

Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby

Hematological complications in patients with viral hepatitis

Magdalena Wrotkowska¹, Piotr Stalke², Tomasz Smiatacz², Jan Maciej Zaucha¹

¹Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Obecnie w Polsce rejestruje się corocznie około 2000 przypadków zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, 1500 przypadków zakażenia wirusem typu B oraz 100 przypadków zakażenia wirusem typu A. W przebiegu wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A, B, C dochodzi nie tylko do uszkodzenia wątroby, ale występują także pozawątrobowe manifestacje zakażenia, głównie o charakterze autoimmunologicznym. Towarzyszą one najczęściej zakażeniom przewlekłym, odpowiednio u około 40% i 10–20% chorych na WZW typu C i B. Większość powikłań ma charakter zaburzeń hematologicznych, których przyczyną jest najprawdopodobniej przewlekła stymulacja antygenowa limfocytów B, prowadząca do nieprawidłowości układu odpornościowego i mutacji genetycznych. Zaburzenia hematologiczne mogą być pierwszymi i jedynymi objawami zakażeń wirusami hepatotropowymi, dlatego lekarz hematolog może być pierwszym lekarzem rozpoznającym WZW. Do najczęstszych powikłań hematologicznych WZW typu A, B, C należą: krioglobulinemia i trombocytopenia, rzadziej anemia aplastyczna i anemia hemolityczna. Chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B występują w przebiegu przewlekłego WZW typu B i C, zaś gammapatie monoklonalne są następstwem WZW typu C. Dla prawidłowego leczenia chorych na WZW z powikłaniami hematologicznymi niezbędna jest ścisła współpraca hematologa i hepatologa.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby, krioglobulinemia, trombocytopenia, chłoniak nie-Hodgkina, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna, gammapatie monoklonalne

Hematologia 2011; 2, 2: 162–171

Abstract

Over 2000 new hepatitis C virus (HCV) infections, 1500 new hepatitis B virus (HBV) infections and 100 new hepatitis A virus (HAV) infections are registered in Poland annually. Hepatotropic viruses induce not only liver damage but also extrahepatic manifestations affecting other organs mainly due to autoimmune reactions. Extrahepatic manifestations occur in about 40% of patients suffering from chronic HCV and in 10–20% patients with chronic HBV. The majority of hematological complications in patients with viral hepatitis results from chronic antigen stimulation of B lymphocytes that impairs the immune system and leads to its genetic aberrations. Hematological complications may be the first symptoms of

viral hepatitis that otherwise may remain clinically silent. Therefore, the haematologist may be the first one who diagnose viral hepatitis. Hematological complications of all viral hepatitis (A, B, C) comprise of cryoglobulinemia, thrombocytopenia, rarely aplastic anaemia and haemolytic anaemia. B-cell non-Hodgkin lymphomas occur in the course of HBV and HCV, and monoclonal gammopathies mainly of HCV. Close cooperation between hematologist and hepatologist is necessary to provide optimal management of patients with hepatitis and hematological complications.

Key words: viral hepatitis, cryoglobulinemia, thrombocytopenia, non-Hodgkin lymphoma, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, monoclonal gammopathies

Hematologia 2011; 2, 2: 162–171

Wprowadzenie

W przebiegu wirusowych zapaleń wątroby (WZW) dochodzi nie tylko do uszkodzenia komórek miększu wątroby, ale u części chorych pojawiają się także pozawątrobowe powikłania zakażenia. W trakcie ostrej fazy choroby mogą być obserwowane rozmaite rzadko opisywane odczyny pozawątrobowe (zapalenie stawów, zapalenie naczyń, ostra niewydolność nerek, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zespół Guillaina-Barré, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki), w tym hematologiczne (anemia aplastyczna, granulocytopenia, anemia hemolityczna, małopłytkowość, zespół hemofagocytowy, krioglobulinemia) [1–10]. Powikłania towarzyszące ostrej fazie choroby nie wydają się etiologicznie specyficzne. Najlepiej udokumentowane są odczyny towarzyszące zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV, *hepatitis A virus*). Powikłania przewlekłego procesu zapalnego wynikają najczęściej z różnorodnych odczynów humoralnych lub komórkowych i przebiegają odmiennie u zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Występują one u około 40% chorych na przewlekłe WZW typu C i u około 20% chorych na przewlekłe WZW typu B [11, 12]. Do najczęstszych objawów należą: długotrwałe zmęczenie, uczucie dyskomfortu i/lub rozbicia, bóle drobnych stawów. Chorzy ci często są diagnozowani, a nawet leczeni z powodu seronegatywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, a przyczyną tych dolegliwości jest obecność krioglobulin [13]. Ponadto u chorych obserwuje się reakcje o podłożu autoimmunologicznym, takie jak cukrzyca typu 1 czy odczyn autoimmunologiczny (AIR, *autoimmune reaction*).

W badaniach laboratoryjnych, poza typowym podwyższeniem aktywności aminotransferaz, stosunkowo często można zaobserwować zaburzenia

hematologiczne. Wobec skrytego przebiegu klinicznego przewlekłego WZW nieprawidłowości hematologiczne mogą być pierwszymi przesłankami skłaniającymi chorego do poszukiwania pomocy lekarskiej. Dlatego uważny lekarz hematolog może jako pierwszy powziąć podejrzenie zakażenia wirusami hepatotropowymi.

Dane dotyczące powikłań hematologicznych w przebiegu WZW w polskim piśmiennictwie są nieliczne. W niniejszej pracy podjęto próbę przedstawienia aktualnych danych dotyczących epidemiologii WZW typu A, B, C oraz omówienia rodzaju i częstości związanych z nimi powikłań hematologicznych.

