

**LUPUS ERITEMATOS CUTANAT SUBACUT ASOCIAT
CU LICHEN PLAN: GENERALITĂȚI.
PREZENTARE CAZ CLINIC**

**SUBACUTE CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS
ASSOCIATED WITH LICHEN PLANUS: OVERVIEW.
PRESENTATION OF A CLINICAL CASE**

MONICA COSTESCU*, ANA MIHAELA UNGUREANU*, OANA ANDREIA COMAN*,**,
MIHAIL ALECU*, MARIA GRIGORE*, SIMONA ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Termenul de „lupus eritematos (LE)” se referă la un spectru de boli cu evoluție și prognostic variabile. Există trei forme majore de LE precum: lupus eritematos cutanat cronic, lupus eritematos cutanat subacut (LECS) și lupus eritematos sistemic.(1) LECS implică, în primul rând, epidermul și dermul superior și este asociat cu anticorpi anti-Ro/SSA și fotosensibilitate; majoritatea pacienților nu au afectare sistemică semnificativă.(2) Lichenul plan (LP) este o boală idiopatică inflamatorie a pielii, părului, unghiilor și mucoaselor ce afectează, în general, adulții de vârstă medie.(13) Hepatita cu virus C (HVC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind principala cauză a bolilor hepatice cronice, a cirozei și a carcinomului hepatocelular. În ultimii ani, a devenit cunoscut că VHC induce un spectru larg de manifestări extrahepatice, inclusiv manifestări cutanate, precum LP.(15)

Prezența LP cutanat și a LP oral poate fi utilizată ca marker al infecției cu VHC la pacienții asimptomatici, ceea ce poate duce la un diagnostic corect, un tratament precoce și, eventual, un prognostic mai bun al infecției cu VHC. Sindromul de suprapunere LE/LP este o afecțiune rară ce combină aspecte clinice, histologice și imunopatologice atât

Summary

The term „Lupus erythematosus” (LE) refers to a spectrum of diseases that vary in their course and prognosis. The three major forms of LE are: chronic cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) and systemic lupus erythematosus. (1) SCLE involves primarily the epidermis and upper dermis and is associated with anti-Ro/SSA autoantibodies and photosensitivity; the majority of patients do not have significant systemic disease. (2) Lichen planus (LP) is an idiopathic inflammatory disease of the skin, hair, nails and mucous membranes, seen most commonly in middle-aged adults. (13) Hepatitis C virus (HCV) represents a major public health problem as a causative agent in developing chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. In recent years it has become known that HCV induces a broad spectrum of extrahepatic manifestations, including some cutaneous ones such as LP. (15) The presence of cutaneous LP and oral lichen planus can potentially be used as a marker of HCV infection in asymptomatic patients, leading to proper diagnosis and early treatment and, possibly, a better prognosis of chronic hepatitis C. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome is a

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București.
„Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest
** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

ale LE cât și ale LP. Majoritatea cazurilor apar la pacienți cu vârste cuprinse între 25-45 de ani, cu o ușoară predominanță a sexului feminin.(29,30) Etiologia este în mare parte necunoscută, dar există în discuție cauze autoimune, virale, genetice și/sau medicamente care pot induce sindromul de suprapunere LE/LP precum: izoniazida, procainamida și acebutolol.(30) Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 54 de ani diagnosticată cu LECS (2000), LP (2012) și HVC (2012). Aspectele clinice, opțiunile terapeutice și evoluția sunt prezentate în articol.

Cuvinte cheie: lupus eritematos cutanat subacut, lichen plan, lichen plan oral, hepatită cu virus C.

Intrat în redacție: 10.10.2013

Acceptat: 2.12.2013

rare disorder combining the clinical, histological and immunopathological features of both LE and LP. This is an infrequently reported condition, the majority of cases occurs between the ages of 25 to 45 with a slight female predominance. (29,30) The etiology is largely unknown, but its possibilities include an autoimmune, viral, and/or genetic cause. Drugs that may induce LE/LP overlap syndrome are isoniazide, procainamide, and acebutolol. (30) We present the case of a 54 years old female diagnosed with SCLE (2000), LP (2012) and HCV (2012). Clinical aspects, therapeutic choices and course are presented in the article.

Key words: subacute cutaneous lupus erythematosus, lichen planus, oral lichen planus, hepatitis C virus.

Received: 10.10.2013

Accepted: 2.12.2013

I. Lupus eritematos cutanat subacut

1. LUPUS ERITEMATOS - GENERALITĂȚI

Termenul de „lupus eritematos (LE)” se referă la un spectru de boli cu evoluție și prognostic variabile.¹ Lupusul eritematos este o boală multisistemică ce afectează, în principal, pielea, dar poate determina și afectări grave, multiviscerale, cu prognostic rezervat.² În ceea ce privește distribuția pe sexe, se observă o predominanță a bolii la femei (raport femei/bărbați = 9/1).³

Cauza bolii nu este pe deplin înțeleasă. Patogeneza lupusului eritematos cutanat este interconectată cu cea a lupusului eritematos sistemic (LES).³ Cei mai importanți factori etiopatogenici incriminați sunt: genetici, hormonal și de mediu.

Factori genetici. Forme familiale de LES apar la 10% din pacienți.⁴ Există citate multiple asocieri cu antigene ale complexului major de histocompatibilitate, mai frecvent cu HLA B8, DRw52, DQw1, DQw2, DR2 și DR3.

Factori hormonal. Arată predominanța bolii în rândul femeilor. S-au constatat nivele crescute ale metaboliților estrogenilor, ale prolactinei și o metabolizare accelerată a testosteronului. Administrarea anticoncepționalelor orale sau terapia de substituție cu estrogeni crește riscul dezvoltării bolii la persoanele predispuse genetic, în timp ce administrarea de androgeni are efect benefic asupra bolii.⁵

I. Subacute cutaneous lupus erythematosus

1. LUPUS ERYTHEMATOSUS - GENERAL

The term of “lupus erythematosus” (LE) refers to a spectrum of diseases that vary in their course and prognosis.¹ Lupus erythematosus is a multisystemic disease affecting primarily the skin, but may also cause severe multivisceral disorders, with reserved prognosis.² In terms of gender distribution, there is a predominance of the disease in women (female/male ratio = 9/1).³

The cause of the disease is not fully understood. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus is interconnected with that of systemic lupus erythematosus (SLE).³ The most important etiopathogenic factors that are incriminated are: genetic, hormonal and environmental.

