

ویروس هپاتیت C و پوست

دکتر عباس راثی^۱، دکتر حبیب انصاریان^۲، دکتر میرهادی عزیز جلالی^۲

۱- استادیار، ۲- دانشیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران

مزمون کبدی به شمار می‌رود. این ویروس عمدتاً از طریق تزریق (تزریق خون و یا انجام تزریق با سرسوزن‌های آلوده) وارد بدن می‌شود. افراد معتاد به تزریق مواد مخدر، کسانی که کوکائین را با حصیرهای اشترانکی اتفاق می‌کنند و نیز بهداشت کاران در اثر تماس تصادفی با سرسوزن‌های آلوده، بیشترین افرادی هستند که در معرض آلودگی با این ویروس قرار دارند.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت C، جلوه‌های پوستی، درمان

فصلنامه بیماری‌های پوست، پاییز ۱۳۸۳؛ ۲۹: ۶۱-۶۴

امروزه هپاتیت ویروسی یکی از علل مهم و فراگیر اختلالات مزمون کبدی در دنیاست و تظاهرات خارجی کبدی سهم عمدت‌های از تظاهرات این بیماری هستند. ویروس‌های مهم ایجاد‌کننده هپاتیت ویروسی عبارتند از HAV و HBV و HCV:

از آن جایی که هپاتیت مزمون کبدی به طور مستقیم یا غیرمستقیم سبب بروز علایم پوستی می‌شود، در این مقاله سعی شد تا تظاهرات پوستی شایع در هپاتیت C به طور فراگیر مورد بحث قرار گیرد.

ویروس هپاتیت C که از دسته ویروس‌های RNA است یکی از مهم‌ترین علل ایجاد هپاتیت‌های حاد و

نیز سبب سرطان کبد می‌شود.

ساختمان ویروس و دوره زندگی آن
ویروس هپاتیت C از دسته ویروس‌های تک رشته‌ای RNA و از خانواده Flaviviridae است که در درون هپاتوسیت‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، همانندسازی می‌کند^(۱،۵). ساختمان این ویروس از قسمت‌های زیر تشکیل شده است: در مرکز ژنوم تک رشته‌ای RNA واقع شده که اطراف آن را نوکلئوکاپسیدی احاطه کرده است. هر دوی این‌ها در درون غلافی قرار دارند (خود غلاف نیز از غشاهاي سلول میزان مشتق می‌شود و در درون آن گلیکوپروتین‌های کدگذاری شده توسط خود ویروس، وجود دارد). قطر ویروس حدود ۶۵-۵۵ نانومتر است^(۵) و ۶ نوع ژنو تیپ دارد که هر کدام

مقدمه

در سال ۱۹۸۹ میلادی ویروس هپاتیت C را برای نخستین بار از پلاسمما و کبد شمپانزه جدا کردند^(۱). بعدها با ابداع آزمون‌های جدیدتر (بررسی سرم شناختی پادتن‌های ضد HCV) متوجه شدند که عامل بیشترین موارد هپاتیت‌های اکتسابی غیر A و غیر B را همین ویروس هپاتیت C تشکیل می‌دهد^(۲،۳). از زمان کشف، این گونه ویروس را یکی از مهم‌ترین علت‌های هپاتیت مزمون قلمداد می‌کنند. آلودگی با این ویروس به علت آن که مزمون و مادام عمر است در ۷۰٪-۵۰٪ موارد موجب بروز هپاتیت مزمون و در ۳۰٪-۲۰٪ موارد موجب سیروز و در مواردی

مؤلف مسؤول: دکتر عباس راثی - تهران، خیابان ستارخان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش پوست

عوامل خطر زا

دو مورد از متداولترین عوامل خطرزای هپاتیت C به ویژه قبل از سال ۱۹۸۹ میلادی، انتقال خون و فرآورده‌های خونی و مصرف مواد مخدر تزریقی بود. ولی امروزه با پیدا شدن آزمون‌های غربالگری اختصاصی ویروس HCV، رایج‌ترین عامل خطرزای، مصرف مواد مخدر تزریقی است به طوری که در حال حاضر حدود دو سوم آلودگی‌های جدید با این روش صورت می‌گیرد (۴).

عوامل خطرزای عمدۀ عبارتنداز: مصرف مواد مخدر تزریقی، تزریق خون و فرآورده‌های خونی (به ویژه قبل از سال ۱۹۸۹ میلادی)، خالکوبی‌ها

عوامل غیرعمده خطرزا عبارتند از: انفیه کوکائین، داشتن شرکای جنسی متعدد، اشتغال در مراکز بهداشتی، استفاده طولانی مدت از دیالیز خونی و تماس‌های تصادفی با فرآورده‌های خونی

۱- مصرف مواد مخدر تزریقی: مصرف مواد مخدر تزریقی امروزه جایگزین روش‌های انتقال خون شده و بیشترین عامل خطرزا در مورد انتقال این ویروس به شمار می‌رود. هر چه مدت مصرف مواد مخدر تزریقی طولانی تر باشد احتمال انتقال ویروس بیشتر می‌شود. به طوری که افرادی که بیش از ۶ سال مواد مخدر تزریق کنند خطر ابتلای شان بیش از ۹۰٪ خواهد بود. با توجه به این که این ویروس خیلی به سرعت از طریق تماس وریدی منتقل می‌شود لذا اکثریت افرادی که مواد مخدر تزریقی استعمال می‌کنند در همان ۶ ماه اول شروع تزریق، به این ویروس آلوده می‌شوند (۵).

۲- خون و فرآورده‌های خونی : افرادی که با خون یا فرآورده‌های خونی تماس دارند (نظیر مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی، گیرنده‌های پیوند اعضا، کسانی که دیالیز خونی می‌شوند و کارکنان مراکز بهداشتی در اثر تماس تصادفی شغلی) نیز در خطر ابتلای این ویروس

در منطقه خاصی از دنیا شیوع دارند.

نوع la: عمدتاً در ایالات متحده و کشورهای پیش‌رفته غربی دیده می‌شود و با درمان‌های موجود امروزی ریشه‌کن کردن آن مشکل است (۴،۶).

