

CASO CLINICO

Poliartrite cronica in un caso di sarcoidosi ed epatopatia HCV correlata. Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Chronic polyarthritis in a patient affected by sarcoidosis and chronic HCV infection. Case report and review of the literature

A. Cossu, P.A. Cossu¹, A. Carcassi

Dipartimento Struttura Clinica Medica - Patologia Speciale Medica
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Reumatologia; ¹Istituto di Clinica Medica - Università degli Studi di Sassari

SUMMARY

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology that has a wide variety of clinical manifestation. Lung involvement may slowly undergo pulmonary fibrosis. Chronic sarcoid arthritis is a rare, usually non destructive arthropathy; may be a mono, oligo or polyarthritis. Knees, ankles, shoulders, wrists and small joint of the hands and feet may be involved. It can involve skin, eyes, exocrine glands such as salivary and lacrimal glands, and many other tissues.

We describe the case of a 77 years old woman with a history of rhinopharyngitis with epistaxis and chronic laryngitis since youth; a dry mouth and throat, a erytematous, infiltrative skin lesion in the forehead and in the nape of the neck, a purple lesion of the left ear and nose, skin dystrophy of the hands from 30 years before.

She underwent an operation for a left femoral fracture with emotrasfusione 14 years ago. Then she developed a polyarthritis of the small joints of the hands (II, III and IV right DIP, I, III, e V left DIP; III and V bilateral PIP), knees, tarsi, toes and left elbow. An HCV chronic hepatitis was discovered 6 years before. She is affected by productive cough, dysphonia, dyspnea at rest, feveret, cephalaea and asthenia for over 5 years. Laboratory examination revealed leukopenia, HCV hepatitis with anti HCV, HCV-RNA, transaminases elevated and cryoglobulinemia.

HCV may be involved in the etiopathogenesis of rheumatic diseases, lung fibrosis and may moreover contribute to the onset or progression of sarcoidosis; the possible pathogenesis is discussed.

Reumatismo, 2002; 54(2):144-149

INTRODUZIONE

La Sarcoidosi è una granulomatosi sistemica che può interessare tutti gli organi, ma che provoca le più gravi alterazioni anatomiche e funzionali a livello dell'apparato respiratorio. La diffusione dei granulomi nel connettivo dei setti alveolari determina una fibrosi polmonare diffusa con conseguente insufficienza respiratoria e cuore polmonare cronico (1).

Le manifestazioni cliniche variano a secondo delle localizzazioni: le sedi interessate con maggior frequenza sono i linfonodi in particolare quelli in-

tratoracici, l'apparato respiratorio, il fegato, la cute e gli occhi.

Altre sedi coinvolte possono essere: l'apparato muscolare, la milza, le ossa, le parotidi, il sistema nervoso centrale, i vasi sanguigni, le ghiandole endocrine (in particolare ipofisi e surrene), le ghiandole esocrine e le articolazioni.

In genere si tratta di una malattia a decorso cronico, ma può presentare un esordio acuto caratterizzato da adenopatia ilare, eritema nodoso, febbre ed artrite. Questo quadro viene definito come sindrome di Loefgren (2).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di una donna di 77 anni: è giunta alla nostra osservazione in quanto af-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Aldo Carcassi, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Sassari, Viale San Pietro 8, E-mail: carcassi@ssmain.uniss.it



Figura 1 - Artrite sarcoidosica. Immagine del dorso delle mani.

fetta da artrite delle articolazioni delle mani (con deformità articolari della II, III e IV IFD destra e I, III e V sinistra; III e V IFP destra e sinistra; V dito mano sinistra a collo di cigno) (Fig. 1), ginocchia, tarsi, dita dei piedi e gomito sinistro. La sintomatologia articolare era esordita circa 14 anni prima.

L'esame obiettivo generale evidenziava: linfoadenopatia laterocervicale, epatomegalia, colorito violaceo dell'orecchio sinistro e del naso.

All'anamnesi era presente malaria a 10 anni, rino-faringite mucopurulenta e laringite cronica con episodi ricorrenti di epistassi dall'età adolescenziale, allergia alla penicillina ed un intervento di osteosintesi del femore sinistro a 63 anni con emotrapiusione.

