

# Interessamento del sistema nervoso periferico nella crioglobulinemia mista HCV-correlata

## *Peripheral nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia*

S. Migliaresi<sup>1</sup>, G. Di Iorio<sup>2</sup>, A. Ammendola<sup>3</sup>, L. Ambrosone<sup>1</sup>, G. Sanges<sup>2</sup>, G. Ugolini<sup>3</sup>, S. Sampaolo<sup>2</sup>, F. Bravaccio<sup>3</sup>, G. Tirri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Clinica Medica, Cattedra di Reumatologia; Istituto di Scienze Neurologiche, <sup>2</sup>Cattedra di Neurologia;

<sup>3</sup>Cattedra di Neurofisiopatologia. Seconda Università degli Studi di Napoli

### SUMMARY

*In HCV-related mixed cryoglobulinemia (MC) a peripheral neuropathy (PN) may occur. To evaluate the prevalence and the characteristics of PN, 133 consecutive patients with HCV-MC (117 type II, 16 type III) were studied.*

*Neurologic evaluation was performed according to the guidelines of Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias, using a neurological disability score and a neurological symptom score. In 52/133 patients an electrophysiologic study (ENG) of ulnar, peroneal and sural nerves was performed. For 27/52 patients ENG data registered at different times (interval 12-96 months) were available. In 11 patients a sural nerve biopsy was obtained.*

*An overt PN, mostly as sensory asymmetrical or symmetrical nerve impairment, was found in 107/133 patients (80.4%). ENG abnormalities-reduction or absence of sensory and sometimes of motor action potential, normal or slightly impaired nerve conduction velocity, consistent with axonal damage- were detected in 48/52 patients (92.3%). In 26 out of the 27 patients observed at different times an evolution of PN was found. Nerve biopsies showed a prevalent axonal damage, swollen endothelial cells in epi- and perineurial vessels and scarce mononuclear perivascular infiltrates. No leukocytoclastic vasculitis was observed. Immunoglobulins and complement in sub-perineurial vessel wall were detected.*

*Conclusions. In HCV-MC a PN is frequent. It is mostly a sensory and progressively worsenig axonopathy. Different mechanisms may be involved in the pathogenesis of this disorder and a direct role of HCV cannot be excluded.*

Reumatismo, 2001; 53(1):26-32

### INTRODUZIONE

Il virus C dell'epatite (HCV) è un virus epatotro e linfotropo e ad esso sono state riferite diverse patologie extraepatiche (1). In particolare un'infezione cronica da HCV è all'origine della stragrande maggioranza dei casi di crioglobulinemia mista (CM) (2, 3), condizione caratterizzata dalla presenza in circolo di immunocomplessi crioprecipitabili, costituiti principalmente da IgG e da IgM con attività di fattore reumatoide (4). Nella CM di tipo III il fattore reumatoide è policlonale, in quella di tipo II è monoclonale (5). Una CM può essere rilevata occasionalmente anche in

sogetti asintomatici, ma in genere i pazienti con CM tendono a realizzare una sindrome crioglobulinemica (SC).

Nella originaria descrizione di Meltzer e Franklin (4) la SC viene riportata soprattutto come triade di porpora, astenia e artralgie, ma viene rilevato come nel tempo essa possa configurarsi come malattia sistemica.

La possibilità di un interessamento del sistema nervoso periferico (SNP) in questa condizione, pur riconosciuta da diverso tempo (4, 6, 7), è stata oggetto di attenzione soltanto negli ultimi anni (8-12). Ancora non del tutto definiti sono i meccanismi attraverso i quali si realizza il danno del nervo.

Scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza e le caratteristiche della neuropatia periferica (NP) in pazienti con SC HCV-correlata e individuare i possibili meccanismi patogenetici.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Sergio Migliaresi, Corso Terracciano, 17 - 80078 Pozzuoli (NA), Fax 0815464487, E-mail: sergio.migliaresi@unina2.it

## PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 133 pazienti consecutivi con SC, definita in base ai criteri proposti da Invernizzi et al. (13). Centodieci pazienti erano donne e 23 uomini, l'età era compresa fra 23 e 73 anni (mediana 55 anni) e la durata di malattia, definita in rapporto al primo fenomeno clinico della sindrome, fra 1 e 24 anni (mediana 6 anni).

