

Sarcoidosis tras tratamiento con interferón y ribavirina. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

I. Alfageme Michavila^a, M. Merino Sánchez^a, J. Pérez Ronchel^a, I. Lara Lara^b, E. Suárez García^c y J. López Garrido^b

^aSección de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

^cSección de Digestivo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

El tratamiento con interferón alfa en la hepatitis crónica activa por el virus C tiene una eficacia demostrada, por ello se está generalizando su uso a gran número de pacientes. Entre los efectos secundarios, las manifestaciones respiratorias banales son muy frecuentes. Un efecto secundario atribuible al efecto inmunomodulador del interferón es la posibilidad de agravar o desencadenar una sarcoidosis cutánea o sistémica. Presentamos un nuevo caso y hacemos una exhaustiva revisión de la bibliografía.

Se comunica el caso de un varón de 49 años con hepatitis crónica activa por el virus C que a los 4 meses de tratamiento con interferón pegilado más ribavirina presentó sintomatología respiratoria que no tenía previamente e infiltrados pulmonares con adenopatías hiliares y mediastínicas. En la biopsia transbronquial se apreciaron abundantes granulomas sarcoides. Cuando se diagnosticó, el paciente había finalizado toda la dosis de interferón y no se instauró ningún tratamiento específico. La hepatitis no respondió a la terapia, permaneciendo elevada la carga viral y las transaminasas.

Palabras clave: *Sarcoidosis pulmonar. Hepatitis C. Tratamiento con interferón. Efectos adversos del tratamiento con interferón. Agentes antivirales.*

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que se ha relacionado con diversos agentes y en cuya patogenia intervienen mecanismos inmunológicos parcialmente conocidos, como es la respuesta inmune exagerada de los linfocitos T-facilitadores (Th1) ante una variedad de antígenos exógenos o autoantígenos¹.

El interferón alfa (IFN- α) es un inmunomodulador utilizado como antiviral en casos de hepatitis crónica activa por el virus C (HCAVC). Su acción antivírica es debida a la inhibición de la síntesis de proteínas y al au-

Sarcoidosis Following Combined Ribavirin and Interferon Therapy: a Case Report and Review of the Literature

Treatment of active chronic viral hepatitis type C with interferon alpha has proved effective and therefore its use is being extended to a large number of patients. Common side effects include respiratory manifestations. One side effect attributable to the immunomodulatory effect of interferon is the possible triggering or exacerbation of systemic or cutaneous sarcoidosis. We report a new case and offer an exhaustive review of the literature.

A 49-year-old man with type C chronic, active hepatitis developed new respiratory symptoms and pulmonary infiltrates with hilar and mediastinal adenopathy after 4 months of treatment with pegylated interferon and ribavirin. The transbronchial biopsy showed multiple sarcoid granulomas. When the patient was diagnosed, he had already taken the total dose of interferon and no specific treatment was started. His hepatitis did not respond to therapy and his viral load and transaminase levels remained high.

Key words: *Pulmonary sarcoidosis. Hepatitis C. Interferon therapy. Adverse effects interferon therapy. Antiviral agents.*

mento de la degradación del ARN viral, induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas por ellos.

En 1987 se describió el primer caso de sarcoidosis desencadenada tras un tratamiento con interferón en un paciente portador de un carcinoma renal; en 1994² se dio a conocer el primer caso de sarcoidosis en un paciente con HCAVC tratada con IFN- α . Dada la efectividad sobradamente demostrada de este tratamiento, es de esperar que el número de pacientes que se puedan beneficiar de él será muy elevado en los próximos años.

Por ello, y ante las posibles consecuencias que estos tratamientos pueden tener en nuestra práctica clínica, se aporta un nuevo caso de sarcoidosis desencadenada tras un tratamiento de IFN- α y ribavirina, y se hace una exhaustiva revisión de la bibliografía.

Correspondencia: Dra. I. Alfageme.