نوع lb: عمدتاً در ایالات متحده، ژاپن، ترکیه، تایوان و اروپا دیده می‌شود و با درمان‌های موجود ریشه‌کن کردن آن مشکل است (۴،۶).

نوع ۲: این نوع که زیاد شایع نیست عمدتاً در کشورهای کاملاً پیش‌رفته دیده می‌شود و به درمان‌های موجود بهترین پاسخ را می‌دهد (۴،۶).

نوع ۳: عمدتاً در هندوستان، پاکستان، استرالیا و اسکاندیناوی دیده می‌شود و در بین افراد مصرف کننده مواد مخدر تزریقی رو به افزایش است (۴،۶).

نوع ۴: این نوع فقط در خاورمیانه و شمال افریقا دیده می‌شود (۴).

نوع ۵: این نوع به جنوب افریقا محدود است (۴).

نوع ۶: این نوع عمدتاً در آسیا، هنگ کنگ و ماکائو دیده می‌شود (۴،۶).

همه گیر شناسی

در حدود ۴ میلیون نفر در ایالات متحده و ۱۷۵ میلیون نفر در دنیا آلوده به این ویروس هستند (حدود ۳٪ کل مردم دنیا) و هر سال نیز حدود ۳۵ هزار مورد آلودگی جدید آن گزارش می‌شود. حدود ۲/۷ میلیون نفر آلودگی حاد HCV دارند و هر ساله حدود (۸۰۰۰-۱۰۰۰۰) مورد مرگ در اثر این ویروس گزارش می‌شود. حدود ۷۵٪ موارد آلودگی‌های این ویروس در ایالات متحده به انواع la,b مربوط است. این ویروس عمدتاً از طریق خون و فرآورده‌های خونی انتقال می‌یابد به طوری که حدود ۷۰-۷۵٪ موارد آن از طریق انتقال خون یا مصرف مواد مخدر تزریقی منتقل می‌شود (۶-۴).

بیشتر می‌شود(۱۲،۱۳). احتمال انتقال این ویروس از طریق تغذیه با شیر مادر نامعمول است و به نظر می‌رسد از مادران بدون علامت منتقل نمی‌شود ولی در مادران علامتدار (به ویژه آن عده‌ای که تعداد بیشتری ویروس دارند) احتمال انتقال از طریق شیر نیز وجود دارد(۶).

۳- انتقال از طریق تماس جنسی : میزان دقیق انتقال از طریق تماس جنسی تقریباً کمتر از ۴٪ است (در ایدز ۱۵٪-۱۰٪ و در هپاتیت B حدود ۳۰٪)(۶). به همین دلیل به نظر می‌رسد مقدار کمتری HCV-RNA از بزاق یا منی افراد مبتلا دفع می‌شود. البته در افرادی که شرکای جنسی متعدد دارند، به سایر بیماری‌های STD مثل تبخار یا ایدز مبتلا هستند یا آلوودگی شدیدتری دارند، احتمال انتقال، افزایش می‌یابد(۶،۴). به عنوان یک اصل کلی در مورد افرادی که از جهت ویروس هپاتیت C مثبت‌اند توصیه می‌شود (برای پیش‌گیری از ابتلاء) شرکای جنسی آن‌ها حداقل یک بار از جهت این ویروس بررسی شوند و همچنین از تماس با وسائل این افراد که احتمال انتقال ویروس دارند (نظیر ریش تراش و مسواک) پرهیز کنند(۴). بر طبق یکی از گزارش‌ها، تزریق ایمونو گلوبولین می‌تواند از انتقال این ویروس به شرکای جنسی جلوگیری کند(۱۴).

۴- مصرف کوکائین به شکل انفیه

۵- سایر عوامل خطرزا اثبات نشده: مجرد زندگی کردن، فقر، نزاد غیرسفید(۱۵-۱۷).

تظاهرات پوستی آلوودگی با ویروس هپاتیت C Necrolytic Acral Erythema(NAE)-۱

این اختلال را نخستین بار در سال ۱۹۹۶ میلادی در ۷ بیمار مصری آلووده به هپاتیت حاد ناشی شده از ویروس HCV گزارش کردند(۱۸). تشخیص این اختلال از اهمیت به سزایی برخوردار است زیرا علایم شاخص پوستی این اختلال در اکثر موارد قابل اشناسایی هپاتیت C ظاهر

هستند(۵). در گذشته انتقال خون، عمدتاً ترین روش انتقال این ویروس بود، ولی با کشف آزمون‌های غربالگری خونی این ویروس، خطر انتقال با این روش که در دهه ۱۹۸۰ حدود ۶٪ بود در سال ۱۹۹۵ به ۰.۵٪ کاهش یافت به طوری که امروزه فقط ۰.۴٪ آلوودگی‌های حاد با این ویروس در اثر انتقال خون به وجود می‌آید(۷). فرآورده‌های خونی که می‌توانند این ویروس را منتقل کنند عبارتند از: گلوبول‌های سرخ، گلوبول‌های سفید، فشرده پلاکتی، پلاسمای جدید منجمد شده، ایمونو گلوبولین‌ها، فاکتورهای انعقادی و فشرده عوامل انعقادی.

احتمال ابتلای کارکنان مراکز بهداشتی به این ویروس (در اثر تماس‌های تصادفی شغلی با فرآورده‌های خونی و مایعات آلووده بدنی) حدود ۳ برابر افراد عادی جامعه است. امروزه فقط ۰.۴٪ موارد آلوودگی حاد این ویروس را تماس‌های شغلی تشکیل می‌دهد. احتمال انتقال این ویروس در یک بار تماس تصادفی با سرمهز آلووده (بر حسب مقدار تلخیج) به میزان ۱۵٪-۵٪ است(۸). در مواردی که دهنده عضو یا مغز استخوان از جهت HCV-RNA مثبت باشد احتمال ابتلای گیرنده‌گان این اعضا (مغز استخوان، کبد، کلیه، قلب، ریه، رباط، خود استخوان و تاندون) نیز بیشتر خواهد بود. ضمناً انتقال این ویروس را از طریق دستگاه‌های دیالیز، سرسوزن‌های سوراخدار، بریدن پوست در اثر کارددهای غیرسترون، پاشیدن خون آلووده به ملتحمه و همچنین از جراح آلووده به بیماران در خلال اعمال جراحی نیز گزارش کرده‌اند(۶-۱۰). در موارد خالکوبی (به ویژه با رنگدانه‌های سفید، زرد، نارنجی و سرخ) تیز احتمال انتقال این ویروس وجود دارد(۱۱).