In 117 pazienti la crioglobulinemia era di tipo II e in 16 di tipo III (immunofissazione post-elettroforetica). Il criocrito era compreso fra 0.5% e 50% (mediana 3%). In tutti i pazienti erano presenti in circolo anticorpi anti-HCV; in 79 di 87 nei quali era stato ricercato era presente HCV-RNA (RT-PCR). In 41 casi è stato determinato il genotipo virale (LiPA, Innogenetics).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione neurologica in accordo con il protocollo elaborato dal Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC) (14), impiegando una scala di valutazione dei sintomi neurologici (NSS) e una scala di valutazione dei segni di invalidità neurologica (NDS) (15).

In 52 dei 133 pazienti è stato condotto uno studio elettro-neurofisiologico mediante elettro-neurogramma (ENG). Sono stati studiati l'ulnare e il surale come nervi sensitivi, l'ulnare e il peroneale come nervi motori. Sono stati valutati latenza, ampiezza e morfologia del potenziale d'azione sensitivo (PAS) e del potenziale motorio (PAM), nonché la velocità di conduzione (VdC) sensitiva e motoria.

Per 27 dei 52 pazienti erano disponibili anche dati elettro-neurografici ottenuti tra i 12 e i 96 mesi precedenti (mediana 18 mesi). Per 19 pazienti l'intervallo tra la prima e l'ultima osservazione era inferiore a 3 anni, per 8 superiore a 3.

In 11 pazienti, previo consenso informato, è stata eseguita una biopsia di nervo surale. Il campione di tessuto è stato processato, secondo metodiche standard, per uno studio morfologico e morfometrico, in microscopia ottica ed elettronica, ed uno studio su singole fibre dissociate. È stato, inoltre,

eseguito uno studio in immunofluorescenza ed immunostochimica su sezioni criostatiche teso a individuare la presenza di immunoreattanti ed a caratterizzare le popolazioni cellulari negli infiltrati. A tale scopo sono stati impiegati antisieri coniugati con Texas Red diretti contro immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) e frazioni del complemento (C1q, C3, complesso terminale C5-9) e anticorpi monoclonali biotinilati diretti verso epitopi cellulari (CD3, CD4, CD11a-b-c, CD20, CD45RO, CD68) (Bio Trend).

I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  DS. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati mediante il test U di Mann-Whitney. Il test esatto di Fisher è stato impiegato per comparare variabili discrete. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

Un interessamento del SNP è stato rilevato clinicamente in 107 dei 133 pazienti (80.4%). In 105 casi il quadro neurologico era quello del coinvolgimento di più nervi periferici, di tipo simmetrico (polineuropatia) in 50 ed asimmetrico (multineuropatia) in 55. In 2 casi era interessato un solo nervo (mononeuropatia).

NP è stata rilevata in 94/117 casi (80.3%) di CM di tipo II e in 13/16 casi (81.2%) di CM di tipo III. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative relativamente all'età, alla durata di malattia e al criocrito tra pazienti con e senza NP (Tab. I), anche quando è stato considerato il tipo di coinvolgimento neurologico (Tab. II). È stata comunque rilevata una durata di malattia più lunga nei soggetti con polineuropatia.

L'ENG ha consentito di individuare alterazioni elettro-neurografiche in 48/52 pazienti (92.3%); in 8 di essi non vi era evidenza clinica di NP.

I nervi più frequentemente compromessi sono risultati il surale, interessato in tutti i casi, ed il peroneale. È stata rilevata assenza o riduzione d'ampiezza del PAS e/o del PAM, con una VdC, sensi-

**Tabella I** - Età, durata di malattia e criocrito in pazienti crioglobulinemici con e senza neuropatia periferica (NP).

