zwiększenia replikacji wirusa HCV i powinna być wdrażana jedynie przy braku skuteczności leczenia przeciwwirusowego, przy poważnych powikłaniach narządowych lub w stanach zagrażających życiu pacjenta.⁹

Podanie glikokortykosteroidów w dużych dawkach, leków cytotoksycznych (cyklofosfamid), monoklonalnych przeciwciał anty-CD₂₀ (rytuksymab) oraz przeprowadzenie plazmaferezy można zatem rozważyć wyłącznie w przypadku ciężkich powikłań, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, neuropatia czuciowo-ruchowa czy uogólnione zapalenie naczyń (*vasculitis*). W dostępnym piśmiennictwie wspomina się również o stosowaniu w leczeniu krioglobulinemii diety o małej zawartości antygenów (dieta LAC – *low antigen content*), która polega na eliminacji z pożywienia m.in. mięsa (z wyjątkiem indyka), jaj, nabiału, środków konserwujących oraz wszystkich napojów z wyjątkiem wody.²

Podsumowując, należy podkreślić, że terapia przeciwwirusowa jest podstawową metodą leczenia *vasculitis* na tle krioglobulinemii w przebiegu zakażenia HCV, a głównym celem terapii

jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej i klinicznej oraz doprowadzenie do zaniku krioglobulin. Możliwe jest wówczas ograniczenie stosowania leków immunosupresyjnych.

W opisanym przypadku poprawę funkcji nerek uzyskano po zastosowaniu glikokortykosteroidów w dużych dawkach, cyklofosfamid oraz kilkakrotnym przeprowadzeniu plazmaferezy. Wykonano biopsję wątroby, która wykazała przewlekłe aktywne zapalenie wątroby o umiarkowanym nasileniu (G2/2, S1 w skali Scheuera). Ustalono genotyp HCV jako 3a. Pacjentkę poddano 24-tygodniowej monoterapii interferonem α -2b, w czasie której nie obserwowano działań niepożądanych.

4. Które stwierdzenie najlepiej opisuje odległe rokowanie w tym przypadku?

- Trwały zanik krioglobulin jest niemożliwy
- W przypadku osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej nie można wykluczyć nawrotu krioglobulinemii w przyszłości
- Wyleczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby powoduje zanik krioglobulin i całkowite cofnięcie zmian w nerkach
- Zastosowanie leczenia immunosupresyjnego nie ma wpływu na wielkość wirerii HCV

Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u osób zakażonych genotypem 3 HCV wynosi ok. 80%. Rokowanie w przypadku krioglobulinemii zależy od obecności chorób współistniejących, powikłań oraz reakcji na leczenie. Jest ono gorsze u pacjentów, u których doszło do zajęcia nerek, niewydolności wątroby oraz rozwoju nowotworów układu limfatycznego.² U pacjentów, u których zastosowano leczenie immunosupresyjne, zwiększa się wirremia HCV, co może prowadzić do pogłębienia uszkodzenia wątroby oraz kolejnych rzutów krioglobulinemii w przyszłości. Wykazano skuteczność leczenia interferonem pegylovanym α -2b w połączeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz objawową krioglobulinemią. Saadoun i wsp.⁹ przeprowadzili badanie, w którym stwierdzili trwałą odpowiedź wirusologiczną u 62,5% leczonych tą metodą pacjentów, całkowite ustąpienie objawów klinicznych u 67,5%, a trwały zanik krioglobulin u 57,5%. Zanik krioglobulin jest głównym celem leczenia krioglobulinemii mieszanej, ponieważ znane są przypadki nawrotu choroby pomimo skutecznego leczenia HCV, a także przypadki rozwoju chłoniaka B-komórkowego. Według różnych doniesień, w zależności od zajętego w przebiegu krioglobulinemii narządu, do całkowitego cofnięcia się zmian dochodzi w ok. 85-100% przypadków, w których głównym objawem są zmiany skórne, w ok. 25-50% przypadków neuropatii obwodowych oraz w ok. 25-50% przypadków z zajęciem nerek.⁹ Wykazano, że zmniejszenie stężenia kreatyniny i poprawa funkcji nerek po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym nie zawsze koreluje z poprawą obrazu histopatologicznego w kontrolnej biopsji nerki.¹⁰