احتمال انتقال این ویروس از مادر مبتلا به نوزاد حدود ۰.۵٪ است که این امر به نوع زایمان و نحوه تغذیه ارتباطی ندارد. ولی هر چه تعداد ویروس مادر بیشتر و سرعت همانندسازی ویروس سریع‌تر باشد احتمال آلوودگی نیز

۳- تأثیر اسیدهای آمینه خوراکی به درستی معلوم نیست.

۲- کوایوگلوبولینمی مختلط

کروایوگلوبولین‌ها، ایمونوگلوبولین‌هایی هستند که در درجه حرارت‌های زیر ۳۷ درجه سانتی‌گراد رسوب می‌کنند^(۵۹). این کمپلکس‌های ایمنی سرمی عموماً مشتمل‌اند بر: فاکتور روماتوئید، کمپلمان، اجزای ویروس HCV، پادتن‌های HCV و سایر ایمونوگلوبولین‌ها^(۴). بر طبق دسته‌بندی Brouet در سال ۱۹۷۴ میلادی، سه نوع ایمونوگلوبولین وجود داشت. ولی جدیداً نوع II-III IgM variant اولیگو کولونال همراه با IgG پلی کولونال را نیز گزارش کرده‌اند^{(۵)،(۶)}.

نوع I: این نوع از ایمونوگلوبولین‌های منفرد (معمولاً IgG یا IgM) ولی فاقد فاکتور روماتوئید تشکیل شده است. این نوع که معمولتاً در اختلالات پلاسماسل‌ها (نظیر مولتیپل میلوم) دیده می‌شود در اثر تکثیر منوکولونال لنفوسيت‌های B به وجود می‌آید.

نوع II: شامل IgG پلی کولونال همراه با IgM منوکولونال است.

نوع III: شامل IgG پلی کولونال یا IgM پلی کولونال است.

در این میان انواع II و III را اصطلاحاً کروایوگلوبولینمی مختلط می‌گویند، زیرا از IgG پلی کولونال به اضافه فاکتور روماتوئید IgM تشکیل می‌شوند. فاکتورهای روماتوئید موجود نیز می‌توانند پلی کولونال (نوع III) یا منوکولونال (نوع II) باشند. در سال ۱۹۹۰ میلادی برای اولین بار همراهی بین کروایوگلوبولینمی مختلط نوع II با آلودگی ویروس هپاتیت C گزارش شد^(۲۱). در سال‌های اخیر نیز همراهی‌های متعدد این دو را گزارش کرده‌اند^(۲۲-۲۸). روی هم رفته ۳۵-۵۰٪ افراد آلوده به ویروس هپاتیت C به طور همزمان

می‌شود و لذا می‌تواند به عنوان علامت شاخص پوستی برای شناسایی و حتی درمان هر چه سریع تر بیماری سیستمیک هپاتیت C به کار رود، زیرا این علامت منحصرآ در بیماری هپاتیت C دیده می‌شود^(۱۹). این اختلال نظیر اریتم‌های نکرولیتیک (نظیر اریتم مهاجر نکرولیتیک، اکرودرماتیت انتروپاتیکا، پلاگر و کمبود اسیدهای چرب ضروری) است. تمام بیماری‌های این خانواده از جهت علایم بالینی و بافت شناسی شبیه به یک دیگرند و فقط از جهت ایتوژنی با یک دیگر متفاوت هستند. NAE به علت درگیری انتهایها و نیز به علت همراهی عام با ویروس هپاتیت C از سایر بیماری‌های این خانواده متمایز است^(۱۹).

علایم بالینی: در مراکز ابتدایی، ضایعات به شکل پیچ‌های سرخرنگ با نکروز سطحی ظاهر می‌کنند و به تدریج تبدیل به پلاک‌های شاخی با حاشیه سرخ متمایل به آبی می‌شوند. توزیع انتهایی ضایعات به ویژه در پشت پاهای علامت ممیزه این اختلال است^{(۶)،(۱۹)}. اکثر بیماران سن ۳۵-۵۵ سال دارند.

از نظر بافت شناسی، در اپیدرم هیپرکراتوز، پاراکراتوز، نکروز سطحی، کمرنگی سلول‌های اپیدرم، خیز بین سلولی و سیتوژنی غیرمتعارف دیده می‌شود.

در درم گشادی عروق، خروج گلبول‌های سرخ به بیرون رگ‌ها و ارتashاج پراکنده لنفوسيت‌ها در دور عروق قابل مشاهده است.

با آزمون‌های PCR و ELISA در تمام این بیماران آلدگی با ویروس HCV تشخیص داده می‌شود^(۱۸).

درمان: ۱- INF- α : این دارو به تنهایی می‌تواند در درمان این بیماری مؤثر باشد، ضمناً می‌تواند اثرات روی خوراکی را نیز تقویت کند^(۱۹).

۲- مصرف روزانه ۶۰-۴۴۰ میلی گرم روی خوراکی نیز تا حدودی مؤثر گزارش شده است.

مشکل است زیرا سرم را باید بلا فاصله بعد از خون‌گیری در درجه حرارت ثابت نگهداری کرد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در بین با درجه حرارت ثابت قرار داد تا هر گونه کرايوگلوبولین موجود رسوب کند. از آن جایی که در کرايوگلوبولین‌های مختلط معمولاً فاکتور روماتوئید نیز وجود دارد لذا بدون این که به تنظیم درجه حرارت نیازی باشد، می‌تواند به عنوان یک روش غربالگری مناسب برای کرايوگلوبولین‌ها به کار رود. البته باید توجه داشت که چون در ۵٪ افراد عادی جامعه نیز فاکتور روماتوئید مثبت وجود دارد لذا این آزمون می‌تواند شامل موارد مثبت هم کاذب باشد (۲۱، ۲۶، ۳۱).