	NP+ (n=107)	NP- (n=26)	p
Età (anni)	55.2 $\pm$ 9.7	53.8 $\pm$ 11.2	N.S.
Durata di malattia (anni)	7 $\pm$ 5.4	7 $\pm$ 4.8	N.S.
Criocrito (%)	8.6 $\pm$ 12	6.19 $\pm$ 8.6	N.S.

**Tabella II** - Et , durata di malattia, criocrito e tipo di neuropatia periferica in 107 pazienti con crioglobulinemia mista.

	Mo (n=2)	Mu (n=55)	Po (n=50)	P
Et� (anni)	48 ± 11.3	55.7 ± 10.6	53.8 ± 11.2	N.S.
Durata di malattia (anni)	5 ± 5.7	6.7 ± 5.5	7.4 ± 5.4	N.S.
Criocrito (%)	5	9.7 ± 13.1	7.4 ± 12.7	N.S.

Mo: mononeuropatia; Mu: multineuropatia; Po: polineuropatia

**Tabella III** - Alterazioni rilevate in 48 di 52 pazienti con crioglobulinemia mista sottoposti ad ENG.

	PAS	Alterazioni PAM		Alterazioni VdC		
		PAS+PAM n. pazienti	S	M	S+M	
arto superiore	16 (1)	6 (1)	6	7	5	5
arto inferiore	48 (21)	26 (1)	26	14	5	5

PAS: potenziale d'azione sensitivo; PAM: potenziale d'azione motorio; VdC: velocit  di conduzione; S: sensitiva; M: motoria.  
In parentesi il numero di pazienti con potenziale anelicitabile.

**Tabella IV** - Compromissione dei nervi periferici all'ENG in 27 pazienti con crioglobulinemia mista osservati in due occasioni.

	ENG normale			ENG patologico		
	S	S+P	S+US	S+P+US	S+P+US+UM	
I osservazione	3	9	9	1	4	1
II osservazione	1	8	7	3	6	2

S: n. surale; P: n. peroneale; US: n. ulnare sensitivo; UM: n. ulnare motorio

tiva e/o motoria, normale o talvolta soltanto lievemente rallentata (Tab. III).

Dei 27 pazienti per i quali erano disponibili dati ENG ottenuti in epoche diverse, 24 mostravano alterazioni elettro-neurografiche gi  alla prima osservazione.

Nei 19 pazienti con intervallo tra le due osservazioni inferiore a 3 anni il quadro ENG   risultato stazionario in 16 casi (uno dei quali senza NP), peggiorato in 3. Tra gli 8 soggetti con intervallo superiore a 3 anni   stato riscontrato un peggioramento in 7 casi (2 senza NP alla prima osservazione), una stazionariet  in 1 (con polineuropatia gi  alla prima osservazione).

In nessun caso l'ENG si   normalizzato o ha mostrato miglioramento dei parametri studiati. Il surale   risultato il nervo pi  precocemente interessato, seguito nel tempo dall'interessamento del peroneale e/o dell'ulnare sensitivo e quindi dell'ulnare motorio (Tab. IV).

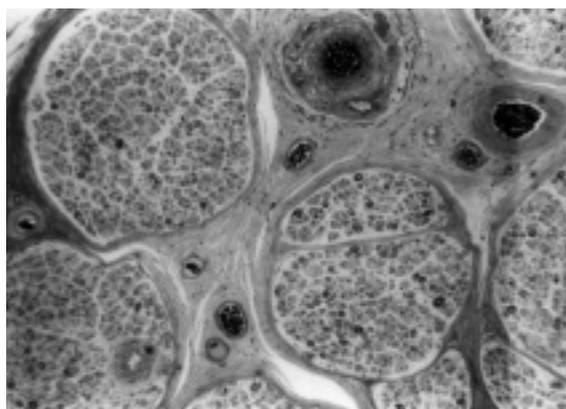
Il genotipo HCV, determinato in 41 pazienti,   risultato 1b in 32 casi (78%). La sua prevalenza   risulta-

ta pi  elevata nei soggetti con NP, con una differenza statisticamente significativa ( $p = 0.04$ ) (Tab. V). Negli 11 pazienti (10 con segni clinici e strumentali di NP ed uno esclusivamente con sintomi suggestivi di NP) sottoposti a biopsia di nervo surale   stato evidenziato un quadro di degenera-

