

Virus de la hepatitis C (VHC) y su relación con la piel

Hepatitis C Virus (HCV) and Its Link with the Skin

BARTOLOMÉ RODOLFO NAVARRO JIMÉNEZ

Medico Especialista en Dermatología, Maestro en Ciencias Médicas, Hospital Regional "Presidente Juárez". ISSSTE. Delegación Oaxaca

Facultad de Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca

RESUMEN

EN LA HEPATITIS CRÓNICA SE ACEPTA COMO LA CAUSA MÁS COMÚN LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC), ADQUIRIDO POR VÍA PARENTERAL O SEXUAL. EL PADECIMIENTO PUEDE ADEMÁS ESTAR ACOMPAÑADO DE MÚLTIPLES MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS, ENTRE LAS QUE DESTACAN LAS RELACIONADAS CON PIEL, ÓRGANO IMPORTANTE, PUES PUEDE SER LA VÍA DE ENTRADA DEL VIRUS Y UNO DE LOS SITIOS DE LA REPLICACIÓN VIRAL, O BIEN EL SITIO EN QUE SE PRESENTEN DIVERSAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ANTE LA PRESENCIA DEL VHC.

PALABRAS CLAVE: VIRUS DE LA HEPATITIS C, TRANSMISIÓN, ALTERACIONES CUTÁNEAS, CLÍNICA, HISTOLOGÍA, TRATAMIENTO

SUMMARY

IN CASE OF CHRONIC HEPATITIS IT IS ACCEPTED THAT THE MOST COMMON CAUSE OF THIS AILMENT IS THE INFECTION PROVOKED BY THE HEPATITIS C VIRUS (HCV), WHICH IS ACQUIRED BY PARENTERAL EXPOSURES OR SEXUAL TRANSMISSION. THE AILMENT CAN BE ACCOMPANIED BY MANY EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS, OF WHICH THE ONES INVOLVING THE SKIN STAND OUT, AN IMPORTANT ORGAN AS IT IS WHERE THE VIRUS CAN ENTER, AND BE A PLACE FOR VIRAL REPLICATION OR APPEAR IN SEVERAL CLINICAL MANIFESTATIONS IN PRESENCE OF THE HCV.

KEY WORDS: HEPATITIS C VIRUS, TRANSMISSION, DERMATOPATHOLOGIC MANIFESTATIONS, CLINIC, HISTOLOGY, TREATMENT

Transmisión

En el mecanismo de transmisión del VHC se menciona la transfusión sanguínea, abuso de drogas intravenosas, transplante de órganos y hemodiálisis;¹ asimismo puede adquirirse por la piel a través de heridas provocadas por instrumentos contaminados con el VHC, piquetes de agujas, o heridas que se ponen en contacto con fluidos que tienen el virus, como son las secreciones vaginales, semen, líquido menstrual.; en los últimos años la moda del *piercing* ha contribuido a su diseminación, sobre todo la perforación de orejas, párpados, ombligo, nariz y lengua. Destaca también la aplicación de tatuajes.^{2,3}

Patogenia

El papel patogénico del VHC en la piel es incierto, no está del todo bien definido. Se reconoce que su presencia es un

Correspondencia:

16 de Septiembre 529, Col. Fernando Gómez Sandoval,
Oaxaca Oax. CP. 68129 Tel. (951) 51-10596
rodolfonj@hotmail.com

factor que precipita las enfermedades cutáneas, como en la porfiria cutánea tarda, el eritema nudoso, el eritema multiforme y la urticaria, padecimientos que se reconocen como consecuencia directa del VHC.⁴ Se considera que las manifestaciones extrahepáticas son secundarias con respecto a reacciones de autoinmunidad, principalmente depósitos generalizados de complejos inmunes y desórdenes linfoproliferativos, cuyo ejemplo más claro es la crioglobulinemia mixta.⁵ Cuando los inmunocomplejos se depositan en los vasos cutáneos, se ocasiona vasculitis, cuadro que se presenta de diversas formas en la piel, entre otras como púrpura palpable, urticaria, prurigo, alopecia areata, liquen plano, prurito y vitíligo.⁶ La replicación viral en la piel puede observarse en el queratinocito y glándulas sudoríparas;⁷ se sugiere que la replicación en la piel es el disparador para desarrollar liquen plano en pacientes susceptibles,⁸ así como para la proliferación de células B, lo que predispone el desarrollo de desórdenes inmunológicos como crioglobulinemia y linfomas no Hodgkin de células B.⁹