Epidemiologia i przebieg wirusowych zapaleń wątroby

Wirusowe zapalenie wątroby w 95% jest spowodowane przez wirusy pierwotnie hepatotropowe: HAV, HBV, HCV, HDV (*hepatitis D virus*), HEV (*hepatitis E virus*) [14]. Wirus zapalenia wątroby typu A, będący czynnikiem etiologicznym WZW typu A, jest drugim co do częstości występowania na świecie wirusem hepatotropowym [15]. Nie wywołuje efektu cytopatogenego, a uszkodzenie wątroby jest wyrazem odpowiedzi komórek układu immunologicznego na białka wirusa ulegające ekspresji na błonie komórkowej hepatocytów. W następstwie nacieku zapalnego dochodzi do martwiczo-zapalnego uszkodzenia miększu wątroby. Zakażenie przenosi się przede wszystkim drogą pokarmową (fekalno-oralną) poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą lub spożycie zakażonego pokarmu czy wody. Możliwe jest także przeniesienie zakażenia drogą kontaktów seksualnych (szczególnie homoseksualnych) oraz parenteralną. Choroba kończy się wyzdrowieniem. Zakażenie HAV może klinicznie przybierać różne formy — od skąpoobjawowej, bezzółtaczkowej, poprzez klasyczne ostre WZW z typowymi wykładnikami biochemicznymi, do niezwykle rzadko opisywanej postaci WZW o przebiegu piorunu-

jącym, która może prowadzić do zgonu [16–18]. U większości pacjentów występują objawy dyspeptyczne, znacznie rzadziej grypopodobne, a także senność i osłabienie. Nie stwierdza się nosicielstwa HAV ani przewlekłego zapalenia wątroby po zakażeniu tym wirusem. Nabyta odporność pozostaje przez całe życie [14, 18]. Zakażenie HAV występuje endemicznie głównie w rejonach Azji Środkowo-Wschodniej, Afryki i Ameryki Południowej [14]. W Polsce w latach 70. XX wieku u prawie 100% dorosłej populacji wykrywano obecność przeciwciał anti-HAV IgG. Poprawa warunków sanitarnych i socjalno-ekonomicznych doprowadziła do zmniejszenia częstości WZW typu A. Z badań przeprowadzonych w 1997 roku wynika, że przeciwciała anti-HAV stwierdza się u 29% populacji poniżej 25. roku życia oraz u 7% populacji do 15. roku życia [19].

Najczęściej występującym na świecie wirusem hepatotropowym jest HBV, będący czynnikiem etiologicznym WZW typu B. Okres wylegania WZW B wynosi 28–180 dni. Infekcja może mieć typowy przebieg objawowy lub częściej bezobjawowy (ok. 65% zakażonych). Najczęściej występujące symptomy ostrego WZW B to objawy dyspeptyczne, objawy grypopodobne, bóle mięśniowo-stawowe i gorączka. Piorunujące WZW typu B występuje u mniej niż 0,5% pacjentów z ostrą postacią zakażenia. U 5–10% zakażonych dochodzi do przetrwania zakażenia i rozwoju przewlekłego WZW typu B. U około 70–90% chorych przewlekłe zakażenie przebiega bezobjawowo. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów objawy to: uczucie zmęczenia, obniżona tolerancja wysiłku, pobolewania i/lub dyskomfort w prawym podżebrzu, gorszy apetyt. Szacuje się, że u około 15% chorych na przewlekłe WZW typu B rozwija się marskość wątroby, a u blisko 0,5% dochodzi do rozwoju pierwotnego raka wątroby [14, 20]. Wirus zapalenia wątroby typu B nie wywołuje efektu cytopatogenego, zaś niszczenie hepatocytów oraz jego eliminacja zależą od sprawności układu odpornościowego gospodarza, głównie od cytotoksycznych limfocytów T [21]. Wirus ten nie zakaża wyłącznie komórek wątrobowych, jego obecność wykrywa się między innymi w limfocytach B i monocytach [22]. Przypadki z dodatnim HBsAg, niską lub niewykrywalną replikacją HBV i prawidłową aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) są kwalifikowane jako faza zakażenia *low replication*, która dawniej była określana jako faza integracyjna. Nosicielstwo HBV stwierdza się u około 6% populacji świata [14]. Szacuje się, że w Polsce przewlekłe zakażonych HBV jest około 1,5% populacji [23]. Po wdrożeniu w 1993 roku narodowego programu zwalczania i zapobie-

gania WZW typu B liczba zachorowań spadła o około 90% i wynosi obecnie mniej niż 1500 przypadków rocznie [24]. Wykonywanie badań serologicznych w kierunku zakażenia HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG) u pacjentów hematologicznych jest szczególnie istotne, gdyż stosowanie immunochemioterapii może u osoby w przeszłości zakażonej HBV spowodować reaktywację replikacji wirusa i/lub zapalenie wątroby. Zaostrzeniom tym można i należy zapobiegać farmakologicznie [23].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C wywołuje HCV, należący do rodziny *Flaviviridae*. Materiałem genetycznym wirusa jest kwas rybonukleinowy (RNA, *ribonucleic acid*) [24]. Okres inkubacji zakażenia wynosi 15–150 dni. Wśród zakażonych 70–90% nie ma objawów klinicznych w ostrej fazie infekcji, zaś u 10–30% występują objawy niecharakterystyczne, takie jak pogorszenie apetytu, rzadziej objawy grypopodobne, bóle mięśniowo-stawowe. U około 85% osób zakażenie przechodzi w stan przewlekły. Z reguły przebieg przewlekłego WZW typu C jest bezobjawowy, lub jedynym objawem zgłaszanym przez pacjentów może być uczucie zmęczenia. Rzadziej pojawiają się objawy dyspeptyczne lub świąd skóry. W 25% przypadków przewlekłe WZW typu C ma przebieg łagodny, z prawidłową aktywnością aminotransferaz [25]. U 20% chorych w ciągu 20 lat dochodzi do rozwoju marskości wątroby, natomiast częstość występowania pierwotnego raka wątroby u pacjentów z marskością szacuje się na 1–7% na rok [14]. Cykl życiowy wirusa nie został dokładnie poznany, wydaje się, że HCV ma bezpośrednie właściwości cytopatyczne. Proces niszczenia zakażonych hepatocytów odbywa się głównie na drodze indukcji apoptozy, co wiąże się z niewielkim nasileniem procesów zapalnych w wątrobie i względnie powolnym włóknieniem [26]. W przypadku poddania chorego immunosupresji obserwuje się znacznie szybszą progresję choroby. Również HCV nie zakaża wyłącznie komórek wątroby, udowodniono obecność materiału genetycznego i replikację wirusa między innymi w limfocytach B oraz komórkach szpiku [27]. Na podstawie analizy filogenetycznej wyodrębniono 11 podstawowych genotypów HCV oraz około 50 podtypów. Poszczególne genotypy różnią się częstością występowania w poszczególnych regionach geograficznych, przebiegiem klinicznym zakażenia i odpowiedzią na leczenie [28, 29]. Wyniki badań przeprowadzonych w Bydgoszczy wskazują, że najbardziej rozpowszechnione było zakażenie genotypem 1 (71,3%), następnie genotypem 3 (14,7%), 4 (13,6%) i 2 (0,2%). Tak duża różnorodność HCV i jego zdolność do dalszych zmian w czasie trwania zakażenia