Genetic factors. Family forms of SLE occur in 10% of patients.⁴ There are quoted multiple associations with antigens of the major histocompatibility complex, most frequently with HLA B8, DRw52, DQw1, DQw2, DR2 and DR3.

Hormonal factors. They show the predominance of the disease in women. High levels of estrogen metabolites, prolactin and accelerated metabolism of testosterone have been found. Administration of oral contraceptives or estrogen replacement therapy increases the risk of developing the disease in genetically predisposed persons, while administration of androgens has a beneficial effect on the disease.⁵

Environmental factors: ultraviolet rays (especially UVB, but also UVA), infections (viral

Factori de mediu: razele ultraviolete (în special UVB, dar și UVA), infecții (virale și bacteriene), medicamente (hidralazină, procainamidă, izoniazidă, IECA, statine, IFN- α , D-penicilamină, α -metildopa, terbinafine, etanercept și minociclina), fumatul (un studiu caz-control efectuat recent a raportat că fumătorii au un risc mai mare de a dezvolta LES față de nefumători sau foști fumători).³

Conform clasificării lui Jim Gilliam, lupusul eritematos asociat cu leziuni cutanate se împarte în: lupus eritematos cutanat acut, lupus eritematos cutanat subacut și lupus eritematos cronic cu variantele discoid, discoid verucos/hipertrofic, lupusul profund, lupus eritematos al mucoasei, lupus tumidus și chilblains lupus.⁶ Lupusul eritematos poate afecta multiple organe și sisteme, cel mai frecvent întâlnim afectarea articulațiilor, a tegumentului, hematologică, pulmonară, renală și a sistemului nervos central.²

Asociația Americană de Reumatologie (ARA) a propus un set de criterii clinice și de laborator pentru diagnosticul lupusului eritematos sistemic⁶: **rash malar** (eritem fix, macula-papulos, malar, respectă pliurile nazolabiale), **rash discoid** (plăci eritematoase cu scuame aderente și dopuri foliculare, cicatrici atrofice în leziunile vechi), **fotosensibilitate** (rash indus de lumină), **ulcerații orale** (ulcerații orale sau nazofaringiene nedureroase), **artrită** (artrită neerozivă, afectând cel puțin două articulații), **serozită** (pleurită sau pericardită), **afectare renală** (proteinurie persistentă peste 0,5 g/zi sau cilindri celulari hematici, granulari, tubulari, micști), **afectare neurologică** (convulsii sau psihoză), **afectare hematologică** (anemie hemolitică sau leucopenie <4000/ML sau limfopenie <1500/ μ L sau trombocitopenie <100000/ μ L), **modificări imunologice** (anticorpi anti ADNc sau anticorpi anti Sm sau anticorpi antifosfolipide evidențiați prin: nivel anormal anticorpi anticardiolipină IgG sau IgM, test pozitiv anticoagulant lupic, test fals pozitiv pentru lues cu durată de cel puțin 6 luni confirmat prin teste de referință), **anticorpi antinucleari** (titru anormal de anticorpi antinucleari în absența medicamentelor care pot induce sindromul „lupus-like“).⁷

and bacterial), drugs (hydralazine, procainamide, isoniazid, ACE inhibitors, statins, IFN- α , D-penicillamine, α -methyldopa, terbinafine, etanercept and minocycline), smoking (a recent case-control study reported that smokers have a higher risk of developing SLE compared to non-smokers or ex-smokers).³

According to Jim Gilliam's classification, lupus erythematosus associated with skin lesions is divided into: acute cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic lupus erythematosus with the following subtypes: discoid, verrucous/hypertrophic discoid, lupus profundus, lupus erythematosus of the mucous membrane, lupus tumidus and chilblain lupus.⁶ Lupus erythematosus can affect multiple organs and systems, the most common being joint, skin, blood, lung, kidney and central nervous system disorders.²

The American Rheumatology Association (ARA) proposed a set of clinical and laboratory criteria for diagnosing systemic lupus erythematosus⁶: **malar rash** (fixed, maculopapular, malar erythema, sparing the nasolabial folds), **discoid rash** (erythematous plaques with adherent scales and follicular plugging, atrophic scarring in old lesions), **photosensitivity** (light-induced rash), **mouth ulcers** (painless oral or nasopharyngeal ulcers), **arthritis** (nonerosive arthritis, affecting at least two joints), **serositis** (pleuritis or pericarditis), **kidney disorder** (persistent proteinuria over 0.5 g/day or hematic, granular, tubular, mixed cylinders), **neurological disorder** (convulsions or psychosis), **haematological disorder** (haemolytic anaemia or leukopenia <4000/ μ L or lymphopenia < 1500/ μ L or thrombocytopenia < 100000/ μ L), **immunological modifications** (anti-dsDNA antibodies or anti-Sm antibodies or antiphospholipid antibodies evidenced by: abnormal level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, positive test for lupus anticoagulant, false positive test for syphilis for at least 6 months confirmed by reference tests), **antinuclear antibodies** (abnormal titre of antinuclear antibodies without medication that can induce "lupus-like" syndrome).⁷

2. LUPUSUL ERITEMATOS CUTANAT SUBACUT (LECS)

Definiție:

LECS este o variantă a lupusului eritematos (LE) ce ocupă o poziție intermediară între lupusul eritematos discoid (LED) și lupusul eritematos sistemic (LES).¹

Lupusul cutanat subacut implică, în primul rând, epidermul și dermul superior și este asociat cu anticorpi anti-Ro/SSA, artralгии și fotosensibilitate. Majoritatea pacienților nu au afectare sistemică semnificativă.²

Epidemiologie:

LECS este mai puțin comun decât LED sau LES. Se caracterizează printr-o predominanță a sexului feminin, iar vârsta de debut este, de obicei, între 30-40 de ani. Boala poate debuta și după decada a VI-a de viață, în special când este indusă medicamentos.

