

Received: 2014.09.07
Accepted: 2015.05.22
Published: 2015.12.09

Dermatozy współistniejące z wirusowymi chorobami wątroby

Skin diseases associated with hepatitis C virus

Iwona Walczak-Koszela, Anna Sysa-Jędrzejowska, Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Przewlekłe choroby wątroby spowodowane infekcją wirusami HBV i HCV mogą mieć niecharakterystyczny obraz kliniczny. Nieswoiste objawy pozawątrobowe, zwłaszcza dotyczące skóry, mogą być cenną wskazówką w procesie diagnostycznym.

W pracy przedstawiono patogenezę, epidemiologię i obraz kliniczny zakażenia HBV i HCV ze szczególnym uwzględnieniem zmian skórnych, które mogą towarzyszyć tym zakażeniom.

Słowa kluczowe: HCV • choroby skóry

Summary

Chronic hepatic diseases caused by HBV or HCV infection not always demonstrate evident clinical symptoms of liver disease. Non-specific extrahepatic symptoms mainly skin lesions are helpful for establishing the proper diagnosis.

This review illustrates the pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of HBV and HCV infections with a special attention to skin signs and symptoms which can associate these infections.

Key words: HCV • skin diseases

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1185201>

Word count: 2358
Tables: 2
Figures: –
References: 32

Adres autorki: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Woźniacka, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź; e-mail: iwona_walczak@onet.eu

Wirusowe zapalenie wątroby typu C [WZW typu C] stanowi istotny problem epidemiologiczny o zasięgu światowym i uważane jest za drugą co do częstości przewlekłą chorobę wirusową. Większość pacjentów z ostrą lub przewlekłą infekcją nie wykazuje wyraźnych objawów klinicznych choroby wątroby, natomiast często stwierdza się nieswoiste objawy pozawątrobowe, które mogą dotyczyć stawów, mięśni, układu nerwowego, przewodu pokarmowego lub skóry.

Znajomość i wnikliwa ocena objawów pozawątrobowych może się przyczynić do wczesnej i właściwej diagnozy, jak też wdrożenia leczenia WZW. W procesie tym lekarz dermatolog może być pierwszym, który prawidłowo zdiagnozuje zmiany skórne, przyczyniając się do rozpoznania choroby wątroby. Wątroba jest największym endo- i egzokrynnym gruczołem człowieka, pełniącym funkcję metaboliczną, spichrzeniową i detoksykacyjną [1].

Wirusowe zapalenie wątroby zarówno ostre jak i przewlekłe, może być spowodowane wieloma typami wirusów o pierwotnym powinowactwie do komórek wątrobowych (typy: A, B, C, D, E). Znane są także wirusy o prawdopodobnie wtórnym tropizmie do komórek wątroby (typy G i T) [3]. Najczęstszymi czynnikami odpowiedzialnymi za przewlekłe zapalenie wątroby u dorosłych są zakażenia HBV i HCV [2].

Zakażenie wirusami HBV i HCV może nastąpić drogą parenteralną, seksualną lub wertykalną. Droga parenteralna jest związana z wykonywaniem leczniczych zabiegów medycznych (operacje, przetoczenia krwi), diagnostycznych (kolonoskopia, gastroscopia) lub pozamedycznych (przyjmowanie narkotyków, tatuowanie lub kolczykowanie ciała). Zakażenie na drodze seksualnej następuje przede wszystkim podczas kontaktów homoseksualnych, rzadziej heteroseksualnych. Drogą wertykalną (z matki na dziecko) do zakażenia dochodzi najczęściej podczas akcji porodowej [4,6].

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) jest wywołane wirusem DNA należącym do *Hepadnaviridae*. W Polsce jego nosicielami jest 1-2% populacji, co szacunkowo ocenia się na 300 000 osób. HBV jest zakażeniem o korzystniejszym rokowaniu, bowiem w 80% dochodzi do samowyleczenia, rzadko infekcja wywołuje marskość wątroby. Ze względu na wprowadzenie obowiązkowych szczepień od 1989 r. stwierdza się stopniowy spadek liczby zachorowań [2,3,6].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) jest wywołane wirusem RNA należącym do *Flaviviridae*. W Polsce ocenia się, że zakażonych jest około 600 000 osób. Większość infekcji ma przebieg bezobjawowy. Tylko w 30% przypadków występuje samowyleczenie, a u 70% zakażonych choroba przechodzi w stan przewlekły. W tej grupie u 20% osób rozwija się marskość wątroby, a następnie u około 16% może dojść do neoplazji narządu [2,6,7].