Dermatosis asociadas

Son diversas las manifestaciones cutáneas que se asocian con infección del VHC. En algunas ocasiones se muestra una relación directa como en la crioglobulinemia, la porfiria cutánea tarda y el liquen plano; sin embargo a veces la relación establecida entre el VHC y la dermatosis es controversial.¹⁰ Las dermatosis en que no está claramente establecida la relación con el VHC presentan signos y síntomas muy generales, lo que hace difícil pensar en la asociación piel-VHC, ejemplo de estas manifestaciones son el prurito asociado a excoriaciones, prurigo o xerosis.¹¹ En otras ocasiones estos mismos síntomas pueden ser una consecuencia directa de la infección viral, por ejemplo es posible que el prurito y el prurigo se deban al incremento de los niveles de AST y ALT que presentan los pacientes por la falla del hígado; en estos casos se ha podido determinar una relación directa entre infección por el VHC y el prurigo simple.¹² Los informes de los porcentajes de ocurrencia de las diferentes dermatosis que se presentan asociadas a la infección viral son muy variados. Así, por ejemplo, estudiando la prevalencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas con el VHC en un año, se encontró que, de 321 pacientes, 55 (17%) tenían afección cutánea;¹³ además, de una muestra de 34 204 pacientes infectados con VHC hospitalizados de 1992 a 1999, de las enfermedades extrahepáticas que presentaron, se halló una asociación significativa entre infección del VHC y porfiria cutánea tarda (PCT), vitíligo, liquen plano, crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y linfomas no Hodgkin.¹⁴ Al valorar la prevalencia de manifestaciones biológicas y extrahepáticas de infección crónica de VHC en 1614 pacientes con hepatitis crónica por VHC, se descubrió que entre las manifestaciones clínicas extrahepáticas más frecuentes había alteraciones en las articulaciones, los músculos y la piel. Las anomalías inmunológicas más comunes fueron crioglobulinas mixtas, anticuerpos antinucleares y antimúsculo (Sm), con edad avanzada, sexo femenino y fibrosis hepática como factores de riesgo.¹⁵

Crioglobulinemia

Se reconoce que el trastorno tiene una iniciación viral,¹⁶ sobre todo por VHC.¹⁷ Se debe tomar en cuenta que en la asociación crioglobulinemia-VHC, la púrpura que se presenta puede estar enmascarada por una dermatitis ocre, generalmente bilateral y que no se explica por insuficiencia venosa.¹⁸ En los pacientes con hepatitis C y crioglobulinemia asociada a vasculitis sintomática, se detectan entre 35% y 54% de crioglobulinas, además de factor reumatoide, ele-

vación de enzimas hepáticas, disminución de C4, en donde la presencia de anticuerpos antivirus C en 96% explica la etiopatogenia de esta asociación.⁴ Además se informa que el VHC es responsable de más de la mitad de las formas de crioglobulinemias que antes se consideraban idiopáticas.¹⁹ El estudio histológico de las lesiones muestra vasculitis leucocitoclástica, sobre todo en la crioglobulinemia mixta.²⁰ Cuando se realiza inmunofluorescencia en piel lesionada y perilesional de pacientes con vasculitis leucocitoclástica, pueden observarse depósitos de IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno, en donde la presencia de IgG e IgM se relaciona con la presencia de crioglobulinas y la presencia de IgA se asocia con daño renal.²¹

Porfiria Cutánea Tarda (PCT)

Se reconoce que el VHC es un factor precipitante⁴ en la PCT;; asimismo se ha visto que, además del VHC, el abuso de la ingesta de alcohol es un factor de riesgo en su desarrollo.²² Cuando la orina de los pacientes se revisa en el consultorio con luz de Wood, da una fluorescencia roja.¹⁶

Liquen plano

Enfermedad cutánea papuloescamosa que puede acompañarse de lesiones orales y que se asocia con la presencia de VHC,^{6, 14, 17, 23} sobre todo en pacientes susceptibles.⁸ Es importante reconocer la asociación de liquen plano con VHC, pues se informa de una prevalencia de 35% de enfermedad hepática en esta dermatosis.⁴

Vitíligo

Trastorno de la pigmentación de la piel, considerado como una hipomelanosis adquirida, crónica, que pueden padecer niños, jóvenes y adultos. Se presenta en todas las razas, afecta de 1% a 8% de la población mundial y se manifiesta independientemente de la edad, el sexo y el color de la piel. Se refieren múltiples etiologías, pero ninguna es definitiva y se considera más bien un síndrome;²⁴ destaca dentro de los fenómenos causales la presencia del VHC.^{6, 14, 25}

