

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby jako przyczyna zapaleń stawów

Chronic viral hepatitis as the cause of arthritis

Anna Dudek¹, Małgorzata Tłustochowicz¹, Marek Dudziak², Anna Raczkiewicz-Papierska¹, Artur Bachta¹, Witold Tłustochowicz¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

²Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii WIM CSK MON w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jerzy Kruszewski

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, zapalenie stawów, HBV, HCV.

Key words: chronic viral hepatitis, arthritis, HBV, HCV.

Streszczenie

Celem pracy była ocena występowania objawów reumatycznych i ich korelacji z aktywnością aminotransferaz w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby (PZW).

Badaniem objęto 80 chorych (30 kobiet i 50 mężczyzn w wieku 43,5±10 lat) hospitalizowanych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby o etiologii wirusowej (HBV i/lub HCV) w 2 klinikach WIM CSK MON (Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii oraz Klinice Chorób Infekcyjnych i Alergologii) w latach 1998–2003. Wirusem B zakażonych było 16 chorych, wirusem C – 60, 4 osoby chorowały na PZW typu B i C.

Objawy reumatyczne oceniano na podstawie wypełnionej przez chorego ankiety oraz badania przedmiotowego. We krwi badano morfologię, OB, surowiczą aktywność aminotransferaz, stężenia CRP, bilirubiny i białek. W uzasadnionych przypadkach wykonywano badanie radiologiczne rąk i stóp oraz stawów krzyżowo-biodrowych.

W ankiecie występowanie co najmniej jednego objawu reumatycznego podało 57 (71%) chorych, podobnie często występowały one u chorych zakażonych HBV (69%) i HCV (72%). Objawy niezwiązane bezpośrednio z układem kostno-stawowym podało 51% chorych, bóle mięśni 38%, bóle stawów 48%, zapalenie stawów 28%. Najczęściej (u 22%), głównie u osób zakażonych wirusem B, występowały jednocześnie 3 objawy; 31% chorych podało, że na jakimś etapie choroby rozpoznano u nich choroby układu kostno-stawowego.

W badaniu przedmiotowym odchylenia od normy stwierdzono u 35 chorych (44%). U 19 stwierdzono zapalenie stawów, w tym u 14 zmiany dotyczyły stawów nadgarstkowych i rąk. U 7 chorych stwierdzono zmiany skórne o charakterze wysyp-

Summary

The aim of the study was to assess rheumatic symptoms and their correlations with transaminases activity in patients with chronic viral hepatitis. 80 patients with chronic hepatitis (30 female and 50 male of mean age 43.5 years) hospitalized in two clinics of Military Institute of Medicine in Warsaw (Department of Internal Diseases and Rheumatology and Department of Infectious Diseases and Alergology) during 1998–2003 years were included in the study. 16 patients were infected with hepatitis virus B, 60 with virus C, 4 patients suffered from both, hepatitis B and C. Rheumatic symptoms were evaluated on the basis of questionnaire and physical examination. Laboratory tests included: blood morphology, ESR, serum activity of transaminases, concentration of CRP, bilirubin and proteins. If needed, X-rays of the hands and feet and sacro-iliac joints were performed.

The existence of at least one rheumatic symptom was noticed by 57 (71%) patients, the frequency was similar in infected with HBV and HCV. 51% of patients claimed extraarticular symptoms, 38% complained of muscle pain, 48% developed arthralgia and 28% – arthritis. Most frequently (22%), mainly in infected with HBV, three rheumatic symptoms were present at the same time. In 31% of patients, muscle-skeletal disease was diagnosed during the course of hepatitis.

Abnormalities in physical examination were found in 35 (44%) cases. 19 patients revealed arthritis, the joints of hand and wrist were most frequently involved (14 cases), 7 patients manifested skin rash and 17 suffered from sicca syndrome. There was no correlation between liver enzymes activity and presentation of rheumatic symptoms.

