

Kazimierz Madaliński¹, Paulina Godzik¹, Irena Zimmermann-Górska², Mariusz Puszczewicz², Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat³, Joanna Jabłońska⁴, Jan Żeromski⁵

ANTY-HCV ORAZ HCV-RNA U CHORYCH Z PIERWOTNYM ZESPOŁEM SJÖGRENA

ANTI-HCV AND HCV RNA IN PATIENTS WITH THE PRIMARY SJÖGREN SYNDROME

¹Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Zakład Wirusologii, Warszawa

²Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Zakład Immunologii i Mikrobiologii Klinicznej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁴Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności Uniwersytetu Medycznego w Warszawie;

⁵Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zbadano 104 chorych z pierwotnym zespołem *Sjögrena* (p.z.Sj.), u których wystąpiły typowe objawy chorobowe wg kryteriów Europejskiej Grupy Ekspertów ds. Zespołu *Sjögrena*; u chorych poszukiwano markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby C. Przeciwciała anti-HCV znaleziono u 20 (19.2%); natomiast materiał genetyczny wirusa – HCV RNA u 5 chorych (4.8%). Wyniki badania obecności przeciwciał anti-HCV u chorych z p.z.Sj. porównano z wynikami uzyskanymi w niektórych krajach europejskich i w Japonii. Przeciwciała te stwierdzono: u 2% pacjentów szwedzkich, 6% węgierskich, 12% japońskich, 17% francuskich, 19% polskich i u 26% pacjentów hiszpańskich. U badanych przez nas chorych z przeciwciałami anti-HCV, u których udało się wykonać badania transaminaz, zarówno ALT, jak i AST były tylko miernie podwyższone.

Międzynarodowe gremia specjalistów-reumatologów postulowały wyodrębnienie podjednostki chorobowej: ‘p.z.Sj.-zależny od HCV’. Można postawić tezę, że p.z.Sj.-zależny od HCV rozwija się u specjalnej podgrupy osób być może predysponowanych genetycznie i jest wyrazem pozawątrobowych objawów zakażenia HCV.

Słowa kluczowe: *anti-HCV, HCV-RNA, pierwotny zespół Sjögrena, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C*

ABSTRACT

The subject of study were 104 patients with the primary Sjögren Syndrome (p. Sj. s.) in whom markers of hepatitis C infection were investigated. All the patients fulfilled the criteria of the European Expert Group of the Sjögren Syndrome. Antibodies anti-HCV were found in 20 patients (19.2%) and HCV-RNA found in 5 patients (4.8%). These data were compared with those observed in several European countries and Japan. The following percentages of anti-HCV were observed until now in p.Sj.s. patients: Swedish - 2%, Hungarian - 6%, Japanese - 12%, French - 17%, Polish - 19% and Spanish - 26%. Our patients in whom liver data were available, showed only minor elevations of ALT and AST.

International team of experts postulated the delineation of the disease entity: ‘HCV-related primary Sjögren syndrome’, separate from the p.Sj.s. itself. If this will be substantiated, we can put forward the hypothesis that ‘HCV-related p.Sj.s.’ may develop in a special subgroup of persons, perhaps genetically predisposed, and is a part of extrahepatic manifestations of HCV infection.