Wyróżnia się sześć głównych genotypów HCV. Genotypy 1,2,3 występują na całym świecie. W Stanach Zjednoczo-

nych, Europie, Japonii i Turcji najczęściej rejestrowany jest genotyp 1 i 2. W Indiach, Pakistanie, Australii i Szwecji stwierdzany jest głównie genotyp 3. W Afryce występuje genotyp 4 i 5, natomiast genotyp 6 w Azji. W Polsce u około 60-70% zakażonych osób stwierdza się genotyp 1b, co wiąże się z gorszą odpowiedzią na terapię przeciw-wirusową. Najlepsze wyniki osiąga się podczas leczenia zakażenia genotypem 2 i 3 [7,9].

Na świecie zakażonych jest około 170 milionów osób, z czego 31,9 mln w Afryce; 13,1 mln w Ameryce; 8,9 mln w Europie; 21,3 mln we wschodniej strefie śródziemnomorskiej; 32,3 mln w południowo-wschodniej Azji i 62,2 mln w zachodnim rejonie Pacyfiku. Istnieją duże różnice w częstości zachorowania, w zależności od położenia geograficznego. Najmniej zakażonych jest w Skandynawii (0,15%), a najwięcej w północnym Egipcie (38%) [10]. Dotąd nie wyjaśniono jeszcze przyczyn takiego rozpowszechnienia wirusa w różnych regionach świata (tabela 1).

Tabela 1. Rozpowszechnienie HCV na świecie

Kraj	Częstość występowania HCV [%]
Brazylia	2,6
Francja	1,1
Egipt	18,1
Niemcy	0,1
Włochy	0,5
Japonia	2,3
Nepal	0,6
Nigeria	1,4
Hiszpania	0,7
Tajlandia	5,6
Turcja	1,5
Ukraina	0,02
USA	1,8

Wirusowe zapalenie wątroby typu C stanowi duży problem epidemiologiczny. Wyniki prowadzonych badań klinicznych wskazują na możliwość istnienia związku patogenetycznego między niektórymi chorobami skóry a obecnością wirusowego zakażenia wątroby typu C, rzadziej typu B. Pierwotną przyczyną zmian skórnych jest bezpośrednie zakażenie wirusem: skóry, limfocytów, komórek dendrytycznych lub komórek śródbłonna naczyń. Dowodem tego są wykrywalne w komórkach naskórka fragmenty HCV RNA wirusa. Zależność ta jest różnie oceniana, stąd też dermatozy współistniejące z zakażeniem podzielono na cztery kategorie [7]: choroby skóry, których związek z zakażeniem HCV jest bardzo prawdopodobny, przypuszczalny, incydentalny i kazuistyczny (tabela 2).

Tabela 2. Dermatozy współistniejące z zakażeniem HCV

Dermatozy, których związek z zakażeniem HCV jest prawdopodobny	Liszaj czerwony płaski
	Mieszana krioglobulinemia
	Porfiria późna skórna
Dermatozy, których związek z zakażeniem HCV jest przypuszczalny	Guzkowe zapalenie tętnic
	Zespół suchości
	Łuszczyca
Dermatozy, których związek z zakażeniem HCV jest incydentalny	Świerzbiczka
	Rumień guzowaty
	Rumień wielopostaciowy
Dermatozy, których związek z zakażeniem HCV jest kazuistyczny	Pokrzywka nacyniowa
	Ziarniniak obrączkowaty
	Bielactwo
	Choroba Behçeta

CHOROBY SKÓRY, KTÓRYCH ZWIĄZEK Z ZAKAŻENIEM HCV JEST BARDZO PRAWDOPODOBNY

Grupa obejmuje pacjentów, u których zakażenie wirusem jest jednym z głównych czynników etiopatogenetycznych. Zalicza się do nich następujące choroby: liszaj czerwony płaski, mieszaną krioglobulinemię i porfirię późną skórą.

