

## » Vasculitis allergica bei Hepatitis-C-induzierter Kryoglobulinämie

G. Wagner<sup>1</sup>, H. J. Schmeck-Lindenau<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hautklinik Zentralkrankenhaus Bremerhaven  
(Chefarzt: Dr. G. Wagner)

<sup>2</sup> Medizinische Klinik 1 Zentralkrankenhaus Bremerhaven  
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Kurtz)

**Zusammenfassung.** Als Ursache klinisch unterschiedlicher Manifestationsformen einer Vasculitis allergica konnte bei zwei Patienten eine chronische Hepatitis-C-Infektion mit assoziierter Kryoglobulinämie Typ II nachgewiesen werden. Bei beiden Patientinnen bestand eine jahrelange Anamnese der Vasculitis allergica. Unter kurzfristiger Therapie mit Glukokortikoiden und langfristiger Behandlung mit alpha-Interferon bzw. alpha-Interferon und Ribavirin konnte in beiden Fällen eine vollständige Rückbildung der Vasculitis allergica erreicht werden.

**Hepatitis C Induced Cryoglobulinemia with Associated Allergic Vasculitis.** In two patients presenting with clinically different types of allergic vasculitis a chronic hepatitis C infection with associated cryoglobulinemia type II was documented. Both female patients had a history of allergic vasculitis for several years. A complete remission was achieved by short-term application of corticosteroids followed by long-term treatment with interferon-alpha and interferon-alpha combined with ribavirin, respectively.

### Einleitung

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist mit über 95% der häufigste Erreger der sogenannten Non-A-, Non-B-Hepatitis. Es handelt sich um ein einsträngiges RNA-Virus, das erstmals 1988 molekulargenetisch identifiziert werden konnte. Durch Sequenzvergleich wurden in den folgenden Jahren verschiedene Genotypen beschrieben [29]. Die Prävalenz der HCV-Infektion weist weltweit mit 0,5 bis 6,0% deutliche Unterschiede auf [23]. In Deutschland liegt die Prävalenz der Infektion bei Blutspendern zwischen 0,4 und 0,7%; insgesamt wird die Anzahl der Virus-träger auf etwa 330 000 bis 500 000 Menschen geschätzt [24, 29]. Die Transmission der Viren erfolgt überwiegend parenteral. Als Hauptursachen gelten dabei Bluttransfusionen, die Gabe von Gerinnungsfaktoren und der i. v. Drogenkonsum [29]. Durch das Spenderscreening sind transfusionsbedingte frische HCV-Infektionen heute allerdings weitgehend ausgeschlossen. Die sexuelle Übertragung zwischen heterosexuellen

Partnern scheint im Allgemeinen keine wesentliche Rolle zu spielen. Die Prävalenz bei homosexuellen Männern ist hingegen erhöht [21]. Die klinische Symptomatik der HCV-Infektion ist in der Regel uncharakteristisch. Nach einer Inkubationszeit von 5–12 Wochen verläuft die akute Phase der Infektion häufig in Form einer klinisch inapparenten anikterischen Hepatitis. Einige Patienten entwickeln unspezifische Symptome eines viralen Infektes und nur in Ausnahmefällen kommt es zu einem fulminanten Verlauf [10, 29]. Ein besonderes Problem der HCV-Infektion ist die Häufigkeit der chronischen Infektion. Bei 50–80% der Infizierten ist mit einem chronischen Verlauf zu rechnen [2]. Auch diese Patienten entwickeln im Allgemeinen jahrelang keine oder nur gering ausgeprägte unspezifische Symptome. Vor dem Hintergrund der häufig fehlenden richtungweisenden Symptomatik der HCV-Infektion gewinnen die assoziierten extrahepatischen Erkrankungen der Infektion an Bedeutung. Zu den assoziierten Dermatosen zählen u. a. der Lichen ruber, verschiedene Vaskulitiden und die Porphyria cutanea tarda. Somit ist auch in der Dermatologie mit HCV-infizierten Patienten zu rechnen, was durch die nachfolgenden Kasuistiken verdeutlicht werden soll.

