

کرایوگلوبولینمی در بیماران مبتلا به هیپاتیت C

دکتر محمدباقر اولیاء^۱ دکتر رامین سامی^۲ دکتر احمد سلیمزاده^۱

^۱ استادیار گروه داخلی، ^۲ دستیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی یزد ^۳ استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله پزشکی هرمزگان سال یازدهم شماره سوم پاییز ۸۶ صفحات ۲۱۲-۲۰۷

چکیده

مقدمه: کرایوگلوبولینها ایمونوگلوبولینهایی هستند که در شرایط خاصی ایجاد می‌شوند. این ایمونوگلوبولینها در محیط سرد رسوب کرده و با گرم شدن مجدد به حالت محلول برمی‌گردند. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین هیپاتیت C و کرایوگلوبولینمی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، ما تمام بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهیدصدوقی یزد از خردادماه ۸۳ تا آذرماه ۸۴ را که طبق مدارک موجود دارای آنتی‌بادی بر علیه هیپاتیت C بودند، مورد بررسی قرار داده و وجود کرایوگلوبولین را در سرم آنها بررسی کردیم. سپس نتایج بدست آمده را با نرم‌افزار SPSS و استفاده از آزمونهای کای اسکور و مورد تجزیه و تحلیل قرار آماری قرار دادیم.

نتایج: تعداد ۵۰ بیمار وارد مطالعه ما شدند که از سرم ۸ نفر از آنها (۱۶٪) کرایوگلوبولینها جدا شدند. ارتباط معنی‌داری بین احتمال مثبت شدن تست با سن، جنس، نحوه ابتلاء سطح آنزیمهای کبدی، وجود آنتی‌ژن علیه هیپاتیت B در سرم بیماران و وجود آنتی‌بادی علیه HIV دیده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اهمیت بالینی کرایوگلوبولینمی در ایجاد سندرمهای بالینی مختلف، انجام این تست را در گروههای پرخطر مخصوصاً بیماران با هیپاتیت C توصیه می‌کنیم.

کلیدواژه‌ها: ایمونوگلوبولینها - کرایوگلوبولینمی - هیپاتیت C

نویسنده مسئول:
دکتر محمدباقر اولیاء
معاونت آموزشی بیمارستان
شهیدصدوقی یزد - دانشگاه
علوم پزشکی یزد
یزد - ایران
تلفن: +۹۸ ۳۵۱ ۸۲۲۴۰۰۰
پست الکترونیکی:
Mbowlia2@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۲۸ اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۳۰ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۲۱

مقدمه:

کرایوگلوبولینها، ایمونوگلوبولینهایی هستند که در سرما رسوب کرده و در برخی از بیماران مبتلا به واسکولیت، عفونتهای ویروسی و برخی از بیماران مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفرا تویو دیده می‌شوند. کرایوگلوبولینها با گرم کردن مجدد سرم به حالت محلول بر می‌گردند (۱).

کرایوگلوبولینها به سه دسته تقسیم می‌شوند. تیپ یک از ایمونوگلوبولینهای مونوکلونال منفرد تشکیل شده است. تیپ دو یک جزء مونوکلونال دارد که علیه آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال تشکیل می‌شوند و به آن نوع مختلط گفته می‌شود. شایع‌ترین حالت در تیپ دو یک IgM مونوکلونال است که فعالیت RF (فاکتور

روماتوئید) دارد و به IgG پلی‌کلونال باند می‌شود. تیپ سه ایمونوگلوبولینهای پلی‌کلونالی هستند که بیشتر از یک ایزوتوپ دارند و هیچ ایمونوگلوبولین مونوکلونالی ندارند (۲).

تیپ یک را در موتیپل میلوما و ماکروگلوبولینمی والد نشتروم می‌بینیم، تیپ دو در هیپاتیت C سندرم شوگرن و اختلالات لنفوپرولیفرا تویو دیده می‌شود و تیپ سه در بیماریهای بافت همبند از جمله آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماندی سیستمیک دیده می‌شود (۱).

