Le Infezioni in Medicina, n. 1, 40-44, 2013

*Caso clinico*

*Case report*

# Un caso di sarcoidosi associata al trattamento con PEG-IFN α-2a e ribavirina in un paziente affetto da epatite cronica HCV correlata: caso clinico e revisione della letteratura

## *Development of sarcoidosis during treatment for chronic hepatitis C with pegylated interferon α-2a and ribavirin: case report and literature review*

**Bruno Cacopardo, Marilia Rita Pinzone, Giuseppe Nunnari**
Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Division of Infectious Diseases, University of Catania, Italy

## INTRODUZIONE

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multisistemica a etiologia ignota, caratterizzata istologicamente dalla presenza di granulomi epitelioidi non caseosi che interessano diversi organi e tessuti. Nonostante siano stati implicati numerosi agenti, infettivi e non, l'etiologia rimane ancora sconosciuta. Alla base sembra esservi una abnorme attivazione dei linfociti CD4+ T helper (TH)1 nei confronti di antigeni *self* o *non self*, in grado di richiamare localmente e attivare i monociti dal sangue periferico, causando la formazione dei granulomi [1].
L'Interferone alfa (IFN-α) è una citochina ad azione immunomodulante, utilizzata con successo nella terapia dell'epatite cronica da virus C. L'uso in combinazione di IFN-α peghilato (PEG-IFN) e ribavirina rappresenta l'attuale standard di trattamento per l'epatite C [2-4]. Purtroppo, tale terapia è gravata da numerosi effetti collaterali, che spesso causano l'interruzione precoce del trattamento antivirale [5]. Sono allo studio nuovi regimi terapeutici "IFN-free", allo scopo di ridurre la tossicità e aumentare l'efficacia virologica del trattamento [6-9].
Il primo report riguardante un caso di sarcoidosi scatenato dalla terapia con IFN-α in un paziente affetto da carcinoma renale risale al 1987 [10]. Il primo caso di sarcoidosi indotta da IFN-α nell'epatite cronica C è invece del 1994 [11]. Negli anni successivi, numerosi autori hanno descritto in letteratura la comparsa di tale evento clinico in associazione alla terapia dell'epatite cronica C con IFN-α, con o senza ribavirina [12-39]. Pochi casi clinici, come quello da noi qui descritto, riguardano però pazienti trattati con PEG-IFN-α e ribavirina [39-51].

## CASO CLINICO

Nel gennaio 2011 un uomo di 37 anni, affetto da infezione cronica da virus della epatite C (HCV) dal 1999, si presentò per approfondimento diagnostico nell'Ambulatorio per la Diagnosi e la Terapia della Epatiti Virali, presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Ospedale Garibaldi Nesima di Catania.
L'anamnesi remota faceva rilevare una modesta ipertensione arteriosa in trattamento con sartani. Il paziente non riferiva abuso etilico. Gli esami precedentemente eseguiti mostravano un aumento significativo dei livelli di alanino aminotrasferasi (ALT) (circa 3 volte al di so-

*Corresponding author
Bruno Cacopardo
E-mail: cacopardobruno@inwind.it

pra del range di normalità), con HCV RNA plasmatico di 3.100.000 UI/mL. L'esame clinico evidenziava la presenza di epatomegalia ma non di splenomegalia. Le indagini bioumorali e strumentali eseguite presso il nostro centro documentavano: aspartato aminotrasferasi (AST) 65 UI/l; ALT 112 UI/l; Gamma-GT 75 UI/l; leucociti 4400/µl; emoglobina 13,4 gr/dl; globuli rossi 4.458.000/µl; piastrine 134.000/µl; HCV RNA plasmatico 770.000 UI/mL (Real Time PCR), genotipo 3 (Inno LiPa, Innogenetics); Fibroscan 9.7 kPa. La biopsia epatica mostrava la presenza di un quadro di epatite cronica, con grading necroinfiammatorio A3 e stadio di fibrosi F3 secondo lo score Metavir. I livelli plasmatici di ferritina e alfa-fetoproteina erano nella norma, mentre erano negativi gli autoanticorpi e i marcatori di infezione del virus della epatite B. Dopo avere eseguito una radiografia del torace in due proiezioni (risultata negativa), il dosaggio degli ormoni tiroidei (risultati nella norma), una visita cardiologica e una valutazione psichiatrica (che davano esito negativo per comorbilità cardiologiche e neurologico-psichiatriche), si iniziava la terapia antiretrovirale con PEG-IFN alfa-2a (180 g/settimana) e ribavirina (1.200 mg/die). Il trattamento, iniziato nel marzo 2011, si è protratto per 24 settimane ed è stato completato nel settembre 2011. Durante i sei mesi di terapia il paziente ha sviluppato una significativa trombocitopenia (87.000/µl) e leucopenia (neutrofili 1.100/µl), senza però che ciò comportasse alcuna modifica nella posologia di IFN e ribavirina. Già alla quarta settimana di terapia è stata riscontrata la negatività per HCV RNA plasmatico e tale risposta virologica è stata mantenuta fino al termine della terapia. Nel *follow-up* post-trattamento, il paziente ha mantenuto la negatività di HCV RNA fino a 10 mesi dopo la interruzione di PEG-IFN e ribavirina (luglio 2012).