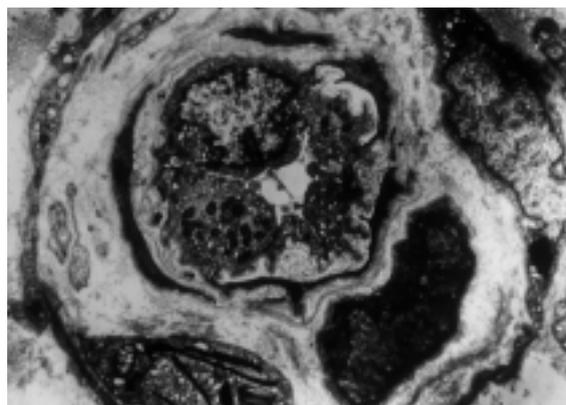
**Tabella V** - Genotipi virali e neuropatia periferica in 41 pazienti con crioglobulinemia mista.

Genotipo HCV	NP+ (n= 27)	NP- (n=14)
1a	0	2
1b	24*	8*
2a	2	4
2b	0	0
1a + 2a	1	0

Neuropatia periferica presente (NP+)  
Neuropatia periferica assente (NP-)  
\*  $p=0.04$



**Figura 1** - Sezione trasversa di nervo surale. Marcata riduzione di numero delle fibre mieliniche, aumento del connettivo epineurale e presenza di vasi a parete ispessita (sezione semifine; bleu di toluidina; x 4).



**Figura 2** - Nervone surale. Vaso endoneurale con cellule endoteliali rigonfiate e protrudenti nel lume (sezione ultrafina; x20000).

zione assonale (Fig. 1), associata a patologia mielinica in 2 casi e a microangiopatia in tutti.

Le alterazioni vascolari a livello epi e perineurale sono consistite prevalentemente in un ispessimento della parete delle arteriole per proliferazione della componente stromale della media e rigonfiamento delle cellule endoteliali (Fig. 2), con riduzione e talora occlusione del lume. Il rigonfiamento delle cellule endoteliali è stato un reperto costante a livello dei vasi endoneurali. Elementi cellulari mononucleati, in genere isolati, sono stati osservati in sede perivascolare, prevalentemente a livello epineurale e più raramente endoneurale, in quest'ultimo caso associati talora a fenomeni di eritrodiapedesi.

Lo studio immunohistochimico ha consentito di rilevare depositi di immunoglobuline (IgM in 9/11 casi, in 6 associate ad IgG) e di complemento (C1q in 3/11 e C5-9 in 5/11) a livello sub-peri-

neurale (Fig. 3). In tutti i casi sono stati osservati elementi mononucleati in sede perivascolare, non sempre evidenti su sezioni semifine, caratterizzabili soprattutto come macrofagi e linfociti T CD4.