Circa 30 anni prima erano comparsi secchezza delle fauci e chiazze eritematose infiltrate, non pruriginose, sulla fronte ed in sede nucale; colorito rosso violaceo del lobo dell'orecchio sinistro e della punta del naso e distrofia a carico della cute delle mani.

Da 5 anni presentava tosse produttiva con escreato talvolta verdastro, talvolta rugginoso, disfonia e dispnea a riposo, un anno dopo si erano aggiunti febbricola continua fino a 37,8°C con sudorazione e brividi, accompagnata da cefalea, marcata astenia, talora episodi di cardiopalmo notturno; occasionalmente eruzioni maculari.

Nel 1994 gli esami di laboratorio, eseguiti per dispesia, hanno evidenziato una epatopatia cronica HCV correlata con aumento delle transaminasi e Anticorpi anti HCV positivi, anche con metodica RIBA.

Negli ultimi 5 anni ha eseguito periodiche valutazioni che hanno evidenziato indici di flogosi normali o occasionali modesti incrementi. Leucopenia

con linfopenia pressochè costante. Aumento di IgG ed IgA. Occasionali incrementi delle transaminasi, anticorpi anti HCV positivi, HCV-RNA positivo e elevata positività per crioglobuline. ANA, AMA, ASMA, ENA (Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70), ANCA e anticorpi anti reticolina, anti cellule parietali gastriche, antimicrosomi LKM tutti negativi; CIC normali. Il Fattore reumatoide con test al lattice si è positivizzato nell'ultimo anno: 41,8 UI/ml. ACE inizialmente ai limiti superiori della norma, con successiva riduzione. Calcemia e uricemia normali. PTH, OH-25 idrossi VitD, Osteocalcina, telopeptide C-terminale nella norma con modesto incremento della fosfatasi alcalina ossea. Sottopopolazioni Linfocitarie: riduzione dei LcT totali, delle frazioni CD4 e CD8 con rapporto normale, CD16 normali e CD19 aumentati.

Sono stati eseguiti diversi esami strumentali: L'ECG: blocco atrio ventricolare di I grado con extrasistoli ventricolari isolate. La Mineralometria Ossea Computerizzata: contenuto minerale osseo al di sotto dei limiti normali. La Capillaroscopia: aree di rarefazione alternate ad aree di neoangiogenesi, megacapillari, fondo roseo pallido, con capillari ridotti di numero e con distribuzione irregolare. La Scintigrafia salivare: ridotta funzione delle ghiandole salivari con lenta eliminazione della saliva soprattutto a livello di parotidi. La Rinoscopia anteriore: croste a stampo che dopo rimozione hanno consentito di vedere una mucosa con numerose lesioni simil granulomatose. La Laringoscopia: laringite cronica con ispessimento prenodulare del III medio della corda vocale di sinistra. La visita oculistica: visus 7/10; al fundus marcata angiosclerosi corioretinica; test di Schirmer modestamente positivo. La Spirometria con Diffusione del CO al singolo respiro: accentuata ostruzione delle piccole vie aeree, normossiemia, normocapnica ed evidente riduzione della diffusione alveolo capillare dei gas. La radiografia del torace: diffusa accentuazione del disegno interstiziale che assume aspetti di tipo reticolo nodulare. La Scintigrafia total body con ⁶⁷Ga-citrato: alcune aree di iperfissazione del tracciante in corrispondenza della regione parailare polmonare sinistra ed un'area circoscritta in sede sottoclaveare sinistra. La Scintigrafia polmonare: diffusa modesta disomogenea fissazione del radiogallio in entrambi i campi polmonari come da interstiziopatia. La TC torace e parenchima polmonare H.R.: ispessimento lineare dell'interstizio periferico e, a destra, delle pareti bronchiali con due opacità nodulari subpleuriche compatibili con iniziale fibrosi; alcuni linfonodi calci-



Figure 2, 3 - Radiografia mano destra e sinistra. Ampie erosioni ossee a carico delle articolazioni IFP e IFD delle mani, con associate lesioni sclerotiche e litiche a carico delle falangi intermedie e distali, sublussazioni ed aree di rimaneggiamento strutturale osseo con assottigliamento di alcune falangi.

fici in sede mediastinica. La Radiografia delle mani (Figg. 2 e 3): ampie erosioni ossee a carico delle articolazioni IFP e IFD delle mani, con associate lesioni sclerotiche e litiche a carico delle falangi intermedie e distali, sublussazioni ed aree di rimaneggiamento strutturale osseo con assottigliamento di alcune falangi; La Radiografia dei piedi: lesioni similari a quelle delle mani a carico delle dita dei piedi e del I cuneiforme di sinistra.