### Kasuistik 1

Pat.: I. B., 67 Jahre, Rentnerin

### Anamnese

Im Oktober 1970 musste bei der Patientin ein Nierenbeckenkelchstein chirurgisch entfernt werden. Intraoperativ erhielt sie eine Bluttransfusion und Gerinnungsfaktoren. Zwei Monate später entwickelte sich die Symptomatik einer akuten Hepatitis. Im August 1981 wurde histologisch die Diagnose einer beginnenden Leberzirrhose gestellt. Internistischerseits wurde die Patientin anschließend regelmäßig überwacht, ohne dass sich in den nachfolgenden Jahren klinische Besonderheiten ergaben. Im Sommer 1992 traten erstmals schmerzhafte Ulzerationen an den Unterschenkeln auf. Histopathologisch konnte eine leukozytoklastische Vaskulitis nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde serologisch eine persistierende HCV-Infektion erkannt. Bei Zunahme der chronisch-rezidivierenden kutanen Symptomatik wurde die Patientin im Dezember 1994 in die Hautklinik Bremerhaven eingewiesen.

## Aufnahmebefund

Disseminiert an den Unterschenkeln beidseits linsengroße, unterschiedlich ausgeprägte, infiltrierte Purpura neben gleichgroßen, braun pigmentierten Maculae. Distal an beiden Unterschenkeln multiple bis münzgroße, ausgestanzt wirkende, flache Ulzera mit überwiegend schmierig belegtem Grund. Daneben auch gleichgroße atrophische Narben (Abb. 1). Die allgemeine körperliche Untersuchung war unauffällig.



Abb. 1 Pat I. B.: Palpable Purpura und Ulzera.

## Befunde diagnostischer Untersuchungen

### Histopathologischer Befund

PE Ulkusrand Unterschenkel rechts: Regelrechte Epidermis, die zu einer Seite des Präparates in eine Ulzeration ausläuft. Hier diffuses Entzündungsinfiltrat, das die gesamte Dermis durchsetzt. Darunter lymphohistiozytäre Zellen, zahllose neutrophile Granulozyten und Erythrozytenextravasate. Am Rand des Infiltrats Gefäße mit fibrinhaltigen, verdickten Wänden und Schwellungen der Endothelzellen. Perivaskulär massenhaft neutrophile Granulozyten und Kernfragmente.

Diagnose: Vasculitis allergica

### Immunhistochemie

Perivaskuläre C<sub>3</sub>-Ablagerungen im Bereich papillärer Gefäße.

### Labor

GOT 33 U/l (NW 2 – 15 U/l), GPT 45 U/l (NW 2 – 22 U/l), gamma-GT 28 U/l (NW 4 – 18 U/l). Cholinesterase und Bilirubin unauffällig. HCV-AK und HCV-RNA (PCR) positiv. Hepatitis-B-Serologie negativ. Eiweißelektrophorese unauffällig, Immunelektrophorese IgM 4,56 g/l (NW 0,6 – 2,8 g/l). Kryoglobulinämie bei polyklonalem IgG und monoklonalem IgM Kappa. C<sub>3</sub> 0,62 g/l (NW 0,55 – 1,20 g/l), C<sub>4</sub> < 0,1 g/l (NW 0,2 – 0,5 g/l). Unauffällige Befunde: BB, u. Diff.-BB., BSG, CRP, Rheumafaktoren, ANA, niernepflichtige Substanzen, Kreatinin-Clearance und Urin-Status.

## Ergänzende Untersuchungen

Sonographie-Abdomen: Hepatosplenomegalie, diskrete Zeichen der Fettleber. EKG, Echokardiographie und Röntgen ohne pathologische Befunde. HNO-, MKG- und Gyn.-Konsil unauffällig.