tłumaczą trudności w jego eliminacji przez układ immunologiczny, jak również problemy z opracowaniem skutecznej szczepionki [30]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) około 3% populacji świata jest zakażone HCV [31]. W Polsce corocznie rozpoznaje się około 2 tys. nowych przypadków zakażenia, z czego połowa jest identyfikowana przez centra krwiodawstwa. Ze względu na zazwyczaj bezobjawowy przebieg kliniczny i najczęściej przypadkowe rozpoznanie, wydaje się, że zakażenie HCV jest o wiele częstsze, aniżeli wynika to z oficjalnych danych. Szacuje się, że liczba zakażonych HCV w Polsce wynosi około 730 tys. osób [26].

W przebiegu WZW, w szczególności postaci przewlekłych, występują pozawątrobowe manifestacje zakażenia. Powikłania te, głównie o charakterze immunologicznym, wynikają z przewlekłej stymulacji antygenowej limfocytów B. Należą do nich między innymi: kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń, liszaj płaski, porfiria skórna późna, polineuropatie obwodowe, zapalenie stawów, cukrzyca, a także powikłania hematologiczne [32–34].

Powikłania hematologiczne w przebiegu wirusowych zapaleń wątroby

Z wirusowym zapaleniem wątroby kojarzone są takie zaburzenia hematologiczne, jak: trombocytopenia, krioglobulinemia, chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B (B-NHL, *B-cell non-Hodgkin lymphoma*), gammopatie monoklonalne, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna i zespół hemofagocytarny (tab. 1).

Małopłytkowość

Małopłytkowość jest dobrze udokumentowanym powikłaniem WZW typu A oraz C, choć jej występowanie obserwowano także w przebiegu WZW typu B.

Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) jest rzadkim powikłaniem hematologicznym WZW typu A. Choroba jest skutkiem pojawienia się autoprzeciwciał klasy IgG przeciw glikoproteinom (gp) błonowym płytek krwi, najczęściej typu IIb/IIIa oraz Ib/IX [35–37]. Małopłytkowość immunologiczna w przebiegu WZW typu A może także wiązać się z krótkotrwałą obecnością we krwi przeciwciał antyfosfolipidowych, w tym antykardiolipinowych. Taki mechanizm małopłytkowości nie jest swoisty dla zakażenia HAV. Występuje również w przebiegu wielu innych, pospolitych ostrych infekcji wirusowych (np. zakażenia wirusem ospy wietrznej, enterowirusami i innymi) [38]. Mechanizm predysponujący do tego typu zaburzeń nie jest jasny, ponieważ występują one relatywnie rzadko, pomimo powszechności ostrych infekcji wirusowych. Domniemany patomechanizm jest związany z opóźnieniem wczesnej lokalizacji zakażenia lub także z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, wynikającą ze zjawiska mimikry molekularnej. U tych chorych przebieg zakażenia jest cięższy, dołącza się również uszkodzenie innych narządów, na przykład serca, płuc czy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), częściej też zejście choroby jest niepomyślne [38, 39].

Małopłytkowość związana z zakażeniem HAV nie ma wyłącznie immunologicznego mechanizmu.

Tabela 1. Powikłania hematologiczne w przebiegu wirusowych zapaleń wątroby (WZW)

Table 1. Hematological complications of viral hepatitis

WZW	Najczęstsze powikłania	Rzadkie powikłania
A	Immunologiczna plamica małopłytkowa	Anemia aplastyczna Anemia hemolityczna Krioglobulinemia Zespół hemofagocytarny
B	Małopłytkowość	Krioglobulinemia Chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B Anemia aplastyczna Anemia hemolityczna Zespół hemofagocytarny
C	Małopłytkowość Krioglobulinemia Gammopatie monoklonalne	Anemia aplastyczna Anemia hemolityczna Chłoniaki nie-Hodgkina z komórek B Zespół hemofagocytarny

Postuluje się, że wskutek infekcji może dochodzić do supresji szpiku kostnego, a także do rozwoju zespołu hemofagocytarnego lub zwiększonego obwodowego zużycia płytek wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i hipersplenizmu [35, 40, 41]. Z badań Sikorskiej i wsp. [42] prowadzonych w Gdańsku wynika, że małopłytkowość w przebiegu WZW typu A występowała u 0,9% pacjentów. Wyniki badań Kim i wsp. [40] wskazują, że liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) we wczesnym etapie choroby stanowi czynnik predykcyjny ciężkości i powikłań zakażenia HAV. U chorych z łagodną postacią WZW typu A liczba PLT była znacząco większa w porównaniu z postacią o ciężkim przebiegu, definiowanym jako obniżenie wskaźnika protrombinowego poniżej 40%, i wynosiła odpowiednio $205,4 \pm 81,9$ G/l *v.* $127,5 \pm 29,7$ G/l ($p < 0,001$). Prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu WZW było 5-krotnie większe u chorych z obniżoną liczbą PLT. Wyniki badań Sainokami i wsp. [41] również wskazują na znamienne statystycznie różnicę między liczbą PLT u pacjentów z łagodną i ciężką postacią WZW typu A (odpowiednio: 182 ± 75 G/l *v.* 110 ± 58 G/l; $p = 0,0034$) oraz ujemną korelację między małą liczbą PLT a mianem HAV ($p = 0,0015$). Autorzy badania postulują, że HAV powoduje supresję komórek progenitorowych szpiku poprzez ich zakażenie, co prowadzi do małopłytkowości.