درمان: در هر بیمار مبتلا به کرايوگلوبولین‌های مختلط همراه هپاتیت C، درمان انتخابی اول باید شامل درمان‌های ضد هپاتیت C ویروسی مژمن باشد (۶).

الف) IFN- α : داروی انتخابی کرايوگلوبولین‌نمی مختلط است که حدود ۷۳٪-۴۲٪ افراد مبتلا، به این درمان جواب مساعد می‌دهند و با این روش، معمولاً همزمان با محوشدن کرايوگلوبولین‌ها، علایم پوستی و مفصلی کرايوگلوبولین‌نمی نیز از بین می‌رود ولی علایم عصبی و کلیوی تغییر نمی‌کند (۵).

ب) ریباویرین: در مواردی که بعد از تک درمانی با اینترفرون آلفا، علایم بیماری عود کند، اضافه کردن ریباویرین به درمان فوق می‌تواند مفید باشد.

(PCT) Porphyria Cutanea Tarda -۳

حدود ۸۲٪-۶۲٪ بیماران آلوده به ویروس هپاتیت C، این نوع پورفیری دیده می‌شود (۴). این نوع پورفیری که شایع ترین نوع پورفیری در امریکای شمالی و اروپا است، در اثر اختلال متابولیسم پورفیرین ثانوی به کاهش فعالیت آنزیم یوروپورفیرین دکربوکسیلаз (URO-D) به وجود می‌آید (۳۲).

کرايوگلوبولین‌های در گرددش نیز دارند. ۸۴٪ موارد کرايوگلوبولین‌های مختلط (از جمله موارد همراه با هپاتیت مژمن C) را نوع II تشکیل می‌دهد (۶). کرايوگلوبولین‌نمی نوع I همراهی چندانی با هپاتیت C ندارد (۲۹، ۳۰). ضمناً تا به امروز همراهی قابل توجهی بین نوع ژنوتیپ ویروس هپاتیت C و کرايوگلوبولین‌نمی مختلط گزارش نشده است.

علایم بالینی: کرايوگلوبولین‌های مختلط ثابت شده ترین تظاهر خارج کبدی آلودگی با ویروس هپاتیت C محسوب می‌شوند. علایم بالینی این اختلالات به صورت واسکولیت عمومی است که می‌تواند به شکل علایم متغیر زیر ظاهر شود: علایم سه گانه کلاسیک (پورپورای قابل لمس، درد مفاصل، ضعف عمومی)، درگیری اعضای حیاتی بدن مانند کلیه، معز و سایر قسمت‌های دستگاه عصبی (۶). علایم پوستی که در ۱۰۰٪-۶۰٪ بیماران دیده می‌شود ثانوی به رسوب کمپلکس‌های ایمنی است (۴). بارزترین علامت پوستی آن واسکولیت لکوسیتوکلاستیک است که به شکل پورپورای قابل لمس و معمولاً در اندام‌های پائینی تظاهر می‌کند. علایم دیگری نیز می‌تواند به صورت لیودو رتیکولار، آکروسیانوز، تاول‌های خون آلود، پلاک‌های کهیری و زخم شدگی این قسمت‌ها بروز کند. دردهای مفصلی در ۵۰٪-۸۰٪ بیماران وجود دارد. ابتلای کلیوی در ۲۵٪ موارد به شکل گلومرولو نفریت مامبرانو پرولیفراتیو و نوروفپاتی محیطی در ۷٪-۶۰٪ گزارش شده است (۵).

بافت شناسی: تغییرات بافت شناسی آن به شکل واسکولیت حاد مشابه واسکولیت هیپرسنسیتیویته است. اگر چه عموماً رسوب درون عروقی هیالن وجود ندارد (برخلاف نوع منوكولونال) ولی گاهی ممکن است این علامت نیز در زیر مکان‌های زخمی دیده شود.

تشخیص: آزمون‌های بررسی کرايوگلوبولین‌ها قادری

می توانند سبب بروز این بیماری شوند(۳۵-۳۳).
گزارش های جدید، همراهی بالای (ولی متغیر) آلودگی ویروس هپاتیت C را در بیماران مبتلا به این نوع پورفیری تایید می کنند. شیوع همراهی ویروس فوق در شکل اکسابی بیماری (٪۹۰-٪۱۰) متدالوی تر از شکل ارثی بیماری است. البته اگر چه همراهی قوی بین این دو وجود دارد ولی ساختکار تعامل بین ویروس هپاتیت C و این نوع پورفیری هنوز به درستی معلوم نیست. به طور کلی بهتر است تمام بیماران مبتلا به این نوع پورفیری، با سنجش پادتن ضد HCV غربال گری شوند(۶).

عوامل خطرزا: عمدہ ترین عوامل خطرزای PCT در جدول شماره ۲ دیده می شود. نوع نادر خانوادگی این اختلال به صورت اتوزومال دومینانت منتقل می شود. در این نوع به خصوص فقط ۵۰٪ کاهش فعالیت آنزیم URO-D در تمام بدن وجود دارد(۵). علت نوع اکسابی (نک گیر) و شایع این اختلال به درستی معلوم نیست و در این نوع به خصوص، ۵۰٪ کاهش آنزیم URO-D فقط در کبد وجود دارد(۵). در این نوع بیماری برای بروز علایم بالینی، کمبود آنزیم فوق لازم است ولی کافی نیست. عواملی چون: الکل، هگزاکلروبنزن و تجمع آهن نیز تعدادی از عوامل خارجی هستند که در افراد مستعد