Bobby Deglané, 5. 3D. 41001 Sevilla. España.

Correo electrónico: ialfageme@telefonica.net

Recibido: 19-5-2003; aceptado para su publicación: 3-6-2003.



Fig. 1. Infiltrado en vidrio deslustrado tenue y adenopatías hiliares.

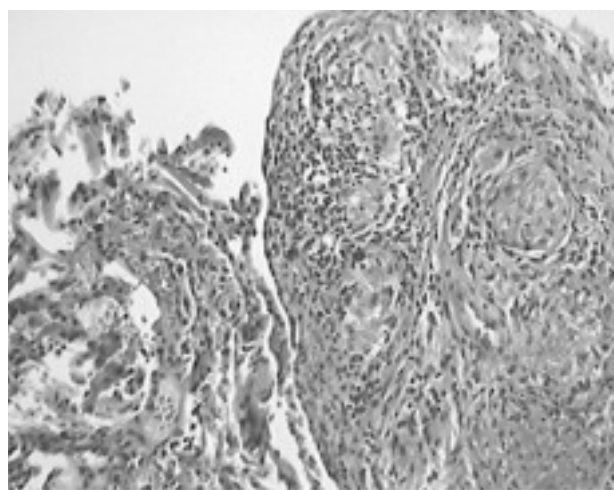


Fig. 2. Tejido pulmonar: granulomas de tipo sarcoide con necrosis central fibrinoide no caseificante con histiocitos en empalizada, macrófagos y linfocitos en la periferia (hematoxilina, eosina, $\times 200$).

Observación clínica

Varón de 48 años, diagnosticado de HCAVC en 1989. Nunca había sido fumador ni bebedor. Una biopsia hepática mostró hepatitis crónica portal periportal con rasgos indicativos de etiología por el virus C. La carga viral del virus de la hepatitis C era de 3.090.000 UI/ml, y su genotipo era 1b. El hemograma era normal, con aspartatoaminotransferasa de 64 U/l y alaninoaminotransferasa de 162 U/l; resto de la analítica, normal. En abril de 2001 comenzó tratamiento combinado con IFN- α pegilado y ribavirina a dosis de 180 μ g/semana y 1.200 mg/día, respectivamente, el cual finalizó en abril de 2002. En el primer mes de tratamiento el paciente presentó trombopenia y leucopenia que llegaron a ser de 87.000 plaquetas y 1.810 neutrófilos, sin que se modificaran las dosis de interferón ni de ribavirina por ello. A los 9 meses del inicio del tratamiento comenzó con molestias respiratorias inespecíficas y dificultad respiratoria, que persistieron y se incrementaron a partir de abril de 2002, motivo por el que fue visto en nuestra consulta. Al final del tratamiento la carga viral seguía siendo de 1.220.000 UI/ml, los valores de aspartatoaminotransferasa y alaninoaminotransferasa eran de 136 y 247 U/l, respectivamente, y se habían normalizado la anemia y trombopenia. Además de los síntomas respiratorios descritos, no había alteraciones en la exploración física. En la radiografía de tórax se observaba un infiltrado de tipo intersticial tenue de predominio en bases. La tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax (fig. 1) puso de manifiesto un patrón intersticial y la presencia de adenopatías hiliares y mediastínicas menores de 1 cm. La exploración funcional respiratoria era la siguiente: capacidad vital forzada, 5.740 l (117%); volumen espiratorio forzado en el primer segundo, 4.490 l (114%); volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada del 78%; capacidad pulmonar total, 8.690 l (116%), y capacidad de difusión de CO, 9,46 (86%). Los datos de la gasometría arterial basal fueron los siguientes: presión arterial de

O₂, 98 mmHg; presión arterial de CO₂, 40 mmHg, y pH, 7,43. El valor de enzima conversiva de la angiotensina fue de 47 U/l (valor normal: 20-60 U/l). Se practicó una fibrobroncoscopia, realizándose lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. En el lavado broncoalveolar había un 73% de macrófagos, un 20% de linfocitos, un 5% de neutrófilos y un 2% de eosinófilos; la cuantificación de CD4 era de 190, la de CD8, 50, y la relación CD4/CD8 era de 3,8. El examen de la biopsia transbronquial mostró la presencia de múltiples granulomas de tipo sarcoide (fig. 2).