Istnieją nieliczne doniesienia dokumentujące częstsze występowanie małopłytkowości u osób przewlekle zakażonych HBV w porównaniu ze zdrową populacją. Wyniki badań Behnava i wsp. [43] wskazują, że małopłytkowość wykryto u 17,7% chorych na przewlekle WZW typu B, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia było 3,5 razy wyższe niż w grupie osób zdrowych (5,3%). Nagamine i wsp. [44] postulowali, że małopłytkowość jest wywołana obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

Znacznie częściej, u 10–44% zakażonych, małopłytkowość występuje w przebiegu WZW typu C w wyniku szeregu różnych mechanizmów patofizjologicznych [11]. Jednym z nich jest również występowanie przeciwciał przeciw płytkowych. Almeida i wsp. [45] udowodnili u 10 na 40 chorych zakażonych HCV występowanie małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym. Średnia liczba PLT u chorych wynosiła 80 G/l, a średni czas trwania choroby 2 lata. Przeciwciała były skierowane przeciw gp IIb/IIIa, Ia/IIa i/lub Ib/IX. Giannini i wsp. [46] obserwowali małopłytkowość u 44% pacjentów zakażonych HCV. Z ich badania wynika, że stężenie trombopoetyny u chorych z małopłytkowością było znamienne niższe niż wśród osób z prawidłową

liczbą PLT. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają tę obserwację. Afifi i wsp. [47] stwierdzili, że stężenie trombopoetyny u chorych na WZW typu C było podwyższone w grupie osób z małopłytkowością łagodną (PLT > 100 G/l) oraz nieznacznie obniżone w grupie osób z liczbą PLT powyżej 100 G/l. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie. Zarębska-Michaluk i wsp. [48] zaobserwowali występowanie małopłytkowości u 27,6% zakażonych wirusem HCV. Średnia liczba PLT u osób z małopłytkowością w przebiegu HCV wynosiła $108,26 \pm 22,63$ G/l w porównaniu ze średnią liczbą PLT u osób zakażonych wirusem HCV bez małopłytkowości, która wynosiła $197,79 \pm 48,54$ G/l. Pacjenci z małopłytkowością byli znamienne starsi ($46,64 \pm 13,31$ roku *v.* $39,89 \pm 13,3$ roku; $p = 0,000057$), badanie biopsji wątroby wykazało u nich wyższą aktywność w skali Ishaka ($7,86 \pm 2,7$ *v.* $6,29 \pm 2,53$; $p = 0,000001$) oraz wyższy stopień włóknienia ($2,07 \pm 1,5$ *v.* $1,01 \pm 1,32$; $p < 0,000001$). Wyniki badań Garcia-Suarez i wsp. [49] wskazują na znacznie częstsze występowanie zakażenia HCV u pacjentów z małopłytkowością (23%) w porównaniu z grupą zdrowych dawców krwi (0,4%). Średnia liczba PLT u pacjentów z małopłytkowością zakażonych HCV wynosiła 55,8 G/l, zaś czas trwania choroby 1–240 miesięcy. U 5 chorych, u których przyczyną WZW była najprawdopodobniej transfuzja krwi, małopłytkowość wystąpiła po 10–25 latach od zakażenia HCV. Nie udowodniono jednak, aby miała ona podłoże immunologiczne, zaś tylko u jednego chorego stwierdzono inne zmiany, takie jak nadciśnienie wrotne, splenomegalia i hipersplenizm, które mogły być jej przyczyną.

Krioglobulinemia

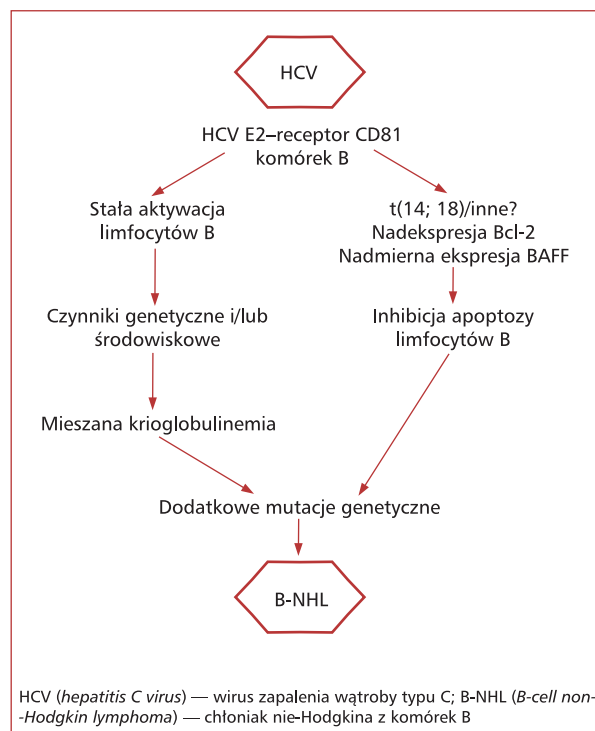
Mieszana krioglobulinemia (MC, *mixed cryoglobulinemia*) jest najczęstszą pozawątrobową manifestacją WZW typu C, natomiast w zakażeniu HBV występuje znamienne rzadziej, a wyjątkowo u zakażonych HAV [50, 51]. Jej istotą jest powstawanie poliklonalnych przeciwciał klasy IgG wobec komponentu monoklonalnego, zwykle IgM (typ II MC), lub poliklonalnego (typ III MC). Spadek temperatury poniżej 37°C wpływa na zmniejszenie rozpuszczalności krążących kompleksów immunologicznych, wystąpienie krioprecypitacji i związanych z nią typowych objawów triady Meltzera, czyli osłabienia, artralgi i zmian skórnych [51].

Częstość MC wśród cierpiących na przewlekle WZW typu B wynosi 4–15% [15, 51–53]. Synteza krioglobulin jest proporcjonalna do wirerii i najpewniej wynika z przewlekłej stymulacji antygenowej limfocytów B. Przemawia za tym fakt, że tera-

pia przeciwwirusowa lamiwudyną, hamująca replikację HBV, zmniejsza stężenie krioglobulin i powodowane przez nie zmiany w naczyniach [51].