جدول شماره ۱- عوامل خطرزای عمدہ در ایجاد PCT

مواد شیمیایی و سمی	۱- هگزاکلروبنزن
	۲- سایر هیدروکربن های هالوژنه معطر
	۳- مواد شیمیایی که گلوتاتیون احیا شده یا اسکوربات را تخلیه می کند.
زیادی آهن	۱- هوموزیگوت و هتروزیگوت های هموکروماتوزیس
	۲- توارث سایر اختلالات ژنتیکی که منجر به زیادی آهن کبد می شوند مانند: نزاد افريقايی و کم خونی های ارثی که منجر به انباشته شدن آهن می شوند
صرف بیش از حد الکل	بیماری های مزمن کبدی، بیماری های مزمن کبدی ناشی شده از الکل، هپاتیت مزمن C
داروها	۱- استروژن ها ۲- باریتورات ها
سایر محرك های سیتو کروم	P450 به ویژه CYP1A2

افزایش شکنندگی پوست، پرمومی به ویژه در طرفین صورت، کلر آکنه، هیپریا هیپوپیگماناتاسیون مزمن، تغییرات اسکلرو درموئید، کلسیفیکاسیون های دیستروفیک توأم با زخم شدگی، ریزش جوشگاه گذار موها و اوپیکولیز ناخن ها.

در حدود یک سوم تا نصف بیماران، بزرگی کبد و طحال نیز دیده می شود که این امر به ویژه در آن عده های که الکل زیاده از حد مصرف می کنند شایع تر است و در اثر

علایم بالینی: از جهت بالینی بین PCT ارثی و اکسابی تفاوت زیادی نیست (۴). علایم پوستی بیماری (نظیر شکنندگی پوست، تاول زایی، هیپرپیگماناتاسیون و پرمومی) در اثر حساسیت نوری ناشی شده از تجمع پورفیرین ها بوجود می آیند(۶). نخستین علامت بالینی بیماری بثورات متعارف (وزیکول، تاول زایی و تشکیل میلیا) در پشت دست ها است. سایر علایم پوستی می تواند به صورت های زیر باشد:

چند ضلعی، بنتش و مسطح تظاهر می‌کند که روی آنها خطوط ریز سفید مشبک به نام خطوط ویکهام قرار دارد (۴۵، ۴۶). ضایعات بیماری بطور متمایز در سطوح داخلی مج دست، ساعدها، قوزک‌ها، قسمت‌های پایین کمر، ساق پاهاو نواحی تناسلی قرار دارند. ضایعات مخاطی آن به طور متعارف تور شبکه‌ای یا زخمی شونده هستند. بیماری در خانم‌ها قادری شایع تراز آقایان بوده و اگر چه در هر سنی می‌تواند بروز کند ولی در دهه پنجم شایع‌تر است. از جهت علایم بالینی، ضایعات لیکن پلان همراه با ویروس هپاتیت C هیچ فرقی با ضایعات لیکن پلان متعارف ندارد. ضمناً بر مبنای علایم بالینی یا نتایج آزمون‌های کارکرد کبدی نمی‌توان به وجود هپاتیت نهفته‌پی برداشت.

درمان: تأثیر اینترفرون در درمان لیکن پلان همراه با ویروس هپاتیت C به درستی معلوم نیست. در بعضی بیماران، سبب بهبودی و در برخی سبب تشدید لیکن پلان می‌شود (۴۷، ۴۸). به نظر می‌رسد در درمان با اینترفرون، بهبودی پایدار و مداوم در کارکرد کبدی همراه با محو شدن پایدار HCV-RNA از سرم است که سبب محو شدن ضایعات دهانی لیکن پلان می‌شود (۴).

۵ - خارش

خارش نیز می‌تواند همراه با هپاتیت C دیده شود و خارش موجود در این قبیل موارد شبیه خارش‌هایی است که در سایر بیماری‌های کبدی دیده می‌شود. در یک بررسی با آزمون الیزا معلوم شد که حدود ۳۹٪ بیماران مبتلای پروریگو، با ویروس هپاتیت C آلدگی داشتند (۶). به نظر می‌رسد در این قبیل موارد علت خارش به افزایش املاح صفراوی ثانوی به آسیب کبدی مربوط است. بر طبق یک نظریه دیگر ویروس هپاتیت C به عنوان محرکی شبیه تریاک عمل می‌کند (۵۱-۴۹). این بیماران، به خارش شدید و غیرقابل کنترلی مبتلا می‌شوند و ممکن

چرب شدگی، تورم سلوالی، التهاب و فیبروز به وجود می‌آید (۶).

درمان: درمان ابتدایی این بیماری عبارتست از خارج کردن آهن زیادی و ادامه آن تازمانی که فقر ملایم آهن به وجود آید. بعد از این مرحله اگر بیمار به ویروس هپاتیت C آلدگی داشت باید با اینترفرون درمان شود (۶) که این امر موجب کاهش پورفیرین ادرار و محو شدن علایم پوستی خواهد شد (۳۷، ۳۶).

۴- لیکن پلان

همراهی لیکن پلان را با بیماری‌های هپاتیت مزمن فعال اتوایمون، سیروز صفراءوی اولیه، هپاتیت فعال مزمن ویروسی بسیار گزارش کرده‌اند (۴۴-۳۸). در سال ۱۹۹۱ Monki و همکارانش برای نخستین بار همراهی لیکن پلان و هپاتیت مزمن فعال ناشی از HCV را با تاییدیه نمونه‌برداری گزارش کرده‌اند (۳۹). جدیداً نیز ویروس هپاتیت C را به عنوان عامل برانگیزانده لیکن پلان ذکر کرده‌اند (۴۰-۴۲). اگر چه ساختکار لیکن پلان ناشی شده از ویروس هپاتیت C دقیقاً معلوم نیست ولی احتمالاً معلول رونویسی این ویروس در لنفوسیت‌ها است (۴). شیوع آلدگی ویروس هپاتیت C در بیماران لیکن پلانی بین ۳۵-۱۰٪ گزارش شده است که این همراهی نیز در لیکن پلان‌های ژنرالیزه، مخاطی به ویژه نوع اروزیو و نوع مزمن شایع‌تر است. در آن مواردی که بیماری کبدی مزمن همراه با لیکن پلان باشد علت بیماری کبدی عموماً آلدگی مزمن با هپاتیت C است (۶). در اکثر بیماران مبتلا به لیکن پلان همراه آلدگی HCV، هم عبار آنزیم‌های کبدی بالاست و هم با آزمون PCR و ویرمی پایدار وجود دارد (۴۲).