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Dudek, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel./faks +48 22 810 48 04

Praca wpłynęła: 7.06.2005 r.

ki drobnoplamiastej, u 17 objawy suchości błon śluzowych. Nie stwierdzono związku pomiędzy aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi a występowaniem objawów reumatycznych. Podsumowując, autorzy stwierdzają, że objawy reumatyczne są częste u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby. Sugerują, aby chorzy z objawami stawowymi byli rutynowo badani w kierunku wirusowych zapaleń wątroby.

Wstęp

Okolo 3% Polaków choruje na przewlekłe zapalenie wątroby (PZW) o etiologii wirusowej (powodowane zakażeniem wirusem typu B i/lub C). Są one zdecydowanie częstsze niż zapalenia powodowane przyczynami autoimmunologicznymi lub toksycznymi (alkohol, leki). W przypadku świeżego zakażenia wirusem B objawowe postacie ostrego zapalenia wątroby stanowią 20–35% zachorowań, natomiast w zakażeniu wirusem C odsetek ten nie przekracza 10–15% [1, 2]. U 5–10% chorych zakażonych wirusem B dochodzi do przewlekania się procesu chorobowego i ostatecznie przejścia w przewlekłe zapalenie wątroby. W przypadku zakażonych wirusem C jeszcze częściej, czyli u 60–80% chorych, spotykamy cechy przewlekłego zapalenia wątroby. Po kilku, kilkunastu latach u ok. 20–30% chorych dochodzi do przebudowy marskiej, schyłkowej niewydolności wątroby bądź rozwoju pierwotnego raka wątroby [1, 3–5].

Obraz kliniczny przewlekłych zapaleń wątroby jest bez- lub skąpoobjawowy. W badaniu przedmiotowym u ok. 70% chorych brak jest istotnych odchyleń od normy [4]. Aktywność aminotransferaz, która jest cennym źródłem informacji, może być prawidłowa u 1/3 chorych. Obecność materiału genetycznego wirusów wykazano w komórkach szpiku kostnego, w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej [6–8] oraz w gruczołach ślinowych [9, 10]. Konsekwencją tego jest wytwarzanie różnych przeciwciał reagujących z własnymi antygenami gospodarza oraz tworzenie kompleksów immunologicznych zarówno krążących, jak i powstających miejscowo w poszczególnych narządach lub tkankach. Dlatego objawy przewlekłych zapaleń wątroby mogą dotyczyć innych narządów, w tym stawów czy tkanki łącznej [1, 7, 8, 11, 12] i być przyczyną błędnych rozpoznań, jak również niepotrzebnego leczenia, często hepatotoksycznego, pogarszającego sprawność wątroby.

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów reumatycznych u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby oraz korelacji między ich występowaniem a aktywnością aminotransferaz.

The authors concluded that rheumatic symptoms are common in patients with chronic viral hepatitis. Therefore the patients with rheumatic symptoms should be routinely screened for the presence of viral hepatitis.

Materiał i metody

Badaniem objęto 80 chorych (30 kobiet i 50 mężczyzn w wieku $43,5 \pm 10$ lat) hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii oraz Klinice Chorób Infekcyjnych i Alergologii WIM CSK MON w Warszawie w latach 1998–2003. Kryterium kwalifikującym do badania było przebyte zapalenie wątroby rozpoznane w przeszłości na podstawie obecności w surowicy krwi antygenów HBsAg lub HCV i/lub przeciwciał przeciw tym wirusom, okresowej podwyższonej aktywności aminotransferaz, utrzymującej się co najmniej 6 mies. oraz cech przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby w badaniu histopatologicznym. W celu potwierdzenia zakażenia oceniano obecność markerów wirusowych zapaleń wątroby: antygenów HBsAg i HBeAg oraz przeciwciał anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV testami ELISA, a także HCV RNA metodą RT-PCR. Z obserwacji wykluczono chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu przeciwwirusowemu oraz z cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby w badaniu histopatologicznym.

W badanej grupie 16 chorych było zakażonych wirusem B, 60 wirusem C, 4 chorowało na PZW typu B i C.