Le biopsie eseguite hanno evidenziato: a livello della cute della fronte: nel derma medio e profondo aggregati nodulari di natura granulomatosa; a livello di un linfonodo sovraclaveare sinistro: linfadenite cronica granulomatosa istioepitelioidea con qualche cellula gigante.

Per quanto riguarda la terapia, l'idrossiclorochina, nei due anni in cui è stata utilizzata, ha determinato solo un relativo e temporaneo beneficio. La colchicina ad un dosaggio di 1 mg /die non ha dato i risultati sperati. Il prednisone a dosaggi medio bassi controlla in maniera soddisfacente la sintomatologia.

DISCUSSIONE

Nella sarcoidosi l'artrite in genere si verifica in forma lieve e transitoria, talora ricorrente, spesso nell'ambito di una sindrome di Loefgren (3-5). L'artrite cronica è rara, in genere non erosiva sia nella forma mono, oligo o poliarticolare (6-8). Si associa di solito a manifestazioni cutanee croniche e predilige la razza negra. Nel 1-14% circa dei casi sono presenti lesioni litiche ossee (9-10), assumono aspetto cistico, più frequentemente interessano le falangi (11-12).

Nel caso da noi descritto, oltre all'impegno polmonare, si evidenzia l'interessamento cutaneo e ghiandolare esocrino, nasale e laringeo. La letteratura internazionale riferisce numerosi casi di associazione di sarcoidosi e sindrome di Sjögren (13-16), ma considerato che la sarcoidosi rientra tra le cause di sindrome secca (17) è necessaria una attenta diagnosi differenziale.

La poliartrite cronica ha assunto un andamento francamente erosivo con deformità articolari e le-

sioni litiche ossee a carico delle mani con alcuni aspetti "mutilanti". È degna di nota la correlazione temporale fra l'insorgenza dell'artrite e l'emotrasfusione praticata. È stata in seguito documentata un'epatopatia cronica HCV correlata con positività per crioglobuline con peggioramento della sintomatologia legata alla sarcoidosi; il caso da noi descritto è l'unico in cui, essendo presente l'associazione tra la sarcoidosi e l'epatite HCV positiva, l'artrite abbia assunto un andamento erosivo.

Dalla revisione della letteratura emergono alcuni problemi che meritano di essere affrontati in relazione al nostro caso clinico.

Esistono solo undici casi di associazione tra la sarcoidosi e l'epatite HCV positiva, in nove di essi (18-24) la sarcoidosi è stata scatenata o riacutizzata dalla somministrazione di interferon alfa, in soli due casi (25, 26) è descritta l'associazione con l'epatite HCV positiva in assenza di terapia interferonica. Nel solo caso descritto di associazione tra sarcoidosi ed epatite HBV positiva la terapia interferonica ha determinato la remissione della malattia (27). Alcuni Autori hanno riportato la possibilità che il virus HCV possa essere di per sé causa di fibrosi polmonare interstiziale (28, 29).

Per quanto riguarda la correlazione tra manifestazioni reumatiche ed epatite HCV positiva (30-34) esistono essenzialmente tre possibilità: la prima è che due malattie, Artrite Reumatoide ed infezione da HCV, siano concomitanti, senza nessun nesso causale; la seconda è la possibilità che un'artrite erosiva sia scatenata o accentuata dall'infezione da HCV in individui geneticamente suscettibili, nella terza situazione è presente un'artrite non erosiva e non progressiva talvolta accompagnata da sindrome del tunnel carpale, tenosinovite, oppure sintomi articolari in assenza di un corrispondente obiettivo che in alcuni casi possono soddisfare i cri-

teri diagnostici per la fibromialgia. In quest'ultima possibilità alcuni giustamente distinguono i casi in cui è presente una vasculite o una crioglobulinemia mista da quelli che sono invece secondari ad infezione virale acuta o riacutizzata.