Liszaj płaski (*Lichen planus*, LP) – jest przewlekłą chorobą skóry gładkiej, owłosionej głowy, płytek paznokciowych, błony śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych. Dotyczy 1-2% populacji. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Wśród czynników wyzwalających wymienia się zaburzenia psychogenne i leki. Istnieje natomiast pogląd, że u podłoża choroby leżą również zaburzenia immunologiczne. Jest to reakcja autoimmunologiczna komórkowa, skierowana przeciwko keratynocytom warstwy podstawnej. Wynikiem ich miejscowej destrukcji jest pasmowaty naciek umiejscowiony na granicy skórno-naskórkowej cechujący się obecnością komórek Th1 (w okresie początkowym CD4⁺ a w późniejszym CD8⁺). Komórki prezentujące antygen (komórki Langerhansa) aktywują limfocyty T, wytwarzające cytokiny prozapalne, w tym IFN gamma [14,19].

Obraz kliniczny liszaja płaskiego cechuje obecność wielobocznych grudek barwy siniofioletowej, połyskujących w świetle bocznym z widoczną opalizującą delikatną siateczką Wickhama, wywołaną nieregularnym przerostem warstwy ziarnistej. Grudki mogą się układać pojedynczo lub w skupiskach, ustępują z pozostawieniem brunatnych przebarwień. Zmiany najczęściej są w okolicy nadgarstków po stronie zginaczy, okolicy łędźwiowej, kostek bocznych i na przedniej oraz przyśrodkowej powierzchni podudzi. U 50% chorych zmiany są obecne również na błonie śluzowej jamy ustnej i najczęściej mają układ siateczkowaty z obserwowanym zmłeczeniem nabłonka, szczególnie wzdłuż linii zgryzu [11]. Błona śluzowa narządów płciowych zajęta jest w 20-25% przypadków. Dane z literatury wskazują, że zmiany paznokciowe dotyczą 1-16% chorych. Najczęściej obserwuje się: ścięczenie płytek, podłużne pobrudzowanie, spleźanie, zanik lub objaw tzw. lakierowanych paznokci będący wynikiem ich mechanicznego pocierania spowodowanego świądem skóry.

Związek LP z HCV jest kontrowersyjny, wielu autorów podkreśla znaczącą zależność liszaja czerwonego płaskiego z zakażeniem HCV. Wirus ten może być potencjalnym antygenem prezentowanym przez komórki Langerhansa, powodując aktywację limfocytów uszkadza komórki podstawne przez wydzielane cytokiny. Wirusy mogą zmieniać antygenowość nabłonka w miejscach ich śluzówkowo-skórnej replikacji lub bezpośrednio uaktywniać cytotoksyczne limfocyty T lub spowodować wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom nabłonka. Część autorów neguje taką zależność, natomiast nieliczni potwierdzają udział zakażenia HCV w rozwoju LP, ale za czynnik przyczynowy uznają dysregulację immunologiczną wywołaną wirusem a nie bezpośrednim wpływem antygeny.

Pierwszy opis związku LP z HCV przedstawiono w 1981 r., były to głównie zmiany w obrębie jamy ustnej. Wielu autorów udowodniło, że w krajach, w których często dochodzi do zakażenia wirusami hepatotropowymi liszaj płaski jest związany w szczególności z HCV [7,9,10,11,12,14,15]. Zastanawiano się również czy ekspozycja HCV występuje przed, czy po ujawnieniu się zmian o charakterze liszaja płaskiego. W tym kontekście ważną obserwacją jest wystąpienie reakcji typu liszaja płaskiego po szczepieniu przeciwko WZW typu B, niezależnie od rodzaju stosowanej szczepionki, co wyraźnie wskazuje, że rozwój zmian typu liszaja płaskiego występuje po zakażeniu [16,17,18].

Badanie populacji włoskiej wykazało, że zmiany w obrębie jamy ustnej częściej korelują z obecnością HCV, co stwierdzono u 82-93% pacjentów [7]. Okazało się również, że postać nadżerkowa zmian w obrębie jamy ustnej szczególnie wiąże się z obecnością HCV [11,12,13,21,22,23].