Aspecte clinice:

LECS se caracterizează, inițial, prin macule și/sau papule eritematoase transformându-se apoi în leziuni papulo-scuamoase psoriaziforme sau plăci inelare/policeclice. O parte din pacienți pot dezvolta elemente ale ambelor variante morfologice. Leziunile în LECS apar, predominant, la nivelul zonelor expuse la soare (ex. partea superioară a toracelui posterior, umeri, brațe, V-ul decolteului și, mai puțin comun, fața). Acestea se vindecă, de obicei, cu hipopigmentări sau depigmentări reziduale, fără cicatrici și fără hiperkeratoză foliculară (principalele trăsături care îl deosebesc de lupusul eritematos cutanat cronic). Leziunile

nu sunt indurate deoarece se caracterizează printr-un infiltrat inflamator superficial și rar.

Histopatologie:

Modificările sunt mai puțin pronunțate decât în LED. La nivelul epidermului se poate observa atrofiie minimă și modificări vacuolare, iar la nivelul dermului se remarcă un infiltrat inflamator limfocitar rar.

Teste de laborator:

Anticorpii anti-Ro, caracteristici acestei forme de lupus, sunt prezenți într-o proporție de 60%-

2. SUBACUTE CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS (SCLE)

Definition:

SCLE is an intermediary form of lupus erythematosus (LE) between discoid lupus erythematosus (DLE) and systemic lupus erythematosus (SLE).¹

Subacute cutaneous lupus involves primarily the epidermis and the upper dermis and is associated with anti-Ro/SSA antibodies, arthralgia and photosensitivity. Most patients do not present significant systemic disorders.²

Epidemiology:

SCLE is less common than DLE or SLE. It is predominant in females, and the onset age usually ranges from 30 to 40 years. The disease can also appear after the age of 60, especially medication-induced.

Clinical aspects:

SCLE is initially characterised by erythematous patches and/or papules that turn to psoriasiform papulosquamous lesions or annular/polycyclic plaques. Some patients can develop elements of both morphological forms. SCLE lesions occur mainly on sun-exposed areas (e.g. upper part of posterior thorax, shoulders, arms, V neckline and, less common, on the face). They usually heal with residual hypopigmentation or depigmentation, without scarring and without follicular hyperkeratosis (main characteristics distinguishing it from chronic cutaneous lupus erythematosus). Lesions are not indurated as they are characterised by superficial and rare inflammatory infiltrate.

Histopathology:

Modifications are less evident than in DLE. The epidermis shows minimal atrophy and vacuolar modifications and the dermis shows rare lymphocytic inflammatory infiltrate.

Laboratory tests:

Anti-Ro antibodies, which are characteristic for this form of lupus, are present at a rate of 60%-90%. Antinuclear antibodies (ANA) are positive in 60%-80% of patients, in 40% of patients anti-

90%. Anticorpii antinucleari (ANA) sunt pozitivi la 60%-80% dintre pacienți, la un procent de 40% dintre pacienți pot să apară anticorpi anti-La și anticorpi anti-ADNdc (de obicei în titru foarte mic). Factorul reumatoid este prezent la 20% dintre pacienți. Cei cu boală activă pot prezenta semne ale inflamației (protein C reactivă, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, hipergamaglobulinemie). De asemenea, se poate observa pe hemoleucogramă: anemie, leucopenie și trombocitopenie.¹

Evoluție și prognostic:

Evoluția bolii nu este foarte clară, se pare că 10-15% dintre pacienți dezvoltă afectare sistemică.⁸

Se știe că ac. anti-Ro apar și în sindromul Sjögren, motiv pentru care unii pacienți cu LECS pot prezenta caracteristici ale ambelor boli, ba mai mult unii pot avea manifestări interne serioase ale sindromului Sjögren precum afectare pulmonară și neurologică.⁹

Pe lângă sindromul Sjögren, LECS se poate suprapune și cu alte boli autoimune precum: artrita reumatoidă și tiroidita Hashimoto. Există câteva date în literatură care vorbesc despre o asociere între LECS și diferite malignități (neoplasme mamare, pulmonare, gastrice, uterine, hepatocelulare sau limfom Hodgkin).¹⁰

Diagnostic diferențial:

Psoriazis-ul, tinea corporis și dermatita seboreică sunt frecvent confundate cu lupusul eritematos cutanat subacut. De asemenea, se mai poate face diagnostic diferențial cu dermatomiozita și cu toate formele de fotosensibilitate.

Tratament:

Răspunsul la tratamentul cu antimalarice este mai puțin pozitiv decât în LED.¹¹ De obicei, corticosteroizii sunt mai eficienți, în special când există și afectare sistemică. De ajutor este și combinația de antimalarice cu corticosteroizi. În formele severe, de tranziție către LES sunt utile: azatioprina, metotrexatul și ciclofosfamida. Ca medicație topică se folosesc corticosteroizii și inhibitorii de calcineurină în asociere cu creme ecran solar cu protecție pentru UVB și UVA.

La antibodies and anti-dsDNA antibodies can appear (usually a very small titre). The rheumatoid factor is present in 20% of patients. Persons with active disease may present signs of inflammation (C-reactive protein, increased erythrocyte sedimentation rate, hypergammaglobulinemia). Complete blood count may also show: anaemia, leukopenia and thrombocytopenia.¹

Evolution and prognosis:

The evolution of the disease is not very clear, it appears that 10-15% of patients develop systemic involvement.⁸

It is known that anti-Ro antibodies appear in the Sjögren's syndrome, which is why some patients suffering from SCLE can present characteristics of both diseases, moreover, some can show severe internal manifestations of Sjögren's syndrome, such as pulmonary and neurological disorders.⁹

Apart from Sjögren's syndrome, SCLE can overlap other autoimmune diseases, such as: rheumatoid arthritis and Hashimoto's thyroiditis. There are some literature data mentioning an association between SCLE and various malignancies (breast, lung, stomach, uterine, liver cancer or Hodgkin's lymphoma).¹⁰

Differential diagnosis:

Psoriasis, tinea corporis and seborrheic dermatitis are frequently mistaken for subacute cutaneous lupus erythematosus. A differential diagnosis with dermatomyositis and all forms of photosensitivity can also be performed.

Treatment:

The reaction to the treatment with anti-malarial medication is less positive than in DLE.¹¹ Usually corticosteroids are more effective, especially when there is a systemic disorder. The combination of anti-malarial medication with corticosteroids is beneficial. In severe forms of transition to SLE the following are useful: azathioprine, methotrexate and cyclophosphamide. As topical medication, corticosteroids and calcineurin inhibitors are used in combination with UVB and UVA sunscreens.