Discusión

Presentamos un nuevo caso de sarcoidosis desencadenada tras un tratamiento con IFN- α más ribavirina como tratamiento de una hepatitis crónica por el virus C. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica que incluyó las principales bases (PubMed, MEDLINE, Embase, Scirus e Índice Médico Español) con las palabras "interferón", "sarcoidosis" y "hepatitis C". Se obtuvieron un total de 35 referencias, de las que se seleccionaron 22. Había un caso duplicado (una vez en castellano y otra en inglés, que sólo se contabiliza una vez) y el resto eran descripciones de casos nuevos. En la tabla I se recogen las principales características de todos estos casos. Se incluyen un total de 30 pacientes (incluido el descrito por nosotros), 14 varones y 16 mujeres. La edad media era de 49 años (rango de 26 a 72 años). En 4 de estos casos (14%) se trataba de una reagudización de una sarcoidosis previamente diagnosticada y el resto eran diagnósticos iniciales de sarcoidosis. Nueve pacientes habían recibido previamente IFN- α en monoterapia sin éxito y se los eligió para un nuevo tratamiento combinado a base de IFN- α y ribavirina (u otro antivírico). Se utilizó IFN- α -2a en todos los casos, excepto en tres en que se usó interferón pegilado. La dosis administrada de interferón fue muy variable, entre 36 y 1.650 M total, con una media de 368 M. En 17 pa-

TABLA I
Características de los pacientes con sarcoidosis durante el tratamiento con interferón (IFN) para hepatitis crónica activa por el virus C