## Therapie und Verlauf

Die Ulzera und die palpable Purpura der Patientin wurden von uns als klinisches Korrelat einer kryoglobulin-induzierten Vasculitis bei chronischer HCV-Infektion gewertet. Die Behandlung wurde im Dezember 1994 mit täglich 50 mg Prednisolon (Decortin®H) und wöchentlich 3 × 3 Mio. I.E. alpha-Interferon (Roferon®A) eingeleitet. Im Februar 1995 konnte die Prednisolon-Therapie abgesetzt werden, nachdem die Ulzerationen vollständig abgeheilt waren. Die Behandlung mit alpha-Interferon wurde bis zum Juni 1996 fortgesetzt. Nach Abbruch auch dieser Therapie entwickelte sich im September 1996 ein Rezidiv der Vasculitis, so dass die Behandlung mit Prednisolon und alpha-Interferon in der bereits beschriebenen Weise wieder aufgenommen werden musste. Nach Abheilung der Ulzerationen wurde Prednisolon erneut im November 1996 abgesetzt. Im September 1997 ergab eine Kontrolle der HCV-RNA und der Kryoglobuline jeweils negative Befunde, woraufhin auch die Behandlung mit alpha-Interferon beendet wurde. Ein weiteres Rezidiv der Vasculitis manifestierte sich im Februar 1998, das in gleicher Weise behandelt wurde. Nach Beendigung der Prednisolon-Therapie wurde alpha-Interferon diesmal bis zum Februar 2000 weiter verordnet. Zu diesem Zeitpunkt war die HCV-RNA wiederum nicht mehr nachweisbar, so dass ein weiterer Auslassversuch gerechtfertigt erschien. Allerdings musste bereits zwei Monate später erneut ein positiver Befund bei der Bestimmung der HCV-RNA registriert werden. Dies führte zu einer Wiederaufnahme der Therapie mit alpha-Interferon, ohne dass es diesmal jedoch zu einer Exazerbation der Vasculitis gekommen war.

## Kasuistik 2

Pat.: W. B., 51 Jahre, Hausfrau

### Anamnese

Im Sommer 1996 bemerkte die Patientin erstmals juckende Hautveränderungen an den unteren Extremitäten, gluteal und am Stamm, die in loco für jeweils 1–2 Wochen persistierten und anschließend spontan abheilten. In der Folgezeit etablierte sich ein chronisch-rezidivierender Verlauf mit anfänglich auch längeren erscheinungsfreien Intervallen. Der histopathologische Befund einer im September 1998 entnommenen Biopsie zeigte die typischen Zeichen einer leukozytoklastischen Vasculitis. Weiterführende diagnostische oder therapeutische Konsequenzen erfolgten damals nicht. Parallel zu einer seit Anfang 1999 persistierenden kutanen Symptomatik bemerkte die Patientin nun zunehmende Schmerzen im Bereich der Hand-, Knie- und Sprunggelenke. Die Vorstellung der Patientin in der Hautklinik Bremerhaven erfolgte im Januar 2000.

Die allgemeine Anamnese war unauffällig. Ernsthafte internistische Erkrankungen waren bisher nicht bekannt geworden. Eine regelmäßige oder gelegentliche Medikamenteneinnahme wurde verneint.

#### Aufnahmebefund

An den Oberschenkeln, gluteal beidseits und in umschriebenen Bereichen am Stamm münz- bis handtellergröße, teilweise urtikariell infiltrierte oder purpuriform tingierte Erytheme (Abb. 2).



**Abb. 2** Pat. W. B.:  
Urtikariavaskulitis  
OS rechts.

#### Befunde diagnostischer Untersuchungen

Histopathologischer Befund PE Oberschenkel rechts: unauffällige Epidermis. Im oberen Korium dichtes, perivasales Entzündungsinfiltrat, überwiegend aus neutrophilen Granulozyten bestehend. Daneben Granulozytenzelltrümmer und Erythrozytenextravasate. Umschriebene Schwellungen der Endothelzellen.