Każdy z chorych wypełniał ankietę, w której uwzględniono wiek, płeć, wywiad wskazujący na ewentualne źródła zakażenia, występowanie żółtaczk, występowanie bólów stawów, z wyszczególnieniem stawów kończyn górnych i dolnych, obrzęki stawów, zaczerwienienie skóry nad stawami, bóle mięśni, objawy suchości jamy ustnej i oczu, występowanie owrzodzeń jamy ustnej, owrzodzeń skóry oraz wywiad dotyczący schorzeń i dolegliwości ze strony innych narządów.

W badaniu przedmiotowym zwracano uwagę na wygląd powłok skórnych, błon śluzowych, zmiany patologiczne w układzie ruchu oraz innych narządach (powiększenie wątroby i śledziona).

U chorych z objawami suchości oczu wykonano test Schirmera.

Badania krwi obejmowały morfologię krwi, wskaźniki ostrej fazy w surowicy krwi (OB, CRP), aktywność aminotransferaz (AspAT, AlAT), stężenie bilirubiny, stężenie białek w surowicy krwi. W uzasadnionych przypadkach wykonywano badanie radiologiczne rąk i stóp oraz stawów krzyżowo-biodrowych.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica, używając testu χ^2 i współczynnika Φ (Yule'a). Za poziom znamienności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Ocena zależności pomiędzy obserwowanymi zmianami a rodzajem zakażenia oparto na wynikach badania 76 chorych, z obliczeń w tym aspekcie wykluczono 4 chorych z jednoczesnym zakażeniem dwoma wirusami.

Wyniki

W całej badanej grupie 80 chorych występowanie w przeszłości co najmniej jednego objawu ze strony układu ruchu podało 57 z nich (71%) (tabela I). Zgłosiło je 11 chorych zakażonych HBV (69%) i 44 chorych zakażonych HCV (72%) oraz 2 chorych zakażonych jednocześnie HBV i HCV.

Objawy niezwiązane bezpośrednio z układem kostno-stawowym (objawy pozastawowe) zgłosiło 51% chorych. Objawy mało istotne dla reumatologa, takie jak świąd skóry, żółtaczkę, bóle brzucha czy biegunkę podało 13,5% badanej grupy. Natomiast objawy istotne, takie jak wysypki skórne, suchość spojówek lub jamy ustnej, objaw Raynauda, guzki podskórne zgłaszało dalszych 37,5% chorych. Niezamiennie częściej występowały one u chorych zakażonych wirusem typu B (62 vs 48%). Bóle stawów zgłosiło 48% chorych, najczęściej dotyczyły one wielu stawów. Obrzęk stawów podało 28% chorych. U 13% obejmował on kilka, u 11% wiele stawów. Również te objawy występowały częściej u osób zakażonych wirusem B. Bóle mięśni zgłosiło 34% chorych w grupie HCV i 44% chorych w grupie HBV. Chorzy, zwłaszcza zakażeni wirusem B, zgłaszali występowanie kilku objawów, najczęściej (u 22%) były to 3 różne objawy. Na podstawie zgłaszanych dolegliwości na jakimś etapie choroby u 31% rozpoznano zapalną chorobę układu ruchu.

Badaniem przedmiotowym odchylenia od normy stwierdzono u 35 chorych (44%) (tabela II). Cechy zapalenia stawów w postaci bolesności uciskowej, obrzęków i ewentualnie wysięku stwierdzono u 19 osób (24%),

u 8 zakażonych HBV i 11 zakażonych HCV. Najczęściej było to zapalenie 2 i więcej stawów, głównie dotyczyło stawów nadgarstkowych i drobnych stawów rąk. U 13 chorych zmiany były symetryczne. Nie towarzyszyły im zmiany kostne w badaniu radiologicznym. U 1 chorego (z zakażeniem HBV) zapaleniu drobnych stawów rąk, nadgarstkowych i kolanowych towarzyszyły cechy zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego prawego w badaniu radiologicznym. Zmiany skórne w postaci wysypki drobnoplamiastej stwierdzono u 7 chorych (9%), w tym *vasculitis leucocytoclastica* u 2 zakażonych wirusem typu C – towarzyszyło im zapalenie stawów. U 1 chorego stwierdzono cechy polineuropatii potwierdzonej badaniem elektromiograficznym. Suchość rogówek i spojówek, potwierdzoną dodatnim testem Schirmera, obserwowano u 17 chorych (21%). U 3 chorych, obok suchości rogówki i błon śluzowych jamy ustnej, stwierdzono powiększenie gruczołów ślinowych zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i ultrasonograficznym. Powiększenie wątroby i śledziony badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono u 11 chorych (13,8%). U 2 z nich powiększeniu towarzyszyła leukopenia i trombocytopenia. U 68% chorych stwierdzono mierne podwyższenie aktywności aminotransferaz, u 30% hiperbilirubinemię. Przyspieszony OB, powyżej 28 mm po godzinie, stwierdzono u 26%, zwiększone stężenie CRP u 5%.