II. Asociere lichen plan-hepatita C

1. LICHENUL PLAN (LP)

Termenul de lichen plan a fost introdus pentru prima dată de Erasmus Wilson în 1869 pentru a descrie afecțiuni denumite anterior de Hebra „leichen ruber”.¹² LP este o boală idiopatică inflamatorie a pielii, părului, unghiilor și mucoaselor ce afectează, în general, adulții de vârstă medie. Etiologia și patogeniza nu sunt cunoscute pe deplin, LP a fost asociat cu infecții virale, boli autoimune, medicamente, vaccinuri, materiale dentare.¹³ Există mai multe forme clinice de LP: inelară/rotundă, buloasă, hipertrofică, inversă, liniară, ulcerativă, vulvovaginală-gingivală, indusă medicamentos și foliculară.¹²

Lichenul plan se caracterizează prin apariția unor papule plate, unele ombilicate, mici, violacee, formă poligonală, pruriginoase, cu suprafață ușor lucioasă sau transparentă, cu o rețea formată din linii albe „striurile Wickham”, papulele pot conflua într-o placă mare. Prin grataj pot fi induse noi leziuni, dispuse liniar-fenomenul Koebner. Vindecarea se face cu hiperpigmentări reziduale, care pot persista luni sau ani. Localizările predilecte sunt: zona flexoare a antebrațelor și a încheieturii mâinii, fața dorsală a mâinilor, regiunea anterioară a gambelor, gât și aria presacrată. Leziunile cutanate din LP afectează aproximativ 1% din populația adultă, iar leziunile orale se regăsesc la 1-4% din populație.¹² Nu există o predispoziție în funcție de rasă sau sex.

Boala are în general o evoluție autolimitată. Lichenul plan oral este mai recalcitrant decât cel cutanat. La 15-20% dintre pacienți remisiunea inițială a bolii este urmată de recurențe, mai frecvente în cazul lichenului plan familial.¹²

Histologic, leziunile din LP, se caracterizează prin prezența unui infiltrat limfocitar în bandă, dens la nivelul unui epiderm acantotic, cu distrugerea stratului de celule bazale și hipergranuloză.

Tratamentul LP constă în aplicarea locală de corticosteroizi cu potență mare (+/- ocluziv) sau corticosteroizi intralezional, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA. Tratamentul sistemic este reprezentat de medicamente de prima linie precum: corticosteroizi (30-80 mg/zi), etretinate (10-75 mg/zi), acitretin (30 mg/zi), isotretinoin (10-75 mg/zi), acitretin (30 mg/zi), isotretinoin

II. Association of lichen planus and hepatitis C

1. LICHEN PLANUS(LP)

The term of lichen planus was first introduced by Erasmus Wilson in 1869 to describe disorders previously referred to as “leichenruber” by Hebra.¹² LP is an idiopathic inflammatory disease of the skin, hair, nails and mucous membranes mainly affecting middle-aged persons. The etiology and pathogenesis are not fully known, and LP has been associated with viral infections, autoimmune diseases, drugs, vaccines, dental materials.¹³ There are several clinical forms of LP: annular/round, bullous, hypertrophic, inversus, linear, ulcerative, vulvovaginal-gingival, drug-induced and follicular.¹²

Lichen planus is characterised by the appearance of flat-topped, some umbilicated, small, purple, polygonal, pruritic papules, with slightly shiny or transparent surface, with a network of white lines called the “Wickham striae”; papules can unite into a large plaque. Scratching may induce new lesions, in a linear shape-Koebner phenomenon. Healing results in residual hyperpigmentations which may persist for months or years. Usual sites of occurrence: flexor area of the forearms and wrists, dorsal area of the hands, the shins, the neck and presacral area. Skin lesions in LP affect approximately 1% of the adult population, and oral lesions are found in 1-4% of the population.¹² There is no predisposition according to race or gender.

The disease generally has a self-limited evolution. Oral lichen planus is more resilient than the cutaneous one. In 15-20% of patients, initial remission of the disease is followed by relapses, more frequent in the case of family lichen planus.¹²

In terms of histology, LP lesions are characterised by the presence of a thick band-like lymphocytic infiltrate, anacanthotic epidermis, with destruction of the basal cell layer and hypergranulosis.

LP treatment consists in topical application of high potency corticosteroids (+/- occlusive) or intralesional corticosteroids, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA. Systemic treatment is represented by the first-line therapy, such as: corticosteroids (30-80 mg/day), etretinate (10-75 mg/day), acitretin (30 mg/day), isotretinoin (20-40 mg/day) and the second-line therapy, such as: cyclosporine (3-10

(20-40 mg/zi) și medicamente de linia a II-a precum: ciclosporină (3-10 mg/kg/zi), dapsonă (200 mg/zi), hidroxiclороchină (200-400 mg/zi).¹⁴

2. HEPATITA C

Virusul hepatitei C (VHC) este un virus ARN și reprezintă principala cauză a bolilor hepatice cronice, a cirozei și a carcinomului hepatocelular, dar și indicație pentru transplantul de ficat.

Virusul hepatitei C a fost prima dată recunoscut ca o cauză a hepatitei în anul 1975.

În 1999 World Health Organization a raportat 169,7 milioane de cazuri de hepatită cu virus C în lume.¹⁵

Căile de transmitere sunt reprezentate de expunere parenterală la material infectat prin transfuzii de sânge sau injecții cu ace nesterile, comportamentul sexual, perinatal, tatuaje.¹⁶ VHC nu este citopatic, dar răspunsul imun al gazdei în încercarea de a combate virusul reprezintă cauza leziunilor hepatice ca urmare a unei inflamații de lungă durată.¹⁷ Cei mai mulți pacienți cu infecție acută și cronică sunt asimptomatici. Infecția cronică se dezvoltă în 43-86% din cazuri.¹⁸ Pacienții și medicii pot să nu detecteze nicio manifestare a condiției pentru perioade lungi de timp, însă infecția hepatică cronică și hepatita activă cronică sunt boli lent progresive ce determină morbiditate severă.

Trecerea de la hepatită acută la ciroză este, de cele mai multe ori, asimptomatică, se produce într-o perioadă de timp cuprinsă între 20-40 de ani, la aproximativ 5-25% dintre pacienții infectați cu VHC.

