

Choroby skóry związane z wirusem zapalenia wątroby typu C: fakty i kontrowersje

Alfredo Reborá, MD*

Department of Endocrinological and Medical Sciences, Section of Dermatology, University of Genoa. Viale Benedetto XV, 7 – 16132 Genova, Włochy

Clinics in Dermatology 2010;28:489-496

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(3):46-56

STRESZCZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) jest częstym czynnikiem zakaźnym i może wywoływać różne zaburzenia ogólnoustrojowe, takie jak krieglobulinemia mieszana. W rejonach, w których zakażenie HCV występuje hiperendemicznie, HCV jest głównym czynnikiem etiologicznym porfirii skórnej późnej i liszaja płaskiego. Często z obecnością wirusa związane są zapalenia naczyń i zaburzenia autoimmunologiczne, takie jak zespół suchości. Stosowany w leczeniu chorych zakażonych HCV, interferon α -2b może wywoływać autoimmunologiczne działania niepożądane mediowane komórkowo. Dermatolodzy mogą pomóc odpowiednio wcześniej zdiagnozować chorych na WZW typu C.

Wprowadzenie

Odkryty w 1989 roku wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) jest otoczkowym wirusem z pojedynczą nicią RNA o dodatniej polaryzacji, będącym obecnie najważniejszą przyczyną chorób wątroby i istotnie wpływającym na zdrowie dużej liczby ludzi na całym świecie. Chociaż na świecie szacowana liczba zakażonych przekracza 170 milionów, częstość występowania infekcji różni się znacznie w zależności od rejonu geograficznego. Przykładowo, w Skandynawii wirusem HCV jest zakażonych mniej niż 0,5% populacji, podczas gdy w Egipcie ponad 20%.

Ponadto różnice dotyczą wieku zakażonych w różnych rejonach geograficznych. W Stanach Zjednoczonych i Australii zakażone są głównie osoby w wieku 30-49 lat, co wskazuje na to, że ryzyko zakażenia HCV było największe stosunkowo niedawno (10-30 lat temu), kiedy najczęstszym czynnikiem ryzyka było dożylnie używanie narkotyków. W Japonii i we Włoszech, większość zakażeń stwierdza się wśród starszych osób, co świadczy o tym, że ryzyko zakażenia było największe dawniej i dotyczyło głównie stosowania skażonych narzędzi w czasie procedur medycznych. W Egipcie zakażenie dotyczy wszystkich grup wiekowych, co świadczy o tym, że znaczenie mają oba wymienione czynniki ryzyka.¹

Dermatolodzy powinni znać cechy charakterystyczne zakażenia HCV, ponieważ zmiany skórne mogą być jedynym, najwcześniejszym lub też najbardziej wyrażonym objawem choroby. W rzeczywistości nawet u 17% wszystkich chorych zakażonych HCV występuje co najmniej jeden objaw skórny (tab. 1).

HCV jest przedstawicielem rodziny wirusów RNA *Flaviviridae* zbudowanym z prawie 10 000 nukleotydów, który sekwencja dzieli HCV na sześć głównych genotypów i znaczną liczbę podtypów. Chociaż na całym świecie obserwuje się różne genotypy wirusa, jest wyraźna dystrybucja genotypów w poszczególnych rejonach geograficznych. Wpływ genotypu na długoterminowe rokowanie w zakażeniu HCV jest wciąż niejasny. U chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 odpowiedź na leczenie interferonem (IFN) jest lepsza, podczas gdy u zakażonych genotypem 1 (w szczególności 1b) lub 4 lek ten nie działa zbyt dobrze.

HCV jest przenoszony przez zakażoną krew lub produkty krwiopochodne, przeszczepienie narządów pochodzących od zakażonego dawcy lub używanie wspólnych zakażonych igieł wśród narkomanów przyjmujących dożylnie narkotyki. Ze względu na izolację wirusa rozwój badań przesiewowych i wprowadzenie sprzętu jednorazowego, ryzyko zakażenia HCV jedną jednostką krwi jest mniejsze niż 1:100 000. Obecnie ponad 60% przypadków jest przenoszo-

nych między narkomanami używającymi narkotyków dożylnie, z szacowanym wskaźnikiem zakażenia na około 90% rocznie. Przeniesienie wirusa drogą płciową nie jest częste, a szansa na to, że dojdzie do transmisji wirusa do organizmu partnera wynosi 1-4% w ciągu całego życia. Rzadkie jest również przekazanie wirusa noworodkowi przez matkę w czasie porodu. Pracownicy opieki zdrowotnej mogą się zakażać przez ukłucie się igłą, z przeciętnym ryzykiem szacowanym na 2%. W 30-40% przypadków nie stwierdza się oczywistych czynników ryzyka, chociaż HCV jest obecny w ślinie,³ szczególnie (w 83%) u chorych z zapaleniem ślinianek,⁴ jak również wykrywany jest w łzach w wyższym stężeniu niż w osoczu.⁵

Niezależnie od drogi zakażenia do rozwoju ostrego zapalenia wątroby dochodzi po 4-12 tygodniach inkubacji i w większości przypadków jest ono bezobjawowe. Tylko u około 25% chorych występuje męczliwość, bóle mięśniowe, spadek apetytu i niewielka gorączka. Do rozwoju żółtaczki dochodzi rzadko. Zapalenie wątroby przechodzi w fazę przewlekłą u około 85% chorych. W większości jest ono bezobjawowe i jest rozpoznawane w czasie badań zleconych z innych przyczyn, niemniej jednak zapalenie wątroby jest uważane za postępujące z martwicą i włóknieniem. Najczęstszym objawem jest stałe lub przemijające zmęczenie. Choroba może zakończyć się marskością wątroby w 20% przypadków i rakiem wątrobowokomórkowym w 16%.