Psoriasis

Se asocia con diversos padecimientos, como el penfigoide ampollar, el lupus eritematoso, el vitíligo, la atopía, la urticaria, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares obstructivas, la enfermedad de Crohn;²⁶ sobresale además su relación con el VHC.²⁷ La presencia de enfermedad hepática en pacientes con psoriasis se debe considerar infección de VHC como alternativa diagnóstica.²⁸

La coexistencia de VHC y patología cutánea en algunas ocasiones está claramente establecida, en otras, esta relación más bien podría ser circunstancial. Sin embargo son múltiples los informes de diferentes dermatosis asociadas con el VHC, entre las que destacan las siguientes: lesiones pernióticas acrales, dermatitis herpetiforme, fotosensibilidad, folliculitis, úlceras, nódulos,¹ eritema nudoso, eritema multiforme, urticaria,⁴ alopecia areata, púrpura palpable,⁶ linfoma no Hodgkin de células B,⁹ dermatitis atópica,¹¹ prúrigo simple,¹² vasculitis cutánea necrotizante,¹⁷ liquen plano oral,²⁵ pseudosarcoma de Kaposi, eritema necrolítico migratorio, enfermedad de Behcet,²⁷ granuloma anular generalizado,²⁹ eritema acral necrolítico,^{30, 31} síndrome de Sjögren,^{32, 33} poliartritis nodosa,³⁴ liquen escleroso y buloso,³⁵ poliartritis simétrica con livedo reticularis,³⁶ hemangiodermitis,³⁷ dermatomiositis,³⁸ prúrigo nodular de Hyde,³⁹ pitiriasis rubra pilaris, alopecia universal,⁴⁰ eritema anular centrífugo.⁴¹ Una característica importante es que las enfermedades cutáneas en general guardan un paralelismo en su evolución con el comportamiento de la infección viral y reconocerlas puede ser el inicio del diagnóstico de infección de VHC, por lo que es importante tenerlas presentes y reconocer su posible relación con el virus, para así efectuar un diagnóstico temprano del daño hepático.

Dado que no hay criterios definidos en la clasificación de la patología cutánea y su relación con el VHC, en forma arbitraria y tomando en cuenta la bibliografía, se puede decir que hay dos grandes grupos de padecimientos dermatológicos relacionados con la infección del VHC: *a)* dermatosis cuya relación con la infección del VHC está claramente establecida (alto grado de asociación), y el virus participa directamente en la patogenia de la enfermedad cutánea (Cuadro 1); *b)* dermatosis cuya relación con la infección del VHC puede ser fortuita (de moderado a bajo grado de asociación) (Cuadro 2).

CUADRO 1

*Dermatosis dependientes del VHC
(alto grado de asociación)*

Crioglobulinemia	Alopecia areata
Eritema multiforme	Liquen plano
Prúrigo simple	Eritema nudoso
Liquen plano oral	Púrpura palpable
Urticaria	Porfiria cutánea tarda
Vitíligo	

CUADRO 2

*Dermatosis no dependientes del VHC
(de moderado a bajo grado de asociación)*

Eritema necrolítico migratorio	Hemangiodermitis
Pitiriasis rubra pilaris	Eritema acral necrolítico
Prúrigo nodular de Hyde	Alopecia universal
Eritema anular centrífugo	Granuloma anular generalizado
Pseudo sarcoma de Kaposi	Psoriasis
Liquen escleroso y buloso	Linfoma de células B
Dermatomiositis	Dermatitis herpetiforme
Pioderma gangrenoso	Enfermedad de Behcet
Dermatitis atópica	Perniosis acral
Síndrome de Sjögren	Poliartritis
Vasculitis cutánea necrotizante	Poliarteritis nodosa
Livedo reticularis	

Histología

Además de la imagen histológica de cada una de las dermatosis (que en algunas de ellas es específica), es posible observar los cambios provocados por la presencia de los antígenos virales, los cuales como se menciona también llevan a cabo su replicación en el tejido cutáneo.⁸ Al efectuar hibridación *in situ* en los queratinocitos de piel sana de pacientes con infección crónica de VHC, se detecta RNA del virus hasta en 69%, y en 100% en piel de liquen plano asociado a infección con VHC,⁴² por lo que se supone que en estos pacientes el liquen plano es el sitio de replicación viral.⁴³ Por inmunofluorescencia directa en piel lesionada y perilesionada de pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea se detectan altos niveles de IgA, IgG e IgM, C₃, fibrinógeno.²¹ Asimismo, las biopsias de piel de crioglobulinemia asociada a VHC muestran vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos.^{20, 44}

