

LE MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE DELL' INFEZIONE DA HCV (MEE-HCV)

Dr.ssa Giuliana Trentalance

coadiutore biologo del Servizio di Immunoematologia e Trasfusione del P.O. di Campobasso dal 1980 al 2007

responsabile Qualità e Sicurezza Emocomponenti ed Emoderivati del Servizio di Immunoematologia e Trasfusione del P.O. di Campobasso dal 2000 al 2007

INTRODUZIONE

Sin dagli anni 90, numerosi studi su ampie coorti di pazienti hanno dimostrato che l'infezione cronica da parte del virus HCV era spesso accompagnata da manifestazioni non strettamente epatologiche ed in particolare modo da patologie del sistema immunitario, nella forma di disturbi autoimmuni e/o linfoproliferativi, ma anche di altri organi e/o tessuti che vengono definite manifestazioni extraepatiche dell'HCV (MEE-HCV). Oggi infatti non si parla più di epatopatia HCV-relata (con uno spettro di condizioni che vanno dalla semplice infezione all'epatopatia cronica, alla cirrosi , all'HCC) ma di “ **malattia da HCV** “ nel senso che l'infezione da HCV deve essere interpretata come malattia sistemica che richiede un approccio multidisciplinare. Studi recenti documentano manifestazioni extraepatiche in oltre il 70% dei pazienti con infezione da HCV.

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO :

- ✦ Fornire un contributo ai medici di base per una corretta gestione dei pazienti affetti da infezione da HCV, dal momento che i medici internisti tendono a diagnosticare le singole patologie specialistiche indipendentemente dalle altre affezioni.
- ✦ Offrire uno spunto di riflessione ai medici delle Commissioni Mediche Ospedaliere e ai consulenti tecnici che spesso basano le valutazioni del danno biologico conseguente alla infezione da HCV esclusivamente sulla patologia epatica.

LE PRINCIPALI MEE HCV ASSOCIATE

Le manifestazioni extraepatiche che sono state associate all'infezione cronica da HCV sono molto numerose e coinvolgono diversi organi e apparati. Per alcune patologie l'associazione è stata effettivamente dimostrata da ampia documentazione di prove scientifiche ,per altre l'associazione è documentata solo dall'alta prevalenza, e, per qualcuna l'associazione con l'infezione è stata solo suggerita, ma non ancora confermata .

- ✦ **Crioglobulinemia Mista** (sindrome clinica completa o incompleta) : associazione definita sulla base delle alte prevalenze e dei dati patogenetici.
- ✦ **Linfoma non-Hodgkin a cellule B** : associazione definita sulla base di alte prevalenze
- ✦ **Gammopatie monoclonali** : associazione definita sulla base di alte prevalenze
- ✦ **Porfiria cutanea tarda** : associazione definita sulla base di alte prevalenze
- ✦ **Lichen planus** : associazione definita sulla base di alte prevalenze
- ✦ **Tiroidite autoimmune** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Cancro della tiroide** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Sindrome Sicca** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione

- ✦ **Alveolite- Fibrosi polmonare** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Diabete mellito** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Nefropatie non-crioglobulinemiche** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Aterosclerosi aortica** : associazione ad alta prevalenza ma che necessita di conferma e/o caratterizzazione
- ✦ **Psoriasi** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Neuropatie periferiche/centrali** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Poliartrite cronica** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Artrite reumatoide** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Poliarterite nodosa** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Sindrome di Bechet** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Poli/dermatomiosite** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Fibromialgia** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Orticaria cronica** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Prurito cronico** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Pseudo-sarcoma di Kaposi** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Vitiligo** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Cardiomiopatie** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Ulcera corneale di Mooren** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Disfunzioni erettili** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica
- ✦ **Ulcera peptica** : associazione sporadica non ancora supportata da chiara evidenza scientifica