Test immunoenzymatyczny (ELISA) jest typowym wstępnym badaniem przesiewowym w rozpoznawaniu zakażenia HCV (tab. 2). Badanie ELISA powinno być wykonywane u chorych ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych lub obciążonych czynnikami ryzyka zakażenia HCV. Dodatni wynik badania ELISA może zostać potwierdzony przez badanie techniką rekombinowanego immunoblotu. Badaniami molekularnymi mierzącymi stężenie RNA HCV są reakcja łańcu-

Tabela 1. Objawy skórne zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C

Objaw	Częstość występowania, %
Plamica	7
Objaw Raynauda	7
Zapalenie naczyń	6
Świąd	6
Łuszczyca	2
Porfiria skórna późna	1
Liszaj płaski	1
Co najmniej 1 objaw	17

chowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) i badanie rozgałęzionego DNA (bdDNA). Jakościowe badanie RT-PCR, które wykrywa już 100 kopii wirusa w mililitrze osocza, może poprzedzać ilościowe badanie RT-PCR wykonywanego w celu oceny wirēmii. Te badania nie są jednak tak wrażliwe jak badania jakościowe, wykrywające minimum 500 kopii wirusa w mililitrze. Dodatkowo, są one mniej dokładne przy skrajnie dużej wirēmii, mianowicie powyżej 2 milionów kopii w mililitrze. Badanie bdDNA jest mniej narażone na zanieczyszczenia i jest dokładniejsze przy większej wirēmii, ale nie jest tak czułe jak RT-PCR i wykrywa wiręmię poniżej 200 000 kopii/ml. Wreszcie różniące się od PCR namnażanie przez odwrotną transkrypcję (transcription-mediated amplification, TMA) jest techniką, dzięki której możliwe jest wykrycie już 2-5 kopii wirusa w mililitrze.

Tabela 2. Badania przesiewowe w diagnostyce zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C

Anty HCV		HCV-RNA	Interpretacja
ELISA	RIBA	Jakościowe RT-PCR lub TMA	
-	-	-	Brak obecnego lub przebytego zakażenia
+	-	-	Wynik fałszywie dodatni; brak obecnego lub przebytego zakażenia
+	+/-	-	Prawdopodobnie wynik fałszywie dodatni, przy braku czynników ryzyka
+	+	-	Prawdopodobnie przebyta ekspozycja z eliminacją zakażenia, powtórzć jakościowe badanie RNA
+	+	+	Trwające zakażenie
-	-	+	Zakażenie HCV u osób z zaburzeniami odporności

ELISA – test immunoenzymatyczny, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, RIBA – rekombinowany immunoblot, RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją, TMA – amplifikacja przez transkrypcję.

Tabela 3. Cztery kategorie chorób skóry związanych z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i ich leczenie

Związek z zakażeniem HCV	Objawy
Choroby skóry z pewnością związane z HCV	Krioglobulinemia mieszana, porfiria skórna późna, liszaj płaski
Choroby skóry być może związane z HCV	Guzkowe zapalenie tętnic, zespół Sjögrena, świerzbieżka, łuszczyca
Przypadki kazuistyczne	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Behçeta
Działania niepożądane związane z interferonem	Reakcje skórne (ograniczone lub rozsiane), wywołanie lub pogorszenie liszaja płaskiego, łuszczyca itd.

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C.

Pojedynczy pomiar ilościowy wirerii nie koreluje z ciężkością choroby wątroby, która zwykle zależy od osobniczej reakcji immunologicznej. Ponadto u danej osoby zakażonej wirusiem podlega fluktuacji, zwykle nieistotnej. Pomiar ilościowy wirerii u chorych, którzy nie są leczeni nie ma wartości praktycznej, chociaż jest ważny u pacjentów, u których rozważa się leczenie przeciwwirusowe lub którzy są monitorowanych podczas terapii. Klasycznym sposobem leczeniem zakażenia HCV jest skojarzenie interferonu z rybawiryną; sama rybawiryna nie jest skuteczna.⁶

Wiele chorób pozawątrobowych, w szczególności dermatologicznych, zostało opisanych zarówno w czasie ostrej, jak i przewlekłej fazy zakażenia HCV.⁷ Składają się na nie zapalenia naczyń związane z kompleksami immunologicznymi, choroby autoimmunologiczne i metaboliczne. Do objawów, które mogą również towarzyszyć wirusowi HCV, należy świąd i uogólnione zapalenie skóry. W ostrej fazie zakażenia wirusem HCV opisywano tylko leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywkę, rumień wielopostaciowy oraz rumień guzowaty. Wszystkie inne objawy są charakterystyczne dla przewlekłego zakażenia HCV. Przeprowadzono bardzo dużo badań dotyczących tego zagadnienia, jednak – z wyjątkiem tych poświęconych liszajowi płaskiemu jamy ustnej – często cechują się one niedociągnięciami z epidemiologicznego punktu widzenia. W szczególności dotyczy to liczby uczestników, zbyt małej, by szukać możliwych powiązań częściej infekcji, jaką jest zakażenie HCV z częstymi chorobami, takimi jak świąd idiopatyczny, łuszczyca czy pokrzywka. Odwrotnie, osoby z innymi chorobami skóry, takimi jak guzkowe zapalenie tętnic, porfiria skórna późna (porphyria cutanea tarda, PCT) lub zespół Behçeta zbyt rzadko uczestniczą w badaniach, aby możliwe było zebranie istotnej liczby przypadków, szczególnie poza obszarami hiperendemicznymi. Ze ściśle epidemiologicznej perspektywy, wszystkie te choroby skóry mogą być podzielone na cztery kategorie (tab. 3).

Choroby skóry z pewnością związane z zakażeniem HCV

Chory z tej grupy nie musi być koniecznie zakażony HCV, ale te choroby są z pewnością związane z HCV, a ten wirus jest ich głównym czynnikiem etiologicznym.

KRIOGLOBULINEMIA MIESZANA

W krioglobulinemiach dochodzi do odwracalnego wytrącania się nieprawidłowych białek krwi w niskich temperaturach. Typ krioglobulin jest wykorzystywany do podziału krioglobulinemii na typ I, II i III.

