

CASO CLINICO

Manifestazioni neurologiche centrali in corso di crioglobulinemia HCV correlata: revisione della letteratura e caso clinico

Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: review and a case report

D. Filippini, F. Colombo, S. Jann¹, R. Corneo², B. Canesi

*Divisione di Reumatologia, ¹Divisione di Neurologia, ²Servizio Immuno-Trasfusionale
Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano*

SUMMARY

Introduction: *Few well-documented cases of central nervous system involvement in patients with mixed cryoglobulinemia and/or HCV infection have been reported. We can distinguish between acute or subacute diffuse and focal lesions (transient ischemic attack-like syndromes and cerebrovascular accidents).*

Methods: *A search of two electronic databases (Medline and EMBASE) was conducted from the year of their inception (1966 for Medline and 1988 for EMBASE) to September 2000. The search strategy employed entailed combining these terms: Cryoglobulinemia, Central Nervous System, Hepatitis C, chronic hepatitis. Cryoglobulinemia and Central Nervous System were also used as free test words. We analysed articles with case reports and the most frequent articles on the references list.*

Pathogenesis: *The main pathophysiologic mechanism of cerebral involvement is ischemia (or rarely hemorrhage) due to diffuse or segmental vasculitis of the small cerebral vessels. In these cases a brain MRI usually shows single or multiple increased T2 signals. Furthermore an occasional occlusive vasculopathy without vasculitis was documented histologically. In these patients ischemia could be started or enhanced by the engorgement of the microvasculature by clumps of red cells and by aggregates of cryoglobulins. In the same patients vasculitis and hemoreological abnormalities can affect the clinical picture of the cerebral involvement in mixed cryoglobulinemia. Finally, the detection of HCV in the lesions induces a hypothesis that, in some cases, CNS involvement could be directly related to chronic HCV infection, even in the absence of cryoglobulin production.*

Case report: *We describe a 63 year-old woman with acute severe encephalopathy. Laboratory evaluation revealed a high positive test result for rheumatoid factor (3390 U/ml) and hypocomplementemia (C4 less than 1.67 mg/dl). Protein immunofixation electrophoresis demonstrated 5% monoclonal proteins (IgM/k and IgG/k), 3% cryoglobulins were present, HCV antibody and HCV-RNA (type 2a-2c) were positive. Cryoglobulins were never typed, because they disappeared after plasma exchanges. Liver enzymes, renal function and findings on cerebrospinal fluid were normal. Cerebral CT and MRI were also normal. Antinuclear antibodies, anti nDNA antibodies, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, ANCA, Lyme disease serology, complete tests for thrombophilia were negative. Bone aspiration was normal. The patient, in coma, was treated with two plasma exchanges. During the first treatment she recovered consciousness. Prednisone (1 mg/Kg/day) and cyclophosphamide (400 mg iv for three days) were added. After a week two plasma exchanges were performed again. Liver enzymes and rheumatoid factor were analyzed monthly for six months and than every two months for another six month period up to the present. Liver enzymes were always normal, rheumatoid factor was always at a lower level than the first evaluation (now it's 311 U/ml). At present she is taking Prednisone 5 mg once a day, neurologic symptoms are absent and neurologic examination is normal.*

Discussion: *We can conclude that: central neurologic involvement may be the clinical presentation of HCV infection and mixed cryoglobulinemia. HCV serologic tests and cryoglobulins should be considered in patient with encephalopathy of non-obvious cause; plasma exchange is the treatment of choice in acute severe forms; in some patients HCV could involve directly CNS, even in the absence of cryoglobulin production.*