Autores y año	N.º de casos	Edad/sexo	Dosis administradas	Tipo IFN y antivírico	Tiempo de aparición (meses)	Localización	Método diagnóstico	Tratamiento para la sarcoidosis	Evolución de la sarcoidosis	Evolución de la hepatitis
Ohhata et al ² , 1994	1	57/M	NC	NC	2	Piel + pulmón	Biopsia de piel	Reducir IFN + prednisona	Curación	NC
Nakajima et al ³ , 1996	1	67/V	60 MU	NC	5	Pulmón	BTB	Suspender IFN + prednisona	Curación	NC
Teragawa et al ⁴ , 1996	1	62/M	522 MU	IFN-2a	4	Pulmón	Biopsia de pulmón	Prednisona	Mejoría	Curación
Otte et al ⁵ , 1997	1	72/V	108 MU	NC	3	Piel y pulmón	Biopsia de piel + pulmón	Prednisona + cloroquina	Mejoría	NC
Hoffmann et al ⁶ , 1998	3	41/V 39/V 54/V	228 MU 288 MU 144 MU	2a + R 2a 2a + R	4 5 3	Pulmón Piel + pulmón Pulmón	BTB Biopsia de piel + TAC BTB	Prednisona Suspender IFN Nada	Curación Curación Mejoría	No R Curación No R
Eberlein-König et al ⁷ , 1999	1	60/M	552 MU	2a	4	Piel	Biopsia de piel	Reducir IFN + esteroide tópico	Mejoría	No R
Pohl et al ⁸ , 2000	1	41/M	864 MU	NC + R	4	Pulmón	BTB	Suspender IFN	Mejoría	Curación
Savoie et al ⁹ , 2000	1	52/M	432 MU	NC + R	6	Piel	Biopsia de piel	Nada	Curación	Curación
Cacoub et al ¹⁰ , 2000	1	62/M	72 MU	NC	2	Piel + pulmón + corazón + uveítis	Biopsia de piel + clínica sistémica	Suspender IFN + prednisona	Curación	No R
Vander Els et al ¹¹ , 2000	1	39/M	39 MU	NC + R	6	Piel + pulmón	BTB	Prednisona	Mejoría	NC
Neglia et al ¹² , 2001	1	50/M		NC	3	Piel	NC	NC	NC	NC
Leveque et al ¹³ , 2001	2	46/V 55/M	612 MU 288 MU	NC + R NC + R	5 4	Pulmón Piel	BTB Biopsia de piel	Suspender IFN + prednisona	Curación	No R
Bonnet et al ¹⁴ , 2001	1	NC	NC	NC	NC	Pulmón	Biopsia de pulmón	Suspender IFN	Mejoría	NC
Krehmeier et al ¹⁵ , 2001	1	42/V		NC	10	Pulmón	BTB	Prednisona	NC	NC
Ravenel et al ¹⁶ , 2001	1	42/M	864 MU + 15 µg × 2	2b + R + Peg	23	Pulmón	Biopsia de pulmón	Suspender IFN + prednisona	Mejoría	NC
Wendling et al ¹⁷ , 2002	2	54/M 50/V	1.4 µg/kg 108 MU	Peg + R NC + R	4 3	Piel + pulmón Piel	Biopsia de piel + TAC Biopsia de piel	Nada	Curación	NC
Nawras et al ¹⁸ , 2002	1	42/M	36 MU	2b	1	Ganglio + piel	Biopsia de adenopatía paratraqueal y piel	Suspender IFN + prednisona	Curación	NC
Cogrel et al ¹⁹ , 2002	2	44/M 30/M	324 MU 108 MU	NC + R NC + R	3 3	Piel Piel + pulmón	Biopsia de piel Biopsia de piel + TAC	Suspender IFN	Curación	Curación
Noguchi et al ²⁰ , 2002	1	26/V	216 MU	2b	1	Pulmón	BTB	Prednisona	Curación	No R
Gitlin ²¹ , 2002	2	49/V 52/V	216 MU 216 MU	2b + R 2b + R	4 5	Piel + hígado Piel	Biopsia de piel ± hepática Biopsia de piel	Nada Suspender IFN	Curación	No R No R
Pérez-Álvarez et al ²² , 2002	2	50/M 38/V	432 MU 576 MU	2b, a + R 2b, a + R	1 5	Pulmón Pulmón	BTB Biopsia de piel + RX	Prednisona Suspender IFN + prednisona	Mejoría Curación	No R Curación
Li et al ²³ , 2002	1	48/V	1.650 MU	2a + 2b	11	Ganglio	Biopsia de ganglio	Suspender IFN	Mejoría	No R
Presente caso	1	48/V	180 µg/ trisemana	Peg + R	10	Pulmón	BTB	Nada	Estable	No R

BTB: biopsia transbronquial; TAC: tomografía axial computerizada; RX: radiografía; V: varón; M: mujer; MU: millones de unidades; NC: no consta; no R: no respuesta; peg: IFN pegilado; R: ribavirina.

cientes (57%) se instauró tratamiento combinado con IFN- α más ribavirina. Los síntomas indicativos de sarcoidosis desde el inicio del tratamiento aparecieron en un amplio margen de tiempo, como media, a los 5 meses (rango de 1 a 23 meses). Había afectación cutánea exclusivamente en 7 pacientes, los 23 restantes tenían participación sistémica. El 70% de los pacientes (n = 21) tenía afectación pulmonar, en 14 casos esta participación fue demostrada por histología y en los 7 restantes por alteraciones radiográficas o funcionales que hacían sospechar enfermedad pulmonar. Diecisiete pacientes tenían participación cutánea y en 5 de ellos las lesiones sarcoideas asentaban sobre antiguas cicatrices o tatuajes. Una vez detectada la sarcoidosis, en 12 casos se había completado ya el tratamiento con la dosis de interferón prevista, en 12 casos se suspendió éste y en 14 se añadieron esteroides. La evolución de la sarcoidosis fue variable; en 14 casos hubo curación, en 10 hubo una mejoría clínica y en dos no hubo variaciones, y uno de ellos permanecía estable. En cuanto a la evolución de la hepatitis C, disponemos de información en 17 casos, y en 11 (65%) no hubo curación de la hepatitis, valorada mediante determinación de la carga viral o por parámetros de bioquímica hepática. En los 6 restantes hubo normalización de las transaminasas o desaparición de la carga viral.