علایم بالینی: لیکن پلان، بیماری مخاطی پوستی التهابی مزمنی است که معمولاً به شکل پاپولهای ریز خارش دار،

مواردی که از جهت بالینی، بیماری پری آرتیت ندوزا تشخیص داده شد، بهتر است وجود هپاتیت C نیز بررسی شود، زیرا در صورت همراهی این دو علایم عمومی پری آرتیت ندوزا (مانند توربوباتی، فشارخون بالا، آنژئیت عروق مغزی، دردهای ایسکمیک شکمی، بیماریهای کلیوی و کبدی) نیز در مقایسه با موارد غیرهمراه، بیش تر است و اکثر بیماران مبتلا نیز، دارای هپاتیت نوع 1b هستند(۵۴-۵۷). به علت این که در بیماران مبتلا به پری آرتیت ندوزا ممکن است آزمون‌های سرولوژی، مثبت کاذب باشد لذا باید وجود پادتن‌های ضد ویروس هپاتیت C را با آزمون HCV-RNA اثبات کرد(۶).

۸- نشانگان شوگرن

سندرم شوگرن را نیز در بعضی افراد آلوده به ویروس هپاتیت C گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای جدید از ۲۸ بیمار آلوده به ویروس هپاتیت C در ۱۰ نفر علایم سندرم شوگرن و در ۱۶ نفر نیز تغییرات بافت شناسی سندرم شوگرن یافت شده است(۵۸). چنین مواردی به علت دفع اجزای ویروس از بزاق و سپس سربازگیری ویروس در لنفوسيت‌ها به وجود می‌آید(۶).

۹- سایر همراهی‌های ناشایع

مواردی از بیماری‌های زیر را نیز همراه با آلودگی ویروس هپاتیت C گزارش کرده‌اند که هیچ کدام در مورد ابتلا به هپاتیت C اختصاصی نیستند.

الف - لنفوم: در ۴۰-٪/ بیماران مبتلا به لنفوم‌های غیرهوجکینی سلول‌های B، پادتن‌های ضدویروس هپاتیت C یافت شده است که در سایر بدخیمی‌های خونی، این مورد گزارش نشده است. این همراهی در بدخیم‌های درجه پایین همراه با کرایوگلوبولینمی و نیز سندرم MALT (تومورهای لنفوئید مخاطی دستگاه گزارش) شایع‌تر است.

است در پوست‌شان مکان‌های کنده‌گی ناشی از خارش، مناطق التیام و جوشگاه نیز وجود داشته باشد. اگرچه معمولاً ضایعه اولیه‌ای وجود ندارد ولی گاهی ممکن است ندول‌های پروریگونی موجود باشد که بعضی‌ها این ندول‌ها را ضایعات اولیه می‌دانند. حتی پروریگو ندولار Hyde را نیز همراه با آلودگی مزمن هپاتیت C گزارش کرده‌اند که با اینترفرون بهبود یافته است. بنابراین توصیه می‌شود در بیماران مبتلا به خارش نیز آلودگی با ویروس هپاتیت C مدنظر قرار گیرد.

۶- کهیر

برخی مطالعات کهیر را نیز در بیماران مبتلا به آلودگی مزمن با ویروس هپاتیت C ذکر کرده‌اند. بر طبق یکی از گزارش‌ها، در ۲۴٪/ بیماران مبتلا به کهیر، آلودگی با ویروس هپاتیت C تشخیص داده نشده است(۶). در مقایسه با موارد کهیر غیرهمراه با ویروس هپاتیت C، این بیماران سن بالاتر و سیر بیماری مزمن‌تری دارند و بعد از بهبودی هیرپیگماتاسیون بیشتری بر جای می‌گذارند(۵۲). البته باید اورتیکاریال و اسکوییت را با این نوع کهیر اشتباه نکرد زیرا این دو را می‌توان از روی سیر بیماری و بافت‌شناسی افتراق داد (ضایعات اورتیکاریال و اسکولیت مدتی بیش از ۲۴ ساعت دوام می‌یابد و در نمونه‌برداری، واسکولیت عروق کوچک را نشان می‌دهد در حالی که ضایعات کهیر کمتر از ۲۴ ساعت دوام یافته و نمونه‌برداری هیچ گونه علایمی از واسکولیت نشان نمی‌دهد(۴۶،۵۳).

PAN-۷

پری آرتیت ندوزا نیز خیلی به ندرت در بیماران مبتلا به آلودگی با ویروس هپاتیت C دیده می‌شود و بر طبق یکی از مطالعات در ۰.۵-٪/ این بیماران توانسته‌اند نشانه‌هایی از ویروس هپاتیت C را شناسایی کنند(۶). لذا در

ناشی از ویروس هپاتیت C ، بروز DASP را گزارش کرده‌اند (۴).

چ - زخم‌های قرنیه‌ای

زخم‌های مزمن پیشرونده و دردناک در پیرامون قرنیه همراه با ویروس هپاتیت C گزارش شده است (۵۹، ۶۰).

ج - پودر ماجانگنگ نوزوم

این بیماری پوستی رانیز در یک فرد آلدود به ویروس هپاتیت C همراه با کرایو گلوبولینی گزارش کرده‌اند (۴).

د - تلازنگتازی یک طرفه نووئید

بعضی‌ها موارد این اختلال رانیز همراه با ویروس هپاتیت C گزارش کرده‌اند. در این اختلال احتمالاً در پوست ناحیه مبتلا، تعداد گیرنده‌های استروزنی افزایش می‌باید (۶۱) به نظر برخی دیگر، در این اختلال ویروس فوق با آسیب کبدی سبب کاهش سوت و ساز استروزن و بالارفتن عیار آن در گرددش خون می‌شود (۶۲).