Queste osservazioni hanno dei risvolti patogenetici importanti. Come descritto, l'infezione da HCV sembra importante: nello sviluppo della sarcoidosi in corso di terapia con interferon, della fibrosi polmonare e dell'artrite. Tale ipotesi si basa sul linfotropismo dell'HCV che può essere responsabile di una attivazione cronica di entrambi i linfociti T e B. Nei pazienti con infezione HCV i livelli serici di IFN gamma, IL-2, IL-4 ed IL-10 sono significativamente aumentati rispetto ai controlli (35-36). IFN alfa mostra una potente attività immunoregolatoria determinando la differenziazione dei Lc CD4 verso una risposta immune di tipo Th1 con produzione di IFN gamma ed IL12 (36-38). D'altra parte nella sarcoidosi polmonare esiste una aumentata produzione delle citochine di provenienza Th1 quali la IL2 e l'IFN gamma mentre è ridotta l'espressione delle citochine Th2 IL4, IL5, IL10 (39). Nell'artrite reumatoide come noto è aumentata la produzione di IFN gamma (40), inoltre, sebbene l'HCV-RNA non sia stato trovato nella membrana sinoviale, è stato ritrovato nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrite (41-42).

Bisogna quindi chiarire meglio il ruolo dell'infezione da HCV nello sviluppo della fibrosi polmonare isolata, nello scatenare o riacutizzare la sarcoidosi, nell'insorgenza delle artriti. Non esistono o sono limitati gli studi (43-45) popolazionistici che valutino la reale incidenza del fenomeno.

Le spese per la pubblicazione sono state imputate sul contributo ex 60% Università di Sassari.

RIASSUNTO

La Sarcoidosi è una granulomatosi sistemica ad eziologia sconosciuta. L'interessamento polmonare può determinare una fibrosi. L'artrite sarcoidotica cronica è rara, generalmente non erosiva, può essere mono, oligo o poliarticolare. Descriviamo il caso di una donna di 77 anni che, affetta da sarcoidosi ad interessamento cutaneo, rinofaringolaringeo e delle ghiandole salivari, ha sviluppato un'artrite cronica poliarticolare con associati aspetti osteolitici a carico delle mani, ginocchia, piedi e gomito dopo una trasfusione. Alcuni anni dopo si è evidenziata una epatite cronica HCV positiva e quasi contemporaneamente un peggioramento della sintomatologia secondaria ad una fibrosi polmonare. Il virus dell'epatite C può essere implicato nell'etiopatogenesi di alcune forme di artriti, della fibrosi polmonare e in rari casi nell'insorgenza o nel peggioramento della sarcoidosi, in particolare in corso di terapia con interferon. Presentiamo una rassegna della letteratura e discutiamo i possibili meccanismi patogenetici.

Parole chiave: Sarcoidosi, Artrite, HCV, Interferon.

Key words: Sarcoidosis, Arthritis, HCV, Interferon.

