

MODIFICĂRI IMUNOLOGICE ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS HEPATITIC C ȘI G (II)

Florica Stăniceanu*, Sabina Zurac*, A. Streinu-Cercel**

REZUMAT

Asocierea infecției VHC cu porfiriea cutanea târzie este prezentă la 56-92% din cazuri. Prezența sindromului Sjögren complet dezvoltat este rară, dar este prezentă sialadenita limfocitară cu capilarită, iar șoarecii transgenici pentru gene VHC dezvoltă o exocrinopatie salivară și lacrimală similară sindromului Sjögren. Mai frecvent la femei sunt prezenți autoanticorpi tiroidieni – secvențe comune între epitopii anti-peroxidază tiroidiană și proteina virală; tratamentul cu IFN poate precipita dezvoltarea unei afecțiuni similare tiroiditei autoimune.

În hepatita cronică cu VHC pot fi prezenți autoanticorpi (ANA, SMA, pANCA, anti ASGP-R). Prin mimare moleculară pot apărea modificări autoimune: limfocite T citotoxice CD8+ induse de core VHC 178-187 recunosc citocromii P450 2A6 8-17 și P450 2A7 8-17.

Asocierea limfoamelor maligne nonhodgkiniene cu infecția VHC (10-30% din cazuri) a fost inițial susținută epidemiologic în unele arii geografice; alte argumente au fost: apariția de proliferări limfocitare B oligo sau monoclonale la pacienții cu hepatită cronică VHC și crioglobulinemie mixtă, prezența de celule limfoide infectate VHC, eventual cu replicare virală activă la pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene, supraexpresia bcl-2 la pacienții cu hepatită cronică VHC și crioglobulinemie mixtă în agregatele limfocitare portale, existența t(14; 18) în limfocitele periferice ale pacienților cu VHC și afecțiuni limfoproliferative, infectarea VHC (replicare virală activă) a celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice.

Asocierea infecției VHG cu crioglobulinemia este controversată, ca și asocierea VHG – glomerulonefrită membranoproliferativă. Mai multe studii au raportat asociere între limfoamele maligne nonhodgkiniene și infecția VHG.

Cuvinte cheie: hepatite cronice cu virus hepatitic C și G, modificări imunologice, porfirie, limfoame maligne nonhodgkiniene.

ABSTRACT

Immunological modifications in chronic C and G hepatitis (II)

The association of chronic hepatitis C with porphyria cutanea tarda was identified in 56-92% of cases. The presence of a full-blown Sjögren syndrome is rare but lymphocytic sialadenitis and capillaritis were reported; the transgenic mice for HCV genes develop a salivary and lacrimal endocrinopathy similar to Sjögren syndrome. Thyroid autoantibodies are identified most frequent in women – common sequences between the epitopes of anti thyroidian peroxidase and the viral protein; the treatment with IFN might precipitate a similar disease to autoimmune thyroiditis.

In chronic hepatitis C autoantibodies can be present (ANA, SMA, pANCA, anti ASGP-R). Molecular mimicry may induce autoimmune modifications: the HCV core 178-187 induced T cytotoxic lymphocytes CD8+ recognize cytochrome P450 2A6 8-17 and P450 2A7 8-17.

The association of non-Hodgkin's lymphomas with HCV infection (10-30% of the cases) was initially sustained by epidemiological studies in some geographic areas; the presence of oligo or monoclonal B lymphocytes proliferations in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia, the presence of HCV infected lymphoid cells (sometimes with active viral replication) in patients with non-Hodgkin's lymphomas, bcl-2 overexpression in portal lymphocytic aggregates in patients with HCV chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia, the presence of t(14; 18) in peripheral lymphocytes of the HCV infection patients with lymphoproliferative disorders, the HCV infection (active viral replication) of the epithelial cells of the gastric mucosa support this hypothesis.