Diagnose: Vasculitis allergica

#### Immunhistochemie

Fibrinogenablagerungen perivaskulär.

#### Laborbefunde

GOT 25 U/l (NW 2–15 U/l), GPT 23 U/l (NW 2–22 U/l), gamma-GT 55 U/l (NW 4–18 U/l). Cholinesterase und Bilirubin unauffällige Befunde. HCV-AK positiv, HCV-RNA (PCR) 100 U/ml. Hepatitis-B-Serologie unauffällig. TPHA und HIV 1/2 AK negativ. Kryoglobuline positiv, Nachweis von polyklonalem IgG und monoklonalem IgM Kappa. CH<sub>50</sub> 6 KU/l (NW 30–60 KU/l), C<sub>3</sub> 0,57 g/l (NW 0,55–1,20 g/l), C<sub>4</sub> <0,10 g/l (NW 0,2–0,5 g/l). Rheumafaktor-Neph 412 U/ml (NW 2–20 U/ml). Unauffällige Befunde: BSG, BB und Diff.-BB., Eiweiß- und Immunelektro-

phorese, Lipase, Amylase, LDH, CK, nierenpflichtige Substanzen, Urinstatus und Gesamteiweiß im Urin. Kein Nachweis von ANA, p- und c-ANCA und Antikardiolipin-AK.

#### Ergänzende Untersuchungen

Sonographie-Abdomen: Hepar unauffällig. Grenzwertige, aber noch normal große Milz. Abdomen-CT, Rö-Th und EKG o.B. HNO-, MKG- und Gyn.-Konsil ohne Hinweis für entzündliche Fokalgeschehen.

#### Therapie und Verlauf

Bei Wertung aller erhobenen Befunde wurde bei der Patientin die Diagnose einer Urtikariavaskulitis auf dem Boden einer HCV-induzierten Kryoglobulinämie gestellt. Auch nach Kenntnis der Infektion konnte retrospektiv die Transmission nicht geklärt werden. Die Behandlung wurde mit 30 mg Prednisolon (Decortin®H) und 5 × 200 mg Ribavirin (Rebetol®) täglich eingeleitet. Zusätzlich erhielt die Patientin wöchentlich 3 × 3 Mio. I.E. alpha-Interferon (Roferon®A). Nach etwa 10 Tagen hatte sich der dermatologische Befund vollständig zurückgebildet. Die Prednisolon-Therapie wurde nach 4 Wochen ausschleichend beendet bei Fortführung der Behandlung mit Ribavirin und alpha-Interferon. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von jetzt 6 Monaten ist es bisher zu keinem Rezidiv der Urtikariavaskulitis gekommen.

#### Diskussion

Die HCV-Infektionen zeichnen sich durch epidemiologische und klinische Charakteristika aus, deren Kenntnis auch für die Dermatologie von zunehmender Bedeutung sein kann. Zu den besagten Eigenschaften zählen die Häufigkeit der Infektion, ihre Chronifizierungsrate und der oft über viele Jahre klinisch stumme Verlauf der Erkrankung. Dabei wird in Deutschland die Zahl der Virusträger auf etwa 330 000 bis 500 000 Menschen geschätzt bei einer ebenfalls geschätzten Zahl von etwa 5000 Neuerkrankungen pro Jahr [24, 29]. Die Chronifizierungsrate liegt zwischen 50 und 80% und ist somit auch im Vergleich zu den anderen infektiösen Hepatitisformen besonders hoch [2]. Bei 20–30% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion muss langfristig mit der Entstehung einer Leberzirrhose gerechnet werden [7]. Ein weiteres Problem der HCV-Infektionen ist deren klinisch-diagnostische Erkennung. Fulminante Verläufe bei akuter Infektion stellen mit etwa 1% die Ausnahme dar, während die chronischen Infektionen in den meisten Fällen lange Zeit stumm verlaufen oder nur phasenweise Symptome zeigen [10, 29]. Auch bei der Bestimmung der Transaminasen finden sich immer wieder unauffällige oder nur diskret erhöhte Werte, so dass auch laborchemisch keine Notwendigkeit einer weiterführenden serologischen Hepatitis-Diagnostik bestehen muss [10]. Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die HCV-Infektionen häufig sind, in der Mehrzahl der Fälle einen chronischen Verlauf nehmen und im Allgemeinen längere Zeit unerkannt bleiben.