- Krioglobulinemia typu I charakteryzuje się obecnością przeciwciał monoklonalnych, zwykle immunoglobulin (Ig) M lub rzadziej IgG, IgA, bądź lekkich łańcuchów przeciwciał. Zwykle wiąże się z makroglobulinemią Waldenströma, szpiczakiem mnogim i przewlekłą białaczką limfocytarną.
- Krioglobulinemia typu II i III (krioglobulinemia mieszana) występują najczęściej (80%) i cechują się obecnością czynnika reumatoidalnego (RF), który jest zazwyczaj przeciwciałem IgM, a rzadziej IgG lub IgA, ale może być także przeciwciałem monoklonalnym (w krioglobulinemii typu II) lub poliklonalnym (w krioglobulinemii typu III). Są związane z przewlekłymi stanami zapalnymi, takimi jak układowy toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena i zakażenia wirusowe (w szczególności HCV), a także rzadko z chorobami limfoproliferacyjnymi.

Krioglobuliny są wykrywane u 19-54% chorych z zakażeniem wątroby typu C,⁸ a RNA wirusa HCV jest obserwowane u nawet 84% pacjentów z krioglobulinemią mieszaną typu II w porównaniu z zaledwie 1-2% zdrowych ochotników i osób cierpiących na inne choroby reumatyczne.⁹ Z drugiej strony, nawet 90% chorych ze skórnymi zmianami charakterystycznymi dla krioglobulinemii jest HCV dodatnich (HCV+).

W łagodnych postaciach do objawów klinicznych należy zapalenie naczyń, zwykle skórnych, przy braku

ciężkiego zajęcia układowego. Zwykle obserwowanymi zmianami są pokrzywka naczyń (10%), plamica wyczuwalna palpacyjnie (80%) i siateczkowata pigmentacja na kończynach. W najcięższych postaciach zapalenie naczyń jest układowe, obejmujące nerki, serce i ośrodkowy układ nerwowy. Objawy skórne – krwotoczne owrzodzenia (10-25%) i martwica (<20%) w obrębie kończyn – są typowe. Ogółem, u chorych HCV+ zmiany skórne są znacznie częstsze niż neurologiczne. W badaniach laboratoryjnych u 70% chorych stwierdza się łagodny wzrost aktywności transaminaz oraz obecność czynnika reumatoidalnego. Badanie histopatologiczne zmian skórnych ujawnia leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Uszkodzenie tkanek powoduje odkładanie się kompleksów immunologicznych w małych i średnich naczyniach z aktywacją układu dopełniacza. Kompleks immunologiczny składa się z białek HCV, przeciwciał anty HCV i monoklonalnego RF.¹⁰ Leczenie IFN powoduje ustępowanie zmian skórnych i objawów oraz zmniejszenie lub negatywizację krioglobulin i wirusowego RNA.¹¹ Rokowanie jest zależne od odpowiedzi na leczenie, ale jest gorsze u pacjentów ze współistniejącą chorobą nerek: 50% umiera w ciągu 10 lat od rozpoznania. W przypadku choroby łagodnej do umiarkowanej leczeniem początkowym jest pegylowany IFN α i rybawiryna. W ciężkiej postaci choroby, leczenie skojarzone rytuksymabem i pegylowanym IFN α z rybawiryną może wpływać zarówno na wirusa, jak i limfocyty B wytwarzające krioglobuliny.¹²

PORFIRIA SKÓRNA PÓŻNA

Porfiria skórna późna (PCT) obejmuje grupę zaburzeń charakteryzujących się brakiem aktywności enzymu syntetyzującego hem – dekarboksylazy uroporfirynogenu (UROD). Występują postaci rodzinne, z mutacjami genu dla UROD, oraz postaci nabyte. Te ostatnie (sporadyczna postać PCT) stwierdza się u osób predysponowanych, u których tylko hepatocyty wykazują zmniejszoną aktywność UROD po ekspozycji na czynniki toksyczne uszkadzające wątrobę (alkohol, estrogeny, chlorochina), u osób z guzami wątroby lub ekspozowanych na HCV (ale również na wirusa zapalenia wątroby typu B i, co jest mniej przekonujące, typu A). HCV jest najczęstszym zakażeniem wirusowym związanym z PCT, ze wskaźnikiem 70-90% u Europie Południowej i 20% w Europie Północnej, Australii i Anglii, gdzie częstość występowania HCV jest mniejsza. W Stanach Zjednoczonych częstość zakażenia HCV u chorych z PCT jest umiarkowana, prawdopodobnie na poziomie 56%, w zależności od pochodzenia etnicznego.

U większości chorych dochodzi do zwłóknienia wątroby, które może być spowodowane nadmiernym obciążeniem wątroby przez żelazo. Predyspozycja jest prawdopodobnie związana z obecnością genu *HFE* (wcześniej

nazywanego *HLA-H*), który koduje cząsteczkę podobną do antygeny ludzkich leukocytów klasy I, podobnie jak gen kandydat w hemochromatozie. Wykryto kilka mutacji genu *HFE*. U chorych na hemochromatozę i u pacjentów z PCT istotnie częstsza jest mutacja punktowa powodująca zmianę cysteiny w pozycji 282 na tyrozynę (C282Y). Mutacja C282Y nie jest jednak typowa dla pacjentów HCV+, stwierdza się ją częściej wśród osób HCV-. Heterozygotyczność jest związana ze zwiększonym stężeniem ferrytyny i przeładowaniem wątroby żelazem.¹³

Zmiany skórne w PCT związanej z HCV nie różnią się od obserwowanych u pacjentów HCV. Należą do nich pęcherze, pęcherzyki i prosaki na grzbietowych powierzchniach kończyn, w szczególności na rękach; hypertrychoza w okolicach jarzmowych; przebarwienia, szczególnie na twarzy; bliznowacenie i późne zmiany twardzinowe, chloracne, owrzodzenia i dystroficzne zwapnienia. Pacjenci HCV+, którzy nie ukończyli 40 r.ż., cechują się wcześniejszym początkiem choroby i zwiększoną częstością występowania raka wątrobowokomórkowego.

Badania laboratoryjne opierają się na znacznym wzroście stężenia porfiryn urokarboksylowych i heptakarboksyporfiryn w moczu oraz na obecności izokoproporfiryn w kale. Dodatkowe dane to zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie ferrytyny i żelaza w surowicy.