The association of HCV with cryoglobulinemia is controversial and also is the association HGV – membranoproliferative glomerulonephritis. Several studies reported an association between non-Hodgkin's lymphomas and HGV infection.

Key words: chronic hepatitis with HCV and HGV, autoimmune disorders, porphyria, non-Hodgkin's lymphomas.

Porfiriea cutanea târzie și hepatita cronică cu VHC

Asocierea dintre porfiriea cutanea târzie și hepatita cronică VHC a fost clar stabilită (10). Porfiriea cutanea târzie este o afecțiune dermatologică în care, la nivelul pielii apar vezicule și bule, eventual cu transformare hemoragică, datorită

reducerii activității uroporfirinogen decarboxilazei. Pot exista cazuri subclinice la care suprapunerea unei afecțiuni hepatice duce la diminuarea și mai mult a activității enzimei, ducând la apariția manifestărilor clinice. Prezența infecției VHC la pacienții cu porfirie cutanea târzie a fost identificată la 56-92% din cazuri (în funcție de studiu) (1).

*Conf.dr. Florica Stăniceanu, dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic „Colentina”, București

**Dr. Adrian Streinu-Cercel, medic primar șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”, șef de lucrări UMF „Carol Davila”, București

Sindromul Sjögren și hepatita cronică cu VHC

Studii experimentale au arătat că șoarecii transgenici purtători de gene VHC dezvoltă o exocrinopatie salivară și lacrimală similară sindromului Sjögren. Au fost raportate cazuri de pacienți la care infecția cu VHC a fost asociată cu apariția sindromului Sjögren și limfoame de tip MALT salivare și conjunctivale (11).

Studii pe loturi umane indică apariția unei sialadenite limfocitare cu capilarită limfocitară la un număr mare de pacienți infectați VHC (procentele variază în funcție de studiu de la 14% până la mai mult de jumătate din cazuri). Apariția sialadenitei cu manifestări clinice și modificări histopatologice similare sindromului Sjögren este rară, iar anticorpii anti Ro/SS-A sunt negativi (1).

Tiroidita autoimună și hepatita cronică cu VHC

În hepatita cronică cu VHC se constată prezența, într-un număr mare de pacienți, de autoanticorpi tiroidieni, în special la pacienții de sex feminin. Tratamentul cu IFN, mai ales la acești pacienți, poate să precipite dezvoltarea unei afecțiuni tiroidiene cu caractere similare tiroiditei autoimune.

Diferite studii au indicat prezența anticorpilor anti peroxidază tiroidiană în proporție variabilă la pacienții cu infecție VHC: 18% în Franța (față de 4% în lotul martor); în Portugalia disfuncția tiroidiană după tratamentul cu IFN a fost semnalată în 39,5% din cazuri (1).

În infecția VHC, anticorpii anti VHC pot avea reacție încrucișată cu peroxidaza tiroidiană datorită prezenței unor secvențe comune la nivelul epitopilor imunodominanți ai acesteia cu proteina virală (6 aminoacizi comuni cu VHC tip 1a și 1b, 5 aminoacizi comuni cu VHC 2a și 4 aminoacizi comuni cu VHC 2b) (12).

Autoimunitatea și hepatita cronică cu VHC

De o deosebită importanță este diagnosticul diferențial dintre o hepatită cronică de etiologie virală și una autoimună, prognosticul și tratamentul fiind diferite și contradictorii - în hepatita autoimună se efectuează tratament cortizonic (contraindicat în hepatitele cronice postvirale), pe când tratamentul cu IFN (singurul tratament cu viză curativă în hepatitele cronice postvirale) este absolut contraindicat, agravând evoluția bolii. Această problemă apare în cazul în care la același pacient se identifică atât anticorpi antivirali, cât și autoanticorpi - este vorba de o hepatită cronică postvirală, de regulă de etiologie VHC, cu modificări autoimune sau o hepatită autoimună în care prezența de anticorpi antivirali este fals pozitivă, fiind consecința hipergamaglobulinemiei sau a prezenței anticorpilor anti-superoxid dismutază. Problema poate fi tranșată prin detectarea ARN-ului viral VHC în serul bolnavului prin tehnici PCR RT; această metodă a permis individualizarea, atât în cadrul hepatitelor autoimune de tip 1 (ANA și/sau SMA pozitive), cât și de tip 2 (cu anticorpi anti-LKM) a unui grup de afecțiuni survenite la persoane mai vârstnice, fără predominanță feminină, rezistente la tratament imunosupresor în care manifestările imunologice sunt