Key words: *anti-HCV, chronic HCV infection, HCV-RNA, primary Sjögren syndrome*

WSTĘP

Poszukiwanie czynników zakaźnych, które mogą mieć swój udział w patogenezie przewlekłych chorób autoimmunizacyjnych trwa od paru dziesięcioleci. Takie patogeny jak wirus różyczki, EBV, parvovirus B19, retrowirusy; ponadto niektóre bakterie, jak *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Proteus mirabilis* są traktowane jako jedno z ogniw łańcucha patogennego reumatoidalnego zapalenia stawów (1, 2). Niektórzy autorzy sugerują, że tylko EBV i parvovirus są w sposób powtarzalny znajdowane w krążeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (3). Natomiast, w pierwotnym zespole *Sjögrena*, (tj. występującym bez skojarzonej choroby reumatycznej) jako możliwe czynniki etiologiczne wymienia się zakażenia wirusowe takie jak EBV, CMV, herpesvirus-6, HIV oraz HTLV-1 (4). W latach 90. ubiegłego wieku dodano do listy tych czynników wirusa zapalenia wątroby C (HCV), gdy znaleziono nacieki limfocytarne gruczołów ślinowych u 16 z 28 (57%) chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby C (wzw C). Biopsja gruczołów ślinowych wykazała, że nacieczenie gruczołów było bardzo podobne do obserwowanego w p.z.Sj. (5). Udział zakażeń HCV zaobserwowano również w szeregu chorób, takich jak błoniasto-rozplamowe kłębkowe zapalenie nerek, zapalenie tarczycy, liszaj płaski, porfirie późna skórna, podstawowa mieszana krioglobulinemia i samoistna trombocytopenia (6). Kolejni autorzy badali związek zakażenia HCV z występowaniem pierwotnego zespołu *Sjögrena*, otrzymując różne odsetki (2%-33%) występowania anty-HCV (7 - przegląd i oryginalne doniesienie; 8, 9). Wśród tych prac jest nasze wstępne opracowanie, w którym wykryto spośród chorych z p.z.Sj. – 17.4% osób z obecnością przeciwciał anty-HCV (7). Nie ma dotąd jasnego dowodu, który pogląd jest słuszny: czy HCV jest zakażeniem towarzyszącym; czy też wirus może być bezpośrednią przyczyną procesu zapalnego gruczołów ślinowych (i łzowych) chorych z p.z.Sj.

Celem badań było poszukiwanie markerów zakażenia HCV u 104 polskich pacjentów z p.z.Sj. i wyciągnięcie wniosków co do występowania zależności między p.z.Sj. a zakażeniem HCV.

MATERIAŁ I METODY

Materiał. Do badań włączono próbki surowicy od 104 pacjentów polskiego pochodzenia z p.z.Sj. z dwu klinik reumatologicznych: Kliniki Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologicznego w Warszawie i Kliniki Rehabilitacyjno-Reumatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W badanej grupie było 99 kobiet

(95%) i 5 mężczyzn (5%); (średnia wieku pacjentów: 46.2 lata). Badani chorzy spełniali co najmniej cztery punkty z następujących kryteriów diagnostycznych p.z.Sj.: 1. objawy suchości oczu; 2. objawy suchości w ustach; 3. obecność suchości rogówek i spojówek; 4. ogniskowe zapalenie gruczołów ślinowych po wykonaniu 'małej' biopsji gruczołów ślinowych; 5. dowód instrumentalny na chorobowe włączenie gruczołów ślinowych, 6. obecność autoprzeciwciał. Te kryteria klasyfikacji zostały zaproponowane przez Europejską Grupę Ekspertów (10). Próbkę surowic od chorych zbadano na obecność czynnika reumatoidalnego, autoprzeciwciał przeciwjądrowych, autoprzeciwciał: anty-SSA/Ro, anty-SSB/La oraz krioglobulin.

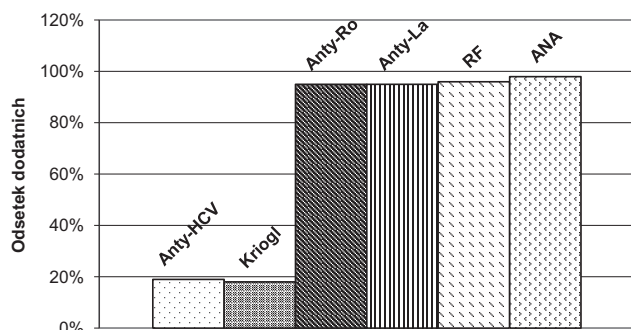
Próbki surowic pacjentów po wstępnych testach diagnostycznych zamrożono w małych porcjach (~500µl) i odmrażano tylko raz do dalszych badań. Próbkę sprawdzono na obecność przeciwciał anty-HCV za pomocą testu EIA 3 generacji Abbott, Chicago, USA. Zewnętrzna kontrola jakości obejmowała serologiczne testy kontrolne Labquality, Helsinki, FIN.