Leczenie rybawiryną może zmniejszać nasilenie objawów kliniczno-humoralnych w PCT, ale opisano również przypadki rozwoju PCT po leczeniu IFN.

LISZAJ PŁASKI

W 1981 r. po raz pierwszy opisano związek między liszajem płaskim a przewlekłą chorobą wątroby.¹⁴ Od tego czasu opublikowano wiele doniesień dotyczących tego zagadnienia. Ostatnio wkład w te badania mają głównie stomatolodzy, w związku z tym większość wyników z badań stwierdzeń odnosi się do liszaja płaskiego jamy ustnej. Z epidemiologicznego punktu widzenia liszaj płaski zachowuje się dokładnie jak porfiria skórna późna, opisano współistnienie tych trzech chorób.¹⁵ W Europie Południowej i Japonii, gdzie HCV występuje hiperendemicznie, ale nie w Europie Północnej, liszaj płaski jest często związany z zakażeniem HCV. Takie różnice jednak mogą zależeć od czynników immunogenetycznych, a ponieważ większość badań ma charakter retrospektywny, trudno ustalić, czy ekspozycja na HCV występuje przed początkiem czy po wystąpieniu liszaja płaskiego. Dlatego ważne jest jednak występowanie reakcji skórnej typu liszaja płaskiego po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, niezależnie od rodzaju użytej szczepionki, co silnie sugeruje, że liszaj płaski pojawia się po zakażeniu.¹⁶

W wielu badaniach kontrolowanych stwierdzono, że HCV jest głównym czynnikiem korelującym z chorobą wątroby u pacjentów z liszajem płaskim,^{17,18} co sugeruje, że wirus jest zaangażowany w patogenezę liszaja płaskiego. Teza, że nadżerkowa postać liszaja płaskiego jest związana z zakażeniem HCV,^{17,19} nie została potwierdzona.²⁰ Związek między HCV a liszajem płaskim sugerowano w badaniach przeprowadzonych we Włoszech, Hiszpanii, Brazylii i Japonii i tylko w jednym badaniu amerykańskim.^{19,21-37} Zgodnie z ogólnym obrazem epidemiologicznym częstość występowania zakażenia HCV jest mała w północnej Francji, gdzie utrzymuje się na poziomie 3,8-4,9%,^{38,39} ale w południowej Francji wartość ta wynosi już 29%. Dostępne są również kontrowersyjne dane pochodzące z Niemiec i Turcji,⁴¹⁻⁴⁵ a w badaniach pochodzących z Anglii i Holandii⁴⁶⁻⁴⁹ u pacjentów z liszajem płaskim nie wykryto przeciwciał anty HCV. W Japonii, częściej w części południowej niż północnej, częstość występowania jest bardzo duża, na poziomie 38-62%.^{25,27} Z drugiej strony, w małym badaniu przeprowadzonym w Egipcie, co zaskakujące, nie odnotowano istotnego związku,⁵⁰ a zapadalność na liszaj płaski jamy ustnej była niespodziewanie mała w hiperendemicznym rejonie południowych Włoch, gdzie częstość występowania HCV przekracza 20%.⁵¹

Aby wyjaśnić swoistość cech epidemiologicznych zakażenia, konieczne jest uwzględnienie innych czynników. Zbadano genotypy HCV, ale nie miały one znaczenia w patogenezie. Nie stwierdzono różnic w wirerii u pacjentów HCV+ z liszajem płaskim i bez niego.⁵⁴ Natomiast okazało się, że chociaż większość idiopatycznych postaci liszaja płaskiego na całym świecie jest związana z allelem HLA-DR1 (DRB1*0101),⁵⁵ we Włoszech liszaj płaski jamy ustnej związany z HCV wiąże się z allelem HLA-DR656.

Poszukując antygenów HCV w zmianach typu liszaja płaskiego, stosowano różne techniki. Chociaż w starszych badaniach nie wykryto antygenów za pomocą metod histochemicznych,^{9,57} to wykorzystując hybrydyzację *in situ* oraz techniki ekstrakcyjnego PCR udało się znaleźć produkt pośredniego replikacji RNA HCV.⁵⁸⁻⁶⁰ Badacze wykorzystujący czułe techniki ekstrakcyjnego PCR wykryli RNA o dodatniej polaryzacji w 82-93% próbek liszaja płaskiego jamy ustnej, a o ujemnej w 21-36%,^{59,60} ponadto analiza sekwencji sugeruje możliwą kompartmentalizację HCV w śluzówkach jamy ustnej.⁶⁰ Prążki o właściwym rozmiarze (161 par zasad odpowiadających regionowi 98-258 RNA HCV) w produktach nested PCR dla zarówno łańcuchów genomowych, jak i antygenomowych zostały ostatnio wykryte w zmianach skórnych u 3 chorych z liszajem płaskim, a także w leukocytach krwi obwodowej. RT-PCR dla HCV nie wykazała jednak obecności wirusa w zmianach typu liszaja płaskiego u pięciu pacjentów.

Dodatkowo u pacjentów HCV+ w zmianach typu liszaja płaskiego jamy ustnej znaleziono limfocyty T swoiste dla HCV,⁶¹ które mogą dzielić się i wytwarzać IFN γ po stymulacji antygenami strukturalnymi i niestrukturalnymi HCV. Częstość występowania limfocytów T CD8+ swoistych dla HCV była większa w błonach śluzowych niż we krwi.⁶¹ Na podstawie tych obserwacji sugerowano, że liszaj płaski jest związany z dysregulacją układu immunologicznego spowodowaną HCV, prawdopodobnie w organizmie gospodarza z podatnością na rozwój choroby autoimmunologicznej.⁶²

Jeśli liszaj płaski może być rozważany jako reakcja immunologiczna mediowana komórkowo na białka wirusa (jak to jest w przypadku wirusa zapalenia wątroby typu B) 16 lub na epitop dzielony przez wirusa, stała obecność poliklonalnej hipergammaglobulinemii u pacjentów HCV+ z liszajem płaskim jamy ustnej^{17,63,64} powoduje pewien problem. W rzeczywistości przeciwciała antyeptelialne były u nich wykrywane istotnie częściej niż u pacjentów HCV-63, ale są one prawdopodobnie związane z IFN α .^{63,65} Jak opisano, IFN α nie wpływa na poprawę, a nawet może wywoływać lub pogarszać zmiany typu liszaja płaskiego. Połączenie rybawiryny z IFN α wydaje się zwiększać ryzyko reakcji lichenoidalnych.⁶⁶