corelate cu prezența VHC (2).

În cazul VHC, prin mimare moleculară, pot apare modificări autoimune. În favoarea acestui mecanism au fost aduse mai multe argumente:

- limfocitele T citotoxice CD8+ cu antigene MHC clasa I induse de un peptid sintetic derivat din VHC (core 178-187) recunosc citocromul P450 2A6 8-17, respectiv P450 2A7 8-17 (13); discuții intense au fost legate de faptul că citocromul P450 2A6 nu este un autoantigen semnificativ în hepatita cronică cu VHC. Citocromul P450 2D6 este prezent pe suprafața hepatocitelor și este recunoscut de anticorpii LKM 1 (13)
- epitopii recunoscuți de Ac LKM sunt diferiți: 197-218, 257-269, 321-351, 373-389, 400-410; toți acești epitopi antigenici sunt liniari. În hepatita cronică cu VHC, Ac LKM sunt îndreptați împotriva tuturor epitopilor enumerați, pe când în HAI tip 2, 70% din cazuri prezintă Ac împotriva primilor doi epitopi: 197-218, 257-269 (1).

În hepatita cronică cu VHC pot fi prezenți autoanticorpi (ANA, SMA, pANCA, anti ASGP-R), dar în titruri mult mai joase decât în HAI; răspunsul la tratamentul cu IFN este similar celui fără autoanticorpi (1). Totuși, în foarte puține cazuri se observă exacerbarea bolii cu apariția în cursul tratamentului de anticorpi ANA, SMA etc.; aceste cazuri erau pacienți de sex feminin, cu HLA DR3, 52, 4 (fenotipuri cunoscute cu prevalență mare în rândul pacienților cu HAI) (14, 15).

Coexistența infecției VHC la pacienți cu ciroză biliară primitivă se corelează cu prezența și nivelul titrului de anticorpi anti SP 100 (proteina SP 100 are rol în reglarea transcripției și nivelul ei este crescut în infecțiile virale, tratamentul cu IFN, transformarea neoplazică; Ac anti SP 100 sunt pozitivi în 30% din cazurile de ciroză biliară primitivă) (27).

Limfoamele maligne nonhodgkiniene și hepatita cronică cu VHC

Progresia spre malignitate presupune acumularea de mutații multiple ale protooncogenelor și genelor supresoare tumorale, fenomene facilitate de stimularea antigenică cronică. Apariția de proliferări limfocitare B oligo sau monoclonale la pacienții cu hepatită cronică VHC și crioglobulinemie mixtă ridică posibilitatea implicării VHC în etiopatogenia limfoamelor maligne nonhodgkiniene (16).

Studii epidemiologice, în unele cazuri, au evidențiat existența unei asocieri statistice semnificative între apariția limfoamelor maligne nonhodgkiniene și infecția VHC. În general, la circa 10-30% din pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene a fost identificată infecția VHC.