Evoluția către ciroză este produsă de fibroza hepatică progresivă, aceasta reprezentând un factor de prognostic principal în evoluția bolii. Pacienții cu transaminaze crescute și activitate necro-inflamatorie la biopsia hepatică sunt mult mai susceptibili să dezvolte fibroză. Progresia fibrozei este mai rapidă la bărbați și la Afro-Americanii, precum și în cazul celor cu diabet, consumatorilor de alcool, celor cu hepatită B sau HIV.¹⁹ Carcinomul hepatocelular apare la 1-4% dintre pacienții cu hepatită C.

Dezvoltarea infecției cronice nu este semnalată de dezvoltarea simptomelor. Aproximativ 40-74% dintre pacienții cu VHC dezvoltă cel puțin o manifestare extrahepatică. (Tabel I)

mg/kg/day), dapsone (200 mg/day), hydroxychloroquine (200-400 mg/day).¹⁴

2. HEPATITIS C

Hepatitis C virus (HCV) is a RNA virus and represents the main cause of chronic liver diseases, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also an indication for liver transplant.

Hepatitis C virus was first recognised as cause for hepatitis in 1975.

In 1999, the World Health Organization reported a number of 169.7 million cases of hepatitis C worldwide.¹⁵

The disease is transmitted by parenteral exposure to infected material through blood transfusions or infections with non-sterile needles, sexual behaviour, perinatal, tattoos.¹⁶ HCV is not cytopathic, but the immune response of the patient in an attempt to fight the virus represents the cause of hepatic lesions following long-term inflammation.¹⁷ Most patients with acute and chronic infection are asymptomatic. Chronic infection develops in 43-86% of cases.¹⁸ Patients and doctors may not detect any manifestation of the condition for long periods of time, however chronic hepatic infection and chronic active hepatitis are slowly progressing diseases that cause severe morbidity.

The transition from acute hepatitis to cirrhosis is most often asymptomatic and takes from 20 to 40 years, in approximately 5-25% of the patients infected with HCV.

The evolution to cirrhosis is caused by progressive hepatic fibrosis, representing a main prognosis factor in the evolution of the disease. Patients with elevated transaminases and necroinflammatory activity on liver biopsy are more likely to develop fibrosis. Progression of fibrosis is faster in males and Afro-Americans, as well as in the case of diabetics, alcohol users, persons infected with hepatitis B or HIV.¹⁹ Hepatocellular carcinoma occurs in 1-4% of patients with hepatitis C.

The development of chronic infection is not signalled by development of symptoms. Approximately 40-74% of patients with HCV develop at least one extrahepatic manifestation. (Table I).

The diagnosis of hepatitis C is based on the presence of serum antibodies (anti-HCV).

Tabel I. Manifestările extrahepatice ale hepatitei cu virus C

Crioglobulinemie	Limfom malign
Glomerulonefrită membranoproliferativă	Artrită reumatoidă cronică
Porphyria cutanea tarda	Tiroidită cronică
Lichen plan	Diabet zaharat
Sindrom Sjögren	Pneumonie interstițială
Miozită	Cancer oral
Miocardiopatie	Ulcer cornean Mooren

Table I. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus

Cryoglobulinemia	Malignant lymphoma
Glomerulonephritis membranoproliferative	Chronic rheumatoid arthritis
Porphyria cutanea tarda	Chronic thyroiditis
Lichen planus	Diabetes
Sjögren's syndrome	Interstitial pneumonia
Myositis	Oral cancer
Cardiomyopathy	Mooren corneal ulcer

Diagnosticul hepatitei cu virus C se bazează pe prezența anticorpilor serici (anti-VHC). Detectarea anticorpilor anti-HCV nu permite însă diferențierea infecției acute/cronice de o infecție în antecedente; pentru aceasta se utilizează determinarea HCV-ARN. În infecția recentă HVC, HCV-RNA se detectează de obicei, la puține săptămâni de la invazia virală (primul marker serologic al infecției HVC) și precede cu săptămâni, luni, seroconversia imunologică (aparitia anti-VHC).

În remisiunea spontană a infecției HCV recente (acută), HCV-RNA se negativează de obicei, după 4-6 luni. Infecția cronică HCV se consideră prezentă dacă HVC-RNA rămâne detectabil pentru o perioadă de cel puțin 12 luni. Concentrația HCV-RNA fluctuează pe parcursul evoluției infecției cronice; temporar, concentrația poate scădea sub nivelul de detecție. De aceea, un rezultat negativ HCV-RNA nu exclude prezența infecției cronice sau a infectivității serului. Numai dacă detectarea HCV-RNA rămâne negativă la 3 determinări consecutive, la interval de 1 an, se poate presupune vindecarea infecției HCV.

Detectarea HVC-RNA este esențială nu numai în diagnosticul infecției acute sau cronice HCV, dar și în stabilirea indicației de tratament cu interferon a hepatitei cronice HVC și în monitorizarea răspunsului la tratament.²⁰

However, detection of anti-HCV antibodies does not allow for differentiation of acute/chronic infection in the history, for which HCV-RNA determination is used. In cases of recent infection with HVC, HCV-RNA is usually detected in a few weeks after viral invasion (the first serologic marker of HVC infection) and precedes immunological seroconversion (occurrence of anti-HCV) by weeks or months.

In spontaneous remission of recent (acute) HCV infection, HCV-RNA usually becomes negative after 4-6 months. Chronic HCV infection is considered present if HVC-RNA remains detectable for at least 12 months. HCV-RNA concentration fluctuates during the evolution of chronic infection; the concentration can temporarily drop below the detection level. Therefore, a negative HCV-RNA result does not exclude the presence of chronic infection or serum infectivity. Only when HCV-RNA detection remains negative in 3 consecutive determinations, at 1-year intervals, it may be assumed that HCV infection is healed.

HVC-RNA detection is essential not only in diagnosing acute or chronic HCV infection, but also in establishing the treatment with interferon of chronic HVC hepatitis and in monitoring the response to treatment.²⁰

3. ASOCIEREA LICHEN PLAN-HEPATITA C

Primul raport ce indică o asociere între bolile hepatice cronice și lichenul plan a fost publicat în 1978.²¹ După identificarea genomului VHC în 1989, mai multe studii au raportat coexistența între hepatita cronică cu virus C și lichenul plan, în special cu lichenul plan oral, având o prevalență cuprinsă între 1-4% în populația generală.²² Cu toate acestea, relația dintre hepatita cu virus C și lichenul plan rămâne un subiect controversat. Utilizând cuvintele cheie hepatită și lichen plan într-o căutare computerizată în baza de date MEDLINE, au fost găsite 263 de citate din 1966 până în 2003.²³ De la primul raport pe această temă, mai mult de 80 de lucrări din întreaga lume au sugerat o asociere între lichenul plan și VHC.