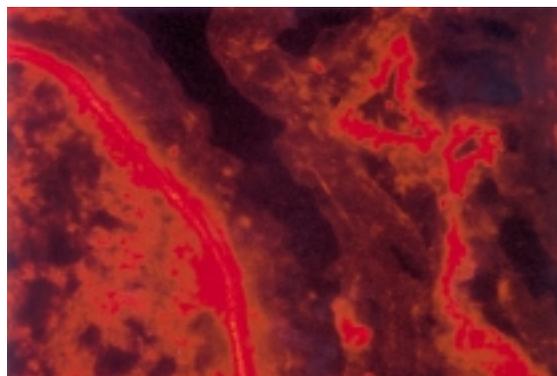
## DISCUSSIONE

La possibilità di un interessamento del SNP nella SC è stata scarsamente considerata in passato. Nella loro descrizione Meltzer e Franklin (4) riportano la presenza di NP soltanto in uno dei 12 pazienti osservati. Anche in uno studio successivo di Logothetis (6), su ampia casistica, la NP risulta presente soltanto nel 7% dei pazienti. Nel 1980, in uno studio su 40 pazienti, Gorevic (7) riporta un interessamento del SNP nel 12% circa dei casi, a fronte di una elevata prevalenza di interessamento cutaneo, epatico e renale. Anche in lavori successivi la compromissione del SNP viene riportata quale patologia relativamente infrequente (16).

Negli ultimi anni diversi autori hanno richiamato l'attenzione su questo specifico aspetto della SC, sottolineando come una NP possa essere rilevata in oltre la metà dei pazienti (8-12).

La differente prevalenza di NP nelle diverse casistiche è da riferire alle differenti metodiche di selezione e di esame dei pazienti. In particolare l'indagine neurologica, se non condotta secondo un protocollo standardizzato, può comportare una diversa sensibilità nei confronti della neuropatia crioglobulinemica.

In un precedente lavoro abbiamo rilevato che i sintomi di NP, presenti in una percentuale di pazienti relativamente bassa all'esordio della SC, tendono invece ad emergere nel corso della malattia (17).



**Figura 3** - Sezione criostatica di nervo surale. Depositati di IgM a livello di vasi epineurali e del perinevrio (Immunofluorescenza: Texas Red; x60).

Il riferito anamnestico suggerisce un interessamento additivo dei nervi periferici, senza un chiaro carattere di simmetria. I pazienti tendono a realizzare una multineuropatia che all'atto dell'osservazione pur configurando una polineuropatia è in realtà una pseudo-polineuropatia. In effetti tra i nostri pazienti con NP quelli con 'polineuropatia' mostravano una durata di malattia più lunga nei confronti degli altri, a supporto di una estensione del danno neurologico nel tempo.

Nei 52 dei 133 pazienti nei quali è stato possibile eseguire anche una valutazione elettrofisiologica, mentre l'esame neurologico clinico ha fatto rilevare una NP in circa l'80% dei casi, quello strumentale ha consentito di individuare alterazioni in oltre il 90%.

Questo dato è in accordo con quanto riportato da Manganelli et al. (10) e da Ferri et al. (12) i quali, pur rilevando segni clinici di NP in circa la metà dei pazienti, riscontrano alterazioni elettro-neurografiche in oltre l'80% dei casi.

Nei nostri 48 pazienti con alterazioni elettro-neurografiche i nervi più frequentemente compromessi sono risultati il peroneale ed il surale. In particolare l'esame del nervo surale, sempre compromesso nei soggetti con ENG patologico, sembra porsi come test estremamente sensibile nei confronti della neuropatia crioglobulinemica.

Crespi et al. (18) in uno studio prospettico, clinico ed elettrofisiologico di 9 pazienti con crioglobulinemia mista seguiti fino a 6 anni, riportano una sostanziale stabilità nel tempo del danno del nervo periferico. Questa stabilità viene riferita al buon controllo terapeutico della malattia nei pazienti studiati nel corso del follow-up. Nei nostri pazienti seguiti per più lungo periodo noi abbiamo invece osservato un peggioramento ed una estensione della

NP nel tempo, nonostante un buon controllo degli altri fenomeni della sindrome crioglobulinemica. La neuropatia appare evolvere con un compromissione sequenziale dei nervi periferici relativamente tipica: surale - peroneale e/o ulnare sensitivo - ulnare motorio. Sembra essere interessato inizialmente il distretto distale, sensitivo dell'arto inferiore, quindi il distretto distale, motorio dell'arto inferiore, oppure quello sensitivo dell'arto superiore. Infine, nei casi più severi, si realizza una pseudopolineuropatia sensitivo-motoria per l'interessamento anche del distretto distale motorio dell'arto superiore.