Rezultatele au fost însă controversate:

- Ferri și colab. găsesc 32% din pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene cu infecție VHC (ARN viral pozitiv) (3)
- Luppi și colab. identifică VHC la jumătate din pacienții cu limfoame MALT și un sfert din pacienții cu limfoame foliculare, de zonă marginală și difuze cu celule mari (la aceștia din urmă în absența crioglobulinemiei) (11)
- de Vita și colab. identifică o prevalență mai mare a limfoamelor maligne nonhodgkiniene tip B, difuze,

cu celule mari, cu localizare extraganglionară (de predilecție în organe țintă pentru infecția VHC - ficat, glande salivare - și asociat cu modificări serice autoimune sau crioglobulinemie), iar la pacienții cu infecție VHC și crioglobulinemie mixtă găsește o frecvență mai mare a limfoamelor maligne nonhodgkiniene cu grad jos de anaplazie (16)

- Mazzaero și colab. identifică un risc mai mare de apariție a limfoamelor maligne nonhodgkiniene la pacienții cu infecție VHC, crioglobulinemie și glomerulonefrită (17)
- studii din Turcia găsesc, de asemenea o asociere între limfoamele maligne nonhodgkiniene și infecția VHC (18)
- Persico și colab., Germanidis și colab., Collier și colab. nu au găsit nici o corelație între limfoamele maligne nonhodgkiniene și infecția VHC (19, 20, 21)

Controverse similare au apărut și în cazul limfoamelor maligne nonhodgkiniene posttransplant: Hezode și colab. găsesc o frecvență mai mare a limfoamelor maligne nonhodgkiniene posttransplant la pacienții transplantați pentru ciroză hepatică de etiologie VHC, pe când Zein și colab. nu au găsit o asemenea relație (22); în ambele studii numărul de cazuri este relativ mic, iar tratamentul imunosupresor diferă.

Alte studii au evidențiat prezența de celule limfoide infectate VHC la pacienți cu limfoame maligne nonhodgkiniene. Astfel, Sansonno și colab. identifică celule limfoide VHC pozitive în vasele sangvine capsulare, din zona interfoliculară, de manta și centru germinativ în limfadenopatia reactivă și celule VHC pozitive distribuite difuz sau numai cortical în limfoganglionii cu limfoame maligne. Într-un limfom malign nonhodgkinian parotidian apărut la un pacient cu infecție VHC și crioglobulinemie au fost identificate lanțuri ARN ale VHC, atât pozitive cât și negative (replicare virală activă) atât în celulele tumorale cât și în celulele epiteliale parotidiene peritumorale.

În agregatele limfocitare din spațiile porte hepatice a fost evidențiată supraexpresia bcl-2 la majoritatea pacienților cu hepatită cronică VHC și crioglobulinemie mixtă și la jumătate din cei fără crioglobulinemie (24). Mai mult, un studiu recent a evidențiat existența t(14; 18) în limfocitele periferice ale pacienților cu VHC și afecțiuni limfoproliferative, mai frecvent la cei cu crioglobulinemie (25). Celulele epiteliale ale mucoasei gastrice sunt de asemenea infectate în cursul infecției VHC, la acest nivel evidențându-se replicare virală activă (26).

Alte cancere și hepatita cronică cu VHC

Au fost raportate două cazuri de carcinoame de limbă și infecție VHC cunoscută de 6, 10 ani. În țesuturile cancerelor orale au fost identificate lanțurile ARN+ și - ale VHC în proporție de 100%, respectiv 71% - deci replicare virală activă în 71% din cazuri (8).

Virusul hepatitic G

Asocierea VHG - crioglobulinemie

Asocierea infecției VHG cu crioglobulinemia este controversată.

Unele studii indică o prevalență de 43% a infecției VHG la pacienții cu crioglobulinemie mixtă, altele însă nu depistează nici o relație între aceste afecțiuni:

- Perez (SUA) găsește o proporție de 10% pacienți cu ARN VHG pozitiv (și ARN VHC negativ) între pacienții cu crioglobulinemie (27)
- Liu și Agnello (SUA) nu găsesc o asociere, însă lotul studiat este foarte mic (din 6 pacienți cu crioglobulinemie mixtă esențială VHC negativi nici unul nu este VHG pozitiv) (9)
- Tepper (Canada) sugerează o posibilă asociere, dar lotul studiat este foarte mic (10 pacienți); totuși, la un pacient cu infecție dublă VHC, VHG și crioglobulinemie depistează ARN VHG în crioglobulinemie (legat specific)

Asocierea VHG - glomerulonefrită membranoproliferativă

Unii autori au raportat cazuri de pacienți cu glomerulonefrită membranoproliferativă și infecție VHG. Totuși, studii pe loturi de pacienți cu glomerulonefrită "primitivă" nu depistează nici o asociere cu infecția VHG (4).