سندرم کرایوگلوبولینمی مختلط با تریاد پورپورا، ضعف و آرترالژی مشخص می‌شود که می‌تواند همراه با درگیری سایر ارگانها از جمله کبد، کلیه، سیستم

بیماران یافت شده‌اند. همچنین در ۸۰٪-۳۰٪ موارد HCV کرایوگلوبولین‌ها یافت شده‌اند (۳).

در این مطالعه ما علاوه بر تعیین شیوع کرایوگلوبولین در بیماران مبتلا به هپاتیت C، در صدد یافتن ارتباطی بین سن، جنس، نحوه ابتلا و وجود بیماریهای همزمان با ایجاد کرایوگلوبولینمی در مبتلایان به هپاتیت C هستیم.

روش کار:

در این مطالعه که یک مطالعه توصیفی و به روش مقطعی است، تمام بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد از ابتدای خردادماه ۸۳ تا پایان آذرماه ۸۴ که در بخشهای داخلی و عفونی بستری شده بودند و به دلایل مختلفی HCV در آنها بررسی شده بود، وارد مطالعه شدند. آنتی‌بادی در تمام این بیماران با روش ELIZA بررسی شده بود. شرایط سنی و بیماری زمینه‌ای ملاکی برای انتخاب بیماران نبودند. در داخل آزمایشگاه توسط سرنگ ۱۰ سی‌سی که از قبل در انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد، ۱۰ سی‌سی خون از بیماران گرفته شد و به مدت ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از سانتریفیوژ کردن در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگه داشته شد تا لخته ایجاد شود. سپس نمونه سانتریفیوژ شده و سرم آن جدا شد. سرم بیماران در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در دو لوله، یکی لوله آزمایش و دیگری لوله موئینه برای تعیین کرایوکریت به مدت حداقل ۷ روز باقی مانده و نمونه روزانه از جهت تشکیل رسوب بررسی شد. اطلاعات بیماران مبنی بر سن، جنس، تظاهرات بالینی، نحوه ابتلاء، سطح آنزیم‌های کبدی، وجود همزمان هپاتیت B و HIV و نتیجه تست کرایوگلوبولین ثبت شده و در پایان تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS و با آزمون آماری کای اسکور بر روی اطلاعات به دست آمده انجام شد. در این مطالعه $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج:

در این مطالعه، تعداد ۵۰ بیمار دارای آنتی‌بادی علیه HCV تحت بررسی قرار گرفتند. از بین این افراد ۳ نفر از نظر آنتی‌ژن ویروس هپاتیت B و ۲ نفر از نظر

عصبی و... باشد (۳). تیپ ۱ کرایوگلوبولینمی معمولاً بدون علامت است. اگر هم علامت‌دار بشود بیشتر علائم انسداد عروقی را بروز می‌دهد تا علائم واسکولیت که در تیپ ۲ و ۳ دیده می‌شود. پورپورا شایع‌ترین علامت است که در ۵۵٪ تا ۱۰۰٪ بیماران یافت می‌شود. این ضایعات ویژگی پورپوراهای واسکولیتی را دارا می‌باشند (۴).

آرترارژی (۳۵-۹۰٪) نوروپاتی محیطی (۱۲-۵۶٪) درگیری کلیه (۲۱-۳۹٪) هپاتومگالی (۷۰٪) و اسپلنومگالی (۵۰٪) از علائم بالینی شایع کرایوگلوبولینمی هستند (۴).

درگیری کلیه معمولاً چهار سال بعد از بروز ضایعات پوستی رخ می‌دهد (۳).

غلظت کرایوگلوبولین‌ها بسته به تیپ آن متفاوت است. در تیپ III غلظت کمتر از ۱ mg/cc است، در تیپ II بالاتر از ۱ mg/cc است و در تیپ I بیشتر از ۵ mg/cc است. تیپ و مقدار کرایوگلوبولینمی ارتباط قطعی با سیر بیماری و علائم آن ندارد. در الکتروفورز پروتئینهای سرم، هیپرگاماگلوبولینمی پلی‌کلونال شایع‌ترین یافته است. اگرچه نمای نرمال و حتی هیپوگاماگلوبولینمی هم رخ می‌دهد (۲).