ALCUNI CENNI SULLE PRINCIPALI MEE HCV ASSOCIATE

Crioglobulinemia mista: la crioglobulinemia mista è una sindrome clinica provocata dalla formazione di immunocomplessi formati dal virus e da anticorpi anomali, che precipitano in modo reversibile a basse temperature. E' caratterizzata da vari sintomi e segni, tra i quali principalmente astenia, dolori artro-muscolari, artrite, porpora cutanea, vasculite e neuropatia periferica sensitivo-motoria. E' stato dimostrato che l'infezione da HCV è la causa principale di crioglobulinemia mista; la genesi di questa sindrome sarebbe dovuta sia alla partecipazione diretta dell'HCV nella formazione degli immunocomplessi, sia al disordine del sistema linfoproliferativo che può essere provocato dal virus stesso. La relazione tra l'HCV e la crioglobulinemia sarebbe confermata anche dalla riduzione dei sintomi secondari alla crioglobulinemia nei pazienti che rispondono alla terapia con l'Interferone. La presenza di crioglobuline è rilevabile in circa un terzo

dei pazienti affetti da infezione da HCV, ma le manifestazioni cliniche compaiono solo nell'1-2% dei casi.

Linfomi: le neoplasie linfoidi HCV-associate possono verificarsi nel corso dell'evoluzione di una crioglobulinemia mista (si manifestano nell'8-10% dei casi) , in genere dopo lungo tempo dalla diagnosi di crioglobulinemia mista HCV-relata come dimostrato dall'età avanzata dei pazienti colpiti. I linfomi di tipo idiopatico HCV-associati mostrano invece dati epidemiologici discordanti tra nord e sud dei paesi occidentali :l'evidente gradiente sud/nord nelle prevalenze ricalca quello già osservato per le epatiti autoimmuni HCV-associate suggerendo l'importanza di fattori genetici e ambientali.

Patologie tiroidee: l'infezione da HCV può associarsi a patologie della tiroide quali ipo- o ipertiroidismo, o la tiroidite di Hashimoto. In questi casi è solitamente presente una positività per gli autoanticorpi anti-tiroide; tale manifestazione è più frequente nelle donne. Più recentemente diversi studi epidemiologici hanno evidenziato una possibile associazione tra infezione da HCV e carcinoma della tiroide.

Sindrome di Sjogren o sindrome secca: una correlazione tra questa patologia e l'infezione da HCV è stata riscontrata in percentuali variabili dal 10 al 50% dei casi. Anche in questo caso il virus eserciterebbe un ruolo indiretto tramite la stimolazione cronica del sistema immunitario, analogamente alla patogenesi del lichen planus HCV-associato.

Glomerulonefriti secondarie ad infezione da HCV : la più frequente è la glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinemica (GNMP), ma si possono riscontrare anche GNMP senza crioglobulinemia, glomerulonefrite membranosa (GNM), glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) e glomerulonefrite mesangioproliferativa (GNML).

Porfiria cutanea tarda: è una malattia provocata da un deficit enzimatico (la uroporfobilinogeno-decarbossilasi epatica) e si manifesta con fragilità della cute, con formazione di vescicole e bolle. L'associazione con l'infezione da HCV è stata riscontrata in oltre un terzo dei pazienti affetti da porfiria cutanea tarda.

Diabete Mellito: in una recente indagine epidemiologica condotta su oltre 9800 pazienti, il rischio di diabete mellito di tipo II era circa tre volte più alto nei pazienti con epatite HCV. Secondo alcuni autori l'HCV (soprattutto il genotipo 2 a) agirebbe come fattore di rischio per il diabete di tipo II, indipendentemente dalla patologia epatica. La terapia antivirale con alfa interferon in corso di epatopatia HCV-relata è invece associata allo sviluppo di autoimmunità antiinsule pancreatiche e la comparsa di diabete mellito di tipo I.

Ulcera peptica : i pazienti con cirrosi compensata da HCV e concomitante infezione da Helicobacter pylori sono a maggior rischio di sviluppare l' ulcera peptica, che rappresenta uno dei fattori eziologici del carcinoma gastrico.