Ekstrakcja RNA z surowicy. Do 250µl surowicy dodawano 750µl roztworu litycznego TRIZOL LS (Gibco BRL), mieszano i inkubowano w temp. pokojowej przez 5 min. Następnie dodawano 200µl chloroformu (Merck), mieszano i inkubowano w temp. pokojowej przez 10 min. Po zakończeniu inkubacji próbkę wirowano w temp. 4°C przy prędkości 12 000 obr./min przez 15 min. Fazę wodną przenoszono do nowej probówki zawierającej 500µl alkoholu izopropylowego, mieszano i wytrącano RNA w temp. pokojowej przez 10 min. Następnie próbkę wirowano w temp. 4°C przy prędkości 12 000 obr./min przez 10 min., pelletkę RNA płukano 1ml 70% alkoholu etylowego, wirowano w temp. 4°C przy prędkości 8 000 obr./min przez 5 min. Suszono w temp. 36°C przez 20 min., a następnie zawieszano w 15µl wody pozbawionej RNaz i DNaz (Sigma).

Wykrywanie HCV RNA w surowicy. Wykrywanie HCV-RNA w surowicy przeprowadzono metodą RT nested-PCR. W zewnętrznej kontroli jakości zastosowano testy molekularne z Quality Control for Molecular Diagnostics, HCV Programme, Glasgow, Anglia.

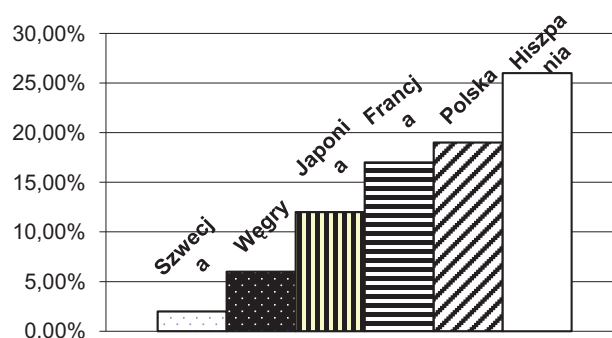
WYNIKI

Obecność przeciwciał przeciwjądrowych wykryto u 102 chorych (98%), czynnika reumatoidalnego - u 100 chorych (96%), autoprzeciwciał anty-SSA/Ro i anty-SSB/La: u 99 chorych (95%), krioglobulin u 19 chorych (18%); przeciwciała anty-HCV wykryto u 20 chorych (19.2%) – rycina 1. Natomiast materiał zakaźny, HCV RNA znaleziono u 5 chorych (4.8%). Spośród 20 chorych posiadających przeciwciała anty-HCV, dla siedmiu z nich uzyskano dane co do wartości enzymów



Ryc. 1. Zestawienie obecności autoprzeciwciał, krioglobulin i przeciwciał anti-HCV u chorych z p.z.Sj.

Fig. 2. Prevalence of autoantibodies, cryoglobulins and anti-HCV in patients with primary Sjögren syndrome



Ryc. 2. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u pacjentów z p.z.Sj. w badanych dotychczas krajach i w Polsce

Fig. 2. Prevalence of anti-HCV in patients with primary Sjögren syndrome in examined countries and in Poland

wątrobowych, ALT i AST (tab. I). Wartości prawidłowe tych enzymów wynoszą <30 IU/L. Wartość ALT przekraczała tę granicę u 3 chorych, a wartość AST - u 1 chorej. Średnia wartość ALT u 7 chorych była powyżej wartości prawidłowych i wynosiła 34.3 IU/L.

Tabela I. Wartości ALT i AST u 7 chorych z przeciwciałami anti-HCV

Table I. Values of ALT and AST in the group of 7 patients with anti-HCV

Pacjent	Płeć	Wiek (l.)	ALT	AST
1	K	24	30	29
2	M	46	53	27
3	K	49	20	27
4	K	49	13	13
5	K	59	11	17
6	K	60	51	28
7	K	79	62	47
Średnia wartość			34.29	26.86

DYSKUSJA

Od czasu oryginalnych badań *Haddada* i wsp. ukazało się kilka prac na temat asocjacji zakażenia HCV i p.z.Sj. (5, 7-9). Opracowania różniły się liczbą badanych pacjentów, ich charakterystyką i odsetkiem chorych zakażonych HCV. W naszym badaniu, spośród 104 chorych z p.z.Sj. wykazano obecność przeciwciał anti-HCV u 20 chorych (19.2%). Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u pierwszorazowych kandydatów na dawców krwi wynosi 0.86% (11); ($p < 0.05$ w porównaniu z obecnością przeciwciał u chorych z p.z.Sj).