Die chronische HCV-Infektion kann mit zahlreichen extrahepatischen Erkrankungen assoziiert sein. In der Regel zeigen die betroffenen Patienten serologisch einen positiven Befund bei der Bestimmung der HCV-RNA. Darüber hinaus finden sich histopathologisch die typischen Zeichen einer chronischen Hepatitis, so dass bei Patienten mit assoziierten Erkrankungen

im Allgemeinen von einem floriden Verlauf der Hepatitis C ausgegangen werden kann [29]. Ein weiterer Laborbefund von pathogenetischer Bedeutung für die Entstehung einzelner extrahepatischer Erkrankungen ist der Nachweis einer Kryoglobulinämie. Definitionsgemäß handelt es sich bei Kryoglobulinen um Immunglobuline, die im Serum oder Plasma bei länger dauernder Kälteexposition ausfallen und bei Wiedererwärmung auf 37 ° erneut in Lösung gehen. Gemäß ihrer Zusammensetzung unterscheidet man monoklonale (Typ 1) und gemischte Formen (Typ 2 u. 3) der Kryoglobulinämie [4,16]. Für die HCV-Infektionen typisch ist das Auftreten der gemischten Formen 2 oder 3 [18]. Während beim Typ 2 die Mischung eines monoklonalen mit einem polyklonalen Anteil vorliegt, zeichnet sich der Typ 3 durch gemischte polyklonale Immunglobuline aus [4,16]. Die gemischten Kryoglobuline stellen zirkulierende Immunkomplexe dar, deren Präzipitate bei chronischer HCV-Infektion häufig HCV-AK und HCV-RNA enthalten [28]. Bei über 40% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion sind Kryoglobulinämien nachweisbar, ohne dass jedoch alle diese Patienten klinisch fassbare Symptome entwickeln [22,29]. Da Immunkomplexe initial für die Auslösung der allergischen Typ-3-Reaktion nach Coombs und Gell verantwortlich sind, überrascht es nicht, dass die Mehrzahl der bei chronischen HCV-Infektionen auftretenden Vasculitiden kryoglobulin-assoziiert ist [1,5]. Zu den kutanen Manifestationen zählen die Vasculitis allergica und die Polyarteritis nodosa. Dabei wurde die Vasculitis allergica mit ihren verschiedenen klinischen Variationen bisher am häufigsten beschrieben. Hierzu zählen die hämorrhagische Form Typ Schönlein-Henoch, multiple Ulzera der Unterschenkel und die Urtikariavaskulitis [17,18,20,23,25]). Die Prävalenz der Vasculitis allergica lässt sich bei der chronischen HCV-Infektion zur Zeit noch nicht einschätzen. So finden sich in der Literatur fast ausschließlich kasuistische Beiträge. Nur in einer erst kürzlich veröffentlichten prospektiven Multizenterstudie von Cacoub et al. ist ein größeres Patientenkollektiv erfasst worden [5]. Bei 8% ihrer 321 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion fanden die Autoren eine kutane Vasculitis. Gleichzeitig wurde aber auch bei 7% der Patienten eine Purpura festgestellt. Da keine histopathologischen Untersuchungen erfolgt sind, bleibt unter anderem unklar, wie oft die Purpura nur das Symptom einer Vasculitis allergica gewesen ist. Eine vergleichbare Situation ergibt sich im Übrigen auch bei der Polyarteritis nodosa, die Cacoub et al. bei 3% ihrer Patienten beobachten konnten. Diese Zahl ist überraschend, wenn man bedenkt, dass die Prävalenz der Polyarteritis nodosa bei einer chronischen Hepatitis B mit 10–50% angegeben wird [3,27]. Neben den kutanen Manifestationen können bei der chronischen HCV-Infektion weitere Organsysteme als Folge der kryoglobulin-induzierten Vasculitis betroffen sein. Zu den entsprechenden Erkrankungen werden die chronische Glomerulonephritis, eine Form der Arthritis und die Raynaud-Symptomatik gerechnet sowie neurologische Störungen, die sich als ZNS-Beteiligung oder periphere Neuropathien zeigen können [5,9,12,14,29].