Deși nu este clar cum VHC afectează sistemul imunitar al gazdei ce va dezvolta LP se consideră, totuși, că acesta joacă un rol important în dezvoltarea LP la pacienții purtători de virus hepatic C.²⁴ Deoarece diagnosticarea infecției cu VHC în stadii incipiente este importantă, apariția LP poate avea un rol esențial în acest sens, având în vedere că pielea și cavitatea orală sunt mai ușor de observat.

Prezența LP cutanat și a LP oral poate fi utilizată ca marker al infecției cu VHC la pacienții asimptomatici, ceea ce poate duce la un diagnostic corect, un tratament precoce și, eventual, un prognostic mai bun al infecției cu VHC.

III. Prezentare caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente D.C., în vârstă de 54 de ani, fumătoare, pensionară, normoponderală (IMC=20,36 kg/m²), cu un istoric familial de accident vascular cerebral ischemic și un istoric medical de histerectomie (1995). Aceasta a fost diagnosticată cu lupus eritematos cutanat subacut (2000), lichen plan cutanat (2012) confirmat histopatologic și hepatită cu virus C (2012).

Boala lupică a debutat cu fatigabilitate, artralgie, fotosensibilitate și cu o erupție diseminată la nivelul feței, toracelui anterior (Vul decolteului) și toracelui posterior, distribuită simetric, polimorfă, pruriginoasă, alcătuită din macule și papule eritemato-scuamoase, cu dimensiuni variabile, intensificată semnificativ la expunerea la soare, cu evoluție de 1 an.(Fig. 1)

3. ASSOCIATION OF LICHEN PLANUS AND HEPATITIS C

The first report indicating an association between chronic hepatic diseases and lichen planus was published in 1978.²¹ After identifying the HCV genome in 1989, several studies reported the coexistence of chronic hepatitis C and lichen planus, especially oral lichen planus, with a prevalence ranging from 1 to 4% of the overall population.²² However, the relation between hepatitis C and lichen planus remains a controversial subject. Using the keywords hepatitis and lichen planus in a computer search in the MEDLINE database, 263 quotes were found from 1966 to 2003.²³ Since the first report on the matter, more than 80 papers worldwide suggest an association between lichen planus and HCV.

Although it is not clear how HCV affects the immune system of the patient who develops LP, it is however assumed that it plays an important part in developing LP in patients with hepatitis C virus.²⁴ Since diagnosing HCV infection in the early stages is important, occurrence of LP may have an essential role in this regard, given that the skin and the mouth are easier to observe.

The presence of cutaneous LP and oral LP can be used as marker of HCV infection in asymptomatic patients, which may lead to accurate diagnosis, early treatment and, possibly, a better prognosis of HCV infection.

III. Presentation of clinical case

We present the case of a patient D.C., aged 54, smoker, retired, with a normal weight (BMI =20.36 kg/m²), with a family history of ischemic stroke and a medical history of hysterectomy (1995). She was diagnosed with subacute cutaneous lupus erythematosus (2000), cutaneous lichen planus (2012), histopathologically confirmed, and hepatitis C (2012).

Lupus started with fatigue, arthralgia, photosensitivity and a disseminated rash on the face, anterior thorax (V neckline) and posterior thorax, symmetrically distributed, polymorphic, pruritic, consisting of erythematous-squamous macules and papules of various sizes, significantly intensified by sun exposure, with 1-year evolution. (Picture 1)



Fig. 1. Macule eritemato-scuamoase la nivelul toracelui anterior (V-ul decolteului)

Fig. 1. Squamous erythematous macules to the anterior thorax V neckline



Fig. 2. Lichen plan cutanat antebraț stâng
Fig. 2. Lichen planus cutaneous left forearms

În tot acest timp, pacienta a urmat tratamente sistemice cu corticoizi (Prednison, Medrol) și antimalarice de sinteză (Plaquenil), iar local cu dermatocorticoizi cu potență mică și medie și folosirea cremelor ecran solar cu factor de protecție 50⁺. Sub tratament evoluția a fost favorabilă, remarcându-se ameliorarea până la dispariția leziunilor cutanate, iar testele imunologice s-au menținut relativ constante în toți acești ani. Dintre criteriile ARA, pacienta prezintă: fotosensibilitate, artrită, afectare hematologică și ANA pozitivi.

În anul 2012 s-a observat apariția unei erupții diseminate la nivelul gâtului, decolteului, feței, trunchiului, antebrațelor bilateral, monomorfă, intens pruriginoasă, alcătuită din papule discret violacee, unele solitare, altele cu tendință la confluaare, formă poligonală, dimensiuni variabile, margini regulate, suprafață lucioasă cu o rețea formată din linii albe „striurile Wickham”, cu evoluție de 6 luni. (Fig. 2) Erupția a debutat în lunile de vară, în urma unui stres emoțional major negativ, pe fondul întreruperii bruște a terapiei cortizonice și antimalarice, urmată de expunere solară. Terapia fusese instituită în urmă cu peste 2 luni.

Sub anestezie locală cu xilină 2%, s-a practicat punch biopsia unei leziuni localizate la nivelul

During this time the patient was under systemic therapy with corticoids (Prednison, Medrol) and synthetic antimalarials (Plaquenil), and topical treatment with dermatocorticoids of low and medium potency, as well as the use of sunscreen with SPF 50⁺. Under treatment, the evolution was favourable, with improvement to the disappearance of the skin lesions, the immunological tests remaining relatively constant over the years. From among ARA criteria, the patient showed: photosensitivity, arthritis, haematological disorder and positive ANA.

In 2012, a disseminated eruption occurred on the neck, V neckline, face, thorax, both forearms, monomorphic, highly pruritic, consisting of slightly purple papules, some isolated, others tending to fuse, of polygonal shape and variable sizes, with regular edges, shiny surface, with a network of white lines - the “Wickhamstriae” and with an evolution of 6 months. (Picture 2) The eruption started in the summer, after a major negative emotional stress, and on a background of the sudden interruption of corticoid and antimalarial therapy, followed by sun exposure. The therapy had been started 2 months before.