Asocierea VHG - limfoame maligne nonhodgkiniene

Mai multe studii au raportat asociere între limfoamele maligne nonhodgkiniene și infecția VHG:

- în Turcia, Ulgen și colab. raportează că 30% din pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene au ARN VHG pozitiv (și VHC negativ), în contextul unui procent de 2% în lotul martor
- în Italia, Persico și colab. găsesc 9% din pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene și 2% din cei cu mielom multiplu pozitivi pentru ARN VHG (și ARN VHC negativ) (28)
- în Austria, Pavlova stabilește o asociere între limfoame maligne nonhodgkiniene și VHG: 72% din cazurile VHG pozitive au asociate limfoame maligne nonhodgkiniene, față de numai 25% în lotul VHG negativ (stabilirea prezenței infecției VHG s-a făcut prin PCR-RT). De asemenea, autorii stabilesc asocierea infecției VHG cu prezența de aberații cromozomiale numerice și structurale (destabilizare genomică) (26)
- în Germania, Ellenrieder stabilește o prevalență a infecției VHG în rândul pacienților cu limfoame maligne nonhodgkiniene de 16,3% (7)
- în Anglia, Minton sugerează o asociere, însă relația poate fi coincidentală (datorită numărului mare de transfuzii la pacienții cu limfoame maligne nonhodgkiniene) (15)

BIBLIOGRAFIE

1. Obermayer-Straub P., Manns M.P.: "Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations", J Autoimmun., 2001; 16: 275-85