W literaturze wskazuje się na możliwość bezpośredniego wnikania wirusa przez zmiany nadżerkowe w obrębie jamy ustnej lub w okolicy narządów płciowych u partnerów seksualnych [15]. W badaniu Yarom i wsp. stwierdzono zmiany w jamie ustnej (oral lichen planus – OLP)

współistniejące z zakażeniem HCV, dlatego w Izraelu u pacjentów z OLP rutynowo oznacza się przeciwciała anty-HCV w tej grupie chorych [21].

Dane epidemiologiczne wskazują, że współwystępowanie LP i HCV ma zależność geograficzną. Opiswane jest częściej na obszarach Europy Południowej i Japonii, znacznie rzadziej w krajach Europy Północnej, co wskazywać może na udział czynników genetycznych. Przeprowadzone w ostatnich latach badania autorów amerykańskich nie wykazały obecności wirusa w obrębie zmian skórnych, jak również ustępowanie zmian klinicznych po zastosowaniu skojarzonej terapii interferonem alfa i rybawiryną. Autorzy tłumaczą, że najprawdopodobniej zmiany skórne o typie LP są spowodowane immunologiczną dysregulacją, jaką powoduje zakażenie HCV a nie samą obecnością wirusa [21].

Autorzy, których wyniki badań nie wykazały związku HCV i LP sugerują, że HCV jest głównym czynnikiem uszkodzenia wątroby u pacjentów z LP, a zależność ta jest wyłącznie przypadkowa [19,20]. Badania przeprowadzone w Indiach nie wykazały znaczącego związku między LP i HCV. Liczba pacjentów z obecnością wirusa była zbyt mała, stąd wyniki badań oceniono jako mało reprezentatywne. Przeciwciała anty-HCV stwierdzono u 2,6% pacjentów z LP, co jest porównywalne z występowaniem HCV w populacji ogólnej (1,5-2,2%). Badania w różnych rejonach Indii wykazały jednak pewne różnice. W New Delhi nie stwierdzono statystycznie istotnego związku, natomiast w Hyderabad i Baugalore zależność ta była bardziej wyrażona. Według autorów za te różnice geograficzne odpowiedzialne są raczej czynniki genetyczne, których rola jednak nadal pozostaje dyskusyjna [15,19].

Mieszana krioglobulinemia (mixed cryoglobulinemia, MC) jest chorobą spowodowaną tworzeniem się kompleksów immunologicznych. Istotą krioglobulinemii jest obecność w surowicy immunoglobulin (krioglobulin), które precipitują w niskiej temperaturze i ulegają rozpuszczeniu po ogrzaniu [8,9,24]. Ich obecność stwierdza się w przebiegu chorób nowotworowych, infekcyjnych i autoimmunologicznych. Wyróżnia się trzy typy krioglobulinemii. Typ I – monoklonalne immunoglobuliny, głównie IgM (rzadziej IgG i IgA), najczęściej ma związek z makroglobulinemią Waldenströma, szpiczakiem mnogim, przewlekłą białaczką limfocytową. Typ II – poliklonalne immunoglobuliny, głównie IgG. Typ III charakteryzuje się obecnością białek poliklonalnych IgG i IgM. Typ II i III ma związek z SLE, zespołem Sjögrena, zakażeniem HCV, a rzadziej z chorobami limfoproliferującymi.

Krioglobulinemia jest uznawana za najczęstszy pozawątrobowy objaw zakażenia HCV, według różnych autorów stwierdzany u 10-90% chorych. Różnice te tłumaczy się zarówno odmiennościami populacyjnymi, jak i długością trwania przewlekłego zapalenia wątroby. Częściej występuje w krajach na południu Europy aniżeli na północy i w Ameryce. Częściej stwierdza się u kobiet i koreluje z czasem trwania przewlekłego zapalenia wątroby [16]. We-

dług niektórych autorów obecność krioglobulinemii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju marskości wątroby.

Badania autorów włoskich przeprowadzone w grupie chorych na WZW typu C wykazały obecność krioglobulinemii u około 20% pacjentów [24,25,26]. Odwrotną zależność obserwowano u pacjentów z krioglobulinemią, gdzie aż u 90% wykryto obecność HCV RNA [7,24,25,26].