Under local anaesthesia with lidocaine 2%, a lesion on the right forearm was punch biopsied,

antebrațului drept, urmată de sutură cu fire neresorbabile și pansament steril. Piesa excizată a fost trimisă în serviciul de Anatomico-Patologie, în vederea efectuării examenului histopatologic, iar aspectul histopatologic a fost compatibil cu diagnosticul de lichen plan.

Pentru această afecțiune dermatologică, pacienta a primit tratament local cu corticoizi cu potență medie și mare, iar sistemic cu anti-histaminice. În timp pruritul s-a ameliorat semnificativ, iar leziunile cutanate au dispărut în aproximativ un an de la debut.

Este demn de reținut că pacienta a prezentat valori anormal de mari ale transaminazelor chiar de la prima prezentare în clinica noastră, în 2000, dar investigațiile repetate pentru depistarea markerilor hepatitelor virale au fost negative. S-a stabilit diagnosticul de coleciropatie în urma investigațiilor medicale, fapt care ar fi explicat parțial, în opinia noastră, valorile de două ori mai mari ale transaminazelor față de intervalul normal, valori care au variat foarte puțin pe parcursul a peste 10 luni de urmărire a pacientei. Aceasta prezenta relativ frecvent vărsături, senzație de greață, durere sub rebordul costal drept, crize care se repetau la intervale de aproximativ 4-6 luni. Pacienta nu era consumatoare de alcool.

În urma diagnosticului de lichen plan, s-a decis repetarea unor investigații: markerilor hepatici virali (antigenul HBs și anticorpii anti-HCV). Se depistează anticorpii anti-HCV pozitivi. Ulterior, pacienta a fost îndrumată într-un serviciu de Boli Infecțioase, unde a primit tratament cu Interferon și Ribavirină timp de 1 an, fiind în continuare dispensarizată.

Testele de laborator efectuate includ: hemograma fără modificări majore (ușoară leucopenie, limfopenie și trombocitopenie), creșterea transaminazelor și a colesterolului. Testele imunologice au decelat: anticorpi anti ADN_{dc} negativi, anticorpi antinucleari pozitivi, anticorpi anti Ro negativi, anticorpi anti Sm negativi, celule lupice absente, prezența corpiilor în rozetă, complexe imune circulante negative, complement seric fracțiunea C₃ în limite normale.

Examenul histopatologic a evidențiat caracteristicile principale ale lichenului plan: fragment de tegument cu moderată hiperortokeratoză și hipergranuloză; atrofie epidermală cu ștergerea reliefului dermului papilar; marcat infiltrat

followed by suturing with non-absorbable sutures and sterile dressing. The excised piece was sent to Anatomopathology for histopathological testing, and the histopathological aspect was compatible to the diagnosis of lichen planus.

For this dermatological disorder, the patient received topical treatment with medium and high potency corticoids and systemic treatment with antihistamines. In time the pruritus improved significantly and the skin lesions disappeared approximately one year after onset.

It is worth mentioning that the patient presented abnormally high transaminases from the very first presentation to our clinic in 2000, but repeated investigations to detect viral hepatitis markers were negative. Medical investigations led to the diagnosis of cholecystopathy, which, in our opinion, partially explained the twice as high transaminases compared to the normal values, which showed little variations over more than 10 months of patient follow-up. She presented relatively frequent vomiting, nausea, pain under the right costal margin, crises that occurred repeatedly at 4 to 6-month intervals. The patient was not an alcohol drinker.

After being diagnosed with lichen planus, it was decided to repeat certain investigations of the viral hepatic markers (HBs antigen and anti-HCV antibodies). Anti-HCV antibodies were found positive. After that, the patient was sent to the department of Infectious Diseases, where she received treatment with Interferon and Ribavirin for 1 year, and remained under dispensary observation.

Laboratory tests included: complete blood count without major modifications (slight leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia), increased levels of transaminases and cholesterol. Immunological tests detected: negative dsDNA antibodies, positive antinuclear antibodies, negative antiRo antibodies, negative anti-Sm antibodies, absent lupus cells, presence of ring forms, negative circulating immune complexes, normal C3 fraction of complement.

Histopathological tests showed the main characteristics of lichen planus: skin fragment with moderate hyperorthokeratosis and hypergranulosis; epidermal atrophy with loss of rete ridges of papillary dermis; marked lymphocytic inflammatory infiltrate with melanophages in the

inflamator limfocitar cu melanofage la nivelul dermului subiacent, cu interesarea joncțiunii dermo-epidermice (dispoziție „în bandă”); frecvenți corpi Civatte predominant în epidermul inferior și în infiltratul inflamator.

IV. Discuții și concluzii

Infecția cu virus C nu reprezintă doar o cauză frecventă de boală hepatică cronică precum: hepatită, ciroză sau carcinom hepatocelular, dar este implicată și în patogeneza unor boli autoimune (ex. lichen plan). Deși nu este clar cum VHC afectează sistemul imunitar al gazdei ce va dezvolta LP se consideră, totuși, că acesta joacă un rol important în dezvoltarea LP la pacienții purtători de virus hepatic C.²⁴

Boli precum: lichenul plan, prurigo nodularis, sindrom Sjögren, psoriazis, urticaria și limfomul cu celule B sunt frecvent întâlnite în rândul pacienților cu hepatită C.²⁵

Datele din literatură ce arată o legătură între VHC și lichenul plan sunt inconstante; în timp ce unele studii indică o relație între aceste două boli, altele o neagă.²⁶ De asemenea, există date ce arată că localizarea orală a lichenului plan este mai frecvent asociată cu hepatita C.²⁷

Deoarece tratamentul cu antimalarice poate la unii pacienți să inducă o erupție lichenoidă, mai ales în condițiile expunerii la soare, a fost importantă efectuarea unei biopsii cutanate pentru tranșarea diagnosticului. În momentul declanșării erupției lichenoidale/lichen plan, pacienta era sub tratament cu antimalarice.

Pentru tratamentul bolilor autoimune sunt necesari glucocorticoizi sau imunosupresoare administrate pe cale sistemică, însă acest tratament înrăutățește evoluția hepatitei C, motiv pentru care este importantă introducerea agenților antivirali.