Przeciwciała przeciwko wielowarstwowemu nabłonkowi skierowane przeciwko antygenowi 70 kDa charakteryzują wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, jednostkę chorobową bardzo przypominającą klinicznie i histologicznie liszaj płaski. W badaniu przeprowadzonym u 138 chorych z różnymi postaciami liszaja płaskiego nie występowały one wyłącznie w przewlekłym wrzodziejącym zapaleniu jamy ustnej, ale stwierdzano je również u niektórych pacjentów z liszajem płaskim.⁶⁷

Częstość występowania połączenia HCV i liszaja płaskiego obserwowana w rejonach hiperendemicznych jest wynikiem częstości występowania HCV, nie można wykluczyć, że związek HCV i liszaja płaskiego jest przykładem tego, co może wystąpić w przypadku innych wirusów w rejonach nieendemicznych dla HCV.

Choroby skóry prawdopodobnie związane z HCV

Ta grupa chorób być może jest związana z HCV i ten wirus może mieć znaczenie patogenetyczne, szczególnie na obszarach hiperendemicznych.

GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC

Guzkowe zapalenie tętnic jest układowym martwiczym zapaleniem naczyń, dotyczy małych i średnich naczyń. Na zmiany skórne składają się plamica, *livedo reticularis*, martwica i zgorzel. Chociaż związek guzkowego zapalenia tętnic z zakażeniem HBV jest dobrze ustalony – 10-50% pacjentów z guzkowym zapaleniem tętnic jest

nosicielami HBV – związek z zakażeniem HCV jest mniej akceptowany ze względu na rzadkość choroby. Danych z piśmiennictwa jest mało, ale wydaje się, że około 25% chorych z guzkowym zapaleniem tętnic jest nosicielami HCV.⁶⁸ W krajach hiperendemicznych, takich jak Hiszpania, częstość występowania choroby wynosi 65%.⁶⁹

ZAPALENIE ŚLINIANEK

W kilku doniesieniach opisywano współwystępowanie zakażenia HCV z zespołem suchości, a częstość występowania osiągała poziom 49⁷⁰-80%.⁷¹ Ostatnia częstość występowania została potwierdzona doniesieniem na temat osób HCV+ z nieprawidłowościami w obrębie gruczołów ślinowych lub łzowych oraz histologicznymi oznakami łagodnego zapalenia ślinianek przy częstym braku objawów klinicznych.⁶⁶

Niedawno przeprowadzone badanie objęło 180 pacjentów HCV+ (72% kobiet) pochodzących z Hiszpanii i Ameryki Południowej ze współistnieniem układowych chorób autoimmunologicznych (systemic autoimmune diseases, SAD).⁷² Istotne zajęcie skóry w tych chorobach było obecne jedynie u 24% pacjentów, a zespół suchości dotyczył 48%. Miana przeciwciał przeciwjądrowych były wykrywane u 69% pacjentów, niedobór układu dopełniacza i czynnik reumatoidalny występował u 56% badanych, przeciwciała antyfosfolipidowe u 29%, przeciwciała anty dsDNA u 15%, z zespołem Sjögrena i przeciwciałami anty Ro/SS-A u 13%, anty-La/SS-B u 10%, przeciwciałami skierowanymi przeciwko rybonukleoproteinom i anty Sm u 1%. U 87% badanych występowało tylko zajęcie wątroby. Po średniej obserwacji wynoszącej 7,1 roku od postawienia rozpoznania SAD, nowotwory hematologiczne rozwijały się u 5% z większą częstością występowania zespołu suchości. Badanie to było jednak retrospektywne, przeprowadzone przez gastroenterologów i jego wyniki mogą nie być reprezentatywne dla ogółu osób zakażonych HCV. Badanie również nie dostarcza informacji dotyczących przebytego przez pacjentów leczenia, szczególnie IFN α , który jest uznanym czynnikiem powodującym SAD.

Zapalenie ślinianek związane z zakażeniem HCV wydaje się różnić od właściwego zespołu suchości. Kobiety nie przeważają, nie stwierdza się przeciwciał SS-A (anty Ro) i SS-B (anty La), związek z allelem HLA-DR3 jest rzadszy, obraz histopatologiczny jest mniej wyraźny, z dominacją raczej CD8+ niż CD4+ i z często niewystępującymi objawami klinicznymi.^{70,73,74}

ŁUSZCZYCA

Chociaż niektórzy badacze odnotowywali zwiększoną częstość występowania zakażenia HCV u chorych na łuszczycę zwykłą, inni takiego związku nie potwierdzali. Dodatkowo, w starszych badaniach nie uwzględ-

niano wpływu IFN, dobrze znanego czynnika spustowego w łuszczycy.

Szczególne przypadki

Choroby z tej grupy są tylko czasami związane z HCV (i prawdopodobnie nie ma między nimi związku przyczynowego).

ŚWIERZBIĄCZKA

Świąd jest często łączony z chorobą wątroby, ale niedawno świerzbiczka zaczęła być wiązana z zakażeniem HCV. W niedawno przeprowadzonym badaniu z udziałem 50 osób HCV+, 50% z nich skarżyło się na świąd – istotniej częściej niż osoby z grupy kontrolnej.⁷⁹ W innym badaniu stwierdzono, że zakażonych HCV było 11 z 28 chorych ze świerzbiczką zwykłą i guzkową.⁸⁰ Jako że u chorych HCV mogą również występować inne czynniki związane z chorobą wątroby i powodujące świąd, związek taki na razie powinien być rozpatrywany jako kazuistyczny.