Spśród 53 szwedzkich chorych na p.z.Sj., tylko u jednej osoby (2%) wykryto obecność anti-HCV oraz HCV-RNA. Częstość występowania anti-HCV w populacji szwedzkiej wynosiła 0.082% (przeгляд - 7).

Jednak stan zapalny gruczołów ślinowych i łzowych był częstym zjawiskiem w zakażeniu HCV; występował u 67% chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (7). Na Węgrzech przeprowadzono badanie, w których oceniono 213 chorych z rozpoznaniem p.z.Sj. (w tym 95% kobiet). Przeciwciała anti-HCV wykryto u 13 chorych, tj. 6.1%. Dla porównania, przeciwciała anti-HCV w populacji węgierskiej są wykrywane u 0.73% osób (7). W grupie pacjentów japońskich liczącej 98 chorych (średnia wieku 57.8 lat) o proporcji kobiet do mężczyzn jak 48:1 przeciwciała anti-HCV wykazano u 12 (12.2%), a HCV RNA u 11 chorych (11.2%). Należy dodać, że HCV RNA wykryto u 10 chorych z anti-HCV (+) oraz u 1 chorego z anti-HCV (-). Grupa referencyjna dla tych badań została ściśle dostosowana pod względem wieku chorych i wykazała obecność anti-HCV w 4.8% (7).

W pierwszym badaniu francuskim stwierdzono, że wśród 20 chorych z p.z.Sj. przeciwciała anti-HCV były obecne u 2 (10%), podczas gdy w grupie odniesienia - u 1.2% (przeгляд - 7). W kolejnym opracowaniu z Francji podano, że spośród 62 chorych z p.z.Sj. 12 (19%) posiadało przeciwciała anti-HCV. Obecność HCV RNA stwierdzono w próbkach śliny u 83% chorych z przeciwciałami anti-HCV (8). Ciekawą obserwacją tych autorów było, iż prawie nie wykrywano charakterystycznych dla p.z.Sj. przeciwciał anti-SSA (La) i anti-SSB (Ro) u chorych anti-HCV(+) z p.z.Sj. Łącznie, w badaniach francuskich przeciwciała anti-HCV wykryto u 14 (17%) chorych z p.z.Sj. spośród 82 zbadanych. Częstość występowania anti-HCV wśród francuskich kandydatów na dawców krwi wynosiła 0.63%; jednakże u pacjentów korzystających z porady lekarzy ('general practitioners') w pld. Francji - 1.3%, co było zbliżone do odsetka w tej populacji w okresie 4 lat od pierwszego badania (12, 13).

Bardzo interesujące wyniki otrzymano w Hiszpanii; początkowo zbadano 90 chorych z p.z.Sj. (średnia

wieku 62 lata, 92% kobiet). Z tej liczby u 13 chorych (14%) stwierdzono obecność anty-HCV; u chorych wykazano wzrost wskaźników zapalnych wątroby (przeгляд - 7). W drugim badaniu, spośród 95 chorych z p.z.Sj. u 35 (33%) wykazano obecność przeciwciał anty-HCV; jest to najwyższa liczba dotychczas wykryta (9). W opracowaniu tym stwierdzono, że u chorych z anty-HCV (+) wystąpiły w wyższym odsetku objawy zapalne ze strony wątroby i krioglobulinemia, ale w niższym odsetku zapalenie gruczołów ślinowych (9). Cytowane dwa badania z Hiszpanii wykazały rozrzut wyników w obrębie jednego kraju: łącznie wśród 185 chorych, obecność anty-HCV zaobserwowano u 48 (26%). Częstość występowania anty-HCV w populacji wynosiła 2.5% (14).