Krioglobulinemia występuje u 10–56% chorych z WZW typu C [11, 27, 48, 53–55]. Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce wskazują, że występuje ona u 37,1% pacjentów i jest najczęstszą manifestacją pozawątrobową wśród przewlekle zakażonych HCV [48]. Brak jednoznacznych doniesień na temat częstości występowania poszczególnych typów krioglobulinemii u chorych na WZW typu C [11, 55]. Krioglobuliny występują zwykle w niskich stężeniach, dlatego objawy kliniczne krioglobulinemii pojawiają się jedynie u około 30% chorych i najczęściej są to zespół Raynauda i uszkodzenie kłębuszków nerkowych [51]. Większą częstość objawów klinicznych obserwowano u chorych z typem II MC [56]. Częstość występowania MC u chorych na WZW typu C zależy od czasu trwania zakażenia. Wyniki badań wskazują, że u chorych, u których doszło do wystąpienia MC, czas trwania zakażenia HCV był 2-krotnie dłuższy niż u pacjentów bez tego powikłania, a stopień włóknienia wątroby był bardziej zaawansowany [48, 54]. Za czynniki predysponujące do wystąpienia MC uważa się także płeć żeńską, nadużywanie alkoholu, stłuszczenie lub marskość wątroby [48, 51, 56].

Powodem pojawiania się MC jest interakcja między białkiem E2 wirusa HCV i receptorem CD81 komórek B oraz przewlekła stymulacja antygenowa limfocytów, której skutkiem jest powstawanie subpopulacji limfocytów B produkujących różne immunoglobuliny, w tym krioglobuliny [57, 58]. Niektóre badania wskazują na występowanie translokacji t(14;18) u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, której następstwem jest nadekspresja białka antyapoptotycznego BCL2 i hamowanie apoptozy limfocytów B. Wyniki badań wskazują, że translokacja ta występuje znamienne częściej u pacjentów z krioglobulinemią. Innym czynnikiem biorącym udział w proliferacji i hamowaniu apoptozy limfocytów B jest cząsteczka BAFF, należąca do rodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). Nadmierna ekspresja BAFF była wykrywana w osoczu pacjentów z MC oraz z zespołem limfoproliferacyjnym w przebiegu przewlekłego WZW typu C. Badacze sugerują, że u 8–10% pacjentów MC jest schorzeniem poprzedzającym wystąpienie zespołu limfoproliferacyjnego [59] (ryc. 1). Interesujące jest, że u chorych z WZW typu C i obecnością MC stwierdzono znamienne częstsze występowanie genotypu 2a/III w porównaniu z chorymi bez MC (41% v. 15%; p = 0,009) [60].



Rycina 1. Mechanizm wpływu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C na występowanie mieszanej krioglobulinemii i chłoniaków nie-Hodgkina z komórek B (zadaptowano z: [59])

Figure 1. Mechanism involved in occurrence of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma (adapted from: [59])

Gammapatie monoklonalne

Gammapatie monoklonalne należą do pozawątrobowych powikłań WZW typu C. Andreone i wsp. [61] zaobserwowali wśród chorych na WZW typu C znamienne częstsze występowanie gammapatii monoklonalnych niż wśród chorych na WZW typu B, alkoholowe zapalenie wątroby czy pierwotną marskość żółciową (11% v. 1%; p = 0,004). Wśród zakażonych HCV, u których wystąpiła gammapatia, u około 70% pacjentów rozpoznano gammapatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), a u około 30% stwierdzono szpiczaka plazmocytozy. Idilman i wsp. [62] wykazali częstsze (ok. 14%) występowanie gammapatii monoklonalnej u chorych zakażonych HCV w porównaniu z populacją ogólną (1%). Doniesienia opisujące rolę genotypu HCV w występowaniu gammapatii monoklonalnej są niejednoznaczne. Andreone i wsp. [61] obserwowali u 50% pacjentów zakażonych HCV z gammapatią monoklonalną występowanie genotypu 2a/c wirusa. Różnica w liczbie zakażonych tym genotypem była statystycznie większa w porównaniu

z grupą zakażonych HCV bez gammapatii (odpowiednio 50 v. 18%, $p = 0,009$). Natomiast w doniesieniu Idilmana i wsp. [62] nie wykazano znamienne częstszego występowania jakiegokolwiek genotypu wirusa u chorych na WZW typu C ze współistniejącą gammapatią monoklonalną.

Chłoniaki nie-Hodgkina

Dane na temat występowania B-NHL u pacjentów z WZW typu B i C są niejednoznaczne. Część badaczy wskazuje na częstsze występowanie zakażeń HBV i HCV u chorych z B-NHL. Z badań Lim i wsp. [63] przeprowadzonych w Singapurze wynika, że rozpowszechnienie zakażenia HBV wśród chorych na B-NHL było znamienne większe w porównaniu z populacją ogólną i wynosiło odpowiednio 10,3% i 4,1% ($p = 0,001$). Podobnie w rumuńskim badaniu Cucuianu i wsp. [64] wykazano znamienne częstsze ($p < 0,0001$) występowanie zakażenia HBV u chorych na B-NHL (30%) w porównaniu z grupą kontrolną (6%). Dotyczy to zarówno chłoniaków o niskim, jak i wysokim stopniu złośliwości. Przyczyna częstszego występowania B-NHL w przebiegu WZW typu B nie jest jasna. Badacze postulują, że może to być efekt integracji materiału genetycznego wirusa z genomem komórki gospodarza, co powoduje modyfikację jej funkcji biologicznych i specyficzności antygenowej. W efekcie komórka nabywa nowych cech, charakterystycznych dla komórek nowotworowych [58, 65]. Według innej hipotezy niedobór odporności powoduje trwałe zakażenie i predysponuje do rozwoju chłoniaków [64]. Talamo i wsp. [66] sugerowali, że rozwój B-NHL w przebiegu przewlekłego WZW typu B jest skutkiem przewlekłej stymulacji antygenowej limfocytów B. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają związek między występowaniem przewlekłego zakażenia HBV a B-NHL [65, 67].