امروزه ارتباط محکمی بین هپاتیت C و کرایوگلوبولینمی مطرح شده است. مشکلی که ویروس هپاتیت C ایجاد می‌کند، تنها مربوط به بیماری کبدی نیست. این ویروس با درگیری ارگانهای خارج کبدی عوارض متعددی به جا می‌گذارد. بجز کرایوگلوبولینمی ویروس هپاتیت C با ایجاد مجموعه‌های ایمنی بیماریهایی از قبیل شوگرن، لیکن پلان، پورفیری پوستی دیررس و گلومولونفریت را ایجاد می‌کند. سندرم کرایوگلوبولینمی مختلط در واقع بیان‌کننده واسکولیتی است که در اثر مجموعه‌های ایمنی ایجاد شده است.

به علت تنوع کلینیکی کرایوگلوبولینمی و لزوم جدا کردن یافته‌های پاراکلینیکی از علائم بالینی، تعیین شیوع کرایوگلوبولینمی مشکل است. امروزه با شناخت HCV به عنوان عامل مهمی در کرایوگلوبولینمی تنها درصد اندکی از کرایوگلوبولینمی‌های مختلط تحت عنوان اولیه طبقه‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های HCV، آنتی‌بادی‌های علیه HCV و RNA ویروس هپاتیت C در ۸۹٪-۴۲٪

آنتی بادی علیه HIV مثبت بودند. ۱۳ نفر از بیماران (۲۶٪) دارای سطح ALT کمتر از ۵۰ u/l بودند. ۳۴ نفر (۶۸٪) بین ۵۰-۱۰۰ u/l و ۳ نفر (۶٪) بین ۱۰۰-۴۰۰ u/l بودند. ۳۳ نفر (۶۶٪) از بیماران به علت اعتیاد تزریقی و ۲ نفر (۴٪) به دنبال تزریق خون‌های متعدد (یک مورد هموفیلی و یک مورد تالاسمی ماژور) به هیپاتیت C مبتلا شده بودند. در ۱۵ نفر (۳۰٪) از بیماران هیچ فاکتور خطری برای ابتلا به هیپاتیت C کشف نشد (جدول شماره ۱).

در ۸ نفر از بیماران نتیجه تست کرایوگلوبولین مثبت بود که همگی بالای ۷٪ کرایوکیت داشتند. در ۷ مورد تست در کمتر از ۷۲ ساعت مثبت شد. متأسفانه طول مدت ابتلا به هیپاتیت C و مرحله و درجه بیماری کبدی در بیماران برای ما قابل بررسی نبود.

تنها دو نفر از بیماران زن بودند. محدوده سنی بیماران بین ۵۲-۱۷ سال با میانگین سنی ۳۲ سال بود. با انجام آزمون آماری کای اسکور ارتباط معنی‌داری بین مثبت شدن تست کرایوگلوبولین با نحوه ابتلاء، سطح ALT، جنس، سن، وجود یا عدم HbsAg و HIVAb مشاهده نشد (جدول شماره ۱) تنها یکی از بیماران که تست کرایوگلوبولینمی مثبت داشتند (۱۲/۵٪) علائم واضح کرایوگلوبولینمی مبنی بر آرتراژی، بثورات پوستی به شکل پورپورا قابل لمس و درگیری کلیوی به صورت پروتئین اوری و هماچوری داشت. ۷ بیمار دیگر در هنگام بررسی علائمی از سندرم کرایوگلوبولینمی را نشان ندادند و شرح حال دقیقی از علائم در گذشته نیز در این بیماران نتوانستیم بدست بیاوریم.