Nie stwierdzono związku pomiędzy aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi a występowaniem objawów reumatycznych (tabela III). Podobnie brak było zależności pomiędzy aktywnością aminotransferaz a wskaźnikami fazy ostrej (OB i CRP).

Omówienie

Zapalenie stawów współistniejące z wirusowym zapaleniem wątroby jest definiowane jako odczynowe zapalenie stawów. Jego patogeniza nie jest dokładnie poznana. Przypuszcza się, że jest wynikiem bezpośredniej (reakcja na antygen) bądź pośredniej (stymulacja limfocytów) reakcji immunologicznej ustroju u osób predysponowanych genetycznie.

Tabela I. Częstość występowania objawów reumatycznych w relacji chorych (w %)

Table. I. Frequency of rheumatic symptoms (%)

Objawy reumatyczne	Jakikolwiek objaw reumatyczny	Objawy pozastawowe	Bóle stawów	Zapalenie stawów	Bóle mięśni	Rozpoznanie zapalnej choroby układu ruchu
cała badana grupa (n=80)	71	51	48	28	38	31
chorzy zakażeni HBV (n=16)	69	62	62	38	44	25
chorzy zakażeni HCV (n=60)	72	48	43	25	34	31

Tabela II. Wyniki badania fizykalnego w badanej grupie (n/%)**Table II.** Results of physical examination in examined group of patients (n/%)

Objawy	Zakażenie HBV	Zakażenie HCV	Razem
zapalenie stawów bez zmian w obrazie RG	8	11	19 (24%)
zapalenie stawów nadgarstkowych i rąk	3	11	14 (18%)
zmiany skórne	1	6	7 (9%)
suchość gałek ocznych	5	12	17 (21%)
powiększenie gruczołów ślinowych	2	1	3 (4%)
powiększenie wątroby i śledziona	4	7	11 (13,8%)
zwiększona aktywność aminotransferaz	11	44	55 (68%)
hiperbilirubinemia	5	19	24 (30%)
przyspieszony OB	7	14	21 (26%)
podwyższone stężenie CRP	2	2	4 (5%)

Krążenie i odkładanie się kompleksów immunologicznych w różnych narządach i tkankach prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych [2, 13, 14]. Możliwe jest również występowanie miejscowego odczynu zapalnego w wyniku produkcji cytokin prozapalnych przez synowocyty.

Pierwsze doniesienia o związku objawów z innych narządów niż przewód pokarmowy u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B pojawiły się w latach 80., z zakażeniem HCV później, bo w latach 90. Pascual opisał wówczas u 2 chorych zakażonych HCV objawy krioglobulinemii [15]. Od tego czasu coraz częściej opisywano objawy pozawątrobowe przewlekłych zapaleń wątroby o etiologii wirusowej. Wirusowemu zapaleniu wątroby typu B mogą towarzyszyć objawy krioglobulinemii u ok. 15% chorych, kłębuszkowego zapalenia nerek o typie błoniastym i błoniasto-rozplamowym, guzkowego zapalenia tętnic (u ok. 10%), zespołu Guillaina-Barrégo, polineuropatii obwodowej, a także zapalenia i bóle stawów oraz polimialgia reumatyczna [1, 7, 8, 12, 16, 17].