Se advierten diversos cambios, como aumento de células endoteliales, borramiento de la heterocromatina, marginación de la cromatina a la membrana nuclear, cambios citopáticos en pericitos, células ecrinas y queratinocitos, en algunas dermatosis de pacientes seropositivos a VHC, entre las que se encuentran: erupción cutánea de fotosensibilidad tipo dermatomiositis, púrpura palpable, folliculitis, lesiones acrales violáceas, úlceras, nódulos y urticaria.¹ Igualmente, por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha establecido la presencia de VHC-RNA de biopsias de piel lesionada.⁴⁵

Serología

Los pacientes con infección por VHC y con manifestaciones extrahepáticas a menudo manifiestan una gran gama de anomalías inmunológicas como consecuencia de los antígenos virales depositados en los diversos tejidos, entre las que se encuentran el incremento de anticuerpos anti-VHC hasta en 96% en pacientes que cursan con crioglobulinemia mixta, además de la presencia de crioglobulinas.⁴ Por otra parte, los pacientes con liquen plano tienen tendencia a presentar anticuerpos anti-VHC hasta en 23%. El exceso de anticuerpos anti-VHC provoca la vasculitis secundaria, por depósito de los complejos inmunes en pequeños vasos, que ocasionan múltiples daños en diversos órganos como la piel, el hígado, el riñón, los nervios periféricos, y con menor frecuencia, vasculitis extensa y cáncer como linfoma de células B, aunque son raros el carcinoma hepatocelular y el cáncer tiroideo.^{47, 48}

Dado que la enfermedad cutánea puede estar acompañada por otras enfermedades extrahepáticas como el daño a articulaciones y músculo, es posible también observar anticuerpos antinucleares y antimúsculo (*anti smooth*),¹⁴ además pueden hallarse factor reumatoide, anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos anticardiolipina, estos últimos junto con trombocitopenia, artralgia y mialgia se han asociado a coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹³ La presencia de anticuerpos anticardiolipina y crioglobulinemia se ha asociado con necrosis isquémica y livedo de los dedos de los pies en un enfermo con afibrinoginemia congénita.⁴⁹

Tratamiento

Es importante tener presente la asociación piel-VHC, así como las dermatosis antes enunciadas, pues su identificación puede ser el primer inicio de diagnóstico de infección del VHC.⁵⁰ Por ello, una vez identificada la dermatosis se deben solicitar los exámenes correspondientes, para descartar infección viral agregada, ya que el tratamiento antiviral iniciado tempranamente también es útil para combatir la enfermedad cutánea.⁵¹ Debemos tomar en cuenta que, como existe cierto paralelismo entre la enfermedad cutánea y la infección por VHC, los tratamientos antivirales que actúan en el hígado también lo hacen en la piel, debido a que en ella existen depósitos de inmunocomplejos constituidos por antígenos del VHC y autoanticuerpos.^{7, 45}

Desde el descubrimiento del interferón en 1957,⁵² éste se ha usado como un elemento importante en la inmunorregulación, proliferación y diferenciación de células inmu-

nes y no inmunes, así como en la antiangiogénesis. El interferón se produce en las células humanas en respuesta a infecciones virales, estimulación antigenica o activación mitógena.⁵³ En el caso de infección por VHC, es común su uso, por lo que además del tratamiento específico para la enfermedad cutánea se debe considerar el manejo para la infección viral, en donde para optimizar las propiedades farmacológicas y mejorar el efecto antiviral, destaca el uso de interferón conjugado con polietilenglicol combinado con ribavirina y amantadina.⁵⁴ En pacientes con hepatitis C y con vasculitis por crioglobulinemia mixta se ha usado exitosamente el interferón alfa 2b pegilado (PEG-IFN-alfa-2b) aplicado subcutáneamente y asociado con ribavirina por vía oral.⁵⁵

Se debe considerar que, por el paralelismo entre las dermatosis y el VHC, los manejos antivirales mejoren la enfermedad cutánea; sin embargo existe la posibilidad de que no ocurra así, pues se menciona que el tratamiento antiviral puede llevar al aclaramiento viral pero no al de la dermatosis,⁵⁶ por lo que hay que vigilar la evolución de la enfermedad cutánea, que podría permanecer estable o incluso empeorar con los diferentes tratamientos antivirales. Son múltiples los informes que describen complicaciones provocadas en el manejo antiviral, entre las que destacan: inducción de vitíligo,⁵⁷ eccema atópico,⁵⁸ hiperpigmentación de la piel y de la lengua,^{59, 60} oscurecimiento cutáneo, que es más visible en pacientes que además cursan con falla renal crónica,⁶¹ sarcoidosis,^{62, 63} sarcoma de Kaposi,⁶⁴ necrosis cutánea,⁶⁵ enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada.⁶⁶