La hepatitis por el virus C es el resultado de una infección crónica por el virus de la hepatitis C que ocasiona en el hígado una reacción inflamatoria con necrosis hepatocelular y fibrosis. Aproximadamente 4.000.000 de personas en EE.UU. y probablemente más de 100.000.000 en el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C²⁴. Según la Organización Mundial de la Salud un 2% de la población de España podría estar infectada por el virus de la hepatitis C. El 70-80% de las personas infectadas se hacen portadoras crónicas; la mayoría tienen enfermedad ligera con lenta progresión. Sin embargo, la hepatitis crónica progresiva ocasiona importante morbimortalidad y es la principal causa de cirrosis, enfermedad terminal hepática y cáncer hepático²⁴. Desde 1989 se utiliza el IFN- α como tratamiento, inicialmente en monoterapia y luego asociado a ribavirina. Al final del tratamiento se consigue una respuesta sostenida en el 33 y el 41% de los casos según la duración sea de 24 o 48 semanas, respectivamente^{25,26}. Más recientemente, la utilización del interferón pegilado a altas dosis asociado a ribavirina consigue una tasa de respuesta sostenida de un 54%²⁷. Los efectos secundarios del tratamiento con interferón son muy frecuentes y dependientes de la dosis, aunque solamente en un 3-14% de los pacientes (en el caso de los pegilados) se suspende el tratamiento antes de finalizarlo²⁸. Estos efectos suelen ser poco importantes, la aparición de infiltrados pulmonares se da en menos del 1%²⁸. La incidencia de sarcoidosis en relación con tratamiento con interferón es desconocida. Hofmann et al⁶ encuentran tres pacientes (5%) en una serie de 60 tratados con interferón (con/sin ribavirina asociada). Es difícil conocer la incidencia exacta, puesto que la sintomatología secundaria a la sarcoidosis puede superponerse a los síntomas banales del interferón, lo que podría dar lugar a

un infradiagnóstico de la sarcoidosis. La aparición de lesiones sarcoideas se ha descrito en los tratamientos de interferón solo o asociado a ribavirina; sin embargo, la ribavirina sola nunca se ha asociado a la aparición de sarcoidosis, y aunque la hepatitis C se ha asociado a otras enfermedades autoinmunes, no hay información suficiente para vincularla a la aparición de sarcoidosis.

Además de los efectos antivirales y antiproliferativos, entre las funciones inmunomoduladoras del IFN- α estarían la regulación de la diferenciación de células T-facilitadoras por inhibición de la activación Th2, la inducción de producción de interferón gamma, expresión del receptor de la interleucina 12 y señalización de la interleucina 12, además de la neutralización de los efectos de la interleucina 4 afectando la maduración de células T-facilitadoras²⁹. Aunque la etiología de la sarcoidosis sigue siendo desconocida, hay fuerte sospecha que apoya la idea de la exposición de huéspedes genéticamente susceptibles a agentes externos ambientales. De esto podría inducirse que el IFN- α administrado exógenamente influiría en la diferenciación de células T CD4 hacia la respuesta inmune tipo Th1 con ulterior formación de granulomas, ocasionando sarcoidosis en personas susceptibles. La existencia de 29 casos publicados apoya la relación entre la actividad del IFN- α exógeno sobre la diferenciación de los linfocitos hacia la línea Th1, con la consecuente formación de granulomas. Aunque podría atribuirse al número de personas que deberían presentar sarcoidosis a lo largo de su vida, el hecho de que empeore la sarcoidosis previamente en remisión apoyaría el efecto del interferón exógeno sobre esta respuesta inmunitaria concreta.