NOWOTWORY

Według kilku badaczy u chorych HCV+ z liszajem płaskim jamy ustnej częściej występują nowotwory jamy ustnej brodawkujące lub kolczystokomórkowe. Zakażenie HCV nie występuje często u pacjentów z leukoplakią, a dane na temat wykrywania łańcucha RNA HCV w tkankach nowotworowych zlokalizowanych w jamie ustnej są niespójne.⁵⁹

Inne choroby skóry

Liczne inne choroby skóry wiązano z zakażeniem HCV, mianowicie rumień guzowaty, pokrzywkę, rumień wielopostaciowy, nekrolityczny rumień kończyn, rozсіяną powierzchowną porokeratozę, układowy toczeń rumieniowaty, łupież czerwony mieszkowy, *pyoderma gangrenosum*, ziarniniak obrączkowaty, rzekomy mięsak Kaposiego, chorobę Behçeta, bielactwo i malakoplakię.⁷⁷ Badania dotyczące tych przypadków cechują się jednak niedoskonałościami epidemiologicznymi podobnymi do opisanych wcześniej.

Działania niepożądane związane z interferonem

Leczeniem z wyboru przewlekłego zakażenia HCV jest rybawiryna i pegylowany IFN α -2b, który prawdopodobnie zwiększa stężenie limfocytów Th2.⁸⁹ Stosowanie IFN α wiązane jest jednak z wieloma działaniami niepożądanymi, które ogólnie są związane z dawką i częstością podawania.⁹⁰ Można je podzielić na trzy kategorie:

1. Miejscowe reakcje skórne – występujące w miejscu wkłuć z częstością na poziomie od 12 do 20% i obejmujące rumień, ropnie, reakcje pęcherzykowo-pęcherzowe, owrzodzenia i martwicę.
2. Rozsiane reakcje skórne – dotyczące około 25% pacjentów i obejmujące osutkę plamisto-grudkową, świąd i pokrzywkę. Opisywano również nadwrażliwość na UV i dyschromatozę.
3. Charakterystyczne choroby skóry wywoływane przez IFN. Zwykle IFN powoduje zaburzenia o udowodnionej lub podejrzewanej patogenezie autoimmunologicznej, takie jak łuszczyca i liszaj płaski, lub o podłożu immunologicznym, takie jak rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy i ziarniniak obrączkowaty. Około 25% pacjentów skarży się na przejściowe łysienie lub telogenowe wypadanie włosów.

Skorzarzenie rybawiryny i pegylowanego IFN α -2b, które jest jak dotąd najbardziej rozpowszechnionym leczeniem zakażenia HCV, wydaje się powodować większą liczbę działań niepożądanych niż monoterapia IFN α -2b.

Podsumowanie

Wirus zapalenia wątroby typu C jest częstym czynnikiem zakaźnym, mogącym powodować kilka zaburzeń ogólnoustrojowych. Obecnie uważa się, że w rejonach, w których zakażenie HCV jest hiperendemiczne, krieglobulinemia mieszana, PCT czy liszaj płaski mogą być powiązane etiologicznie z infekcją HCV. Związek ten nie jest jednak potwierdzony w rejonach nieendemicznych. Zapalenia naczyń i choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół suchości, są prawdopodobnie często związane z tym wirusem. IFN α -2b może powodować choroby autoimmunologiczne mediowane komórkowo, takie jak liszaj płaski, łuszczyca lub zespół suchości, prawdopodobnie przez pobudzanie odporności mediowanej komórkowo. Dlatego pytanie czy IFN α -2b należy stosować w leczeniu pacjentów HCV+, którzy mają współistniejącą chorobę autoimmunologiczną skóry mediowaną komórkowo pozostaje nadal bez odpowiedzi. Dermatolog może być tym lekarzem, który pierwszy rozpozna zakażenie HCV.

Reprinted from *Clinics in Dermatology* (2010) 28, 489–496 Alfredo Rebora, MD, Skin diseases associated with hepatitis C virus: Facts and controversies with permission from Elsevier. Copyright © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.

3. Hermida M, Ferreira MC, Barral S, et al. Detection of HCV RNA in saliva of patients with hepatitis C virus infection by using a highly sensitive test. *J Virol Methods* 2002;101:29-35.
4. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39:1166-71.
5. Feucht HH, Polywka S, Zollner B, Laufs R. Greater amount of HCV-RNA in tears compared to blood. *Microbiol Immunol* 1994;38:157-8.
6. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
7. Dickson RC. Clinical manifestations of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:569-85.
8. Houghton M, Weiner A, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C virus: Implications for the diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14:381.
9. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305-12.
10. Agnello A, Chung RT, Lee MK. A role for hepatitis C infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
11. Schirren CA, Zachoval R, Schirren CGA. role for chronic hepatitis C infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease: Effective therapy with interferon- α . *Dig Dis Sci* 1995; 40:1221-5.
12. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:23-8.
13. Toll A, Celis R, Ozalla MD, et al. The prevalence of HFE C282Y gene mutation is increased in Spanish patients with porphyria cutanea tarda without hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1201-16.
14. Rebora A. Lichen planus and the liver. *Lancet* 1981;8250:805-6.
15. Mouly F, Pawlotsky JM, Schaeffer A, et al. Association of porphyria cutanea tarda and lichen planus in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1995;132:158-9.
16. Rebora A, Rongioletti F, Drago F, Parodi. Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology* 1999;198:1-2.
17. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996;25:527-33.
18. del Olmo JA, Pascual I, Bagan JV, et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci* 2000;108:378-82.
19. Gandolfo S, Carbone M, Carrozzo M, Gallo V. Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 1994;23:119-22.
20. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, et al. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol* 2000;39:134-9.
21. Divano MC, Parodi A, Rebora A. Lichen planus, liver kidney microsomal (LKM1) antibodies and hepatitis C virus antibodies. *Dermatology* 1992;185:132-3.
22. Rebora A. Hepatitis viruses and lichen planus. *Arch Dermatol* 1994; 130:1328-9.
23. Bellman B, Reddy RK, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C [letter]. *Lancet* 1995;8984:1234.
24. Gimenez-Arnau A, Alayon-Lopez C, Camarasa JG. Lichen planus and hepatitis C [abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:S84-85.
25. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al. Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995;25:910-4.
26. Schmitt EC, Mozzanica N, Finzi AF, et al. Hepatitis C viremia in erosive and classic lichen planus [abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:S84.
27. Tanei R, Watanabe K, Nishiyama S. Clinical and histopathological analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *J Dermatol* 1995;22:316-23.
28. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, et al. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996;134:715-9.