Tabela III. Współczynniki korelacji pomiędzy aktywnością aminotransferaz a objawami reumatycznymi**Table III.** Correlation coefficients between aminotransferases activity and rheumatic symptoms

Aminotransferazy	χ^2	Φ
AspAT a objawy reumatyczne	0,244	0,057
AlAT a objawy reumatyczne	1,878	0,153

U chorych zakażonych wirusem HCV objawy pozastawowe stwierdza się u 30–40%. Najczęściej jest to krioglobulinemia typu mieszanego (u ok. 11–59% zakażonych), kłębuszkowe zapalenia nerek, autoimmunologiczne zapalenia wątroby, zespół suchości (u 22–38%). Występują także bóle stawów (u ok. 35%), zapalenia stawów (u ok. 5%), objaw Raynauda, zapalenie skórno-mięśniowe, guzkowe zapalenie tętnic oraz zmiany skórne (porfirie skórna późna, liszaj płaski, rumień guzowaty czy wielopostaciowy) [1, 8, 11, 12, 18]. Powyższe objawy, łącznie z fałszywie dodatnimi testami serologicznymi, mogą być przyczyną błędnych rozpoznań z kręgu chorób tkanki łącznej, jak również niewłaściwego leczenia. Rozpoznanie różnych zapalnych chorób reumatycznych (toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena) na jakimś etapie choroby postawiono u 31% badanych.

W materiale własnym stwierdzono występowanie przynajmniej jednego objawu reumatycznego u ok. 70% chorych, podobnie często w grupie chorych zakażonych HCV i HBV. Najczęściej były to objawy pozastawowe, nieco rzadziej, ale aż u 48%, bóle stawów, bóle mięśni u 38% i zapalenie stawów u 28%. Podobną częstość (1 objaw u ok. 74% chorych) obserwowano w badaniu przeprowadzonym we Francji na bardzo dużej grupie 1 202 chorych. Również tu najczęściej stwierdzano bóle stawów, bóle mięśni oraz parestezje [19].

Częste występowanie objawów reumatycznych opisywano także u chorych zarażonych HCV w Korei, gdyż bóle stawów podawało 35% chorych, przewlekłe zapalenia stawów stwierdzono u 5%, zmiany skórne u 37%, objaw Raynauda występował u 8%, parestezje u 44%,

suchość oczu u 22%, suchość błon śluzowych jamy ustnej u 10%, owrzodzenia jamy ustnej u 33% [20]. Podobnie powszechne były objawy reumatyczne wśród chorych z Izraela, opisanych przez Buskila i wsp. [21, 22].

W omawianej grupie pacjentów badaniem przedmiotowym obecność wysypki drobnoplamistej stwierdzono u 7 chorych (9%), zespół suchości u 17 (21%), a cechy zapalenia stawów aż u 24%. Zapaleniu stawów towarzyszyła często krioglobulinemia z wysypką oraz objawy zespołu suchości. Obrzęki stawów najczęściej stwierdzano w stawach nadgarstkowych, drobnych stawach rąk, stawach skokowych i kolanowych. U większości chorych zajęcie stawów było symetryczne. Objawy te mogą sugerować obraz wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów, nie stwierdzano bowiem zmian radiologicznych.

W cytowanych powyżej publikacjach zapalenia stawów były rzadsze, dotyczyły 5–10% chorych. U większości chorych obserwowano cechy zapalenia wielu stawów z towarzyszącą obecnością czynnika reumatoidalnego, bez obecności nadżerek w badaniu radiologicznym. Objawy te mogą sugerować wczesne postacie reumatoidalnego zapalenia stawów [23, 24]. Częstość objawów reumatycznych nie była zależna od płci i nie korelowała z ciężkością choroby wątroby [21]. Również w naszej grupie badanych nie stwierdzono zależności między objawami reumatycznymi a aktywnością aminotransferaz.

Zapalenie stawów, obok wysypki, było jednym z objawów krioglobulinemii stwierdzonej u 2 chorych zakażonych wirusem HCV. Występował u nich również objaw Raynauda. Z danych z piśmiennictwa wynika, że objawową klinicznie krioglobulinemię spotyka się rzadko, tj. u 2–3% [19]. Wiadomo jednak, że 90% chorych z klinicznie jawną krioglobulinemią jest zakażonych wirusem HCV [8]. Objaw Raynauda w tej samej próbie stwierdzano również rzadko, tj. u 3,5% chorych [19].