Nel corso dell'ultimo mese di trattamento (settembre 2011) il paziente ha iniziato a lamentare febbricola serotina (con puntate fino a 37,5°C), artralgie diffuse alle grandi articolazioni con carattere migrante, sintomi respiratori aspecifici, in particolare dispnea sotto sforzo, con obiettività toracica negativa. A distanza di qualche settimana, a tale corteo sintomatologico si è associata la comparsa di micronoduli dolorosi sottocutanei, in particolare ai gomiti e al cavo popliteo. Nel novembre 2011, per il proseguire della sintomatologia sopra riportata, il paziente veniva sottoposto ad una nuova radiografia del torace in due proiezioni. Tale indagine documentava la presenza di una interstiziopatia ilifuga, estesa bilateralmente ai campi polmonari inferiori. Gli esami di funzionalità respiratoria mostravano una modesta riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (8,46: 66%). La emogasanalisi era invece nella norma. Si procedeva pertanto alla esecuzione di una Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace, che confermava la interstiziopatia prevalentemente basale ed evidenziava la presenza di una modesta linfadenomegalia ilo-mediastinica (intorno a 1 cm di diametro). Alla luce di tale reperto, veniva eseguito il dosaggio dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i cui valori risultavano ai limiti alti della norma: 61 U/L (range di normalità 20-60 U/L). L'esame istologico di campioni ottenuti dalla biopsia transbronchiale e dalla biopsia di un nodulo sottocutaneo localizzato al cavo popliteo (maggio 2012) mostrava in entrambe i casi la presenza di molteplici granulomi, caratterizzati da un'area centrale di necrosi ialina, con cellule epitelioidi e cellule giganti tipo Langhans, circondate da linfociti a palizzata, prevalentemente di istotipo CD8+. Tali granulomi sono stati identificati come granulomi sarcoidei. Nel luglio 2012, ottenuta la definitiva conferma della *Sustained Virological Response*, il paziente è stato avviato ad una terapia steroidea con prednisone 75 mg/die, ottenendo rapidamente un sostanziale miglioramento clinico.

## DISCUSSIONE

La sarcoidosi è una patologia infiammatoria granulomatosa sistemica a etiologia ignota, che generalmente si presenta con linfoadenopatia ilare bilaterale, interstiziopatia polmonare e talvolta con il coinvolgimento di altri distretti, come quello cutaneo, oculare, epatico. La formazione dei granulomi sarcoidei è determinata da un'esaltata risposta di tipo T helper (Th)-1, indotta da antigeni *self* o *non-self* [1]. L'ipotesi più accreditata è che essa possa essere scatenata nell'ospite geneticamente predisposto dalla stimolazione cronica ad opera di antigeni ambientali o *noxae* infettive, come il *Mycobacterium tuberculosis*. Il virus dell'epatite C potrebbe rappresentare un cofattore nella patogenesi della sarcoidosi, poiché esso determina l'attivazione della risposta immunitaria di tipo Th-1; in letteratura sono stati riportati alcuni casi di sarcoidosi in pazienti con epatite cronica HCV correlata non trattati con terapia antivirale [12].

L'IFN-α è una citochina ad azione immunomodulante, utilizzato nella terapia dell'epatite C. L'attuale standard di trattamento è rappresentato dalla combinazione di IFN-α peghilato e ribavirina [2-4, 52, 53]. Poiché l'IFN-α determina la polarizzazione dei linfociti CD4+ verso una risposta immune di tipo Th-1, non è sorprendente pensare che, in individui suscettibili, l'uso dell'IFN-α possa essere associato alla sarcoidosi. In letteratura, sin dal 1994, sono stati riportati diversi casi di sarcoidosi in pazienti trattati con IFN-α per epatopatia cronica HCV correlata [11]. È interessante notare che tale numero è significativamente aumentato da quando l'IFN-α viene utilizzato in combinazione con la ribavirina: una possibile spiegazione è che quest'ultima possa svolgere un'azione sinergica con l'IFN-α nell'induzione di reazioni granulomatose, dato che essa aumenta i livelli di interleuchina (IL)-12, IFN-gamma e Tumor necrosis factor (TNF)-α [54].