ر- سندروم بهجهت ، اریتم ندوژوم، اریتم مولتیفرم، پورپورای هنوخ شوئن لاین (۵، ۶۳)

ز- البته علاوه بر خود ویروس هپاتیت ، برخی علایم پوستی نیز در اثر مصرف اینترفرون آلفا به وجود می‌آید که شایع‌ترین آن‌ها بروز اریتم در مکان تزریق این دارو و بروز طاسی گذرا است که در ۲۵٪ بیماران درمان شده با این دارو دیده می‌شود. در ۱۳٪-۸٪/ بیماران، پوست کاملاً خشک و در ۸٪-۲٪/ موارد تعريق بیش از حد متعارف گزارش شده است. سایر علایم با شیوع کمتر می‌تواند به صورت‌های زیر باشد: آکنه ، اختلالات ناخنی، نکرولیز اپیدرم، حساسیت به نور، تغییرات رنگ پوست و درماتیت آکسفولیاتیو. درمان با این دارو می‌تواند سبب تشدید بیماری پسوریازیس شود. حتی مواردی از نکروز پوستی به دنبال تزریق تصادفی داخل شریانی اینترفرون آلفا نیز گزارش شده است (۶).

به نظر می‌رسد در این موارد به علت آلدودگی مزمن با این ویروس، آنتی‌زن‌های مربوط با تکثیر سلول‌های گروه B و ایجاد منوکلنالی، سبب پیدایش تومور می‌شوند (۶). تجویز اینترفرون آلفا ممکن است در چنین مواردی کمک کننده باشد (۶).

ب - لوپوس اریتماتوز سیستمیک

جدیداً گزارش‌هایی نیز در مورد همراهی این بیماری با ویروس هپاتیت C وجود دارد. در چنین مواردی ابتلای کبدی بیشتر و کرایو گلوبولینی شایع‌تر است ولی علایم پوستی لوپوس، عیار C4, CH50, ds-DNA پایین‌تر از مواردی است که بیماری لوپوس به تنها‌یی وجود دارد (۴).

پ - ویتلیگو

در بعضی از بیماران مبتلا به ویتلیگو نیز آلدودگی با ویروس هپاتیت C را گزارش کرده‌اند. در چنین مواردی به نظر می‌رسد اجزای ویروس در ناحیه DEJ رسوب می‌کند و با جذب لنفوцит‌ها به محل و تولید ارتشاح لنفویتی سبب تخریب ملانوسيتها می‌شود. البته این نظریه هنوز اثبات نشده و به علت این که هر دو بیماری شایع هستند لذا ممکن است این همراهی به صورت تصادفی باشد (۴).

ت - پسوریازیس

گزارش‌های زیادی در مورد همراهی پسوریازیس و آلدودگی با ویروس هپاتیت C وجود دارد و به نظر برخی این ویروس یکی از عوامل برانگیرانده بیماری پسوریازیس است. حتی در مورد التهاب مفصلی پسوریازیس نیز ویروس هپاتیت C را دخیل می‌دانند. در مواردی که برای درمان بیماری پسوریازیس به مصرف داروهای مسموم کننده کبدی نیاز باشد (مانند متوترکسات) بهتر است پادتن ویروس هپاتیت C رانیز برسی کرد. ضمناً اینترفرون می‌تواند سبب تشدید یا حتی ایجاد پسوریازیس شود.

خ - DASP

در سه بیمار مبتلا به سرطان سلول‌های کبدی و سیروز

اختصارهای بکار رفته در متن مقاله به شرح زیر است:

-Chronic hepatitis C;	CHC
-Disseminated actinic superficial porokeratosis;	DASP
-Dermocapillary junction;	DEJ
-Gastrointestinal tract;	GIT
-Hepatitis C virus;	HCV
-Human immunodeficiency virus;	HIV
-Interferon;	IFN
-Intravenous;	IV
-Leucocytoelastic vasculitis;	LCV
-Lupus erythematosus;	LE
-Lichen planus;	LP
-Necrolytic acral erythema;	NAE
-Polyarteritis nodosa;	PAN
-Polymerase chain reaction;	PCR
-Porphyria cutanea tarda;	PCT
-Pyoderma gangrenosum;	PG
-Systemic lupus erythematosus;	SLE
-Sjogren syndrome;	SS
-Sexually transmitted disease;	STD
-Unilateral nevoid telangiectasia;	UNT

نتیجه گیری

با توجه به این که هپاتیت ویروسی نوع C اختلالیست متداول با بیماری زایی و رنجوری و مرگ و میر بالا و با توجه به این که در تمام نقاط دنیا دیده می‌شود و یکی از علل شناخته شده بیماری‌های حاد و مزمن کبدی است و در مرحله حاد می‌تواند بدون علامت باشد و به موقع تشخیص داده نشود، لذا آشنایی با تظاهرات خارج کبدی به ویژه ضایعات واضح پوستی آن می‌تواند در تشخیص زودتر و به موقع آلودگی با ویروس هپاتیت C در تشخیص افرادی که آلوده به این ویروس هستند ولی به دلایلی شناسایی نشده‌اند کمک کننده باشد.

منابع

- 1-Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- 2-Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-64.
- 3-Hosoda K, Omata M, Yolosuka O, et al. Non-A , non-B chronic hepatitis is chronic hepatitis C. A sensitive assay for detection of hepatitis C virus RNA in the liver. *Hepatology* 1992; 15: 777-81.
- 4-Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatologic Clinics* 2002; 20(3): 449-58.
- 5-Jones AM, Warken K, Tyring SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatologic Clinics* 2002; 20(2): 333-47.
- 6-Bonkowsky HL, Savant M. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 159-79.
- 7-Steedman SA, Younossi ZM. Hepatitis C: An update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 125-43.
- 8-Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle stick accident. *Hepatology* 1992; 161: 1109-14.
- 9-Esteban JI, Gomez J, Martel M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-58.
- 10-Sartore M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 270-71.
- 11-Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. *Medicine*