U 21% chorych stwierdzono objawy suchości spojówek oczu, potwierdzone testem Schirmera. U 3 chorych obserwowano dodatkowo powiększenie gruczołów ślinowych. Podobne obserwacje poczynili także inni autorzy. W badaniu szwedzkim zapalenie gruczołów łzowych i ślinowych stwierdzono u 67% chorych zakażonych HCV. W innych opracowaniach zaś występowanie objawów suchości stwierdzono w granicach od 19 do 38% [10, 19, 21].

Podsumowując należy stwierdzić, że w obecnym badaniu wykazano, że objawy reumatyczne występują bardzo często u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii wirusowej i mogą prowadzić do ustalenia błędnego rozpoznania i leczenia. Rozważenie rozszerzenia diagnostyki w kierunku wirusowych zapaleń wątroby u chorych z niespecyficznymi objawami stawowymi staje się więc koniecznością.

Wnioski

1. Objawy ze strony układu ruchu podawało w ankiecie 71% chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, u 31% z nich rozpoznano jedną z układowych chorób tkanki łącznej.
2. Odchylenia od stanu prawidłowego w narządach innych niż wątroba stwierdzono badaniem przedmiotowym u 44% tych chorych.
3. Występowanie objawów reumatycznych nie koreluje z aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi.
4. W diagnostyce różnicowej chorób tkanki łącznej należy zawsze uwzględnić przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby.

Piśmiennictwo

1. Halota W, Pawłowska M. Zakażenie wirusami hepatotropowymi. *Hepatologia* 2001; 1: 43-56.
2. McMurray RW. Hepatitis C – associated autoimmunity. *Textbook of the Autoimmune Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 667-78.
3. Gładysz A, Piszko P. Postępowanie z chorymi zakażonymi HCV. *Medipress Gastroenterologia* 1998; 3: 8-12.
4. Zaborowski P, Cianciara J. Wirusowe zapalenia wątroby: problemy postępowania. *Terapia* 2000; 5: 4-10.
5. Mach T. Przewlekłe zapalenie wątroby – postępy w etiopatogenezie. W: *Gastroenterologia*. Konturek SJ (red.). *Medical Science Review*, Warszawa 2002; 112-19.
6. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 53-60.
7. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001; 16: 269-74.
8. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-17.
9. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, et al. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol* 2001; 158: 259-64.
10. Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M, et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HVC infection. *J Infection* 2002; 30: 229-33.
11. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatology* 2000; 32 (suppl. 1): 98-112.
12. Świerkot J. Choroby wątroby, dróg żółciowych i trzustki w reumatologii. W: *Reumatologia, zmiany narządowe*. Szechiński J, Wiland P (red.). *Górnicki Wydawnictwo Medyczne*, Wrocław 2001; 192-6.
13. Mehta A, Lu X, Block T, et al. Synovial stimulatory protein fragments copurify with woodchuck hepatitis virus: implications for the etiology of arthritis in chronic hepatitis B virus infection. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 486-9.
14. Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs* 2001; 15: 573-84.
15. Pascual M, Perrin L, Giostra E, et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.

16. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, et al. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 29-35.
17. Reddy K. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *J Curr Gastroenterol Rep* 2001; 1: 71-8.
18. Sterling GW. Objawy reumatyczne w przebiegu schorzeń wątroby i dróg żółciowych. W: *Tajemnice hepatologii*. McNally PR (red.). Medical Press, Gdańsk 1999; 72-5.
19. Cacoub P, Poinard T, Ghilani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12.
20. Lee YH, Ji JD, Yeon JE, et al. Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 728-31.
21. Buskila D. Hepatitis C – associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 295-9.
22. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107-13.
23. Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. Hepatitis C virus, autoimmunity and rheumatic disease. *Lupus* 1997; 6: 685-9.
24. Rivera J, Garcia-Monforte A, Pineda A, et al. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 420-4.