29. Serpico R, Busciolano M, Femiano F. A statistical epidemiological study of a possible correlation between serum transaminase levels and viral hepatic pathology markers and lichen planus orale. *Minerva Stomatol* 1997; 46:97-102.
30. Bagan JV, Ramon C, Gonzales L, et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1998;85:532-6.
31. Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, et al. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:575-8.
32. Chuang TY, Stittle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:787-9.
33. Rossi L, Colasanto S. Clinical considerations and statistical analysis on 100 patients with oral lichen planus. *Minerva Stomatol* 2000; 49:393-8.
34. Beaird LM, Kahlon N, Franco J, Fairley JA. Incidence of hepatitis C in lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:311-2.
35. Chainani-Wu N, Silverman Jr S, Lozada-Nur F, et al. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132:901-9.
36. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-14.
37. Figueiredo LC, Carrilho FJ, de Andrade Jr HF, Migliari DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis* 2002;8:42-6.
38. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:1070-2.
39. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, et al. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? *Arch Dermatol* 1997; 133:1052-3.
40. Dupond AS, Lacour JP, Lafont C, Ortonne JP. Prevalence of hepatitis C virus in oral erosive lichen. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:676-8.
41. Imhof M, Popal H, Lee JH, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
42. Grote M, Reichart PA, Berg T, et al. Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. *J Hepatol* 1998;29:1034-5.
43. Ilter N, Senol E, Gurer MA, Altay O. Lichen planus and hepatitis C virus infection in Turkish patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10:192-3.
44. Kirtak N, Inaloz HS, Ozgoztasi, Erbagci Z. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. *Eur J Epidemiol* 2000;16:1159-61.
45. Erkek E, Bozdogan Ö, Olut AI. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:540-4.
46. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:65-6.
47. Tucker SC, Coulson ICH. Lichen planus is not associated with hepatitis C virus infection in patients from north west England. *Acta Derm Venereol* 1999;79:378-9.
48. Roy K, Bagg J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis* 1999;5:270-7.
49. van der Meij EH, van der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from The Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000;29:255-8.
50. Ibrahim HA, Baddour MM, Morsi MG, Abdelkader AA. Should we routinely check for hepatitis B and C in patients with lichen planus or cutaneous vasculitis? *East Mediterr Health J* 1999;5:71-8.
51. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of Southern Italy. *Gastroenterology* 2001;121:1528-9.
52. Pawlowsky JM, Benchiki H, Pellet C, et al. Lichen planus and HCV genotypes. *Br J Dermatol* 1995;133:666-7.
53. Lodi G, Carrozzo M, Hallett R, et al. HCV-genotypes in Italian patients with HCV related oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:381-4.
54. Nagao Y, Sata M, Itoh K, et al. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. *Eur J Clin Invest* 1996;26:495-8.
55. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol* 1995;132:897-900.
56. Carrozzo M, Francia di Celle P, Gandolfo S, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001;144:803-8.
57. Boyd AS, Nanney LB, King Jr LE. Immunoperoxidase evaluation of lichen planus biopsies for hepatitis C virus. *Int J Dermatol* 1998; 37:260-2.
58. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000;32:97-103.
59. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 2000;29:259-66.
60. Carrozzo M, Quadri R, Latorre P, et al. Molecular evidence that hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol* 2002;37:364-9.
61. Pilli M, Vescovi P, Manfredi M, et al. Oral lichen planus infiltrating T cells: a pathogenetic role for HCV-specific T cell responses? [abstract]. *Proceedings of the 8th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Paris, September 2-5; 2001.* p. 34.
62. Harden D, Skelton H, Smith KJ. 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;49:847-52.
63. Lodi G, Olsen I, Piattelli A, et al. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *J Oral Pathol Med* 1997;26:36-9.
64. Nagao Y, Sata M, Abe K, et al. Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1997;32:324-9.
65. Fleischmann M, Celerier P, Bernard P, et al. Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis. *Dermatology* 1996; 192:50-5.
66. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:115-27.
67. Parodi A, Cozzani E, Massone C, et al. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:974-8.
68. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20:304-9.
69. Hortelano Martinez E, Calvo Catalá J, Gonzalez-Cruz Cervellera MI, et al. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis C virus [Abstract]. *An Med Interna* 1997;14:241-3.
70. Pawlowsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
71. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, et al. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol* 2001; 28:2245-51.
72. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:447-55.
73. Piriš M, Scott C, Fabris C, et al. Mild sialoadenitis: a common finding in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:940-2.
74. Scott CA, Avellini C, Desinan L, et al. Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjögren's syndrome. *Histopathology* 1997;30:41-8.
75. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Psoriasis and hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 1995;75:482-3.
76. Chouela E, Abdano A, Panetta J, et al. Hepatitis C virus antibody (anti-HCV): prevalence in psoriasis. *Int J Dermatol* 1996; 35:797-9.
77. Burrows NP, Norris PG, Alexander G, Wreghitt T. Chronic hepatitis C infection and psoriasis [letter]. *Dermatology* 1995;190:173.



78. Citro V, Fristachi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. *J Med Case Rep* 2007;1:86.
79. Soylyu S, Gül U, Kiliç A. Cutaneous manifestations in patients positive for anti-hepatitis C virus antibodies. *Acta Derm Venereol* 2007;87:49-53.
80. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995;131:852-3.
81. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:354-60.
82. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al. Oral cancer and hepatitis C virus (HCV): can HCV alone cause oral cancer?—a case report. *Kurume Med J* 1996;43:97-100.
83. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. Various extrahepatic manifestations caused by hepatitis C virus infection. *Int J Mol Med* 1999; 4:621-5.
84. Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S, et al. An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection. *Oral Oncol* 1997;33:220-5.
85. Porter SR, Lodi G, Chandler K, Kumar N. Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus. *Oral Oncol* 1997; 33:58-9.
86. Cervoni E. Hepatitis C *Lancet*. 1998;9099:1209-10.
87. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, et al. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998;34:239-46.
88. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al. High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepato Res* 1997;8:173-7.
89. Fujimoto T, Tomimatsu M, Iga D, et al. Changes in the Th1/Th2 ratio during a 24-week course of an interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:e432-7.
90. Descamps V. Manifestations cutanées au cours des traitements par interféron. *Presse Med* 2005;34:1668-72.