REFERENCIAS

- Crowson, A.N.; G. Nuovo, C. Ferri, C.M. Magro, "The Dermatopathologic Manifestations of Hepatitis C Infection: a Clinical, Histological, and Molecular Assessment of 35 Cases", *Hum. Pathol.*, 2003, 34, pp. 573-579.
- Handrick, W.; P. Nenoff, H. Muller, W. Knofler, "Infections Caused by Piercing and Tattoos. A Review", *Wien Med. Wochenschr.*, 2003, 153, pp. 194-197.
- Haley, R.W.; R.P. Fisher, "Commercial Tattooing As a Potentially Important Source of Hepatitis C Infection", *Medicine*, 2001, 80, pp. 134-151.
- Poljacki, M.; Z. Gajinov, M. Ivkov, M. Matic, Z. Golusin, "Skin Diseases and Hepatitis Virus C Infection", *Med. Pregl.*, 2000, 53, pp. 141-145.
- Medina, J.; R. García-Buey, Moreno-Otero, "Hepatitis C Virus Related Extrahepatic Disease Aetiopathogenesis and Management", *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 20, pp. 129-141.
- Podanyi, B.; G. Lengyel, J. Harsing, K. Becker, A. Horvath, "Skin Diseases Associated with Chronic Hepatitis C", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2003, 17, pp. 365-366.
- Ortiz-Movilla, M.; P. Lazaro, E. Rodriguez-Iñigo, J. Bartolome, I. Longo, M. Lecona, M. Pardo, V. Carreño, "Hepatitis C Virus