Miocardipatie : oltre agli Enterovirus (e in particolare i Cocksackie del gruppo B) ,anche il virus HCV è stato associato alla miocardite , grazie all'identificazione di HCV-Ab e HCV-Rna nel siero e nel miocardio di pazienti con miocardite accertata biotpicamente.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'infezione cronica da HCV appare responsabile di una complessa patologia, in parte epatica ed in parte extraepatica, che può assumere connotati diversi a seconda dei pazienti,

prevalendo in taluni l'aspetto epatico ed in altri l'extraepatico in modo non necessariamente simmetrico.


Le manifestazioni extraepatiche dovute all'HCV sono frequenti e sfaccettate, e influiscono in modo significativo sulla qualità della vita dei pazienti in cui si presentano. I problemi di gestione includono un appropriato iter diagnostico, l'invio dei pazienti ai medici specialisti e un trattamento appropriato che consiste, tra le altre cose, nella somministrazione di farmaci antivirali al fine di eradicare l'infezione.

L'iter diagnostico deve porsi come specifico obiettivo l'identificazione delle malattie extraepatiche progressive, come il diabete e l'insufficienza renale, che possono trarre beneficio da un trattamento tempestivo. Si deve stabilire una stretta collaborazione con endocrinologi, nefrologi, neurologi e altri specialisti, in base alle necessità.

La maggior parte delle manifestazioni extraepatiche dovute all'HCV possono venire guarite assieme all'epatite di base attraverso l'appropriato utilizzo dell'associazione di interferoni peghilati e ribavirina. In certi casi è però essenziale una particolare cautela, poiché alcune manifestazioni (come le ulcere della pelle, il lichen ruber planus, la tiroidite autoimmune e talvolta alcune malattie neurologiche) possono venire indotte o aggravate dall'interferone alfa.

Un'ultima considerazione va fatta nei riguardi della cosiddetta "eradicazione virale", dato che in molti casi ormai dimostrati la negatività della proliferazione virale non corrisponde alla assoluta distruzione della struttura del genoma virale, ma piuttosto alla soglia di sensibilità delle metodiche di rilevazione utilizzate. Proprio per questo un soggetto portatore di anticorpi anti-HCV non può essere definito portatore sano, ma, al contrario, deve essere controllato nel tempo sia in relazione alla funzionalità epatica che agli organi e/o apparati sedi di MEE da HCV.

Dott.ssa Giuliana Trentalance



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. **Zignego AL, Brechot C.** Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol.* 1999;31(2):369-76.
2. **Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *ArthritisRheum.* 1999;42(10):2204-12
3. **Willson RA.** Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:4-17.
4. **McFarlane IC, Path MR.** Autoimmunity and hepatotropic viruses. *Sem. Liver Dis* 1991;11:223-233.
5. **Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al.** Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
6. **Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, et al.** Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case control study. *Hepatology* 1994; 19: 841: 847.
7. **Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, Maggi E, Romagnani S, Gentilini P, Brechot C.** Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C *J Hepatol.* 1992;15(3):382-386.
8. **Lerat H, Berby F, Traub MA, Vidalin O, Major M, Trepo C, Inchauspe G.** Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest.* 1996;97(3):845-851.
9. **Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Vendramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G, et al.** Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med.* 1992;117(7):573-577.