INTRODUZIONE

La relazione tra infezione cronica da Virus C dell'epatite (HCV) e Crioglobulinemia Mista (CM) è attualmente ben nota (1-9). Le principali manifestazioni cliniche della sindrome crioglobulinemica sono la porpora non trombocitopenica, l'astenia, le artralgie, la neuropatia periferica S/M, la glomerulonefrite membranoproliferativa (10-13). Con minor frequenza si possono osservare fenomeno di Raynaud e sindrome secca oculare (14). Un interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è raramente descritto sia in corso di CM HCV correlata, che in corso di sindromi crioglobulinemiche di eziologia diversa. Esistono inoltre pochissime segnalazioni di manifestazioni neuro-

logiche centrali associate ad infezione da HCV (15). Una spiegazione deriva dal fatto che la maggior parte dei casi descritti risale a prima del 1991, epoca in cui non era ancora possibile ricercare un'eventuale infezione da HCV (15-19). In letteratura vengono segnalati, in corso di CM, casi che presentano segni di interessamento diffuso del SNC (encefalopatia acuta, subacuta o progressiva), caratterizzati da disturbi dell'equilibrio, obnubilamento del sensorio fino al coma, talvolta reversibile dopo adeguata terapia (15, 17-24) e casi con manifestazioni focali (TIA e accidenti cerebrovascolari) (15, 17, 18, 20, 25, 26). La Tabella I riporta le principali caratteristiche dei casi descritti dai diversi autori.

Anche idrocefalo comunicante è stato osservato in associazione a CM HCV correlata, con quadro clinico caratterizzato da demenza, andatura atassica, ipomimia facciale, vertigini ricorrenti, incontinenza urinaria, deficit della motilità oculare, allucinazioni e/o altre manifestazioni psichiatriche meno specifiche (27) (Tab. I). Infine casi di ipertensione

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Davide Filippini, Divisione di Reumatologia, Dir. Med. II Liv. Dott.a Bianca Canesi, Ospedale Niguarda Ca' Granda, P.za Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, E-mail: reumatologia@ospedale-niguarda.it

Tabella I - Principali caratteristiche dei casi descritti in letteratura.

Autori	Ref. Biblio	Pazienti Età/Sesso	HCV-RNA	Genotipo HCV	Impegno SNC	Epatopatia	Terapia
Petty G 1996	20	36/F 35/F	+ +	ND ND	Focale Encefalopatia	AST e ALT ↑ AST e ALT N	W,ASA,DIP, IFN CS
Bolay H 1996	22	58/F	+	ND	Encefalopatia progressiva	ECA	CS,IgEV
Palazzi C 1996	27	62/F	+	ND	Idrocefalo comunicante	ECA	IFN
Cacoub P 1998	15	33/F 67/M 69/M	+ + +	4 4 ND	Encefalopatia Encefalopatia Encefalopatia	ECP ECA ECA	IFN,CS,PE,D IFN,CS,PE IFN,CS
Origgi L 1998	17	52/M 55/F 54/F	+ + +	2a 2a 1b	Encefalopatia Encefalopatia Encefalopatia	AST e ALT N AST e ALT ↑ ECA	ASA Non riportato CS,Ciclofosf., ASA
Bosh J 1999	23	86/M	+	ND	Encefalopatia progressiva	Non riportato	Non riportato
Fujita H 1999	24	34/M	+	2b	Encefalite acuta	Epatite acuta	IFN
Dawson TM 1999	26	43/M 39/M	ND ma Ab+ = 0	- -	Focale Focale	AST e ALT ↑ AST e ALT N	CS, Ciclofosf. CS, Ciclofosf., IFN,W

Legenda: HCV-RNA determinato mediante PCR su sangue periferico (positivo: +, negativo: 0). AST e ALT (normali: N, al di sopra della norma: ↑). ECA: epatite cronica attiva. ECP: epatite cronica persistente. ND: esame non effettuato. Non riportato: dato non segnalato nella descrizione. ASA: acido acetilsalicilico. Ciclofosf.: ciclofosfamide. CS: corticosteroidi. D: dialisi. DIP: dipiridamolo. IFN: interferone alfa. IgEV: immunoglobuline ev alte dosi. PE: plasmateresi. W: warfarin.

endocranica benigna sono stati attribuiti a Crioglobulinemia (28).