- Replicates in Sweat Glands and is Released into Sweat in Patients with Chronic Hepatitis C”, *Med. Virol.* 2002, 68, pp. 529-536.
8. Erkek, E.; O. Bozdogan, A.L. Olut, “Hepatitis C Virus 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, pp. 540-544.
 9. Licata, A.; G. Pietrosi, A. Rizzo, L. Pasta, L. Pagliaro, “Disseminated Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Hepatitis C: A Case Report”, *Ann. Ital. Med. Int.*, 2003, 18, pp. 246-249.
 10. Cordel, N.; O. Chosidow, C. Frances, “Cutaneous Disorders Associated with Hepatitis C Virus Infection”, *Ann Med Intern.*, 2000, 151, pp. 46-52.
 11. Dega, H.; C. Frances, N. Dupin, C. Lebre, A. Simantov, C. Callot, J.L. Laporte, C. Blot, P. Opolon, T. Poynard, O. Chosidow, “Pruritis and Hepatitis C Virus”, *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125, pp. 9-12.
 12. Podanyi, B., A. Kiss, P. Kaposi Novak, C. Paska, G. Lengyel, M. Horanyi, Z. Schaff, A. Horvath, “Hepatitis C Virus RNA in the Skin Eruption from Patients with Prurigo and Chronic Hepatitis C”, *Orv. Hetil.* 2004, 145, pp. 2371-2374.
 13. Cacoub, P., C. Renou, E. Rosenthal, P. Cohen, I. Loury, V. Loustaud Ratti, A. Yamamoto M., Camproux A.C., P. Hausfater, L. Musset, P. Veyssié, Raguin G., J.C. Piette, “Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection. A Prospective Multicenter Study of 321 Patients”, *Medicine*, 2000, 79, pp. 47-56.
 14. El-Serag, H.B.; H. Hampel, C. Yeh, L. Rabeneck, “Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C among United States Male Veterans”, *Hepatology*, 2002, 36, pp. 1439-1445.
 15. Cacoub, P., T. Poynard, P. Ghillani, F. Charlotte, M. Olivi, J.C. Piette, P. Opolon, “Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C”, *Arthritis. Rheum.*, 1999, 42, pp. 2204-2212.
 16. Bondi, E.E; B.V. Jegasothy, G.S. Lazarus, “Dermatología diagnóstico y tratamiento”, *Médica Panamericana*, Buenos Aires, Argentina, 1993, pp. 193-194.
 17. Pyrsopoulos, N.T.; K.R. Reddy, “Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral Hepatitis”, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2001, 3, pp. 71-78.
 18. Francés, C.; S. Barete, M.S. Doutre, M. Beylot-Barry, “Vasculitis Cutáneas: Physiopathologie, Aspects Anatomocliniques, Classification”, *Encycl. Med. Chir. Paris. Dermatologie*, 98-562-A-10, 2003.
 19. Francés, C., “Livedo”, *Encycl. Med. Chir. Paris. Dermatologie*; 98-552-A-10, 2000.
 20. Fitzpatrick, T.B.; R.A. Johnson, M.K. Poland, D. Suurmond, K. Wolff, *Atlas de dermatología clínica*, México, Interamericana McGraw-Hill, 1994, pp. 524-527.
 21. Barnadas, M.A.; E. Perez, I. Gich, J.M. Llobet, J. Ballarin, F. Calero, C. Facundo, A. Alomar, “Diagnostic, Prognostic and Pathogenic Value of the Direct Immunofluorescence Test in Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis”, *Int. J. Dermatol.*, 2004, 43, pp. 19-26.
 22. Cruz-Rojo, J.; A. Fontanellas, M.J. Moran-Jimenez, S. Navarro-Ordoñez, M. Gracia-Bravo, M. Mendez, M.C. Munoz-Rivero, R.E. de Salamanca, “Precipitating Aggravating Factors of Porphyria Cutanea Tarda in Spanish Patients”, *Cell. Mol. Biol.*, 2002, 48, pp. 845-852.
 23. R. Nocente; M. Ceccanti, G. Bertazzoni, G. Cammarota, N.G. Silveri, G. Gasbarrini, “HCV Infection and Extrahepatic Manifestations”, *Hepatogastroenterology*, 2003, 52, pp. 1149-1154.
 24. Navarro, J.R.; V.A. Feria, H.Q. Navarro, “El melanocito en el vitiligo”, *Dermatología Rev. Mex.*, 2005, 49, pp. 59-68.
 25. Arican, O.; S. Sasmaz, O.F. Kokoglu, “Role of Hepatitis B and C in the Aetiopathogenesis of Vitiligo”, *J. Dermatol.*, 2004, 31, pp. 506-507.
 26. Guilhou, J.J., “Psoriasis: Diagnostic et Etiopathogenie”, *Encycl. Méd. Chir. Dermatologie*, 98-190-A-10, 2000.
 27. Krengel, S. ; B. Tebbe, S. Goerdt, M. Stoffler-Meilicke, C.E. Orfanos, “Hepatitis C Virus-Associated Dermatoses: a Review”, *Hautarzt.*, 1999, 50, pp. 629-636.