K O M E N T A R Z


**Prof. dr hab. n. med.
Anna Woźniacka**
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM, Łódź

Choroby wątroby są często spotykane i stanowią poważny problem społeczny. Dodatkowym zagrożeniem jest to, że większość chorych nie jest świadoma postępujących zaburzeń narządowych, które rozwijają się skąpoobjawowo i nieuchronnie prowadzą do terminalnej niewydolności narządu. Wątroba, ze względu na ważne funkcje pełnione w organizmie (detoksykacyjna, metaboliczna, magazynująca), jest nieustannie narażona na różnorodne czynniki patogenne, do których należą toksyny oraz zakażenia pasożytnicze, bakteryjne i wirusowe. Do chorób, które od lat są istotnym zagrożeniem epidemiologicznym, należy wirusowe zapalenie wątroby (WZW). Obecnie wyróżnia się wirusowe zapalenie wątroby typu A, B, C, D, E i G. W powszechnej świadomości lekarzy znane są głównie WZW typu A, tzw. żółtaczką pokarmową, i WZW typu B, tzw. żółtaczką wszczepienną. W obu przypadkach możliwa jest profilaktyka zakażenia przez stosowanie szczepień prewencyjnych. W przeciwieństwie do WZW typu A i B, nie ma szczepień profilaktycznych zmniejszających ryzyko zachorowania na WZW typu C, a przechorowanie nie powoduje trwałej odporności na zakażenie.

Dane szacunkowe wskazują, że w Polsce liczba osób zakażonych wirusem HCV jest znaczna i wynosi ok. 700 000, co jest olbrzymim problemem epidemiologicznym. Obraz kliniczny zakażenia nie jest charakterystyczny, natomiast u wielu chorych stwierdza się objawy pozawątrobowe, w tym również zmiany skórne. Dlatego dermatolog może być lekarzem, który jako pierwszy ukierunkuje proces diagnostyczny na właściwe tory. Artykuł Reborny bardzo dobrze systematyzuje dotychczasową wiedzę i w syntetyczny sposób przedstawia zależności między zakażeniem a chorobami skóry.

Podstawowym celem terapii jest eliminacja wirusa, przywrócenie prawidłowej czynności wątroby, a w przyszłości prewencja rozwoju marskości i raka wątroby. Skojarzone leczenie interferonem alfa – stymulującym układ immunologiczny – i rybawiryną – hamującą namnażanie wirusów – jest obecnie uznanym standardem terapii przewlekłego zapalenia wątroby spowodowanego wirusem HCV. Dotychczas zidentyfikowano 6 genotypów wirusa. W Polsce dominuje typ 1B (ok. 80% przypadków zakażeń), który, niestety, gorzej reaguje na stosowaną terapię. Szacunkowe dane wskazują na 40-60% wyleczeń.

Po latach doświadczeń wiadomo, że terapia trwająca 12 miesięcy nie jest pozbawiona działań niepożądanych. Opisano liczne objawy niepożądane, do których należą stany rzekomogrypowe (temperatura, bóle głowy, męczliwość, bóle mięśni i stawów), dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka), psychiczne (depresja, zaburzenia snu), hematologiczne, endokrynologiczne (nad- i niedoczynność tarczycy) i zmiany skórne. Liczne doniesienia wskazują, że niepożądane reakcje na leczenie występują częściej podczas terapii skojarzonej dwoma lekami niż w przypadku stosowania jedynie interferonu, który w monoterapii jest zdecydowanie mniej skuteczny.

Wśród zmian skórnych spowodowanych działaniem leku najczęściej obserwuje się wykwity o charakterze wypryskowym. Zmiany mogą pojawić się na każdym etapie leczenia, najczęściej po kilku (3-5) miesiącach. Niektórzy autorzy podkreślają, że często jako pierwsze lokalizują się w miejscu podania. Nie mają jednak miejsc predylekcyjnych, mogą być zlokalizowane lub rozsiane. Wykwity nie tylko morfologicznie odpowiadają zmianom o charakterze wypryskowym. W rutynowym badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy spongiozy – zwyrodnienia gąbczastego i nacieki z limfocytów wokół naczyń krwionośnych. W badaniu immunohistochemicznym, przy użyciu przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu CD3 wykazano, że są to limfocyty T. Chociaż zmiany o typie wypryskowym powinny wiązać się z IV mechanizmem reakcji alergicznej zależnej od limfocytów T, do tej pory dokładny mechanizm ich powstawania nie jest w pełni wyjaśniony. Wykwitom



o charakterze wypryskowym zazwyczaj towarzyszy suchość skóry. Bardzo częstą dolegliwością zgłaszaną przez większość chorych jest silny świąd. Sucha, łuszcząca się skóra jest szczególnie podatna na działanie bodźców fizycznych i chemicznych, łatwo ulega podrażnieniu, a nawet drobne uszkodzenia mechaniczne mogą sprzyjać wtórnemu zakażeniu bakteryjnemu.

Zdecydowanie rzadziej, w trakcie leczenia, opisywano przypadki zmian o typie łojotokowego zapalenia skóry. Niezwykle ciekawy jest opis objawu Meyersona

– halo dermatitis, zmian o typie wypryskowym wokół istniejących wcześniej znamion. Powstałe w trakcie leczenia wykwitły cofają się spontanicznie po kilku miesiącach.

W piśmiennictwie dostępnych jest wiele opisów przypadków świadczących o możliwości zaostrzenia przebiegu istniejącej już wcześniej dermatozy. Opisano nasilenie zmian skórnych typowych dla łuszczycy, liszaja czerwonego płaskiego, bielactwa, łysienia plackowatego, tocznia rumieniowatego czy półpaśca.