Neben den bisher genannten meist kryoglobulin-induzierten Vasculitiden finden sich bei der chronischen HCV-Infektion weitere Dermatosen, denen andere Pathomechanismen zugrunde liegen. Hierzu zählen der Lichen ruber, die Porphyria cutanea tarda, die Psoriasis vulgaris und die Purpura pigmentosa progressiva [6,13,15,26]. Auch bei diesen Dermatosen ist die Prävalenz der Assoziation nicht unumstritten [11,15]. Teilweise liegen zu den genannten Dermatosen nur einzelne oder

wenige Kasuistiken vor, teilweise finden sich bei den Patienten neben der chronischen HCV-Infektion weitere Triggermechanismen der beobachteten Dermatosen, wie z.B. Alkoholmissbrauch bei Psoriasis vulgaris.

Die Indikation zur Therapie einer chronischen HCV-Infektion wird im Allgemeinen gestellt bei Erhöhung der Transaminasen sowie bei positivem Nachweis von HCV-AK und HCV-RNA. Dabei gilt die Behandlung mit alpha-Interferon in einer Dosierung von 3–6 Mio. I.E. dreimal wöchentlich s.c. für 6–12 Monate in Abhängigkeit vom Genotyp der Viren und der Viruslast als Therapie der Wahl. Etwa 50% der Patienten sprechen initial auf dieses Behandlungsschema an. Nach Beendigung der Therapie zeigt die Hälfte der Patienten einen erneuten Anstieg der Transaminasen und einen erneuten Nachweis von HCV-RNA [29]. Diejenigen Patienten, deren chronische HCV-Infektion auf die Behandlung anspricht, zeigen auch eine Verbesserung oder Abheilung ihrer extrahepatischen Manifestationen. Dies gilt auch für die Patienten mit kryoglobulin-induzierten Vasculitiden [5,14,29]. Die in den letzten Jahren zunehmend favorisierte Kombinationsbehandlung mit alpha-Interferon und Ribavirin führt darüber hinaus möglicherweise zu einer weiteren Verbesserung der Therapieerfolge [8,19].

Beide von uns beobachteten Patientinnen entwickelten unterschiedliche klinische Formen einer Vasculitis allergica auf dem Boden einer HCV-induzierten Kryoglobulinämie. Besonders bei unserer ersten Patientin, die noch eine Monotherapie mit alpha-Interferon erhalten hat, konnte der Einfluss dieser Behandlung auch auf die kryoglobulin-induzierte Vasculitis allergica eindrucksvoll bestätigt werden. Wiederholt heilte die Dermatose ab, wenn sich unter dem Einfluss der Therapie die Aktivität der HCV-Infektion zurückbildete, was durch das Verhalten der laborchemischen Parameter belegt werden konnte. Die kurzfristige Behandlung mit Glukokortikoiden hat unserer Einschätzung nach nur initial zur klinischen Stabilisierung der Vasculitis allergica beigetragen, da Rezidive nur bei Abbruch der Therapie mit alpha-Interferon beobachtet werden konnten.

Als Fazit unserer hier vorgestellten Kasuistiken bleibt abschließend festzustellen, dass bei chronischen Verläufen einer Vasculitis allergica auch an eine zugrundeliegende HCV-Infektion gedacht werden sollte.