 28. Chouela, E.; A. Abdeldano, J. Panneta, M. Ducard, V. Neglia, S. Sookoian, M. Kina, G. Castano, F. Vereyto, B. Frider, “Hepatitis C Virus Antibody (Anti-HCV): Prevalence in Psoriasis”, *Int. J. Dermatol.*, 1996, 35, pp. 797-799.
 29. Granell, B. ; J. Serratrice, J. Rey, C. Bouvier, C. Weiller-Merli, P. Dissier, J.F. Pellissier, P.J. Weiller, “Chronic Hepatitis C Virus Infection Associated with a Generalized Granuloma Annulare”, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43, pp. 918, 919.
 30. Khanna, V.J.; S. Shieh, J. Benjamin, S. Somach, M.T. Zaim, W. Dorner Jr., M. Shill, G.S. Wood, “Necrolytic Acral Erythema Associated with Hepatitis C: Effective Treatment with Interferon Alpha And Zinc”, *Arch. Dermatol.*, 2000, 136, pp. 755-757.
 31. Abdallah, M.A.; M.Y. Ghazzi, H.A. Monib, A.M. Hafez, K.M. Hiatt, B.R. Smoller, T.D. Horn, “Necrolytic Acral Erythema: A Cutaneous Sign of Hepatitis C Virus Infection”, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 52, pp. 247-251.
 32. Taga, M.; T. Abe, S. Nishimura, H. Kimura, M. Oki, M. Nojima,, H. Tanaka, S. Matsumoto, K. Imai, “A Case of Sjögren’s Syndrome Associated with Chronic Hepatitis C and Sarcoidosis”, *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2003, 26, pp. 336-340.
 33. Ramos-Casals, M.; V. Loustaud-Ratti, S. De Vita, M. Zeher, J.A. Bosch, E. Toussirot, F. Medina, J. Rosas, J.M. Anaya, J. Font, “Sjögren Syndrome Associated with Hepatitis C Virus: a Multicenter Analysis of 137 Cases”, *Medicine*, 2005, 84, pp. 81-89.
 34. Soufir, N.; V. Descamps, , B. Crickx, V. Thibault, A. Cosnes, P.A. Becherel, P. Wolkenstein, I. Bournerias, P. De La Salmoniere, C. Picard, J.C. Roujeau, J.C. Piette, S. Belaïch, J. Revuz, C. Frances, “Hepatitis C Virus Infection in Cutaneous Polyarteritis Nodosa: a Retrospective Study of 16 Cases”, *Arch. Dermatol.*, 1999, 135, pp. 1001-1002.
 35. Boulinguez, S.; P. Bernard, J.P. Lacour, T. Nicot, C. Bedane, J.P. Ortonné, J.M. Bonnetblanc Bullous, “Lichen Sclerosis with Chronic Hepatitis C Virus Infection”, *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137, pp. 474-475.
 36. Shearer, C.M.; J.M. Jackson, J.P. Callen, “Symmetric Polyarthritis with Livedo Reticularis: A Newly Recognized Manifestation of Hepatitis C Virus Infection”, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37, pp. 659-661.
 37. Mazzone, A.; G. Stefano, C. Chiara, “Hemangioidermatitis Associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection”, *Mayo Clin. Proc.*, 1996, 71, pp. 1124-1125.
 38. Fiore, G.; F. Giacovazzo, M. Giacovazzo, “HCV and Dermatomyositis: Report of 5 Cases of Dermatomyositis in Patients with HCV Infection”, *Riv. Eur. Sci Med. Farmacol.*, 1996, 18, pp. 197-201.
 39. Neri, S.; C. Raciti, G. D’Angelo, D. Ierna, C.M. Bruno, “Hyde’s Prurigo Nodularis and Chronic HCV Hepatitis”, *J. Hepatol.*, 1998, 28, pp. 161-164.
 40. Cecchi, R.; A. Giomi, F. Tuci, L. Bartoli, G. Seghieri, “Pityriasis Rubra Pilaris, Lichen Planus, Alopecia Universalis and Vitiligo in a Patient with Chronic Viral Hepatitis C”, *Dermatology*, 1994, 188, pp. 239-240.
 41. Gulati, S.; P. Mathur, D. Saini, R. Mannan, V. Kaira, “Erythema Annulare Centrifugum with Autoimmune Hepatitis”, *Indian J. Pediatr.*, 2004, 71, pp. 541-542.
 42. Lazaro, P.; J. Olalquiaga, J. Bartolome, N. Ortiz-Movilla, E. Rodriguez-Iñigo, M. Pardo, M. Lecona, M. Pico, I. Longo, P. García-Morras, V. Carreno, “Detection of Hepatitis C Virus RNA and Core Protein in Keratinocytes from Patients with Cutaneous Lichen Planus and Chronic Hepatitis C”, *J. Invest. Dermatol.*, 2002, 119, pp. 798-803.
 43. Kurokawa, M.; T. Hidaka, H. Sasaki, I. Nishikata, K. Morishita, M. Setoyama, “Analysis of Hepatitis C Virus (HCV) RNA in the Lesions