Origi et al. (19) riportano una maggiore prevalenza di NP nei pazienti crioglobulinemici infetti da genotipo HCV 1b. Tale dato è stato rilevato anche da noi, ma potrebbe essere soltanto un effetto legato all'elevata prevalenza sia del genotipo 1b (20) che della NP nella nostra popolazione.

I meccanismi attraverso i quali si realizza il danno del nervo periferico non sono stati ancora del tutto definiti. Sono stati presi in considerazione una demielinizzazione immunomediata (21), una interferenza con il microcircolo dei vasa nervorum da precipitazione intravascolare di crioglobuline o una vasculite dei vasa nervorum (21-23). Ferri et al. (12) ritengono che le lesioni del nervo periferico nella CM possano essere soprattutto di origine vascolare e che contribuiscano alla patogenesi le alterazioni emoreologiche rilevabili in questa condizione (24).

Le caratteristiche elettro-neurografiche ed istopatologiche di neuropatia prevalentemente assonale sono compatibili con un danno del nervo periferico sostenuto da una arteriopatia epinevriale multifocale e/o una microangiopatia endonevriale diffusa (25, 26). Tuttavia, l'infrequente osservazione di

## RIASSUNTO

Per valutare prevalenza e caratteri della neuropatia periferica (NP) sono stati studiati 133 pazienti con crioglobulinemia mista (CM) HCV-correlata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico clinico, 52 ad elettro-neurogramma (ENG), 11 a biopsia di nervo surale.

NP è risultata in 107/133 pazienti (80.4%) all'esame clinico e in 48/52 (92.3%) all'ENG, con assenza o riduzione d'ampiezza del potenziale d'azione, con una velocità di conduzione normale o talvolta soltanto lievemente rallentata. Le biopsie hanno mostrato un quadro di degenerazione prevalentemente assonale, rigonfiamento dell'endotelio dei vasi endoneuriali, modesti infiltrati perivascolari di elementi mononucleari, depositi sub-perineurali di immunoglobuline e complemento.

Conclusioni. Nei pazienti con CM HCV-correlata una NP è frequente, di tipo prevalentemente assonale e vasculomediata. Un ruolo più diretto dell'HCV non può essere del tutto escluso.

**Parole chiave:** Neuropatia periferica, HCV, crioglobulinemia mista.

**Key words:** *Peripheral neuropathy, HCV, mixed cryoglobulinemia.*

una vasculite leucocitoclastica ed il riscontro di infiltrati perivascolari di cellule mononucleate suggeriscono anche l'intervento di un meccanismo cellulo-mediato (27, 28).

Alle suddette ipotesi patogenetiche va aggiunta quella a favore di un ruolo più diretto del virus C. Recentemente, mediante ibridazione in situ, Bonetti et al. (29) hanno riscontrato l'RNA virale nelle cellule epinevriali di soggetti con neuropatia crioglobulinemica. Sicuramente alcuni virus, come l'HIV, il VZV, il CMV, il virus di Epstein-Barr, possono comportare una NP. Questi virus infetterebbero il nervo per internalizzazione delle particelle virali attraverso un meccanismo di endocitosi mediata da recettori assionali, dando luogo ad una NP demielinizante (30). Questo meccanismo per l'HCV non è stato dimostrato, ma l'osservazione di neuropatia demielinizante in soggetti HCV infetti senza crioglobulinemia (31) induce a considerare questa possibilità e quella di una risposta anticorpale anti-gangliosidi elicitata dall'infezione virale.