Podobnie, wyniki badań na temat wyższej zachorowalności na chłoniaki w przebiegu przewlekłego WZW typu C nie są jednoznaczne. Argumenty tłumaczące mechanizmy występowania takiego związku są analogiczne, jak w przypadku WZW typu B. Wyniki badania Cucuianu i wsp. [64] potwierdzają znamienne częstsze występowanie przeciwciał anti-HCV u chorych na B-NHL w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 29,5% v. 4,9%; $p < 0,0001$). Rezultaty włoskich badań przeprowadzonych przez Silvestri i wsp. [68] wskazują na 3-krotnie większe rozpowszechnienie zakażenia HCV (8,9%) u chorych na B-NHL w porównaniu z populacją ogólną (2,9%). Względne ryzyko zakażenia wyniosło 3,12 (95% CI = 2,27–4,30). Z kolei względne ryzyko zakażenia HCV u pacjentów z B-NHL

i krioglobulinemią wyniosło 33,35 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 28,28–39,32). Z HCV związane są różne podtypy histologiczne chłoniaka; najczęściej obserwuje się u tych chorych chłoniaka strefy brzeżnej, chłoniaka limfoplazmocytoowego, chłoniaka grudkowego, rzadziej chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [58, 68]. Część badaczy nie potwierdza jednak zależności między przewlekłym WZW typu C a częstszym występowaniem B-NHL [69, 70]. Większość analiz wykazujących związek między infekcją HCV a występowaniem B-NHL przeprowadzono we Włoszech, Brazylii, Japonii, Szwajcarii, Rumunii i Arabii Saudyjskiej [65, 70]. Badania prowadzone w Holandii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Macedonii, Francji i Meksyku nie wykazywały takiej zależności [70, 71]. Postuluje się geograficzne zróżnicowanie częstości występowania B-NHL w przebiegu WZW typu C, co wskazuje na udział czynników genetycznych, środowiskowych oraz dominującego w zakażonej populacji genotypu HCV. Sugeruje się, że genotyp 2 a/c jest bardziej limfotropowy niż hepatotropowy [64]. Silvestri i wsp. [72] wykazali, że ponad 48% chorych na B-NHL i WZW typu C zakażonych było wirusem o genotypie 2a/c, a względne ryzyko zakażenia tym genotypem wyniosło 5,37 ($p < 0,0001$).

Hipotezę o potencjalnym związku między przewlekłym WZW typu C a występowaniem B-NHL podtrzymują doniesienia Saadoun i wsp. [73] o regresji chłoniaka strefy brzeżnej śledziony u pacjentów z przewlekłym WZW typu C po zastosowaniu terapii przeciwwirusowej interferonem (IFN) lub IFN i rybawiryną. Całkowita odpowiedź hematologiczna i wirusologiczna wystąpiła u 14 spośród 18 chorych (78%). Ponadto u 2 chorych obserwowano częściową odpowiedź wirusologiczną i całkowitą hematologiczną, a u 2 kolejnych pacjentów doszło do częściowej odpowiedzi wirusologicznej i hematologicznej. Czterech pacjentów przed terapią przeciwwirusową zostało poddanych chemioterapii i/lub splenektomii oraz 6 przyjmowało leki steroidowe i cyklofosfamid lub zastosowano u nich plazmaferezę z powodu krioglobulinemii. Wbrew wcześniejszym doniesieniom, pomimo eradykacji wirusa i całkowitej odpowiedzi hematologicznej, w limfocytach B nadal utrzymywały się zmiany genetyczne.

Anemia aplastyczna

Bardzo rzadkim powikłaniem WZW typu A, B, C jest anemia aplastyczna. Brakuje jednak potwierdzonych doniesień literaturowych dotyczących chorych przewlekłe zakażonych wirusami hepatotropowymi. Opisy dotyczą zwykle przypadków ostrych zakażeń, w których objawy anemii aplastycznej wy-

stępują w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy od ostrej fazy zakażenia [74]. Opisywano także jej występowanie w przebiegu nadostrego oraz ostrego WZW typu B [74, 75]. Patomechanizm tego powikłania nie został poznany. Sugeruje się bezpośrednie działanie wirusa na komórki szpiku lub pośrednie poprzez indukcję reakcji autoimmunologicznej przeciw komórkom szpiku. Pewną sugestią co do związku zakażenia HBV z występowaniem anemii aplastycznej jest poprawa parametrów morfologii krwi wraz z obniżaniem się antygenemii HBs [75]. Najwięcej przypadków anemii aplastycznej opisano w przebiegu WZW typu C, jej występowanie obserwowano nawet u 28% chorych poddanych transplantacji wątroby z powodu nadostrego WZW typu C [76].

Anemia hemolityczna

Do bardzo rzadkich powikłań WZW typu A, B i C należy anemia hemolityczna [77–79]. Mechanizm jej występowania nie został dotąd poznany, choć główną rolę przypisuje się przewlekłej stymulacji układu immunologicznego i produkcji przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym [78]. W większości opisywanych przypadków anemię hemolityczną w przebiegu WZW typu C charakteryzował nagły spadek stężenia hemoglobiny, niedający się wytłumaczyć krwawieniem lub inną przyczyną [77].

Zespół hemofagocytarny

Istnieją nieliczne opisy przypadków wystąpienia zespołu hemofagocytarnego w przebiegu WZW typu A, B, C [80–83]. Powikłanie to może prowadzić do niewydolności wielonarządowej. Śmiertelność określa się na 20–40% [82]. Badacze sugerują, że wystąpienie zespołu hemofagocytarnego w przebiegu WZW jest związane ze wzrostem stężenia cytokin prozapalnych wydzielanych przez pobudzone limfocyty i histiocyty. Przyczyną tego zjawiska jest brak pobudzenia cytotoksycznych limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*), a w konsekwencji brak możliwości zahamowania replikacji wirusa i wyciszenia reakcji immunologicznej, będącej odpowiedzią na zakażenie [84]. Hipercytokinemia indukuje fagocytozę i supresję hemopoety, a także może być przyczyną zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Imashuku i wsp. [82] proponowali wykorzystanie rozpuszczalnego receptora interleukiny 2, jako czynnika prognostycznego przebiegu zespołu hemofagocytarnego, gdyż jego podwyższone stężenie wiązało się ze złym rokowaniem.

Podsumowanie

Występowanie powikłań hematologicznych w przebiegu WZW pozwala z jednej strony na rozpoznanie przez lekarza hematologa często subklinicznie przebiegającego zakażenia, zaś z drugiej strony może utrudniać prowadzenie celowanego leczenia przeciwwirusowego przez hepatologa. Wyjaśnienie i pełne zrozumienie mechanizmów patogenetycznych, leżących u podstaw zaburzeń hematologicznych w przebiegu zakażenia wirusami hepatotropowymi, wydaje się niezbędne dla bezpiecznego i skutecznego prowadzenia terapii u chorych na WZW. Zastosowanie nowych metod terapeutycznych w hematologii, takich jak na przykład czynniki stymulujące trombopoezę, stworzy być może w nieodległej przyszłości szansę na rozpoczęcie bezpiecznego leczenia przeciwwirusowego u tych chorych, którzy do tej pory z tego leczenia byli dyskwalifikowani z powodu zagrażającej życiu małopłytkowości.