## Literatur

- 1 Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490–1495
- 2 Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski H. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899–1905
- 3 Baker AL, Kaplan MM, Benz WC, Sidel JS, Wolfe HJ. Polyarteritis associated with Australia antigen-positive hepatitis. *Gastroenterology* 1972; 62: 105–110
- 4 Brouet J-C, Clauvel J-P, Danon F, Klein M, Seligman M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775–778
- 5 Cacoub P, Renou C, Rosenthal E. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. *Medicine* 2000; 79: 47–56
- 6 Chouela E, Abeldano A, Panetta J. Hepatitis C virus (anti-HCV): prevalence in psoriasis. *Int J Dermatol* 1996; 35: 797–799

- <sup>7</sup> Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969–974
- <sup>8</sup> Erhardt A, Petry W, Ebel M, Jablonowski H, Heintges T, Häussinger D. Antivirale Therapie der Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 259–269
- <sup>9</sup> Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundorfer B. Neurological manifestation of chronic hepatitis C. *J Neurol* 1999; 246: 486–491
- <sup>10</sup> Hess G. Virushepatitiden vom Typ C, D und E: virologische Diagnostik, Epidemiologie und klinischer Verlauf. *Internist* 1991; 32: 244–248
- <sup>11</sup> Imhof M, Ochsendorf F, Zeuzem S, Schöfer H. Hepatitis-C-Virus-assoziierte Dermatosen. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I (Hrsg). *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000
- <sup>12</sup> Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465–470
- <sup>13</sup> Kalinke DU, Wüthrich B. Purpura pigmentosa progressiva bei Kryoglobulinämie Typ III und Tartrazinintoleranz. *Hautarzt* 1999; 50: 47–51
- <sup>14</sup> Khella SL, Frost S, Hermann GA, Leventhal L, Whyatt S, Sajid MA, Scherer SS. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon-alfa. *Neurology* 1995; 45: 407–411
- <sup>15</sup> Krenkel S, Tebbe B, Goerd S, Stöffler-Meilicke M, Orfanos CE. Hepatitis-C-Virus-assoziierte Dermatosen. *Hautarzt* 1999; 50: 629–636
- <sup>16</sup> Landthaler M. Die Kryoproteinämie. *Hautarzt* 1980; 31: 633–638
- <sup>17</sup> Levey JM, Björnsson B, Banner B. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathological analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994; 73: 53–67
- <sup>18</sup> Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 272–277
- <sup>19</sup> Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558–1560
- <sup>20</sup> Pakula AS, Garden JM, Roth SI. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 850–854
- <sup>21</sup> Papaevangelou G, Roumeliotou A, Kotsianopoulou M. Sexual transmission of HCV. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H (Hrsg). *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991
- <sup>22</sup> Pawlotsky J-M, Yahia MB, Andre C, Voisin M-C, Intrator L. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 91: 841–848
- <sup>23</sup> Pawlotsky J-M, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology – a review. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185–1193
- <sup>24</sup> Robert-Koch-Institut. Merkblatt für Ärzte. Hepatitis C. *Arzneimitteltherapie* 2000; 18: 121–124
- <sup>25</sup> Smith B, Shenefelt PD, Soto O, Valeriano J. Pyoderma gangrenosum in patient with cryoglobulinemia and hepatitis C successfully treated with interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 901–903
- <sup>26</sup> Stölzel U, Köstler E, Koszka G. Low prevalence of hepatitis C virus infection of porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology* 1995; 21: 1500–1503
- <sup>27</sup> Trepo C, Zuckerman AJ, Bird RC, Prince AM. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol* 1974; 27: 863–864
- <sup>28</sup> Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4–17
- <sup>29</sup> Zeuzem S, Roth WK, Hermann G. Virushepatitis C. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 117–132

Dr. G. Wagner

Chefarzt der Hautklinik  
Zentralkrankenhaus Reinkenheide  
Postbrookstraße 103  
27574 Bremerhaven