Objawy skórne występują u 70-90% pacjentów z krioglobulinemią. W łagodnej postaci obecna jest plamica (80%), siateczkowate rozszerzenie naczyń kończyn dolnych (livedo reticularis), krwotoczne owrzodzenia podudzi (10-25%) lub pokrzywka naczyńowa (10%). W ciężkiej postaci najczęściej stwierdza się zmiany naczyńowe w narządach, głównie w nerkach, sercu i centralnym układzie nerwowym [7].

Porfirią późną skórną (porphyria cutanea tarda, PCT). Charakteryzuje się niedoborem aktywności enzymu syntetyzującego hem (UROD – dekarboksylaza uroporfirynogenu). Może występować rodzinie (mutacja genu dla UROD) lub w postaci nabytej związanej ze zmniejszoną aktywnością UROD hepatocytów po wcześniejszej ekspozycji wątroby na działanie szkodliwych czynników (alkohol, leki) lub narażenia na HCV, HBV i HAV [7,26,28]. W Stanach Zjednoczonych występowanie HCV u pacjentów z porfirią późną skórną sięga 56%, w zależności od pochodzenia etnicznego. U około 70-90% stwierdzono HCV RNA w południowej Europie i u 20% w północnej Europie, Australii i Anglii, gdzie rozpowszechnienie HCV jest niższe [7,9].

Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HCV w przebiegu PCT nie różnią się od tych obserwowanych u osób HCV seronegatywnych. Są to głównie: pęcherze, pęcherzyki i prosaki umiejscowione na grzbietowej powierzchni rąk, nadmierne owłosienie w okolicy kości jarzmowych, brunatne przebarwienia w obrębie twarzy, blizny, owrzodzenia oraz nadmierna wrażliwość na urazy mechaniczne [7,9,28].

CHOROBY SKÓRY PRZYPUSZCZALNIE ZWIĄZANE Z HCV

W przebiegu chorób skóry przypuszczalnie związanych z HCV, wirus może pełnić rolę patogenetyczną, szczególnie w hiperendemicznych obszarach. Do tej grupy należą: guzkowe zapalenie tętnic, zespół suchości i łuszczyca.

Guzkowe zapalenie tętnic (polyarteritis nodosa, PAN) jest układową chorobą naczyń z uszkodzeniem średnich i małych naczyń krwionośnych. W obrazie klinicznym dominuje plamica, siateczkowate rozszerzenie naczyń z obecnością zmian martwiczych o różnym nasileniu. Związek z zakażeniem HBV jest większy aniżeli z HCV. U 10-50% pacjentów będących nosicielami HBV były obecne zmiany o charakterze PAN [7,9].

Wprawdzie związek z HCV jest uznawany za mniejszy, to jednak w regionach hiperendemicznych, takich jak Hiszpania odsetek ten sięga nawet 65% [69]. Zbyt mała liczba przypadków nie pozwala na statystyczne potwierdzenie takiej zależności.

Zespół suchości (Sjögren syndrome, SS). Patogenna rola wirusów HCV w indukowaniu limfocytarnego zapalenia gruczołów ślinowych nie jest w pełni wyjaśniona, bowiem niewiele dowodów wskazuje na współistnienie choroby z obecnością wirusa. Choroby ślinianek, których klinicznym objawem jest zespół suchości jamy ustnej występują także w przebiegu innych chorób ogólnoustrojowych, takich jak stwardnienie rozsiane i reumatoidalne zapalenie stawów.

Niektórzy autorzy uważają, że dysfunkcja gruczołów ślinowych w przebiegu zakażenia HCV bezpośrednio może wynikać z zakażenia. Arrieta i wsp. stwierdzili bowiem obecność wirusa i jego zdolność do replikacji w komórkach nabłonka gruczołowego ślinianek [14]. Obecność materiału genetycznego HCV-RNA, którą wykazali Suzuki i wsp. może wskazywać na możliwość bezpośredniej transmisji wirusa do tkanek [15]. Galossi wykazał obecność wirusa u 50% pacjentów z zespołem suchości [2,7,9].

Zaobserwowano, że zespół suchości w przebiegu zakażenia HCV jest odmienny. W grupie tej nie ma dominacji płci żeńskiej, zwykle brak jest objawów kseroftalmii, przeciwciała anty-Ro i anty-La są nieobecne, a antygeny zgodności tkankowej HLA-DR3 występują rzadziej.