Da una attenta revisione dei casi clinici pubblicati in lingua inglese dal 1994 al 2012, abbiamo individuato 58 casi di sarcoidosi manifestatisi nel corso o alla sospensione del trattamento antivirale per epatite C [11-51]. L'età media dei pazienti era di 50 anni, con una prevalenza del sesso femminile (63% dei casi). Nel 22% dei casi pubblicati, l'esordio della malattia è avvenuto dopo la sospensione della terapia antivirale, in un intervallo compreso tra 1 settimana e 24 mesi. Solo 14 casi, compreso il nostro, riguardavano pazienti il cui trattamento prevedeva l'utilizzo di PEG-IFN-α e ribavirina. I rimanenti casi erano invece relativi a soggetti trattati con il solo IFN-α o con IFN-α e ribavirina. Analogamente a quanto riportato nella popolazione di soggetti non affetti da epatite C, la localizzazione prevalente è stata quella polmonare (70% dei casi); tuttavia, è interessante notare come in ben 36 soggetti, pari al 61% del totale, vi fosse una localizzazione cutanea, esclusiva o nel contesto di una patologia sistemica. Tale percentuale è significativamente più elevata rispetto a quella riportata nei soggetti con sarcoidosi HCV-negativi (~25%), sebbene i motivi di tale predilezione per la cute, già segnalata da Ramos-Casals et al., siano oscuri [12]. La sarcoidosi ha avuto un decorso benigno nella maggior parte dei pazienti, con risoluzione spontanea in due terzi dei casi. In alcuni pazienti, soprattutto coloro che erano affetti da sarcoidosi cutanea, la remissione è avvenuta senza che la terapia antivirale venisse sospesa, mentre in altri casi il miglioramento del quadro clinico o la remissione si sono verificati dopo aver interrotto il trattamento con IFN-α. Nei casi più gravi si è ricorso ai corticosteroidi, per via topica (localizzazione cutanea) o sistemica. L'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti HCV-positivi è controverso, poiché alcuni studi hanno evidenziato il rischio che essi determinino un aumento della viremia. Tuttavia altri studi, compreso il suddetto lavoro di Ramos-Casals et al., hanno riportato che l'utilizzo di prednisone a basse dosi (<0.5 mg/kg/die) per il trattamento della sarcoidosi non si associava a significative variazioni né dei livelli di HCV RNA plasmatici né degli indici di funzionalità epatica [12]. In conclusione, è possibile affermare che la sarcoidosi rappresenta un'entità clinica tutt'altro che rara nell'ambito del trattamento antivirale con IFN-α e ribavirina dei pazienti affetti da epatite cronica C. L'esecuzione di una radiografia del torace all'inizio della terapia e un attento monitoraggio, finalizzato all'individuazione precoce della malattia, a livello cutaneo oltre che polmonare, possono consentire di gestire nel modo più appropriato tale patologia in questa specifica popolazione di pazienti.

*Keywords:* HCV, interferon, sarcoidosis.

**RIASSUNTO**

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multisistemica ad etiologia ignota. L'Interferone- (IFN-α) è una citochina ad azione immunomodulante, utilizzata nel trattamento dell'epatite cronica HCV correlata. L'IFN può scatenare o indurre la riesacerbazione di patologie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi. Descriviamo qui il caso di un paziente nel quale la sarcoidosi si è manifestata in corso di trattamento con PEG-IFN α-2a e ribavirina, nell'ambito della terapia di una epatite cronica HCV-correlata da genotipo virale 3.

## SUMMARY

*Sarcoidosis is a chronic inflammatory multisystem disease of unknown aetiology. IFN-α is an immunomodulatory cytokine, currently used with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C infection.*
*Due to its effects on the immune system, IFN-α may lead to the induction or exacerbation of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and sarcoidosis.*
*We report on a 37-year-old man, presenting with sarcoidosis during a six-month course of PEG-IFN α-2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 3 infection.*