Podsumowując te obserwacje z różnych grup etnicznych wraz z wynikami naszego badania – 19% obecności anty-HCV wśród 104 chorych z p.z.Sj. - należy stwierdzić, że częstość występowania przeciwciał anty-HCV u chorych z p.z.Sj. w badanych krajach wahała się w granicach od 2% do 26% (ryc. 2). Różnice te mogły być związane, do pewnego stopnia, z warunkami klimatycznymi i higienicznymi panującymi w tych krajach. Np. pacjenci ze Szwecji, kraju o niewielkiej gęstości zaludnienia, raczej zimnym klimacie i wysokim standardzie życia i higieny, wykazują niewielki kontakt z HCV, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych z p.z.Sj., zwłaszcza w zestawieniu z odpowiadającymi grupami ze strefy śródziemnomorskiej.

Kolejnym zagadnieniem jest, jak duża powinna być próbka chorych, aby właściwie określić częstość obecności przeciwciał anty-HCV, które świadczą o kontakcie z wirusem. Zapewne próba przekraczająca 200 chorych - badania z Węgier - wydaje się być odpowiednia (7), lecz także próba licząca około 100 osób chorych może być wystarczająca. Na uwagę zasługuje fakt, że tylko jedno opracowanie - z Japonii miało bardzo dobrze dobraną grupę odniesienia, dopasowaną pod względem wieku do chorych z p.z.Sj.. Badanie to wykazało ogólną wyższą częstość występowania przeciwciał anty-HCV u osób w starszym wieku, sugerując iż nieodpowiednio dobrana pod względem wieku grupa odniesienia może zaburzyć porównanie częstości występowania anty-HCV u chorych z p.z.Sj. i u osób zdrowych. Jednakże, wyniki przedstawionych tutaj badań wskazują na wielokrotnie wyższy odsetek zakażeń HCV wśród osób z p.z.Sj. niż w ogólnej populacji; dlatego wiek grupy odniesienia wydaje się nie mieć zbyt dużego wpływu na interpretację wyników.

Należy wspomnieć o ciekawym studium immunohistochemicznym z USA. Otrzymano materiał biopsyjny z gruczołów ślinowych od 19 chorych z przewlekłym zapaleniem ślinianek, lub pełnym p.z.Sj. U ośmiu z tych pacjentów (42%) wykazano obecność przeciwciał anty-HCV, a także HCV RNA i antygen rdzeniowego HCV

w ślinie i komórkach nabłonkowych gruczołów ślinowych. Badania te wykazały replikację wirusa *in situ* w gruczołach ślinowych - dzięki znalezieniu nici ujemnej HCV RNA, jak i udoskonaleniu techniki immunohistochemicznej wykrywania wirusa. Ponieważ jednak komórki zakażone HCV nie wykazały cech nasilenia zmian w porównaniu z komórkami niezakażonymi, autorzy wnioskują, że zakażenie przez HCV gruczołów ślinowych nie jest wystarczające do wywołania choroby (15). Bardzo zbliżone są wyniki otrzymane przez grupę francuską (16). Autorzy wykazali, iż oprócz chorych z p.z.Sj. zakażonych HCV, u jednej osoby z grupy odniesienia, bez objawów p.z.Sj. stwierdzono obecność HCV RNA w surowicy, ślinie i tkance gruczołu ślinowego. Wynika z tego, że HCV może namnażać się w tkance gruczołu ślinowego, niekoniecznie wywołując objawy zapalne i zmiany typu zespołu *Sjögrena*. Międzynarodowe gremia specjalistów-reumatologów postulowały wyodrębnienie podjednostki chorobowej: 'p.z.Sj.-zależny od HCV'. Można było zaobserwować pewne różnice tej podjednostki z 'podstawowym' pierwotnym zespołem *Sjögrena* - wg wstępnych ustaleń polegały one na: występowaniu w wyższym odsetku odczynu zapalnego wątroby, wyższym odsetku krioglobulinemii, natomiast niższym udziale powiększenia gruczołów ślinowych (7, 9)