2. McSween R.N.M., Anthony P.P., Scheuer P.J., Burt A.D., Portman B.C.: "Pathology of the liver", Churchill Livingstone, 1994
3. Ferri C., La Civita L., Longombardo G., Zignego A.L., Pasero G.: "Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders", *Lupus*, 1998; 7: 275-9
4. Lenzi M., Frisoni M., Mantovani V., Ricci P., Muratori L., Francesconi R., Cuccia M., Ferri S., Bianchi F.B.: "Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia", *Blood*, 1998; 91: 2062-6
5. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R., Weiner A.J., Houghton M., Rosa D., Grandi G., Abrignani S.: "Binding of hepatitis C virus to CD81", *Science*, 1998; 282: 938-41
6. Hartmann H., Schott P., Polzien F., Mihm S., Uy A., Kaboth U., Pardowitz I., Ramadori G.: "Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection: prevalence, clinical manifestations, response to interferon treatment and analysis of cryoprecipitates", *Gastroenterol.*, 1995; 33: 643-50
7. Agnello V., Abel G., Knight G.B., Muchmore E.: "Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C", *Hepatology*, 1998; 28: 573-84
8. 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: 259-66
9. Mishiro S., Hoshi Y., Takeda K., Yoshikawa A., Gotanda T., Takahashi K., Akahane Y., Yoshizawa H., Okamoto H., Tsuda F. et al.: "Non-A, non-B hepatitis specific antibodies directed at host-derived epitope: implication for an autoimmune process", *Lancet*, 1990; 336: 1400-3
10. Cordel N., Chosidow O., Frances C.: "Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection", *Ann Med Interne (Paris)*, 2000; 151: 46-52
11. Luppi M., Longo G., Ferrari M.G., Barozzi P., Marasca R., Morselli M., Valenti C., Mascia T., Vandelli L., Cavanna L., Torelli G.: "Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia", *Ann Oncol.*, 1998; 9: 495-8
12. Bogdanos D.P., Okamoto M., Lenzi M., Ma Y., Muratori L., Williams R. et al.: "Thyroid autoimmunity in hepatitis C virus infection is genotype dependent", AASLD annual meeting, oct 2000, *Hepatology* 2000; 32 suppl: abstract no.841
13. Cerny A., Chisari F.V.: "Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence", *Hepatology*, 1999; 30: 595-601
14. Shindo M., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle H.J.: "Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon", *Hepatology*, 1992; 15: 1013-6
15. Shindo M., Di Bisceglie A.M., Cheung L., Shih J.W., Cristiano K., Feinstone S.M., Hoofnagle J.H.: "Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C", *Ann Intern Med.*, 1991; 115: 700-4
16. De Re V., De Vita S., Marzotto A., Gloghini A., Pivetta B., Gasparotto D., Cannizzaro R., Carbone A., Boiocchi M.: "Pre-malignant and malignant lymphoproliferations in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigen-driven pathological process", *Int J Cancer*, 2000; 87: 21-6
17. Mazzaro C., Panarello G., Tesio F., Santini G., Crovatto M., Mazzi G., Zorat F., Tulissi P., Pussini E., Baracetti S., Campanacci L., Pozzato G.: "Hepatitis C virus risk: a hepatitis C virus related syndrome", *J Intern Med.*, 2000; 247: 535-45
18. Ulgen K.S., Sayhan N., Buyukbese M.A., Geyik G., Akdogan M., Senturk H. et al.: "Relation of HGV in non-Hodgkin lymphoma", AASLD annual meeting, nov 1997, *Hepatology* 1997; 26 suppl: abstract no. 1963
19. Germanidis G., Haioun C., Dhumeaux D., Reyes F., Pawlotsky J.M.: "Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma", *Hepatology*, 1999; 30: 822-823
20. Collier J.D., Zanke B., Moore M., Kessler G., Krajden M., Shepherd F., Heathcote J.: "No association between hepatitis C and B-cell lymphoma", *Hepatology*, 1999; 29: 1259-61
21. Persico M., De Renzo A., Persico E., Villa M.R., Coppola L., Sasso F.C. et al.: "Prevalence of G virus (HGV) in patients suffering from lymphoproliferative disorders", AASLD annual meeting, nov 1997, *Hepatology* 1997; suppl: abstract no. 1809
22. Zein N.N., Perez R.G., Wiesner R.H.: "HCV infection and lymphoproliferative disorders after liver transplantation", *Hepatology*; 31: 808-809
23. Sansonno D., De Vita S., Cornacchiulo V., Carbone A., Boiocchi M., Dammacco F.: "Detection and distribution of HCV-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation", *Blood*, 1996; 88: 4638-45
24. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D., Streichman S., Attias D., Sabo E., Yeshurun D., Rowe J.: "bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with HCV infection", *Br J Haematol.*, 2001; 112: 364-9
25. Zignego A.L., Giannelli F., Marrocchi M.E., Mazzocca A., Ferri C., Giannini C., Monti M., Caini P., Villa G.L., Laffi G., Gentilini P.: "T(14; 18) translocation in chronic HCV infection", *Hepatology*, 2000; 31: 474-9
26. De Vita S., De Re V., Sansonno D., Sorrentino D., Corte R.L., 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; 31: 182-9
27. Invenzi P., Will H., Perego F., Yanka C., Podda M.: "Immunoreactivity against SP 100 in primary biliary cirrhosis: which rol for viral infection", AASLD annual meeting, oct 2000, *Hepatology* 2000; 32 suppl: abstract no. 39
28. Perez R.G., Gross Jr. J.B., Duffy J., Persing D.H.: "Role of hepatitis G in symptomatic cryoglobulinemia", AASLD annual meeting, nov 1997, *Hepatology* 1997; 26 suppl: abstract no. 1806