- (Baltimore) 2001; 80: 134-51.
- 12-Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-41.
- 13-Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
- 14-Piazza M, Sagliocca L, Tosone G, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus and efficacy of prophylaxis with intramuscular immune serum globulin. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1537-44.
- 15-Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus in the United States, 1988-1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
- 16-Ross RS, Viazov S, Gross T, et al. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2001; 343: 1851-54.
- 17-Strasser SI, Myerson D, Sprugeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10 year follow-up. *Hepatology* 1999; 26: 1893-99.
- 18-EL Darouti ME, Abu El Ela ME. Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of hepatitis C. *Int J Dermatol* 1996; 35: 252-56.
- 19-Vikram JK, Sherry Sh, Jaye B, et al. Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C: Effective treatment with interferon alfa and zinc. *Arch Dermatol* 2000; 136: 755-57.
- 20-Bruet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 54: 775-88.
- 21-Durand JM, Lefevre P, Harle J, et al. Cutaneous vasculitis and cryoglobulinemia type II with hepatitis C virus infection. *Lancet* 1991; 337: 499-500.
- 22-Lin RY, Caren CB, Menikoff H. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, interstitial lung disease and hepatitis C. *Br J Dermatol* 1995; 132: 821-23.
- 23-Daoud MS, El-Azhary RA, Gibson LE, et al. Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, and cutaneous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 219-23.
- 24-Sepp NT, Umlauf F, Illersperger B, et al. Necrotizing vasculitis associated with hepatitis C infection: Successful treatment of vasculitis with interferon-alfa despite persistence of mixed cryoglobulinemia. *Dermatology* 1995; 191: 43-45.
- 25-Buezo GF, Garcia-Buey M, Rios-Buceta L, et al. Cryoglobulinemia and cutaneous leucocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35: 112-15.
- 26-Dupin N, Chosidow O, Lunel F, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1124-27.

- 27-Carisberg PL, Lee WM, Casey DL, et al. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1119-23.
- 28-Pakula AS, Garden JM, Roth SI. Cryoglobulinemia and cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 850-53.
- 29-Agnello V. A role of hepatitis C infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490.
- 30-Willems M. Hepatitis C virus and its genotypes in patients suffering from chronic hepatitis C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome. *J Med Virol* 1994; 44: 226.
- 31-Karisberg PL, Lee WM, Casey DL, et al. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1119-32.
- 32-Poh - Fitzpatrick MB. Porphyrin-sensitized cutaneous photosensitivity. Pathogenesis and treatment. *Clin Dermatol* 1985; 3: 41-82.
- 33-Conry-Cantilena C, Vilamidou L, Melpolder JC, et al. Porphyria cutanea tarda in hepatitis C virus-infected blood donors. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 512-14.
- 34-Criber B, Petiau P, Keller F, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch Dermatol* 1995; 131: 801-04.
- 35-Lacour JPh, Bodokh J, Castanet J, et al. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993; 128: 121-23.
- 36-Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alfa therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 529-33.
- 37-Takikawa H, Yamazaki R, Shoji S, et al. Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. *J Hepatol* 1995; 22: 249-50.
- 38-Rabora A. Lichen planus and the liver. *Int J Dermatol* 1995; 31: 392.
- 39-Monki M, Rybojad M, Puppin Jr D, et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 792.
- 40-Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, et al. Chronic hepatitis C and skin disease. A review. *Mayo Clin Proc* 1995; 79: 559-64.
- 41-Lodi G, Porter SR. Hepatitis C virus infection and lichen planus. A short review. *Oral Dis* 1997; 3: 77-79.
- 42-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: 715-19.
- 43-Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F, et al. Lichen planus and hepatitis C virus related chronic active hepatitis. Arch Dermatol 1994; 130: 73-76.
- 44-Cribier B, Garnier C, Laustriat D, et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection:an epidemiologic study. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 1070-72.
- 45-Aziz Jalali MH. New methods for diagnosis of skin disease, 1992: 195-98.
- ۴۶-انصارین خ، دولتی ای، طوسی پ. فصلنامه جامع پوست ایران. تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، ۱۳۸۰: ۷۸-۴۲.
- 47-Beaid LM, Kahloon N, Franco J, et al. Incidence of hepatitis C in lichen planus. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 311-12.
- 48-Moshe L, Arber N, Ben-Amitai D, et al. Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. Acta Derm Venereol 1997; 77: 171-72.
- 49-Bonacini M. Pruritus in patient with chronic human immunodeficiency virus, hepatitis B and C virus infections. Dig Liver Dis 2000; 32: 621-25.
- 50-Carson CW, Donn DL, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. J Rheumatol 1993; 20: 304-09.
- 51-Fisher DA, Wright TL. Pruritus as a symptom of hepatitis C. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 629-32.
- 52-Kanazawa K, Taoita H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria . J Am Acad Dermatol 1996; 35:195-98.
- 53-Hamid S, Cruz JR PD , Lee Wm. Urticular vasculitis caused by hepatitis C virus infection, response to interferon alfa therapy. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 278-80.
- 54-Jackson JM, Callen JP. Scarring alopecia and sclerodermatos changes of the scalp in a patient with hepatitis C infection. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 824-26.
- 55-Cacoub P, Maisonneuve T, Thibault V, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. J Rheum 2001; 28: 109-18.
- 56-Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. Arch Dermatol 1995; 131: 852-53.
- 57-Soufir N, Decamps V, Crickx B, et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. Arch Dermatol 1999; 135: 1001-02.
- 58-Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339: 321-22.

- 59-Wilson SE, Lee WM, Murakami C, et al. Mooren's corneal ulcers and hepatitis C virus infection . N Engl J Med 1993; 329: 62-64.
- 60-Zegans ME, Srinivasan M, McHugh T, et al. Mooren ulcer in south India: serology and clinical risk factors. Am J Ophthalmol 1999; 128: 205-10.
- 61-Uhlin SR, McCary Ks Jr. Unilateral nevoid telangiectasia syndrome. The role of estrogen and progesterone receptors. Arch Dermatol 1983; 119: 226-28.
- 62-Hynes LA, Shenefelt PD. Unilateral nevoid telangiectasia: Occurrence in two patients with hepatitis C. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 819-22.
- 63-Munke H, Stockman F, Ramadori G. Possible association between Behcet syndrome and chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 400-01.