METODI

La revisione della letteratura è stata condotta analizzando due banche dati: Medline (dal 1966 al settembre 2000) ed EMBASE (dal 1988 al settembre 2000). La strategia di ricerca è stata condotta combinando le seguenti parole: Cryoglobulinemia, Central Nervous System, Hepatitis C, Chronic hepatitis. I termini Cryoglobulinemia e Central Nervous System oltre che come descrittori sono stati ricercati come parole libere nel testo. Sono stati considerati i lavori che contenevano la descrizione di casi clinici. A questi sono stati aggiunti i lavori più citati nei riferimenti bibliografici dei singoli articoli.

PATOGENESI

Dal punto di vista patogenetico in corso di CM possono essere presenti vasculite, aumentata viscosità plasmatica, ridotta deformabilità dei globuli rossi (29). Non sono invece disponibili dati sulla viscosimetria del liquor. L'encefalopatia e gli accidenti cerebrovascolari sono riferibili a lesioni ischemiche (o più raramente emorragiche), dimostrate alla RMN encefalica da zone con iperintensità del segnale. Queste lesioni sono in prima ipotesi secondarie a vasculite dei piccoli vasi cerebrali, diffusa o segmentaria, come anche dimostrato in uomini con encefalopatia multiinfartuale e CM (15, 20, 21). Altre possibili cause di questo aspetto di RMN sono: tumefazione perivasale multifocale e infiltrati infiammatori localizzati, alla cui base probabilmente vi è una vasculite lieve piuttosto che lesioni ischemiche (17). L'esame arteriografico cerebrale mostra quadri di vasculite o di vasculopatia (stenosi focali, irregolari e multiple, occlusioni arteriose) (15, 20). Analogamente a quanto accade nella neuropatia periferica in corso di Crioglobulinemia HCV correlata, la deposizione di immunocomplessi (IC) nei piccoli vasi del SNC potrebbe favorire vasculite cerebrale e di conseguenza lesioni ischemiche, in quanto la precipitazione di IC e complemento nelle pareti induce una risposta cronica delle cellule endoteliali con rilascio di mediatori solubili (fattori chemiotattici e anafilotossici) e la flogosi che ne deriva a livello della parete vasale produce alterazioni ischemiche (17).

Inoltre ulteriori meccanismi potrebbero essere coinvolti nella patogenesi delle lesioni del SNC. Occasionalmente è stata riportata vasculopatia occlusiva senza evidenza istopatologica di vasculite (18, 20). In corso di CM diversi sintomi e segni potrebbero essere provocati da ischemia tessutale indotta o aggravata da ingorgo del microcircolo ad opera di aggregati di globuli rossi e/o di IC (29, 30). Tuttavia la vasculite è spesso un processo segmentario. Esistono dati di riscontro autoptico di vasculite cerebrale in pazienti con referti normali di biopsia cerebrale e di angiografia cerebrale in vita (20).

Anche un meccanismo immune cellulo-mediato potrebbe essere coinvolto nella patogenesi delle lesioni del SNC, come già osservato in corso di neuropatia periferica criodipendente (17).

Infine, HCV è stato isolato direttamente dal liquor in un paziente affetto da episodi ricorrenti di papillite e vasculite dell'arteria spinale anteriore (31). Comunque, non è ancora stato chiarito se il coinvolgimento del SNC sia dovuto alla presenza di crioglobuline o se sia direttamente correlato all'infezione cronica da HCV anche in assenza di crioglobuline (17, 20).

Infine varie sono le ipotesi di correlazione tra CM ed idrocefalo comunicante:

- iperviscosità a livello del liquor, che, analogamente a quella plasmatica, potrebbe diminuire il deflusso del liquor stesso;
- vasculite, che potrebbe causare ostruzione dei villi subaracnoidei;
- trombosi del seno sagittale, benchè improbabile;
- danno diretto dell'HCV sui villi subaracnoidei (27).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di una donna di 63 anni che, in pieno benessere, inizia a presentare ipertensione, disartria e tremori distali, seguiti da stato confusionale con rallentamento psico-motorio in assenza di segni piramidali, meningei e deficit focali. La paziente viene ricoverata in Divisione neurologica nel sospetto di encefalite. Durante la degenza si assiste ad un progressivo peggioramento della sintomatologia fino al coma. Nel frattempo gli esami di laboratorio evidenziano: elevata positività del fattore reumatoide (3390 U/ml), ipocomplementemia C4 (<1,67 mg/dl), crioglobuline presenti con criocrito 3%, due picchi gamma all'elettroforesi sieroproteica (5%) con componente mo-

noclonale IgM/k e IgG/k, positività degli anticorpi anti HCV e dell'HCV-RNA su siero (genotipo 2a-2c), normalità degli esami di funzionalità epatica e renale, normali valori della viscosità plasmatica. La tipizzazione delle crioglobuline, non effettuata in tale fase, ma successivamente più volte, ha sempre evidenziato componente monoclonale IgM/k (Crio I tipo). L'esame del liquor è risultato normale, escludendo tra l'altro un'origine infettiva dell'encefalopatia. La ricerca di una diatesi trombofilica è risultata negativa così come gli anticorpi anti citoplasma dei granulociti neutrofili (ANCA), gli anticorpi antifosfolipidi e l'anticoagulante lupico (LAC). La biopsia osteo-midollare ha escluso malattie mielo-linfoproliferative. Dalle varie ipotesi diagnostiche è stata esclusa quella di LES. La TAC cerebrale e la RMN encefalica sono risultate normali. Non è stato effettuato esame del fondo oculare. La paziente, in stato di coma, è stata sottoposta a plasmferesi (2 sedute consecutive) seguita da ciclofosfamide (400 mg ev per 3 giorni consecutivi) con rapida ripresa dello stato di veglia e di coscienza (iniziata già durante la prima seduta plasmferetica). Dopo una settimana sono state effettuate altre due plasmferesi. Contemporaneamente ha iniziato terapia steroidea: prednisone 1mg/kg/die a scalare. Attualmente la paziente è asintomatica e l'esame obiettivo neurologico è negativo. Non sono comparse altre manifestazioni cliniche criodipendenti. A distanza di dodici mesi dall'evento acuto assume prednisone 5 mg/die con programma di ulteriore riduzione fino alla sospensione. Durante questo periodo è stata sottoposta ad esame clinico e a controllo del fattore reumatoide e di AST e ALT ogni mese per i primi 6 mesi di osservazione e poi ogni 2 mesi. Gli scopi del monitoraggio mensile degli esami di laboratorio sono stati di ricercare una fluttuazione delle transaminasi (per eventualmente meglio definire l'epatopatia mediante biopsia epatica) e di valutare l'andamento del fattore reumatoide per poter decidere se instaurare terapia antivirale allo scopo di negativizzare l'HCV-RNA sierico e abbattere così lo stimolo cronico alla produzione del fattore reumatoide per poi limitare la formazione di IC (32). Nel nostro caso le transaminasi sono rimaste sempre nei limiti della norma ed il fattore reumatoide è ora 311 U/ml, ulteriormente diminuito rispetto all'ultima seduta plasmferetica. Pertanto, benchè la terapia steroidea possa talvolta mascherare un innalzamento delle transaminasi, si è ritenuto di non avere indicazioni sufficienti per effettuare biopsia epatica e per somministrare terapia antivirale.