Prawdopodobnie związane jest to z powstawaniem w nerkach trwałych zmian w wyniku przekształcania złożeń kompleksów immunologicznych. Wskazane jest zatem jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej, aby zapobiec postępowi sklerotyzacji kłębuszków nerkowych. U ok. 15% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. U 1/3 pacjentów postęp choroby nerek jest powolny, a u 20% choroba występuje w postaci rzutów ciężkiego zespołu nerczykowego.¹¹

U opisaney pacjentki pół roku po zakończeniu leczenia interferonem nie stwierdzono obecności HCV-RNA oraz krioglobulin w surowicy. Badanie powtórzono po roku, uzyskując podobny wynik. W związku z trwałym upośledzeniem funkcji nerek pacjentka pozostaje pod kontrolą poradni nefrologicznej.

Omówienie

Na WZW typu C choruje na świecie ok. 130 mln osób, co stanowi 2,2% populacji.¹² Ostra faza zakażenia przebiega zwykle bezobjawowo, stąd rozpoznanie ustalane jest najczęściej w fazie przewlekłej, gdy rozwinię się już przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy (HCC – *hepatocellular carcinoma*). U osób zakażonych HCV mogą wystąpić również powikłania pozawątrobowe, takie jak: krioglobulinemia mieszana, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz choroby limfoproliferacyjne. Szacuje się, że u 40-74% chorych z przewlekłym WZW typu C występuje przynajmniej jedno powikłanie pozawątrobowe, często jest ono pierwszym objawem zakażenia.

U każdego pacjenta zakażonego HCV, niezależnie od czasu trwania zakażenia, może wystąpić krioglobulinemia mieszana. Stwierdza się ją u ponad 50% zakażonych, przy czym objawy kliniczne obserwuje się u 5% pacjentów. Podejrzewa się, że za rozwój mieszanej krioglobulinemii indukowanej zakażeniem HCV odpowiada nieneoplastyczny proces limfoproliferacji, w którym limfocyty zostają uszkodzone we wczesnej fazie zakażenia wirusem. Na skutek interakcji pomiędzy białkiem E2 wirusa i receptorem CD81 komórek B produkowane są przeciwciała autologiczne.³ Stwierdzono również, że krioglobulinemia częściej towarzyszy zakażeniu genotypem 1 HCV.¹³

Krioglobuliny ulegają odwracalnemu wytrąceniu w temperaturze $<37^{\circ}\text{C}$, a powstały krioprecypitat zawiera również antygeny lub przeciwciała anti-HCV oraz składowe dopełniacza.¹⁴ Zakażeniu HCV towarzyszy zwykle krioglobulinemia mieszana typu II, w której precypitaty zawierają poliklonalne IgG oraz monoklonalne IgM wykazujące aktywność czynnika reumatoidalnego, lub rzadziej krioglobulinemia mieszana typu III, w której występują poliklonalne IgG i IgM. Krioglobulinemia typu I charakteryzuje się obecnością przeciwciał monoklonalnych, głównie klasy IgM, i występuje w chorobach limfoproliferacyjnych.

Typowym objawem histopatologicznym towarzyszącym krioglobulinemii mieszanej jest leukocytoklastyczne zapalenie małych i średnich naczyń (*vasculitis*), powodujące uszkodzenie wielu narządów, m.in. nerek, skóry, płuc, czy uszkodzenia w ob-

Najważniejsze informacje

- Zakażenie HCV jest najczęstszą przyczyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby w krajach rozwiniętych.
- Krioglobulinemia mieszana jest jedną z pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV.
- W przebiegu krioglobulinemii mieszanej może dojść do powikłań narządowych, np. kłębuszkowego zapalenia nerek, neuropatii obwodowej, zmian skórnych czy chorób limfoproliferacyjnych.
- Podstawą rozpoznania aktywnego zakażenia HCV jest stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy.
- Terapia przeciwwirusowa jest podstawową metodą leczenia krioglobulinemii w przebiegu zakażenia HCV i związanych z nią objawów klinicznych.
- Inne metody leczenia powinny być stosowane tylko, gdy terapia przeciwwirusowa jest nieskuteczna, w przypadku ciężkich powikłań narządowych lub w stanach zagrażających życiu pacjenta.