Piśmiennictwo

1. Inman R.D., Hodge M., Johnston M.E. i wsp. Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 700–703.
2. Ozaras R., Mert A., Yilmaz M.H. i wsp. Acute viral cholecystitis due to hepatitis A virus infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 37: 79–81.
3. Watanabe M., Shibuya A., Okuno J. i wsp. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern. Med.* 2002; 41: 1188–1192.
4. Schroff G.R., Badve S.V., Joshi A.G. i wsp. Acute renal tubular injury with acute hepatitis A infection: is it just a coincidence? *Nephrology* 2004; 9: 44–46.
5. Vaboe A.L., Leh S., Forslund T. Interstitial nephritis, acute renal failure in a patient with non-fulminant hepatitis A infection. *Clin. Nephrol.* 2002; 57: 149–153.
6. Alehan F.K., Kahveci S., Uslu Y. i wsp. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis A virus infection. *Ann. Trop. Paediatr.* 2004; 24: 141–144.
7. Kuntz E., Kuntz H.D. Acute viral hepatitis. W: Kuntz E., Kuntz H.D. (red.). *Hepatology Principles and Practice*. 2nded. Springer-Verlag, Berlin 2006; 418–423.
8. Chitambar S.D., Fadnis R.S., Joshi M.S. i wsp. Case report: Hepatitis A preceding Guillain-Barre syndrome. *J. Med. Virol.* 2006; 78: 1011–1014.
9. Atabek M.E., Pirgon O. Unusual cardiac features in cholestatic hepatitis A in an adolescent: improvement with corticosteroid treatment. *J. Infect.* 2007; 54: 91–93.
10. Shenoy R., Nair S., Kamath N. Thrombocytopenia in hepatitis A — an atypical presentation. *J. Trop. Pediatr.* 2004; 50: 241–242.
11. Berendt-Obołończyk M., Kazimierska E., Sworczak K. Małopłytkowość i inne pozawątrobowe zaburzenia w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C — opis przypadku. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 21: 62–64.

12. Dwyre D.M., Holland P.V. Hepatitis viruses. W: Barbara J.A.J., Regan F.A.M., Contreras M.C. (red.). *Transfusion microbiology*. Cambridge University Press, New York 2008; 13.
13. Vassilopoulos D., Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22: 91–96.
14. Herold G. *Medycyna wewnętrzna. Repetytorium dla studentów i lekarzy*. PZWL, Warszawa 2004; 611–627.
15. Cianciara J., Juszczak J. *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007; 588–600.
16. Vento S., Garofano T., Renzini C. i wsp. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 286–290.
17. Willner I.R., Uhl M.D., Howard S.C. i wsp. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalised during an urban epidemic in the United States. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 111–114.
18. Sikorska K. Wybrane aspekty kliniczne WZW A w czasie epidemicznego wzrostu zachorowań na terenie województwa gdańskiego w latach 1991–1993. *Przegl. Epidemiol.* 2003; 57: 481–489.
19. Duszczyk E. Wirusowe zapalenie wątroby typu A — epidemiologia, klinika, leczenie, zapobieganie. *Przew. Lek.* 2001; 4: 64–67.
20. Adamek A. Zakażenie HBV — uwagi praktyczne. *Przegl. Urol.* 2007; 8: 5.
21. Loch T., Pawińska-Zdziebłowska A., Fic M.H. Polimeraza DNA wirusa zapalenia wątroby typu B. *Przegl. Epidemiol.* 2001; 55: 471–474.
22. Pontisso P., Vidalino L., Quarta S., Gatta A. Biological and clinical implications of HBV infection in peripheral blood mononuclear cells. *Autoimmun. Rev.* 2008; 8: 13–17.
23. Cieśla A., Mach T. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby — aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. *Przegl. Gastroenterol.* 2007; 2: 69–73.
24. Magdżik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 751–757.
25. Czepiel J., Biesiada G., Mach T. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2008; 118: 734–740.
26. Juszczak J. Hepatitis C: to co najważniejsze. *Przew. Lek.* 2004; 10: 74–79.
27. Jabłońska J., Ząbek J., Kozłowska J., Cianciara J. Zaburzenia immunologiczne u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegl. Epidemiol.* 2001; 55: 459–464.
28. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegl. Epidemiol.* 2004; 58: 413–421.
29. Dąbrowska M.M., Panasiuk A., Flisiak R. Mechanizm wejścia wirusa HCV jako nowy cel leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27: 140–143.
30. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Hepatologia* 2007; 7: 77–79.
31. WHO-Hepatitis C-global prevalence (update). *Wkly. Epidemiol. Rec.* 1999; 74: 425–427.
32. Han S.H. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 403–418.
33. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16: 65–73.
34. Singh N., Reau N. Extrahepatic manifestations of HCV infection: A brief review and update. *Curr. Hepat. Rep.* 2006; 5: 133–141.
35. Tanir G., Aydemir C., Tuygun N., Kaya O., Yarali N. Immune thrombocytopenia as a sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk. J. Gastroenterol.* 2005; 4: 217–219.
36. Avci Z., Turul T., Catal F. i wsp. Thrombocytopenia and emperipolesis in a patient with hepatitis A infection. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 19: 67–70.
37. Wróbel G., Wójcik D. Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dzieci. Część I. Patogeneza, diagnostyka i obraz kliniczny. *Acta Haematol. Pol.* 2002; 33: 317–322.
38. Hamada M., Yasumoto S., Furue M. A case of varicella-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. *J. Dermatol.* 2004; 31: 477–479.
39. Khadwal A., Deepthi N. Severe thrombocytopenia in a child with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2008; 14: 125–126.
40. Kim H.S., Kim H.S., Lee J.Y. i wsp. Initial thrombocytopenia as a simple, valuable predictor for clinical manifestation in acute hepatitis A. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43: 81–88.
41. Sainokami S., Abe K., Ishikawa K., Suzuki K. Influence of load of hepatitis A virus on disease severity and its relationship with clinical manifestations in patients with hepatitis A. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1165–1175.
42. Sikorska K., Stalke P., Michalska Z., Radowska D., Malanowicz-Świerczyńska K. Viral hepatitis A outbreak in Gdańsk Province — non-typical course of disease. *Exp. Clin. Hep.* 2010; 6: 34–39.
43. Behnava B., Alavian S.M., Ahmadzad A.M. The prevalence of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis B and C. *Hepatitis Monthly* 2006; 6: 67–69.
44. Nagamine T., Ohtuka T., Takehara K., Arai T., Takagi H., Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 1996; 24: 135–140.
45. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhaes M., Antonietti C.L. i wsp. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 49–58.
46. Giannini E., Borro P., Borta F. i wsp. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 2002; 37: 572–577.
47. Affi O.A., Sewify E.M., El-Attar M.M., Taie A.O., Mostafa A.K. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia is not related to serum thrombopoietin levels. *Saudi J. Gastroenterol.* 2007; 13: 76–80.
48. Zarębska-Michaluk D.A., Lebensztejn D.M., Kryczka W.M., Skiba E. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv. Med. Sci.* 2010; 55: 67–73.
49. Garcia-Suarez J., Burgaleta C., Hernanz N., Albarran R., Tobaruela R., Alvarez-Mon M. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant $\alpha 2b$ -interferon therapy. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 98–103.
50. Ilan Y., Hillman M., Oren R., Zlotogorski A., Shouval D. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 586–587.
51. Łapiński T.W., Flisiak R. Krioglobulinemia występująca w przewlekłych zapaleniach wątroby. *Med. Sci. Rev. Hepatologia* 2008; 8: 24–26.
52. Lunel R., Musset L., Cacoub R. i wsp. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291–1300.
53. Andreone R., Gramenzi A., Cursaro C., Bernardi M., Zignego A.L. Monoclonal gammopathy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 1996; 88: 1122.
54. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16: 65–73.