Następne zagadnienie, na które chcemy zwrócić uwagę, to fakt, iż HCV jest 'skrytym zabójcą', bowiem większość jego zakażeń w wątrobie przebiega skąpolub bezobjawowo; natomiast powoduje szereg objawów pozawątrobowych (17, 18, 19). W naszej grupie chorych, u których udało się wykonać badania transaminaz, zarówno ALT jak i AST były zaledwie miernie podwyższone. W innym polskim badaniu, z 80 chorych z pzw B, pzw C; a także pzw B+C - u 57 (71%) stwierdzono przynajmniej 1 objaw reumatyczny (20). U tych chorych zaobserwowano tylko nieznaczny wzrost transaminaz (a także wzrost OB i poziomu CRP), jednak ich wzrost nie miał odzwierciedlenia w intensywności objawów zapalnych. Należy także rozważyć, z czego może wynikać zwiększona ekspozycja chorych z p.z.Sj. na wirusa HCV – z podwyższonej genetycznej podatności na zakażenie; niezdolności mobilizacji limfocytów cytotoksycznych w pierwszym okresie ostrym, czy z gęstości receptorów dla wirusa na komórkach jednojądrzastych (PBMC) (21). Badania cytokin osi Th1/Th2 przeprowadzone przez *Ramosa-Casals* i wsp. rzuciły pewne światło na tę sprawę (22). W badaniach immunologicznych chorzy z p.z.Sj.-związanym z HCV, w porównaniu z odpowiednimi chorymi bez HCV, wykazali dominujący profil Th2 (↑ IL-6, ↑ IL-10), który jest markerem braku eliminacji wirusa i przewleknięcia się zakażenia (22). Wiemy, że HCV wykazuje szczególny tropizm do komórek gruczołów wydzielania zewnętrznego i do pozawątrobowej replikacji; jego łączny kierunek ataku

można przedstawić jako hepatotropizm, limfotropizm, sialotropizm i neurotropizm (23, 24). Wirus HCV ma bowiem wyjątkowo różnorodny sposób rozprzestrzeniania się w organizmie człowieka. Oprócz gruczołów wydzielania wewnętrznego (tarczyca, trzustka, nadnercza), można wykryć jego replikację w szpiku kostnym, w tkankach ośrodkowego układu nerwowego (substancja biała i szara półkul, mózdzek i rdzeń przedłużony). Wirus bywa wykrywany w próbkach ze śledziony i skóry; jego replikacja w szpiku kostnym wydaje się udowodniona (17, 19). Wirus HCV może powodować omawiane tu zapalenie ślinianek i gruczołów łzowych (choć związek przyczynowo-skutkowy nie został udowodniony); ale także owrzodzenie rogówki, ostre zapalenie nabłonka barwnikowego i naczyń siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka i może być przyczyną prostej retinopatii (18).

Podsumowując, zespół (*Mikulicza-Gougerot*)-*Sjögrena* - taka jest pełna nazwa choroby - jest jedną z chorób pozawątrobowych, towarzyszących zakażeniu HCV u człowieka. Nie jest jasne, czy wirus powoduje chorobę 'zbliżoną' do p.z.Sj., czy też HCV jest odpowiedzialny za rozwój p.z.Sj. u szczególnej subpopulacji osób (24). Wysoka częstość powiększenia ślinianek z suchością ust - obraz dominowany przez obecność czynnika reumatoidalnego (z/lub bez mieszanych krioglobulin) - wg kolejnych badań prowadzi do p.z.Sj.-HCV i chłoniaka komórek B (25). Zdarza się triplet: zakażenie HCV, p.z.Sj. oraz chłoniak gruczołów ślinowych; szczególnie u tych pacjentów, którzy mają mieszaną krioglobulinemię (w naszym studium odsetek krioglobulin był niewielki) (24).

Różnica między 'p.z.Sj.-zależnym od HCV' a prawdziwie pierwotnym zespołem *Sjögrena* polega na różnicach w występowaniu markerów immunologicznych (26). W tym pierwszym zespole przeważają takie znaczniki, jak mieszane krioglobuliny, czynnik reumatoidalny oraz hipokomplementemia nad markerami typowymi dla zespołu *Sjögrena* (przeciwciała anty-SSA/Ro i anty-SSB/La) (26, 27).