جدول شماره ۱- ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران بر اساس نتایج تست کرایوگلوبولین

Pvalue	جمع		منفی		مثبت		کرایوگلوبولین	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۱۸۱	۱۰۰	۴۸	۸۵/۴	۴۱	۱۴/۶	۷	مرد	جنس
	۱۰۰	۲	۵۰	۱	۵۰	۱	زن	
۰/۵۷۷	۱۰۰	۱۳	۷۶/۹	۱۰	۲۳/۱	۳	< ۵۰	سطح ALT
	۱۰۰	۳۴	۸۵/۳	۲۹	۱۴/۷	۵	۵۰-۱۰۰	
	۱۰۰	۳	۱۰۰	۳	۰	۰	۱۰۰-۴۰۰	
۰/۴۳۶	۱۰۰	۳	۱۰۰	۳	۰	۰	HBsAg	بیماری همراه
۰/۵۲۹	۱۰۰	۲	۱۰۰	۲	۰	۰	HIV Ab	
۰/۷۴۹	۱۰۰	۲۳	۸۴/۸	۲۸	۱۵/۲	۵	اعتیاد تزریقی	نحوه ابتلا
	۱۰۰	۲	۱۰۰	۲	۰	۰	انتقال خون	
	۱۰۰	۱۵	۸۰	۱۲	۲۰	۳	نامشخص	
۰/۶۱۴	۱۰۰	۱۵	۸۰	۱۲	۲۰	۳	< ۳۲ سال	سن
	۱۰۰	۳۵	۸۵/۷	۳۰	۱۴/۳	۵	> ۳۲ سال	

بحث و نتیجه‌گیری:

شیوع بیماری در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت گزارش شده است، همچنین با مشخص شدن ارتباط بین هیپاتیت C و این بیماری (۵) شیوع بیماری در بین مبتلایان به هیپاتیت C هم متفاوت گزارش شده است (۳،۶،۷،۸). شاید علت این نتایج متفاوت، تفاوت در انتخاب بیماران به عنوان مبتلایان به هیپاتیت C باشد (به علت وجود نسل‌های متعدد شناسایی HCV) و یا به علت

وجود بیماری‌های همزمان مثل هیپاتیت B و ایدز که خودشان از علل کرایوگلوبولینمی مختلط می‌باشند. سن و جنس بیماران انتخاب شده و نژاد آنها ممکن است در تفاوت نتایج نقش داشته باشد.

در مطالعه ما شیوع کرایوگلوبولینمی نسبت به بسیاری از مطالعات پایین‌تر بود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین احتمال مثبت شدن تست با سن، جنس، نحوه ابتلاء، سطح آنزیم‌های کبدی، وجود آنتی ژن علیه

تعداد نمونه‌هایی که ما در این مطالعه به دست آوردیم اندک است و این نتایج را باید با احتیاط تفسیر کرد.

تشخیص کرایوگلوبولینمی نیاز به شک بالینی قوی دارد. به علت تنوع علائم بالینی، متخصصان رشته‌های مختلف با این بیماری برخورد خواهند کرد. بررسی کرایوگلوبولینمی همچنین وابستگی زیادی به دقت تکنسین آزمایشگاه دارد. چرا که اگر نمونه به درستی گرفته نشود و مراحل آزمایش در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام نشود، کرایوگلوبولین‌ها در لخته رسوب کرده و از سرم جدا می‌شوند و در نتیجه تست پاسخ منفی کاذب می‌دهد. مقدار نرمال زیر ۱٪ و یا ۱۸۰ mg/ml است (۱).

علائم بالینی که در بیماران مبتلا به کرایوگلوبولینمی دیده می‌شود از علائم پوستی شامل پورپورا، زخم، هیپرپیگمانتاسیون، و رینود، علائم عضلانی اسکلتی شامل آرتراژی، میالژی و سندرم سیکا، علائم عصبی شامل نوروپاتی محیطی، درگیری کلیوی شامل انواع گلومرولونفریت، تشکیل شده است (۳).

در نیمی از بیماران کرایوگلوبولینمی مختلط پیشرفت آهسته‌ای دارد، در حالی که یک سوم آنها پیشرفت متوسط و تندی دارند که به نارسایی کلیه و کبد منجر می‌شود. سن بالا، جنس مرد و درگیری کلیه، فاکتورهای هستند که با پیش‌آگهی بد همراهند (۲).