55. Cacoub R., Poynard T., Ghillani R. i wsp. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTWIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Reum.* 1999; 42: 2204–2212.
56. Parise E.R., de Oliveira A.C., Rerraz M.L., Pereira A.B., Leite K.R. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: Clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2007; 49: 67–72.
57. Książek A., Załuska W. Krioglobulinemia. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008; 12: 102–103.
58. Dobrzańska J., Sawczuk-Chabin J., Warzocha K. Rola wirusów w etiopatogenezie chłoniaków niezłaznowych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 2: 64–72.
59. Zignego A.L., Piluso A., Giannini C. HBV and HCV chronic infection: Autoimmune manifestations and lymphoproliferation. *Autoimmun. Rev.* 2008; 8: 107–111.
60. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. i wsp. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 31–34.
61. Andreone R., Zignego A.L., Cursaro C. i wsp. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 294–298.
62. Idilman R., Colantoni A., De Maria N., Alkan S., Nand S., Van Thiel D.H. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2004; 11: 302–309.
63. Lim S.T., Fei G., Quek R. i wsp. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79: 132–137.
64. Cucuianu A., Patiu M., Duma M. i wsp. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br. J. Haematol.* 1999; 107: 353–356.
65. Kuniyoshi M., Nakamura M., Sakai H. i wsp. Prevalence of hepatitis B or C virus infections inpatients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16: 215–219.
66. Talamo T.S., Dekker A., Gurecki J., Singh G. Primary hepatic malignant lymphoma: its occurrence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer* 1980; 46: 336–339.
67. Shirin H., Davidovitz Y., Avni Y. i wsp. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; 4: 24–27.
68. Silvestri R., Barillari G., Fanin R. i wsp. Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1997; 82: 314–317.
69. Morgensztern D., Rosado M.F., Silva O. i wsp. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma in South Florida and review of the literature. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2459–2464.
70. Kaya H., Polat M.F., Erdem F., Gundogdu M. Prevalence of hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lab. Haematol.* 2002; 24: 107–110.
71. King P.D., Wilkes J.D., Diaz-Arias A.A. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lab. Haematol.* 1998; 20: 107–110.
72. Silvestri F., Barillari G., Fanin R. i wsp. The genotype of the hepatitis C virus in patients with HCV related B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1997; 11: 2157–2161.
73. Saadoun D., Suarez F., Lefrere F. i wsp. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005; 105: 74–76.
74. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann. Hepatol.* 2002; 1: 192–195.
75. Chong R.S., Ng H.S., Ong Y.Y., Tan H.C. A case of aplastic anaemia associated with fulminant hepatitis B. *Singapore Med. J.* 1990; 31: 75–77.
76. Pardi D.S., Romero Y., Mertz L.E., Douglas D.D. Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection: a report of two cases and a review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 468–470.
77. Ikram N., Hassan K., Tufail S. Hepatitis associated autoimmune haemolytic anaemia. *Int. J. Pathol.* 2004; 2: 44–46.
78. Okada T., Kubota K., Kita J., Kato M., Sawada T. Hepatocellular carcinoma with chronic B-type hepatitis complicated by autoimmune hemolytic anemia: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4401–4404.
79. Urganci N., Akyildiz B., Yildirmak Y., Ozbay G. A case of autoimmune hepatitis and autoimmune hemolytic anemia following hepatitis A infection. *Turk. J. Gastroenterol.* 2003; 14: 204–207.
80. Ishii H., Yamagishi Y., Okamoto S., Saito H., Kikuchi H., Kodama T. Hemophagocytic syndrome associated with fulminant hepatitis A: a case report. *Keio. J. Med.* 2003; 52: 38–51.
81. Aleem A., Al Amoudi S., Al-Mashhadani S., Siddiaui N. Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis-B virus infection responding to etoposide. *Clin. Lab. Haematol.* 2005; 27: 395–398.
82. Watanabe M., Shibuya A., Okuno J., Maeda T., Tamama S., Saigenji K. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern. Med.* 2002; 41: 1188–1192.
83. Faurchou M., Nielsen O.J., Hansen P.B., Juhl B.R., Hasselbalch H. Fatal virus-associated hemophagocytic syndrome associated with coexistent chronic active hepatitis B and acute hepatitis C virus infection. *Am. J. Hematol.* 1999; 61: 135–138.
84. Jędrzejczak W.W. Limfohistiocytoza hemofagocytarna — rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 515–526.