Łuszczyca (*psoriasis*) jest przewlekłą zapalną genodermatozą, której uznanymi czynnikami prowokującymi rozwój i sprzyjającymi nawrotom są urazy, infekcje i leki. Złożone zaburzenia immunologiczne, mediowane głównie przez limfocyty T są prowokowane przez nie w pełni poznane antygeny. Powszechnie akceptowanymi czynnikami spustowymi choroby są infekcje bakteryjne, głównie streptokokowe, to jednak nie wyklucza się również udziału wirusów. Mimo że nie wykazano zwiększonej częstości występowania łuszczycy u chorych z obecnością wirusa HIV, to jednak przebieg choroby jest bardziej nasilony w tej populacji. Częstość obecności wirusa HCV u chorych na łuszczycę jest różnie oceniana. Yamamoto i wsp. oraz Chouela i wsp. wykazali częstszą aniżeli w populacji ogólnej infekcję HCV u pacjentów z typowymi dla łuszczycy zmianami skórnymi [75,76].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agrawal A., Sheno S.D.: Lichen planus secondary to hepatitis B vaccination. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2004; 70: 234-235
- [2] Ali A.A., Suresh C.S.: Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus. *J. Oral Pathol. Med.*, 2007; 36: 604-608
- [3] Arrieta J.J., Rodriguez-Iñigo E., Ortiz-Movilla N., Bartolomé J., Pardo M., Manzarbeitia F., Oliva H., Macías D.M., Carreño V.: *In situ* detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol.*, 2001; 158: 259-264
- [4] Carrozzo M., Elia A., Mereu V., Dametto E., Fasano M.E., Broccolletti R., Rendine S., Amoroso A.: HLA-C/KIR genotypes in oral lichen planus patients infected or non-infected with hepatitis C virus. *Oral Dis.*, 2011; 17: 309-313

CHOROBY SKÓRY, KTÓRYCH ZWIĄZEK Z ZAKAŻENIEM HCV JEST INCYDENTALNY

W literaturze są opisy świadczące o incydentalnym związku z chorobami, takimi jak świerzbieżka czy nowotwory błony śluzowej jamy ustnej.

Świerzbieżka (*prurigo*) obejmuje heterogenną grupę odczynowych chorób skóry charakteryzującą się obecnością rozsianych zmian guzkowo-guzkowych z dominującym objawem w postaci świądu. U pacjentów z chorobami wątroby jest często stwierdzany i może być wywołany różnymi czynnikami, np. hiperbilirubinemią [7,9]. Pojedyncze prace wskazują na częstsze występowanie wirusa HCV w tej grupie chorych [80]. Potwierdzeniem tej hipotezy może być również stwierdzenie obecności wirusa metodą RT-PCR w zmianach skórnych o typie *prurigo simplex* [23].

Obecność wirusa HCV w tkankach, w przebiegu procesów neoplazmatycznych, takich jak rak kolczystokomórkowy, według niektórych autorów może świadczyć o pewnej zależności między tymi chorobami. Być może zjawisko to jest wynikiem stymulacji nowotworowej transformacji komórek [59].

CHOROBY SKÓRY, KTÓRYCH ZWIĄZEK Z ZAKAŻENIEM HCV JEST KAZUISTYCZNY

W literaturze istnieją kazuistyczne opisy współistnienia rumienia guzowatego, rumienia wielopostaciowego, pokrzywki naczyńowej, ziarniniaka obrączkowatego, bielactwa i choroby Behçeta z obecnością wirusa HCV [7].

WNIOSKI

Chociaż istnieje wiele przesłanek świadczących o możliwości związku zakażenia HCV z opisanymi wyżej chorobami, to jednak nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy wirus ten jest bezpośrednim czynnikiem przyczynowym czy zakażenie jest przypadkową koincydencją zdarzeń, czy też czynnik ten w sposób nieswoisty stymuluje dysregulację immunologiczną będącą przyczyną chorób skóry.