## BIBLIOGRAFIA


[1] Kataria Y.P., Holter J.F. Immunology of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 18, 719-739, 1997.
[2] McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 339, 1485-1492, 1998.
[3] Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 352, 1426-1432, 1998.
[4] Manus M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet.* 358, 958-965, 2001.
[5] Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 36, S237-S44, 2002.
[6] Dore G.J. The changing therapeutic landscape for hepatitis C. *Med. J. Aust.* 196 (10), 629-632, 2012.
[7] Welsch C., Jesudian A., Zeuzem S., Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 61 (Suppl 1), 36-46, 2012. Erratum in: Gut 61 (8), 1145, 2012.
[8] Nunnari G., Schnell M.J. MicroRNA-122: a therapeutic target for hepatitis C virus (HCV) infection. *Front Biosci.* (Schol Ed) 3, 1032-1037, 2011.
[9] Cacopardo B., Camma C., Petta S., et al. Diagnostic and therapeutical role of vitamin D in chronic hepatitis C virus infection. *Front Biosci.* (Elite Ed) 4, 1276-1286, 2012.
[10] Abdi E.A., Nguyen G.H., Ludwig R.A., Dickout W.J. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 59, 896-900, 1987.
[11] Ohhata I., Ochi T., Kurebayashi S., Masutani H., Kikui M. A case of subcutaneous sarcoid nodules induced by interferon-alpha. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 32(10), 996-1000, 1994.
[12] Ramos-Casals M., Muñoz S., Medina F., et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine.* 84, 69-80, 2005.
[13] Wendling J., Descamps V., Grossin M., et al. Sarcoidosis during combined interferon-alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch. Dermatol.* 138, 546-547, 2002.
[14] Perera G.K., Calonje E. Systemic sarcoidosis presenting in a tattooed man undergoing treatment for hepatitis C. *Clin. Exp. Dermatol.* 31, 387-389, 2006.
[15] Hoffmann R.M., Jung M.C., Motz R., et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 28, 1058-1063, 1998.
[16] Bolukbas C., Bolukbas F.F., Kebdir T., et al. Development of sarcoidosis during interferon alpha 2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C - a case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol. Belg.* 68, 432-434, 2005.
[17] Pérez-Álvarez R., Pérez-López R., Lombrana J.L., Rodríguez M., Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J. Viral Hepat.* 9, 75-79, 2002.
[18] Teragawa H., Hondo T., Takahashi K., et al. Sarcoidosis after interferon therapy ]for chronic active hepatitis C. *Intern. Med.* 35, 19-23, 1996.
[19] Nakajima M., Kubota Y., Miyashita N., Niki Y., Matsushima T., Manabe T. Recurrence of sarcoidosis following interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Intern. Med.* 35, 376-379, 1996.
[20] Otte H.G., Hartig C., Stadler R. Sarcoidosis in interferon-alpha therapy. *Hautarzt.* 48, 482-487, 1997.
[21] Eberlein-König B., Hein R., Abeck D., Engst R., Ring J. Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *Br. J. Dermatol.* 140, 370-372, 1999.
[22] Lee Y. B., Lee J. I., Park H. J., Cho B. K., Oh S. T. Interferon-alpha induced sarcoidosis with cutaneous involvement along the lines of venous drainage. *Ann. Dermatol.* 23(2), 239-241, 2011.
[23] Akay B.N., Ekmekci P., Sanli H., et al. Cutaneous, pulmonary and hepatic sarcoidosis associated with autoimmune complications during interferon-alpha treatment for hepatitis C virus infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20, 442-445, 2006.
[24] Vander Els N.J., Gedes H. Sarcoidosis and IFN-(alpha) treatment. *Chest* 117, 294, 2000.
[25] Ravenel J.G., McAdams H.P., Plankeel J.F., Butnor K.J., Sporn T.A. Sarcoidosis induced by interferon therapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 177, 199-201, 2001.
[26] Neglia V., Sookoian S., Herrera M., et al. Development of cutaneous sarcoidosis in a patient with