Por ello queremos llamar la atención sobre este efecto secundario del tratamiento con IFN- α , para que se tenga en cuenta cuando se plantee el tratamiento de la hepatitis por virus C, evitándolo en los casos de sarcoidosis conocida, y se esté alerta ante la aparición de sintomatología respiratoria o infiltrados pulmonares en el curso de un tratamiento con IFN- α .

BIBLIOGRAFÍA

1. Kataría YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:719-39.
2. 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* 1994;32:996-1000.
3. 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* 1996;35:376-9.
4. Teragawa H, Hondo T, Takahashi K, Watanabe H, Ohe H, Hattori N, et al. Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern Med* 1996;35:19-23.
5. Otte HG, Hartig C, Stadler R. Sarcoidosis in interferon-alpha therapy. *Hautarzt* 1997;48:482-7.
6. Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, Gossel C, Emslander HP, Zachoval R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:1058-63.
7. 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* 1999;140:370-2.
8. Pohl J, Stremmel W, Kallinowski B. Pulmonary sarcoidosis: a rare side effect of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C infection. *Z Gastroenterol* 2000;38:951-5.

ALFAGEME MICHAVILA I, ET AL. SARCOIDOSIS TRAS TRATAMIENTO CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA.
PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

9. Savoye G, Gorla O, Herve S, Riachi G, Noblesse I, Bastien L, et al. Probable cutaneous sarcoidosis associated with combined ribavirin and interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:679.
10. Cacoub P, Sbai A, Frances C, Genesti C, Hausfater P, Piette JC. Systemic sarcoidosis during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:364-6.
11. Vander Els NJ, Gerdes H. Sarcoidosis and IFN- α treatment. *Chest* 2000;117:294.
12. Neglia V, Sookoian S, Herrera M, Abeldano A, Kien MC, Chouela E, et al. Development of cutaneous sarcoidosis in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon alpha 2b. *J Cutan Med Surg* 2001;5:406-8.
13. Leveque L, De Boulard A, Bielefeld P, Sgro C, Hillon P, Gabreau T, et al. Sarcoidosis during the treatment of hepatitis C by interferon-alpha and ribavirin: 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:1248-52.
14. Bonnet F, Dubuc J, Morlat P, Delbrel X, Doutre MS, De Witte S, et al. Sarcoidosis and comorbidity: retrospective study of 32 cases. *Rev Med Intern* 2001;22:619-23.
15. Krehmeier H, Egberts EH. Sarcoidosis after interferon-alpha treatment in hepatitis C. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:460.
16. Ravenel JG, McAdams HP, Plankeel JF, Butnor KJ, Sporn TA. Sarcoidosis induced by interferon therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:199-201.
17. Wendling J, Descamps V, Grossin M, Marcellin P, Le Bozec P, Belaich S, et al. Sarcoidosis during combined interferon-alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002;138: 546-7.
18. Nawras A, Alsolaiman MM, 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* 2002;47:1627-31.
19. Cogrel O, Doutre MS, 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* 2002;146:320-4.
20. 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* 2002;35: 282-4.
21. Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:883-5.
22. Pérez-Álvarez R, Pérez-López R, Lombrana JL, Rodríguez M, Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J Viral Hepat* 2002;9:75-9.
23. Li SD, Yong S, Srinivas D, Van T. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol.* 2002;37:50-4.
24. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
25. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi V, et al. Interferon alfa 2b along or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
26. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Miederau C, Minuk GS, Ideo G, 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* 1998;352:1426-32.
27. Manus MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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* 2001;358:958-65.
28. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-S44.
29. Fels AOS, Nathan DF, Cohn ZA. Hydrogen peroxide release by alveolar macrophages from sarcoid patients and by alveolar macrophages from normal after exposure to recombinant interferons α A, β and γ and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest* 1987; 80:381-6.