10. **Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, Gentilini P, Bombardieri S, Zignego AL.** Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1993;82(12):3701-3704.
11. **Zignego AL, Ferri C, Giannini C, La Civita L, Careccia G, Longombardo G, Bellesi G, Caracciolo F, Thiers V, Gentilini P.** Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non- Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol.* 1997;142(3):545-55.
12. **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.
12. **Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Gripon P, Hoang C, Valla D, Piette JC, et al.** Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage [published erratum appears in *Gastroenterology* 1995 Feb;108(2):620]. *Gastroenterology.* 1994;106(5):1291-1300.
13. **Wong VS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJ.** Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol.* 1996;104(1):25-31.
14. **Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Zafrani ES, Duval J, et al.** Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med.* 1995;122(3):169-173.
15. **Mussini C, Ghini M, Mascia MT, Giovanardi P, Zanni G, Lattuada I, Moreali S, Longo G.,Ferrari MG, Torelli G.** Monoclonal gammopathies and hepatitis C virus infection. *Blood.* 1995;85(4):1144-1145.
16. **Trepo C, Berthillon P, Vitvitski L.** HCV and lymphoproliferative diseases. *Ann Oncol.* 1998;9(5):469-470.
17. **Lai R, Weiss LM.** Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(5):508-510.
18. **Casari M, Capra F, Gabrielli GB, Bassi A, Squarzone S, Dagradi R, De Maria E, Corrocher R.** Cryoglobulinemia in hepatitis C virus chronic active hepatitis: effects of interferon-alpha therapy. *J Interferon Cytokine Res.* 1996;16(8):585-588.
19. **Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, Giannini C, Caini P, Monti M, Marrocchi EM, Di Pietro E, La Villa G, Laffi G, Gentilini P.** Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med.* 2002;137:571-580.
20. **Ferri C, Giuggioli, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL.** HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: update of etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;121: 45-51.
21. **Musto P.** Hepatitis C Virus Infection and B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas: More Than a Simple Association. *Clin Lymphoma.* 2002;3(3):150-160.
22. **Pioltelli P, Gargantini L, Cassi E, Santoleri L, Bellati G, Magliano EM, Morra E.** Hepatitis C virus in non- Hodgkin's lymphoma. A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. Lombard Study Group of HCV-Lymphoma. *Am J Hematol.* 2000;64(2):95-100.
23. **Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Liso V, Andrizzi C, Pusterla S, Dore F, Maresca M, Rapicetta M, Marcucci F, Mandelli F, Franceschi S.** Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood.* 2003;102(3):996-999.

24. **Ferri C, Caracciolo F, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Greco F, Zignego AL.** Hepatitis C virus infection and B-cell lymphomas [letter]. *Eur J Cancer.* 1994;10(2):1591-2.
25. **Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL.** Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus [letter]. *Jama.* 1994;272(5):355-356.
26. **Mariette X.** Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1007-1010.
27. **McKiernan S, Pilkington R, Ramsay B, Walsh A, Sweeney E, Kelleher D.** Primary cutaneous B-cell lymphoma: an association of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(6):669-672.
28. **Viguier M, Rivet J, Agbalika F, Kerviler E, Brice P, Dubertret L, Bachelez H.** B-cell lymphomas involving the skin associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol.* 2002;41(9):577-582.
29. **Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X.** Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(2):89-94.
30. **Agnello V, Mecucci C, Casato M.** Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2168-70; author reply 2168-70.
31. **Emens LA, Sulkowski MS.** Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2168-70; author reply 2168-2170.
32. **Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, Gramenzi A, Gherlinzoni F, Fiorino S, Giannini C, Boni P, Sabattini E, Pileri S, Tura S, Bernardi M.** Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 1998;129(4):294-298
33. **Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, Davis C, Gretch DR.** Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994;46(5):1255-1263
34. **Daghestani L, Pomeroy C.** Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med.* 1999;106(3):347-354.
35. **Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection *N Engl J Med.* 1993;328(7):465-470.
36. **Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, Faelli A, Mazzi G, Crovatto M, Baracetti S, Nascimben F, Zorat F, Pozzato G, Faccini L, Campanacci L.** Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis.* 2000;32(8):708-715.
37. **Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-470.
38. **Agnello V, Abel G.** Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;40:2007-2015.