از بین بیماران ما یکی از بیماران علائم کامل سندرم کرایوگلوبولینمی مختلط را داشت که تحت درمان با اینترفرون و سیکلوفسفامید قرار گرفت (۱۳).

بروز علائم بالینی در بیماران مبتلا به کرایوگلوبولینمی که در اسکرین‌های مختلف به دست آمده‌اند از ۱۰٪ تا ۵۰٪ متفاوت بوده است (۱۶-۱۴).

امروزه نقش HLA II در ایجاد علائم بالینی تحت بررسی است به طوری که HLA DR 11 به عنوان عامل مستعدکننده و HLADR 7 به عنوان عامل بازدارنده ایجاد علائم مطرح هستند (۸).

در واقع کرایوگلوبولینمی مختلط یک طیف بالینی دارد که از یک طرف تنها یافته‌های سرولوژیک (شامل وجود کرایوگلوبولین‌ها با فعالیت فاکتور روماتوئید و گاهی

هیپاتیت B در سرم بیماران و وجود آنتی بادی علیه HIV دیده نشد.

در مطالعه‌ای که روی بیماران هموفیلی انجام شد، ۱۳۵ بیمار مبتلا به هیپاتیت C مورد بررسی قرار گرفتند. از بین این بیماران در ۴۲ بیمار (۳۱٪) کرایوگلوبولین به دست آمد که ۶۲٪ آنها تیپ III و ۲۹٪ تیپ II بودند. طول مدت بیماری هیپاتیت C با بروز کرایوگلوبولینمی ارتباط قوی داشت (۹).

در مطالعه ما امکان مشخص کردن طول مدت بیماری هیپاتیت C مقدور نبود. همچنین ممکن است ژنوتیپهای مختلف هیپاتیت C در ایجاد کرایوگلوبولینمی نقش داشته باشد. طبق مطالعات قبلی در ژنوتیپ 2a/c شیوع کرایوگلوبولینمی بیشتر بوده است (۱۰).

ژنوتیپ HCV در آسیا بیشتر از نوع 1a است (۱۱) و این ژنوتیپ ارتباط کمتری با کرایوگلوبولینمی دارد و شاید همین امر یکی از دلایل شیوع کمتر کرایوگلوبولینمی در مطالعه ما نسبت به مطالعات اروپایی باشد.

مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۴ منتشر شد، شیوع کرایوگلوبولینمی را در بیماران مبتلا به هیپاتیت C، ۵۴٪ نشان داد. در این مطالعه جنس زن، سن بالا و مبتلا بودن به هیپاتیت C برای مدت طولانی از فاکتورهای مستعدکننده برای ایجاد کرایوگلوبولینمی مطرح شدند (۱۲). در مطالعه ما بیشتر بیماران مرد و جوان بودند و شاید همین امر یکی دیگر از دلایل شیوع کمتر کرایوگلوبولینمی در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات باشد.

در بیماران جامعه ما مصرف الکل کمتر است در حالی که الکل بعنوان یکی از عوامل مستعدکننده ایجاد کرایوگلوبولینمی مطرح است (۸).

در مطالعه‌ای که بر روی بیماران هموفیلی مبتلا به هیپاتیت C انجام شد، بین شدت بیماری کبدی، سن، سطح آنزیمهای کبدی، وجود هیپاتیت B و یا ایدز همزمان و احتمال مثبت شدن کرایوگلوبولینمی ارتباطی دیده نشد (۹).

در مطالعه ما نیز بین سن، جنس، نحوه ابتلاء، سطح آنزیمهای کبدی، وجود یا عدم وجود هیپاتیت B و ایدز همزمان و بروز کرایوگلوبولینمی ارتباطی دیده نشد. هر چند