- of Lichen Planus in Patients with Chronic Hepatitis C: Detection of Anti-Genomic As Well As Genomic-Strand HCV RNAs in Lichen Planus Lesions”, *J. Dermatol. Sci.*, 2003, 32, pp. 65-70.
44. Houman, M.H.; I. Ben Ghorbel, M. Lamloum, M. Khanfir, S. B'Chir, M. Miled, “Leukocytoclastic Vasculitis, Cryoglobulinemia and Medullary Aplasia Associated with Hepatitis C”, *Tunis Med.*, 2001, 79, pp. 398-400.
45. Viguer, M.; J. Rivet, F. Agbalika, E. Kerviler, P. Brice, L. Dubertret, H. Bacheler, “B-Cell Lymphomas Involving the Skin Associated with Hepatitis C Virus Infection”, *Int. J. Dermatol.*, 2002, 41, pp. 577-582.
46. Mahboob, A.; T.S. Haroon, Z. Iqbal, F. Iqbal, A.K. Butt, “Frequency of Anti-HCV Antibodies in Patients with Lichen Planus”, *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2003, 13, pp. 248-251.
47. Sansonno, D.; F. Dammacco, “Hepatitis C Virus, Cryoglobulinaemia, and Vasculitis: Immune Complex Relations”, *Lancet. Infect. Dis.*, 2005, 5, pp. 227-236.
48. Ferri, C.; M. Sebastiani, D. Giuggioli, M. Cazzato, G. Longombardo, A. Antonelli, R. Puccini, C. Michelassi, A.L. Zignego, “Mixed Cryoglobulinemia: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 231 Patients”, *Semin. Arthritis Rheum.*, 2004, 33, pp. 355-374.
49. Girard, C.; Guillot B., C. Biron, T. Lavabre-Bertrand, R. Navarro, D. Bessis, “Digital Skin Necrosis in Congenital Afibrinogenemia Associated with Hepatitis C Virus Infection, Mixed Cryoglobulinaemia and Anticardiolipin Antibodies”, *Acta Derm. Venereol.*, 2005, 85, pp. 56-59.
50. Jackson, J.M.; J.P. Callen, “Scarring Alopecia and Sclerodermatos Changes of the Scalp in a Patient with Hepatitis C Infection”, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39, pp. 824-826.
51. Pawlotski, J.M.; D. Dhumeaux, M. Bagot, “Hepatitis C Virus in Dermatology. A Review”, *Arch. Dermatol.* 1995, 131, pp. 1185-1193.
52. Lindenmann I.A., “Virus Interference: the Interferon”, *Proc. R. Soc. Lond.*, 1957, 147, p. 258.
53. Brown, C.K.; J.M. Kiekwood, “Adjuvant Therapy for Melanoma”, en Sober A.J.; F.G. Haluska, *Skin Cancer*, Ontario, BC Delker Inc., 2001, pp. 206-224.
54. Cottoni, F.; S. Bolognini, A. Deplano, G. Garrucciu, N.E. Manzoni, G. Careddu, M.A. Montesu, A. Tocco, A. Lissia, A. Solinas, “Skin Reaction in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C: a Role for Polyethylene Glycol Interferon?”, *Acta Derm. Venereol.*, 2004, 84, pp. 120-123.
55. Cacoub, P.; D. Saadoun, N. Limal, D. Sene, O. Lidove, J.C. Piette, “PEGylated Interferon Alpha-2b and Ribavirin Treatment in Patients with Hepatitis C Virus Related Systemic Vasculitis”, *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, pp. 911-915.
56. Harden, D.; H. Skelton, K.J. Smith, “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, pp. 847-852.
57. Simsek, H.; C. Savas, H. Akkiz, H. Telatar, “Interferon-Induced Vitiligo in a Patient with Chronic Viral Hepatitis C Infection”, *Dermatology*, 1996, 193, pp. 65-66.
58. Berger, L.; V. Descamps, Y. Marck, L. Dehen, M. Grossin, B. Crickx P. Marcellin, S. Belaich, “Alpha Interferon Induced Eczema in Atopic Patients Infected by Hepatitis C Virus: 4 Case Reports”, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 200, 127, pp. 51-55.
59. Willems, M.; K. Munte, J.M. Vrolijk, J.C. Den Hollander, M. Bohm, M.H. Kemmeren, R.A. De Man, J.T. Brouwer, “Hyperpigmentation During Interferon Alpha Therapy for Chronic C Virus Infection”, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149, pp. 390-394.
60. Gurguta, C.; C. Kauer, U. Bergholz, E. Formann, P. Steindl-Munda, P. Ferenci, “Tongue and Skin Hyperpigmentation During Peg-Interferon-Alpha/Ribavirin Therapy in Dark-Skinned Non-Caucasian Patients with Chronic Hepatitis C”, *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, pp. 197-198.
61. Choi, H.K.; F.S. Thome, T. Orlandini, E. Barros, “Increased Skin Pigmentation in Patients with Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis Infected with the Hepatitis C Virus”, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2003, 49, pp. 24-28.
62. Cacoub, P.; A. Sbai, C. Frances, C. Genestet, P. Hausfater, J.C. Piette, “Systemic Sarcoidosis During Interferon-Alpha Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection”, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000, 24, pp. 364-366.
63. Ramos-Casals, M.; J. Mana, N. Nardi, P. Brito-Zeron, A. Xaubet, J.M. Sanchez-Tapias, R. Cervera, J. Font, “Sarcoidosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: Analysis of 68 Cases”, *Medicine*, 2005, 84, pp. 69-80.
64. Monti, M.; L.L. Mancini, R. Ceriani, I. Hendrickx, M. Guizzardi, “Iatrogenic Kaposi's Sarcoma and HCV Infection”, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2004, 18, pp. 191-193.
65. Sparsa, A.; V. Loustaud-Ratti, S. Alain, E. Liozon, C. Bedane, E. Vidal, “Skin Necrosis Alter Injection of Peg-Interferon Alpha 2b in an HCV-Infected Patient”, *Acta Derm. Venereol.* 2004; 84, pp. 415-416.
66. Kasahara, A.; A. Hirade, N. Tomita, H. Iwahashi, A. Imagawa, N. Ohguro, S. Yamamoto, E. Mita, N. Hayashi, “Vogt-Koyanagi-Harada Disease Occurring During Interferon Alpha Therapy for Chronic Hepatitis C”, *J. Gastroenterol.*, 2004, 39, pp. 1106-1109.