39. **Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, et al.** Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992, 16: 1322-1326.
40. **Ferri C, Baicchi U, La Civita L, et al.** Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 851-855.
41. **Chuang TY, Brashear R, Lewis C.** Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 31-36.
42. **Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al.** Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36: 360-365.
43. **Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Resp Dis* 1992;146: 266-268.
44. **Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL.** Erectile dysfunction and HCV infection. *JAMA* 2002;14: 698- 699.
45. **De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, Corte RL, Pivetta B, Gasparotto D, Racanelli V, Marzotto A, Labombarda A, Gloghini A, Ferraccioli G, Monteverde A, Carbone A, Dammacco F, Boiocchi M.** Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):182-189.
46. **Dore M.P. et al.** I pazienti con cirrosi compensata e con infezione da *Helicobacter pylori* sono a maggior rischio di sviluppare ulcera peptica *Journal of gastroenterol* 2004; 18: 521-524.
47. **Diego JM, Roth D.** Treatment of hepatitis C infection in patients with renale disease. *Curr Opin. Nephrol. Hypert.* 1988;7:557.
48. **Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F.** Successful treatment of HCV- associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1558-1560.
49. **Jefferson JA, Johnson RJ.** Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol.*
50. **Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, Hadziyannis S.** Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology.* 1997;26(1):206-210.
51. **Duclos-Vallee JC, Johanet C, Trinchet JC, Deny P, Laurent MF, Duron F, Valensi P, Weil B, Homberg JC, Pateron D, et al.** High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Bmj.* 1994;309(6958):846-847.
52. **Wagner B, Vierhapper H, Hofmann H.** Prevalence of hepatitis C virus infection in Hashimoto's thyroiditis. *Bmj.* 1996;312(7031):640-641
53. **Antonelli A, Ferri C, Fallahi P.** Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *Jama.* 1999;281(17):1588.
54. **Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M.** Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(5):693-696.

55. **Montella M, Crispo A, Pezzullo L, Izzo F, Fabbrocini G, Ronga D, Tamburini M.** Is hepatitis C virus infection associated with thyroid cancer? A case-control study. *Int J Cancer*. 2000;87(4):611-612.
56. **Ohta K, Ueda T, Nagai S, Yamada K, Yamaguchi M, Nakano J, Suzuki N, Ishii A, Hirai K, Izumi T, et al.** [Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis—is hepatitis C virus involved?]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1993;31 Suppl:32-35.
57. **Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Zignego AL.** Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36(3):360-365.
58. **Piperno A, D'Alba R, Roffi L, Pozzi M, Farina A, Vecchi L, Fiorelli G.** Hepatitis C virus infection in patients with idiopathic hemochromatosis (IH) and porphyria cutanea tarda (PCT). *Arch Virol Suppl*. 1992;4:215-216.
59. **Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, Sampietro M, Fracanzani AL, Romano R, Caldarelli R, Marcelli R, Vecchi L, Fiorelli G.** Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology*. 1992;16(6):1322-1326.
60. **del Olmo JA, Pascual I, Bagan JV, Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, Rodrigo JM.** Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(5):378-382.
61. **Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E.** Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(8):575-578.
62. **van der Meij EH, van der Waal I.** Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from The Netherlands. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(6):255-258.
63. **Grote M, Reichart PA, Berg T, Hopf U.** Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. *J Hepatol* 1998;29(6):1034-1035
64. **Nagao Y, Kameyama T, Sata M.** Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):850.
65. **Carrozzo M, Quadri R, Pentenero M, Gandolfo S, Negro F.** Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol*. 2001;34((Supplement 1)):159 (abstract 883).
66. **Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T, Ueno T.** Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(6):259-66.
67. **Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardí R, Mesa J.** High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1996;19(9):998-1000.
68. **Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ.** Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;30(4):1059-1063.
69. **Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL.**

- Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):592-599.
70. **Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A.** Increased risk of type 2 diabetes in noncir- rhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):355-359.
 71. **Mason A.** Viral induction of type 2 diabetes and autoimmune liver disease. *J Nutr.* 2001 131(10):2805S-2808S.
 72. **Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S.** Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med.* 2001;16(1):18-23.
 73. **Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP.** Association of diabetes mellitus and chronic hepa- titis C virus infection. *Hepatology.* 1999;29(2):328-333.
 74. **Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P.** Risk factors for dia- betes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;35(2):279-283.
 75. **Valentini G, Mantelli A, Persico M, et al.** Serological and clinical markers of autoimmune disease in HCV-infected subjects with different disease conditions. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:75-79