chronic hepatitis C treated with interferon alpha 2b. *J. Cutan. Med. Surg.* 5, 406-408, 2001.
[27] Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V., Beylot-Barry M., Couzigou P., Beylot C. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br. J. Dermatol.* 146, 320-324, 2002.
[28] Nawras A., Alsolaiman M.M., Mehboob S., Bartholomew C., Maliakkal B. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 47, 1627-1631, 2002.
[29] Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 883-885, 2002.
[30] Li S.D., Yong S, Srinivas D, Van T. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J. Gastroenterol.* 37, 50-54, 2002.
[31] Noguchi K., Enjoji M., Nakamuta M., Sugimoto R., Coto K., Nawata H. Various sarcoid lesions in a patient induced by interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 35, 282-284, 2002.
[32] Tahan V., Ozseker F., Guneylioglu D., et al. Sarcoidosis after use of interferon for chronic hepatitis C: report of a case and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 48, 169-173, 2003.
[33] Leclerc S., Myers R.P., Moussalli J., Herson S., Poynard T., Benveniste O. Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Intern. Med.* 14, 237-243, 2003.
[34] Luchi S., Scasso A. Sarcoidosis, chronic hepatitis C and interferon-alpha: two cases. *Scand. J. Infect. Dis.* 35, 775-776, 2003.
[35] Papaioannides D., Fotinou M., Korantzopoulos P., et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.* 10, CS5-CS7, 2004.
[36] Marzouk K., Saleh S., Kannass M., Sharma O.P. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 10, 435-440, 2004.
[37] Werchniak A.E., Cheng S.X., Dhar A.D., Klaus S.N. Sarcoidosis presenting as tattoo changes in a patient undergoing treatment with interferon-alpha and ribavirin. *Clin. Exp. Dermatol.* 29, 547-548, 2004.
[38] Hirano A., Kataoka M., Nakata Y., et al. Sarcoidosis occurring after interferon-a therapy for chronic hepatitis C: report of two cases. *Respirology* 10, 529-534, 2005.
[39] Doycheva D., Deuter C., Stuebiger N., Zierhut M. Interferon alpha-associated presumed ocular sarcoidosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 26, 675-680, 2008.
[40] Rodríguez-Lojo R., Almagro M., Barja J.M., et al. Subcutaneous sarcoidosis during pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Dermatol. Res. Pract.* 2010, 230417, 2010.
[41] Hurst E.A., Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch. Dermatol.* 141, 865-868, 2005.
[42] Perez-Gala S., Delgado-Jimenez Y., Goiriz R., Fernandez-Herrera J., Fraga J., Garcia-Diez A. Cutaneous sarcoidosis limited to scars following pegylated interferon alpha and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 21, 393-394, 2007.
[43] Adla M., Downey K.K., Ahmad J. Hepatic sarcoidosis associated with pegylated interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: case report and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 53, 2810-2812, 2008.
[44] Ubiña-Aznar E., Fernández-Moreno N., Rivera-Irigoín R., et al. Pulmonary sarcoidosis associated with pegylated interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol. Hepatol.* 28, 450-452, 2005.
[45] Yan K., Dinihan I., Freiman J., Zekry A. Sarcoidosis presenting with granulomatous uveitis induced by pegylated interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Intern. Med. J.* 38, 207-210, 2008.
[46] Lopez V., Molina I., Monteagudo C., Jorda E. Cutaneous sarcoidosis developing after treatment with pegylated interferon and ribavirin: a new case and review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 50 (3), 287-291, 2011.
[47] Gayet A. R., Plaisance P., Bergmann J. F., Mouly S. Development of Sarcoidosis Following Completion of Treatment for Hepatitis C with Pegylated Interferon- 2a and Ribavirin: A Case Report and Literature Review. *Clin. Med. Res.* 8 (3/4), 163-167, 2010.
[48] Rogers C.J., Romagosa R., Vincek V. Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alpha and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Am. Acad. Dermatol.* 50, 649-650, 2004.
[49] Oudghiri B., Benzagmout M., Boujraf S., Belahcen F., Ibrahimi A. Multisystem Sarcoidosis in a Patient on Interferon-α Therapy for Chronic Hepatitis C. *J. Glob. Infect. Dis.* 4 (2), 128-131, 2012.
[50] Martins E.V., Gaburri A.K., Gaburri D., Sementilli A. Cutaneous sarcoidosis: an uncommon side effect of pegylated interferon and ribavirin use for chronic hepatitis C. *Case Rep. Gastroenterol.* 3 (3), 366-371, 2009.
[51] Sánchez-Ruano J.J., Artaza-Varasa T., Gómez-Rodríguez R., González de Frutos C., Repiso-Ortega A., Alcántara-Torres M. Cutaneopulmonary sarcoidosis during pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Gastroenterol. Hepatol*. 29, 150, 2006.
[52] Cacopardo B., Nunnari G., Benanti F., et al. Leukocyte interferon alpha early retreatment for Child A HCV genotype 1b-infected cirrhotics intolerant to pegylated interferons. *Infection* 37 (3), 210-215, 2009.
[53] Nunnari G., Montineri A., Portelli V., Savalli F., Fatuzzo F., Cacopardo B. The use of peginterferon in monotherapy or in combination with ribavirin for the treatment of acute hepatitis C. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 16 (8), 1013-1016, 2012.
[54] Tam R.C., Pai B., Bard J., et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J. Hepatol.* 30, 376-382, 1999.