rębie obwodowego układu nerwowego. W jego przebiegu może dojść do ciężkiego, zagrażającego życiu powikłania, jakim jest uogólnienie procesu zapalnego. Typową postacią uszkodzenia nerek w przebiegu krioglobulinemii mieszanej jest kłębuszkowe zapalenie nerek zwykle o typie błoniasto-rozplemowym, które najczęściej rozwija się u chorych z wieloletnim zakażeniem i umiarkowanym nasileniem procesu zapalnego w wątrobie. Krioglobulinemii często towarzyszy też neuropatia obwodowa, najczęściej pod postacią zapalenia nerwów czuciowych o umiarkowanym nasileniu, z parestezjami w kończynach dolnych o typie piekącego bólu, nasilającego się nocą. Powikłaniem neuropatii obwodowej może być poważne uszkodzenie nerwów czuciowo-ruchowych. Zmiany skórne, zwykle nasilające się okresowo, występują pod postacią izolowanych wybroczyn, zmian plamiczych, a nawet owrzodzeń. Na ich powstanie mają również wpływ czynniki osobnicze, np. współistnienie niewy-

dolności żyłnej. Rzadziej występującym, późnym powikłaniem krioglobulinemii jest rozwój chłoniaków B-komórkowych. W pojedynczych przypadkach opisywano również zajęcie płuc pod postacią subklinicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Prawie połowa pacjentów z krioglobulinemią mieszaną zgłasza objawy suchości jamy ustnej i spojówek oraz inne objawy zespołu Sjögrena, jednak uznano, że obecność zakażenia HCV jest czynnikiem wykluczającym takie rozpoznanie. Ogólne osłabienie, bóle stawów oraz plamiste zmiany skórne wyczuwalne w badaniu palpacyjnym (triada Meltzera i Franklina) są najczęściej występującymi objawami krioglobulinemii.² W jej przebiegu może dojść do zagrożenia życia pacjenta w wyniku niewydolności nerek, zająć naczyń przewodu pokarmowego z krwawieniem i niedokrwieniem jelit, zająć płuc z objawami niewydolności oddechowej czy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.³

Leczenie krioglobulinemii mieszanej polega przede wszystkim na leczeniu wirusowego zapalenia wątroby interferonem pegylowanym α , ewentualnie w połączeniu z rybawiryną. W przypadkach opornych na leczenie oraz przy wystąpieniu poważnych powikłań istnieje możliwość zastosowania innych terapii. Nowym, obiecującym lekiem jest rytuksymab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw CD_{20} – receptorowi swoistemu dla limfocytów B.

W związku z rozpowszechnieniem wirusa HCV oraz subklinicznym przebiegiem zakażenia należy oczekiwać wzrostu liczby rozpoznawanych przypadków pozawątrobowych powikłań zakażenia, w tym głównie objawowej krioglobulinemii mieszanej. Znajomość objawów towarzyszących krioglobulinemii oraz wiedza o czynnikach prowokujących jej wystąpienie umożliwiła właściwe przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia wirusami hepatotropowymi u opisaniej pacjentki, co skutkowało szybkim włączeniem terapii przeciwwirusowej i uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Prawidłowe odpowiedzi: 1a, 2a, 3b, 4b

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):633-8.
2. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:25.
3. Książek A, Zatuska W. Krioglobulinemia. *Nefrol Dial Pol* 2008;12:102-3.
4. Hayat A, Mitwalli A. Hepatitis C and kidney disease. *Hepat Res Treat* 2010;2010:534327.
5. Edgar D, Charles MD, Lynn B, et al. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009;76(8):818-24.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
7. Garini G, Allegri L, Lannuzzella F, et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed* 2007;78(1):51-9.
8. Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, et al. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17(4):419-32.
9. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3696-706.
10. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1573-80.
11. Jabłońska J, Ząbek J, Madaliński K i wsp. Pozawątrobowe objawy zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. *Reumatologia* 2009;47(6):364-367.
12. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(17):2436-41.
13. Łapiński TW, Rogalska-Płońska M, Czajkowska J i wsp. Wptyw krioglobulinemii na funkcję nerek wśród osób przewlekle zakażonych HCV. *Przegl Epidemiol* 2009;63:103-6.
14. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(1):65-73.