Podziękowanie. Praca została częściowo sfinansowana z grantu PBZ-KBN 119/P05/2005 'Opracowanie, doskonalenie i wdrożenie wysokospecjalistycznych procedur diagnostycznych w chorobach o podłożu immunologicznym'.

PIŚMIENNICTWO

- Zimmermann-Górska I. Zapalne choroby stawów. W: Choroby wewnętrzne. A Wojtczak (red.). Warszawa: Wydaw. Lek. PZWL; 1995: 337-391.
- Roberts-Thomson PJ, Maini RN. Rheumatoid arthritis. W: Clinical Immunology, J Bradley & J Mc Cluskey (red.). Oxford Univ. Press; 1997: 362-377.
- MacGregor AJ & Silman AJ. Rheumatoid arthritis. W: Rheumatology, Klippel JH & Dieppe PA (red.). Mosby; 1997.
- Rodriguez-Cuartero A, Garcia-Vera E, Gomez-Cerro A. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. Infection 1994; 22: 415-416.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, i in. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339: 321-323.
- Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. Digest Dis Sci 41, No.12 (1996 suppl): 63S-74S.
- Madaliński K, Dzierżanowska-Fangrat K, Józwiak P, i in. Rola zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w patogenezie zespołu Sjögrena. Pol Arch Med Wewn 2002; 107: 167-71.
- Jorgensen C, Legouffe MC, Perney Pi in. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum 1996; 39: 1166-71.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R i in. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. Medicine 2001; 80: 1-8.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, i in. Preliminary criteria for the classification of Sjögren syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993; 36: 340-47.
- Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk Pi in. Analiza częstości wykrywania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003. Przegl Epidemiol 2005; 59: 807-14.
- Lavanchy D. Epidemiology of HCV in Europe. Intern. Conference Reporter from 11. World Congress of Gastroenterology, Vienna, 11 Sept. 1998.
- Sy Th, Mazen Jamal M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci 2006; 3: 41-46.
- Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, i in. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. J Med Virol 2001; 65: 688-93.
- Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz Movilla N, i in. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. Amer J Path, 2001; 158: 259-64.
- Toussiro E, Le Huede G, Mougin C, i in. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. J Rheumatol 2002; 29: 2382-85.
- Kamińska A, Bednarska A, Radkowski M. Pozawątrobowo replikacja wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Przegl Epidemiol 2003; 57: 317-20.
- Kamińska A, Kmera-Muszyńska M, Kubicka J, i in. Wybrane schorzenia oczne a zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Okulistyka 2003; 3: 70-73.
- Pawelczyk A, Polańska M, Kisiel E, i in. Replikacja wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) w szpiku kostnym

- pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 29-33.
20. Dudek A, Tlustochowicz M, Dudziak M, i in. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby jako przyczyna zapaleń stawów. *Reumatologia* 2005; 44: 7-12.
21. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-29.
22. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, i in. Th1/Th2 cytokine imbalance in patients with Sjögren's syndrome secondary to hepatitis C virus infection. *Semin Arthr Rheum* 2002; 32: 56-63.
23. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, i in. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Path* 2001; 159: 1593-94.
24. Laskus T, Radkowski M, Adair DM i in. Emerging evidence of hepatitis C neuroinvasion. *AIDS* 2005; 19: S140-144.
25. Carrozzo M. Oral diseases associated with HCV infection. Part 1. Sialadenitis and salivary gland lymphoma. *Oral Dis* 2008; 14: 123-30.
26. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S. i in. Characterisation of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and HCV infection. *Arthr Rheum* 2007; 57: 161-70.
27. Ceribelli A, Cavazzana I, Cattaneo R i in. Hepatitis C virus infection and primary Sjögren Syndrome: A clinical and serological description of 9 patients. *Autoimm Rev* 2008; 8: 92-94.

Otrzymano: 21.01.2009 r.

Zakwalifikowano do druku: 19.02.2009 r.

Adres do korespondencji:

Kazimierz Madaliński

Zakład Wirusologii

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwo-

wy Zakład Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

Tel. (22) 5421326

e-mail: kmadalinski@pzh.gov.pl