Formele de lupus eritematos ce prezintă clinic leziuni specifice de LED și LE SA sunt considerate variante mai blânde de boală, cu evoluție și prognostic în general bune. LE SA evoluează cel mai adesea cu remisiuni și recurențe. Aproximativ 50% dintre pacienți îndeplinesc criteriile ARA de LES, dar în general au un prognostic mai bun pe termen lung.²⁸

În literatură există citate și câteva cazuri de lupus eritematos (LE) suprapus cu lichenul plan cutanat (LP). Aceasta este o afecțiune raportată

underlying dermis, with involvement of the dermoepidermal junction (“band-like” distribution); frequent Civatte bodies in the lower epidermis and in the inflammatory infiltrate.

IV. Discussions and conclusions

C virus infection is not only a common cause of chronic hepatic disease, such as: hepatitis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma, but it is also involved in the pathogenesis of certain autoimmune diseases (e.g. lichen planus). Although it is not clear how HCV affects the immune system of the patient who develops LP, it is however assumed that it plays an important part in developing LP in patients with hepatitis C virus.²⁴

Diseases such as lichen planus, prurigo nodularis, Sjögren’s syndrome, psoriasis, urticaria and B cell lymphoma are common in patients with hepatitis C.²⁵

Literature data showing a connection between HCV and lichen planus are inconsistent; while some studies show a connection between these two diseases, others deny it.²⁶ Also, there are data showing that oral lichen planus is more commonly associated with hepatitis C.²⁷

Since antimalarial treatment may induce lichenoid eruption in some patients, especially when exposed to the sun, it was essential to perform a skin biopsy to establish the diagnosis. Upon onset of lichenoid eruption/lichen planus, the patient was under antimalarial treatment.

Autoimmune diseases require treatment with glucocorticoids or immunosuppressive medication with systemic administration; however, this treatment worsens the evolution of hepatitis C, which is why it is important to introduce antiviral agents.

The forms of lupus erythematosus presenting specific clinical lesions of DLE and SCLE are considered milder forms of the disease, with a generally good evolution and prognosis. SCLE usually evolves with remissions and relapses. Approximately 50% of patients fulfil the ARA criteria of SLE, but generally have a better prognosis in the long run.²⁸

The literature also quotes several cases of overlapped lupus erythematosus (LE) and cutaneous lichen planus (LP). It is a rarely reported disorder, such as only a subset of published cases presented histological

rar, în care numai un subset de cazuri publicate au prezentat caracteristici histologice ale ambelor boli.²⁹ Majoritatea cazurilor apar la pacienți cu vârste cuprinse între 25-45 de ani, cu o ușoară predominanță a sexului feminin. Leziunile cutanate afectează în principal brațele, membrele inferioare, fața și trunchiul. Implicarea palmo-plantară este considerată caracteristică în cazul acestui sindrom de suprapunere.³⁰ Etiologia este în mare parte necunoscută, dar există în discuție cauze autoimune, virale, genetice și/sau medicamente care pot induce sindromul de suprapunere LE/LP precum: izoniazida, procainamida și acebutolol.³⁰

characteristics of both diseases.²⁹ Most cases occur in patients aged 25-45, with a slight predominance in females. Skin lesions mainly affect the arms, legs, face and torso. Palmoplantar involvement is considered characteristic in the case of this overlap syndrome.³⁰ Etiology is largely unknown, but may include autoimmune, viral and genetic causes, and/or medication that can induce the LE/LP overlap syndrome, such as: isoniazid, procainamide and acebutolol.³⁰

Bibliografie/Bibliography

1. Braun Falco's Dermatology, Third Edition, 2009, 51:716-722.
2. J.L. Bologna. Dermatology, Third Edition, 2012, section 7, 41:615-628.
3. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition, 2008, 156:1515-1519.
4. Cardinali C, Caprioni M, Bernachi E, et al. – The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus – the Italian experience. *Lupus*. 9:417-423; 2000.
5. Ruxandra Ionescu și co. Esențial în reumatologie. 2006, VIII:348-364.
6. Dubois' Lupus Erythematosus. D.J. Wallace, B.H. Hahn, 7th ed, 2007, 30: 577-578
7. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. American College of Rheumatology website. http://www.rheumatology.org/publications/classification/SLE/1982SLE_update.asp?aud=mem.
8. Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT (eds). Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:15-64
9. Lee LA, Roberts CM, Frank MB, et al. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1994;130:1262-8.
10. Callen JP: Clinically relevant information about cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 145 (3):316-319, 2009 PubMed PMID: 19289766
11. Chang AY, Piette EW, Foering KP, et al. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: A prospective analysis. *Arch Dermatol*. Jul 18, 2011. 10.1001/archdermatol.2011.191
12. Boyd AS, Neldner KH: Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:593-619.
13. Chuang T-Y, Stittle L, Brashear R, Lewis C: Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:787-789.
14. Cribier B, Frances C, Chosidow O: Treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1998; 134:1521-1530.
15. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*, 1999;74(49):425.
16. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishihiro S. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992; 339: 1059-60.
17. GREMION C, CERRY A: Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *RevMed Virol* 2005; 15: 235-68.
18. Alter HJ, Conry-Cantelena C, Malpolder J, et al. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997;26(3) Suppl 1:S29-33.
19. HOOFNAGLE JH: Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S21-S29.
20. Gert Frosner, Viral hepatitis, In Lothar Thomas' Clinical Laboratory Diagnostics - Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH- Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt /Main, Germany, 1 Ed., 1998, 1273-1277.
21. Rebora A, Patri P, Rampini E. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. *Ital Gen Rev Dermatol* 1978;15:23-31.
22. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:86-122.
23. Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:171-83.
24. Nagao Y, Sata M, Abe K, Tanikawa K, Kameyama T. Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 1997; 32: 324-9.
25. Pessoa MG, Fox RK, Wright TL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003, p. 905-916.

26. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. 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: 715–719.
27. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Fretz C, Szpirglas H, Frances C. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1052–1053.
28. Chelbus E, Wolska H, Blaszczyk M, si co. – Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus-diagnostic criteria and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 38:405-412; 1998.
29. Nagao K, Chen K-R. A case of lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *J Dermatol* 2006; 33: 187–190.
30. Inaloz HS, Chowdhury MM, Motley RJ. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome with scarring alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 171–174.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Dr. Ana Mihaela Ungureanu
Email: anaungureanu2011@gmail.com

Correspondance address: Dr. Ana Mihaela Ungureanu
Email: anaungureanu2011@gmail.com