## BIBLIOGRAFIA

- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-20.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569.
- Ferri C, Greco F, Longobardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, Fossella PG, Pasero G, Bombardieri S. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1606-10.
- Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. *Am J Med* 1966; 40: 828-36.
- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 47: 775.
- Logothetis J, Kennedy WR, Ellington A, Williams RC. Cryoglobulinemic neuropathy. Incidence and clinical characteristics. *Arch Neurol* 1968; 19: 389-97.
- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- Migliaresi S, Di Iorio G, Valentini G, Ammendola A, Di Palma G, Sanges G, Bonavita V, Tirri G. Crioglobulinemia mista essenziale: prevalenza e caratteri della neuropatia periferica. Comunicazione al 28° Congr. Naz. SIR. Roma, novembre 1989. *Reumatismo* 1989; 41: 429.
- Valli G, De Vecchi A, Gaddi L, Nobile-Orazio E, Tarantino A, Barbieri S. Peripheral nervous system involvement in essential cryoglobulinemia and nephropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 479-83.
- Manganelli P, Pavesi G, Fiocchi A, Gemignani F, Ferraccioli G, Nervetti A, Marbini A. La neuropatia periferica della crioglobulinemia mista. *Rec Prog Med* 1990; 81: 681-5.
- Ammendola A, Di Iorio G, Migliaresi S, Cantore R, Sanges G, Valentini G, Bravaccio F, Tirri G, Bonavita V. Studio neurofisiologico in 17 casi di crioglobulinemia. *Riv It EEG Neurofisiol Clin* 1990; 13: 247-58.
- Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longobardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19: 889-95.
- Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagramoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(Suppl 13): 123-8.
- Ferri C e Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC): Metodologie di studio e protocolli diagnostici. S. Margherita di Pula, Cagliari, 1989.
- Dick PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle and nerve*. 1988; 11: 21-32.
- Garcia-Bragado F, Fernandez JM, Navarro C, Villar M, Bonaventura I. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Neurol* 1988; 45: 1210-4.
- Tirri G, Migliaresi S, Di Iorio G, Sanges G, Ferrone R, Ferraraccio F. Clinical manifestations of essential mixed cryoglobulinemia. *Conn Tiss Dis* 1992; 11: 41-9.
- Crespi V, Cavaletti G, Pioltelli P, Zincone A, Tredici G, Marmioli P, Petruccioli MG. Cryoglobulinaemic neuropathy: lack of progression in patients with good haematological control. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 372-5.
- Origgi L, Vanoli M, Lunghi G, Carbone A, Grasso M, Scorza R. Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 96-9.
- Ambrosone L, Cicciarelo S, Borgia G, Migliaresi S. Genotipi del virus C dell'epatite in pazienti con crioglobulinemia mista. 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia. *Reumatismo* 1999; 51(S2): 318.
- Feiner HD. Relationship of tissue deposits of cryoglobulin to clinical features of mixed cryoglobulinemia. *Hum Pathol* 1983; 14: 710-5.
- Chad D, Pariser K, Bradley WG, Adelman LS, Pinn VW. The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982; 32: 725-9.
- Cream JJ, Hern JEC, Hughes RAC, Mackenzie ICK. Mixed or immune complex cryoglobulinemia and neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 82-7.
- Ferri C, Mannini L, Bartoli V, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 271-81.
- Nemni R, Corbo M, Fazio R, Quattrini A, Comi G, Canal N. Cryoglobulinaemic neuropathy. A clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. *Brain* 1988; 111: 541-52.
- Vital C, Deminiere C, Lagueny A, Bergouignan FX,

- Pellegrin JL, Doutre MS, Clement A, Beylot J. Peripheral neuropathy with essential mixed cryoglobulinemia: biopsies from 5 cases. *Acta Neuropathol* 1988; 75: 605-10.
27. Moore PM. Immune mechanisms in the primary and secondary vasculitides *J Neurol Sci* 1989; 93: 129-45.
28. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, Bonazzi ML, Zanusso GL, Chiniglia G, Monaco S. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; 73: 145-54.
29. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, Rizzuto N, Scarpa A. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch* 1999; 434: 533-5.
30. Esiri MM, Kennedy PGE. Viral diseases. In: Specter S, Bendinelli M, Friedman H eds. *Neuropathogenic viruses and immunity*. New York Plenum Press, 1992: 3-53.
31. Sampaolo S, Ambrosone L, Franzese G, De Martino L, Panella G, Migliaresi S, Di Iorio G. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *JPNS* (in corso di stampa).