DISCUSSIONE

Dai dati della letteratura e dal caso clinico in oggetto possiamo desumere alcune considerazioni: i segni neurologici centrali benchè rari, possono rappresentare il quadro di presentazione clinica di una Crioglobulinemia HCV correlata o di un'infezione da HCV altrimenti asintomatica. Pertanto la determinazione del fattore reumatoide sierico, del complemento (C3-C4), delle crioglobuline, della sierologia per l'HCV dovrà essere considerata in presenza di un'encefalopatia acuta o subacuta o di accidenti cerebrovascolari ad eziologia incerta; i meccanismi patogenetici dell'interessamento del SNC in corso di CM sono molteplici e talvolta agiscono in combinazione. Questa considerazione deriva anche dai risultati ottenuti con la plasmferesi nelle severe manifestazioni sistemiche della crioglobulinemia mista, i quali sottolineano il multiplice meccanismo d'azione di questo trattamento. Le modificazioni quali/quantitative a carico delle crioglobuline circolanti e degli IC e le modificazioni emodinamiche indotte dalla plasmferesi potrebbero spiegare il rapido miglioramento dei casi di encefalopatia acuta o subacuta, nei quali l'occlusione vascolare, indotta da aggregati di crioglobuline e/o di globuli rossi, rappresenta probabilmente il meccanismo principale del danno (29, 33); ulteriori studi sono necessari per chiarire se il danno a livello del SNC sia riconducibile, almeno in alcuni casi, direttamente all'infezione cronica da HCV, anche in assenza di crioglobuline (17, 31). A tutt'oggi i dati della letteratura non permettono di chiarire il ruolo della terapia antivirale nel trattamento delle manifestazioni cliniche criodipendenti HCV correlate e nella prevenzione delle loro recidive.

BIBLIOGRAFIA

1. Casato M, Taliani G, Pucillo LP, Goffredo F, Lagana B, Bonomo L. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 337: 1047-8.
2. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1606-10.
3. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 621-4.
4. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *New Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.

RIASSUNTO

Pochissime sono le segnalazioni in letteratura di manifestazioni neurologiche centrali in corso di Crioglobulinemia mista. Dal punto di vista clinico è possibile distinguere tra interessamento diffuso del SNC (con segni di encefalopatia acuta o subacuta) e manifestazioni focali (TIA e accidenti cerebro-vascolari). Questi quadri sono riferibili a lesioni ischemiche o più raramente emorragiche, verosimilmente dovute a vasculite dei piccoli vasi cerebrali, diffusa o segmentaria. Inoltre anche le anomalie emoreologiche presenti nei pazienti affetti da Crioglobulinemia mista possono indurre o far peggiorare le lesioni ischemiche.

Gli Autori descrivono il caso clinico di una donna di 63 anni che, in pieno benessere, sviluppa un quadro di encefalopatia acuta severa. Gli accertamenti eseguiti hanno condotto ad una diagnosi di manifestazione neurologica centrale in Crioglobulinemia HCV correlata. La paziente, in stato di coma, è stata sottoposta a due sedute di plasmaferesi, con pronto e completo recupero dello stato di coscienza, seguite da steroidi, ciclofosfamida e da altre due plasmaferesi (dopo una settimana dalle precedenti). A distanza di dodici mesi dall'evento acuto la paziente non presenta sintomi riferibili a sindrome crioglobulinemica, le crioglobuline sono assenti, assume prednisone 5 mg/die. Questo caso conferma i dati della letteratura secondo i quali un'encefalopatia acuta può rappresentare il sintomo di presentazione clinica della Crioglobulinemia mista. La plasmaferesi costituisce terapia d'elezione nella fase acuta delle forme severe. Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo della terapia antivirale nel trattamento dei sintomi di coinvolgimento del SNC in corso di Crioglobulinemia mista, nella prevenzione delle recidive e anche nella prevenzione della loro comparsa iniziale. Infine vari studi sono tuttora in corso per valutare un coinvolgimento diretto dell'HCV, almeno in alcuni casi.

Parole chiave: Sistema nervoso centrale, crioglobulinemia, HCV.

Key words: Central nervous system, cryoglobulinemia, hepatitis C virus.

5. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-7.
6. Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon P, Piette JC. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1121-2.
7. Invernizzi F. Type II and III mixed cryoglobulinemia, rheumatoid factors, Hepatitis C virus. *Seminars Clin Immunol* 1993; 6: 21-37.
8. Ferri C, Longombardo G, La Civita L, Greco F, Lombardini F, Cecchetti R et al. Hepatitis C virus as common cause of mixed cryoglobulinemia and chronic liver disease. *J Intern Med* 1994; 236: 31-6.
9. Agnello V. Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 701-2.
10. Invernizzi F, Saccardo F, Galli M, Monti G, Zanussi C. The cryoglobulinemic syndrome. *La Ricerca Clin Lab* 1986; 16: 269-74.
11. Ho Lee Y, Dae Ji J, Eun Yeon J, Soo Byun K, Hong Lee C, Gyu Song G. Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 728-31.
12. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagramoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (13 Suppl): 123S-128S.
13. Cacoub P, Renou C, Cohen P, Yamamoto AM, Piette JC and the GERMIVIC. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a French prospective multicenter study with multivariate analysis in 298 patients. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 592.
14. Canesi BAM, Pietrogrande M, Filippini D, Colombo F, Meneghin M, Sagramoso B et al. Le manifestazioni reumatologiche in corso di Crioglobulinemia Mista cosiddetta essenziale. *L'Internista* 1995; 3: 161-5.
15. Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, Papo T, Gatel A, Piette JC. Atteinte neurologique centrale et infection par le virus de l'hepatite C. *Gastroent Clin Biol* 1998 ; 22 : 631-3.
16. Cacoub P. Virus de l'hepatite C et atteintes neurologiques. *Gastroent Clin Biol* 1998; 22: 889-90.
17. Origgi L, Vanoli M, Scorza R. Central nervous system involvement in patients with HCV-Related Cryoglobulinemia. *Am J Med Sciences* 1998; 315: 208-10.
18. Abramsky O, Salvin S. Neurologic manifestations in patients with mixed cryoglobulinemia. *Neurology* 1974; 24: 245-9.
19. Reik LJr, Korn JH. Cryoglobulinemia with encephalopathy: successful treatment by plasma exchange. *Ann Neurol* 1981; 10: 488-90.
20. Petty GW, Duffy J, Huston III J. Cerebral Ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 671-8.
21. Serena M, Biscaro R, Moretto G, Recchia E. Peripheral and central nervous system involvement in essential mixed cryoglobulinemia: a case report. *Clin Neuro-pathol* 1991; 10: 177-80.
22. Bolay H, Soylemezoglu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 305-8.
23. Bosch J, Sumalla J, Mauleon A, Rovira A, Molins M, Acarin N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in elderly immunocompetent patients. Report of 2 cases. *Revista de Neurologia* 1999; 29: 133-7.
24. Fujita H, Chuganji Y, Yaginuma M, Momoi M, Tanaka T. Case report: acute encephalitis immediately

- prior to acute onset of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1129-31.
25. Fragoso M, Carneado J, Tuduri I, Jimenez-Ortiz C. Essential mixed cryoglobulinemia as a cause of ischemic cerebrovascular accident. *Revista de Neurologia* 2000; 30: 444-6.
 26. Dawson TM, Starkebaum G. Isolated central nervous system vasculitis associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 2273-6.
 27. Palazzi C, D'Amico E, Fratelli V, Buonaguidi R, Consoli G. Communicating hydrocephalus in a patient with mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 75-7.
 28. Vick NA, Rottenberg DA. Disorders of intracranial pressure. In: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 221-4.
 29. Ferri C, Mannini V, Bartoli V, Gremignai G, Genovesi Ebert F, Cristofani R et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 271-81.
 30. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19: 889-95.
 31. Propst T, Propst A, Vogel W. Papillitis and vasculitis of the arteria spinalis anterior as complications of hepatitis C reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 1997; 10: 234-7.
 32. Mondelli M, Zorzoli I, Cerino A, Cividini A, Bissolati M, Merlini G. Clonality and specificity of cryoglobulins associated with HCV: pathophysiological implications. *J Hepatol* 1998; 29: 879-86.
 33. Ferri C, Gremignai G, Bombardieri S, Moriconi L, Pontandolfo A, Vitali C et al. Plasma-exchange in mixed cryoglobulinemia. Effects on renal, liver and neurologic involvement. *La Ricerca Clin Lab* 1986; 16: 403-11.