شدید، واسکولیت های پوستی و سندرمهای هیپرویسکوزیته کرایوگلوبولینمی بررسی شوند (۱). می توان با روشهای ایمونوالکتروفورز انواع مختلف ایمونوگلوبولین ها را جدا کرد و اجزاء تشکیل دهنده آن را مشخص نمود. متأسفانه با مراجعه ای که به سایت Iranmedex داشتیم، دریافتیم که این مطالعه تنها مطالعه انجام شده در زمینه بیماران مبتلا به کرایوگلوبولینمی است و آن را آغازی برای بررسی های بیشتر در این زمینه می دانیم، از آنجا که در کشور ما انجام تست PCR جهت بررسی HCV هنوز به طور روتین کاربرد ندارد و از HCV Ab استفاده می شود، باید این نکته را در نظر داشت که کرایوگلوبولینمی از علل منفی کاذب شدن HCVAb است و در کسانی که کرایوگلوبولین دارند، بررسی هپاتیت C باید با PCR انجام شود (۵). هر چند در مطالعه دیگری کرایوگلوبولین عاملی برای منفی شدن کاذب PCR در مبتلایان به هپاتیت C مطرح شده است (۲۰).

کاهش C4) و از طرف دیگر سندرم کامل کرایوگلوبولینمی به صورت وجود یافته های سرولوژیک و درگیری ارگانهای مختلف در زمینه واسکولیت لکوسیتوکلایسیک (با درگیری عروق ریز و متوسط) رخ می دهد. کرایوگلوبولینمی مختلط ناکامل بیانگر وجود یک یا دو علامت از علائم سندرم به همراه یافته های سرولوژیک است (۳) میزان کرایوگلوبولین سرم با علائم بالینی ارتباط مشخصی ندارد و همچنین در تعیین پیش آگهی بیماری نیز نقشی ندارد (۳).

برای درمان بیماران بر اساس شدت بیماری و وجود هپاتیت C داروهای مختلفی شامل استروئید، مهارکننده های سیستم ایمنی داروهای ضد ویروس مثل ریبواورین و اینترفرون، پلاسمافرز و همچنین ریتوکسی ماب به کار رفته است (۱۹-۱۷). امروزه توصیه می شود برای بیماران مبتلا به ضایعات پوستی و علائم سیستمیک، بیماران مبتلا به گلوومرولونفریت حاد بدون توجیه مبتلایان به رینود

References

منابع

1. Cush J, Karanaugh A, Stein M. Rheumatology, Diagnosis and therapeutics, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology*; 2005(1):368-372.
3. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4-13.
4. Tarantino A, Campise M. Long term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic GN. *Kidney Int*. 1995;47:618-623.
5. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1490-1495.
6. Galli M, Monti G, Monteverde A, Invernizzi F, Pietrogrande M, Di Girolamo M, et al. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemias. *Lancet*. 1992;339:989-992.
7. Dammacco F, Sansonno D, Cornacchiulo V, Mennuni C, Carbone R, Lauletta G, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia: a striking association. *Int J Clin Lab Res*. 1993;23:45-49.
8. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(1):29-35.
9. Santagostino E, Colombo M, Cultraro D, Muca-Perja M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of serum cryoglobulins in multi-transfused hemophilic patients with chronic hepatitis C. *Blood*. 1998;92(2):516-519.
10. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, La Civita L, Carecchia G, et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1996;31:124-128.

11. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E. *Harrisons, S principles of internal medicine*. 16th ed. Mc Graw-Hill; 2004.
12. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: Role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology*. 1994;106:1291.
۱۳. اولیاء، محمدباقر. آخوندی، محسن. حقیقی، انوشه. واسکولیت کرایوگلوبولینمیک ناشی از ویروس هپاتیت C (گزارش مورد). مجله پزشکی هرمزگان، سال هفتم، شماره ۳، پائیز ۸۲، ص ۱۶۰-۱۵۷.
14. Cacoub P, Frangeul L, Lunel F. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection: A multivariate analysis. *Eur J Intern Med*. 1995;6:54.
15. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose PH, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med*. 1980;69:287-292.
16. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: A multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and disease. *Q J Med*. 1995;88:115.
17. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, Cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:227-236.
18. Ferri C, Zignego Al, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13.
19. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Di Gennaro G, Maso LD, Carniello G, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and rebavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol*. 2005;42:632-638.
20. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Ander C, Voisin MC, Interator L, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological disorder in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology*. 1994;14:841.