- [5] Charles E.D., Dustin L.B.: Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.*, 2009; 76: 818-824
- [6] Chung C.M., Nunley J.R.: Overview of hepatitis C and skin. *Dermatol. Nurs.*, 2006; 5: 425-430
- [7] Cianciara J.: Przebieg przewlekłego zapalenia wątroby u dorosłych. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*, 2001; 3: 303-308
- [8] Cooper S.M., Kirtschig G., Jeffery K.J., Wojnarowska F.: No association between hepatitis B or C viruses and vulval lichen planus in a UK population. *BJOG: Inter. J. Obstetrics Gynaecol.*, 2004; 111: 271-273
- [9] Das A., Das J., Majumdar G., Bhattacharya N., Neogi D.K., Saha B.: No association between seropositivity for Hepatitis C virus and

lichen planus: A case control study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2006; 72: 198-200

[10] Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J.: *Choroby dróg żółciowych*. W: *Interna Harrisona*, 2009; t. 2: 2137-2139

[11] Ferri C.: Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2008; 3: 25. <http://www.orphandb.com/content/3/1/25> (20.06.2011)

[12] Friedrich R.E., Heiland M., El-Moawen A., Dogan A., von Schrenck T., Löning T.: Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection*, 2003; 31: 383-386

[13] Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C.: Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest Liver Dis.*, 2007; 16: 65-73

[14] Ghodsi S.Z., Daneshpazhooch M., Shahi M., Nikfarjam A.: Lichen planus and hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatol.*, 2004; 4: 6. <http://www.biomedcentral.com/1471-5945/4/6/prepub> (20.06.2011)

[15] Ghosn S.H., Kibbi A.G.: Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin. Dermatol.*, 2008; 26: 274-282

[16] Harden D., Skelton H., Smith K.J.: Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003; 49: 847-852

[17] Hazin R., Abu-Rajab Tamimi T.I., Abuzetun J.Y., Zein N.N.: Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2009; 76: 599-606

[18] Juszczyk J., Gładysz S.: *Żółtaczka*. Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych. 1996: 39-46

[19] Kirtak N., İnalöz H.S., Özgöztasi O., Erbağcı Z.: The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. *Eur. J. Epidemiol.*, 2000; 16: 1159-1161

[20] Lodi G., Giuliani M., Majorana A., Sardella A., Bez C., Demarosi F., Carrassi A.: Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br. J. Dermatol.*, 2004; 151: 1172-1181

[21] Matičič M.: Lichen planus in hepatitis C virus infection: an early marker that may save lives. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.*, 2007; 16: 3-6

[22] Nagao Y., Sata M.: Hepatitis C virus and lichen planus. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 19: 1101-1113

[23] Omulecki A., Czelej D., Pietrzak B.: Rola wirusa zapalenia wątroby typu C w chorobach skóry. *Przegl. Dermatol.*, 1997; 2: 153-158

[24] Pietrzak A., Czelej D., Pietrzak B.: Skórne manifestacje chorób wątroby. Część I.: *Nowa Med.*, 2002; 3. http://www.czytelniamedyczna.pl/nm_de13.php (01.04.2009)

[25] Pietrzak A., Czelej D., Pietrzak B.: Skórne manifestacje chorób wątroby. Część II.: *Nowa Med.*, 2002; 3. http://www.czytelniamedyczna.pl/nm_de14.php (17.04.2009)

[26] Podanyi B., Kiss A., Kapoki Novak P., Páska C., Lengyel G., Horányi M., Schaff Z., Horváth A.: Hepatitis C virus RNA in the skin eruption from patients with prurigo and chronic hepatitis C. *Orv. Hetil.*, 2004; 145: 2371-2374

[27] Rebora A.: Skin diseases associated with hepatitis C virus: facts and controversies. *Clin. Dermatol.*, 2010; 28: 489-496

[28] Rebora A., Rongioletti F., Drago F., Parodi A.: Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology*, 1999; 198: 1-2

[29] Schwartz R.A.: Cutaneous manifestations of hepatitis C. <http://emedicine.medscape.com/article/1134161-overview> (17.05.2011)

[30] Sène D., Limal N., Cacoub P.: Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab. Brain Dis.*, 2004; 19: 357-381

[31] Suzuki T., Omata K., Satoh T., Miyasaka T., Arai C., Maeda M., Matsuno T., Miyamura T.: Quantitative detection of hepatitis C virus [HCV] RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients. *J. Clin. Microbiol.*, 2005; 43: 4413-4417

[32] Yarom N., Dagon N., Shinar E., Gorsky M.: Association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Israeli patients. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007; 9: 370-372

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.