BIBLIOGRAFIA

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
2. Lofgren S: Primary pulmonary sarcoidosis. 1. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand* 1953; 145: 424-31.
3. Glennas A, Kvien TK, Melby K, Refvem OK, Andrup O, Karstensen B, et al: Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 45-50.
4. Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 70-3.
5. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al: Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107: 240-5.
6. Pettersson T: Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Op Rheumatol* 1998; 10:73-8.
7. Mitchell DN: Sarcoidosis with skeletal involvement. In: Klippel JH, Dieppe PA: *Rheumatology*, 2nd ed. Mosby 1998; 26: 1-8.
8. Boyd RE, Andrews BS: Sarcoidosis presenting as cutaneous ulceration, subcutaneous nodules and chronic arthritis. *J Rheumatol* 1981; 8: 311-6.
9. Krause A, Goebel KM: Class II MHC antigen (HLA DR3) predisposes to sarcoid arthritis: *J Clin Lab Immunol* 1987; 24: 25-7.
10. Fink SD, Kremer JM: Cutaneous and musculoskeletal features, diagnostic modalities, and immunopathology in sarcoidosis. *Curr Op Rheumatol* 1994; 6: 78-81.
11. Sartoris DJ, Resnick D, Resnick C, Yaghimai I: Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20: 376-86.
12. Lesser RS, Dadparvar S, Weiss AA, Silverstein GS, DeHoratius RJ: Aggressive lesion in osseous sarcoidosis. *J Rheumatol* 1988; 15: 510-2.
13. Turiat J, Ballesti JP: Gougerot-Sjogren syndrome and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 401-5.
14. Enzenauer RJ, West SG: Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 1-17.
15. Lois M, Roman J, Holland W, Agudelo C: Coexistig Sjogren's syndrome and sarcoidosis in the lung. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 31-40.
16. Gal I, Kovacs J, Zeher M: Case series: coexistence of Sjogren syndrome and sarcoidosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2507-10.
17. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitrou CS, Moutsopoulos HM: The forgotten cause of sicca complex: sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1548-51.
18. Blum L, Serfaty L, Wattiaux MJ, Picard O, Cabane J, Imbert JC: Nodules hypodermiques sarcoidosiques au cours d'une hepatite virale C traitee par interferon alpha 2b. *Rev Med Interne* 1993; 14: 1161.
19. Ohhata I, Ochi T, Kurebayashi S, Masutani H, Kikui M: A case of subcutaneous sarcoid nodules induced by interferon-alpha. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32: 996-1000.
20. Teragawa H, Hondo T, Takahashi K, Watanabe H, Ohe H, Hattori N, et al: Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern Med* 1996; 35: 19-23.
21. Nakajima M, Kubota Y, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T, Manabe T: Recurrence of sarcoidosis following interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 1996; 35: 376-9.
22. Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, Gossel C, Emslander HP, Zachoval R, et al: Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 1058-63.
23. Berlein-Konig BE; Hein R; Abeck D; Eengst R; Ring J: Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 1999; 140: 370-2.
24. Cacoub P, Sbai A, Frances C, Genesti C, Hausfater P, Piette JC: Systemic sarcoidosis during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 364-6.
25. Belgodere X, Viraben R, Gorguet B, Allaouchiche B, Lieutaud O, Maestracci D: Guess what! Cutaneous sarcoidosis, Sjogren's syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 235-6.
26. Koarada S, Uchida M, Tada Y, Ushiyama O, Suzuki N, Ohta A, et al: A case of Sjogren's syndrome complicated by polymyositis and sarcoidosis with HLA-B7 and DR 8: common causes of susceptibility for these diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000; 23: 141-7.
27. Luers C, Sudhop T, Spengler U, Berthold HK: Improvement of sarcoidosis under therapy with interferon- α 2b for chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 1999; 30: 347-50.
28. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E et al: Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 360-5.
29. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, Watanabe J, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-8.
30. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S: Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 289-91.
31. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S: Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestation: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 979-83.
32. Barkhuizen A, Bennett RM: Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestation. *J Rheumatol* 1997; 24: 1238.
33. Buskila D: Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 295-9.
34. Lovy MR; Starkebaum G: Rheumatic disorders associated with hepatitis C. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 535-57.
35. Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N, Grakoui A, Rice CM, Choo QL, et al: HLA I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of mul-

- tiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest* 1995; 96: 2311-21.
36. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM: Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: Pre and posttreatment with interferon- α . *Hepatology* 1996; 24: 6-9.
 37. Nakajima H, Nakao A, Watanabe Y, Yoshida S, Iwamoto I: IFN- α inhibits antigen induced eosinophil and CD4+ T cell recruitment into tissue. *J Immunol* 1994; 153: 1264-70.
 38. Parronchi P, Mohapatra S, Sampognaro S, Giannarini L, Wahn U, Chong P, et al: Effects of interferon- α on cytokine profile, T cell receptor repertoire and peptide reactivity of human allergen specific T cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 697-703.
 39. Moller DR, Formann JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, et al : Enhanced expression of IL-12 associated with Th-1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-60.
 40. Ronnelid J, Berg L, Rogberg S, Nilsson A, Albertsson K, Klareskog L: Production of T-cell cytokines at the single-cell level in patients with inflammatory arthritis: enhanced activity in synovial fluid compared to blood. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 7-14.
 41. Ueno Y, Kinoshita R, Tsujinouse H, Kato M: A case of hepatitis C virus (HCV)-associated arthritis. Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 691-2.
 42. Cimmino MA, Piciotto A, Sinelli N, Brizzolara R, Accardo S: Has hepatitis C virus a specific tropism for the synovial membrane? *Br J Rheumatol* 1997; 36: 505-6.
 43. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, et al: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107-13.
 44. Rivera J, Garcia-Monforte A, Pineda A, Milan Nunez-Cortes J: Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 420-4.
 45. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I: Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 579-84.