

ORIGINAL

Liquen plano y enfermedades hepáticas

Rosa Giménez García y José Luis Pérez Castrillón

Hospital del Río Hortega. Valladolid. España.

INTRODUCCIÓN: Se ha observado la asociación de liquen plano con enfermedades hepáticas, especialmente con la cirrosis biliar primaria y con la hepatitis crónica. La prevalencia de una hepatopatía en el liquen plano oscila entre el 0,1 y el 35% según los diferentes estudios. Recientemente se ha sugerido un posible papel etiológico de los virus hepatotropos. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la prevalencia de enfermedad hepática en pacientes diagnosticados de liquen plano en nuestra población.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudiamos a 101 pacientes, 57 (56,4%) mujeres y 44 (43,5%) varones, diagnosticados de forma consecutiva de liquen plano cutáneo y/o mucoso entre enero de 1992 y diciembre de 2000. La edad osciló entre 4 y 78 años, con una edad media de 48 años.

RESULTADOS: Un total de 18 pacientes tenía una enfermedad hepática: cirrosis (1), cirrosis biliar primaria (2), hepatitis aguda (2), hepatitis crónica (6), hepatopatía etílica (3), hipertransaminasemia (3), hepatocarcinoma (1). Es interesante que nueve de estos pacientes eran virus C positivos, uno HBsAg positivo, y 20 anti-HBs o anti-HBc positivos.

CONCLUSIÓN: Hemos demostrado una asociación frecuente entre el liquen plano y las anomalías hepáticas. Detectamos anticuerpos antiviral de la hepatitis C en un 8,9% del grupo con liquen plano. En estos pacientes debe descartarse la posibilidad de una enfermedad hepática.

Palabras clave: Liquen plano. Enfermedad hepática. Hepatitis C.

Lichen planus and liver diseases

INTRODUCTION: The association of lichen planus (LP) with liver diseases, especially primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis, has been observed. Depending on the various studies the prevalence of liver disease in LP patients oscillates between 0.1 and 35%. Recently a possible aetiological role for hepatotropic viruses has been suggested. The aim of our study was to determine the prevalence of liver diseases in patients diagnosed with lichen planus in our population.

PATIENTS AND METHODS: 101 patients, 57 (56,4%) women and 44 (43,5%) men, consecutively diagnosed with cutaneous and/or mucosal lichen planus between January 1992 and December 2000 were studied. The average age was 48 (range, 4–78).

Correspondencia: Dra. R. Giménez García.
Pago de la Barca, 115. 47151 Boecillo. Valladolid. España.
Correo electrónico: rosagim@hotmail.com

RESULTS: 18 patients had a hepatic disease (1 cirrhosis, 2 primary biliary cirrhosis, 2 acute hepatitis, 6 chronic hepatitis, 3 alcoholic liver disease, 3 increase transaminases level, 1 hepatocarcinoma). Interestingly 9 of these patients were virus C positive, 1 HBsAg positive and 20 anti-HBs or anti-HBc positive.

CONCLUSION: We demonstrated a frequent association between LP with liver abnormalities. Anti-hepatitis C virus antibodies were detected in 8.9% of the LP group. The possibility of hepatic disease in these patients should be ruled out.

Key words: Lichen planus. Liver disease. Hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

El liquen plano (LP) es una erupción, en general auto-limitada, que afecta predominantemente a adultos de edad media y que puede afectar la piel, las mucosas, el pelo y las uñas. Se han descrito diversas variantes clínicas, así como erupciones liquenoides (que recuerdan o son como el LP) que suelen ser inducidas por fármacos.

También se ha descrito su asociación con numerosas enfermedades sin que en algunos casos se conozca si la misma es simplemente casual o fortuita^{1,2}. Desde los años ochenta se viene afirmando que los pacientes con LP tienen una mayor proporción de hepatopatías que la población general³. La prevalencia de enfermedad hepática crónica en pacientes con LP oscila entre un 0,1 y un 35% según los diferentes estudios, basados la mayoría de las veces en la determinación de transaminasas⁴.

Los objetivos de nuestro estudio fueron valorar la posible asociación del liquen plano con otras enfermedades hepáticas y comprobar una posible relación entre algunas localizaciones de las lesiones de liquen plano con estas enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos a 101 pacientes, 57 (56,4%) mujeres y 44 (43,5%) varones, diagnosticados de forma consecutiva de liquen plano cutáneo y/o mucoso, entre enero de 1992 y diciembre de 2000, en una consulta de Dermatología en la que se asiste a pacientes tanto en el Hospital del Río Hortega como en el Centro de Especialidades Arturo Eyries, todos ellos procedentes del Área Oeste de Valladolid. La población estimada de esta área es de unos 230.000 habitantes y abarca tanto a población de medio urbano como rural. La edad de los enfermos oscilaba entre 4 y 78 años, con una edad media de 48 años.

El diagnóstico se basó en la existencia de hallazgos clínicos e histopatológicos típicos de liquen plano. Se excluyeron los casos sospechosos de reacciones liquenoides por fármacos.

Se realizó una historia clínica protocolizada en la que se recogieron los datos correspondientes a las variables siguientes:

- Sexo y edad.
- Localización de las lesiones.
- Forma clínica de liquen plano.

– Enfermedades hepáticas previamente diagnosticadas por otros especialistas.

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

– El suero de los pacientes fue analizado para determinar los valores de GPT, GOT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, γ -glutamyl transpeptidasa por métodos automatizados en un autoanalizador modelo BM/Hitachi 917. (Roche. Diagnostic). Los anticuerpos antimitocondrias se determinaron por inmunofluorescencia con portas de triple tejido.

– También se realizaron determinaciones de los diversos marcadores del virus de la hepatitis B, incluyendo el antígeno de superficie (HBsAg), los anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBsAc) y contra el antígeno del core (HBcAc) utilizando métodos de enzoinmunoanálisis de fase sólida comerciales (Laboratorios Abbott). La determinación de anticuerpos anti-VHC fue realizada por método inmunoenzimático ELISA de segunda generación (Ortho Diagnostic Systems). La confirmación de los resultados del ELISA se llevó a cabo mediante inmunoblot (RIBA).

Análisis estadístico

– Para determinar posibles asociaciones entre las variables de interés se recurrió a la prueba de la χ^2 . En el estudio de variables dicotómicas se empleó la prueba de Fisher para detectar posibles asociaciones. Se fijó un nivel de significación bilateral para $\alpha = 0,05$.

– El cuaderno de recogida de datos se implementó en Microsoft Acces 97. El software utilizado para llevar a cabo el análisis estadístico fue SPSS versión 9.0 y Microsoft Excel 97.

– Todas estas herramientas fueron utilizadas en un ordenador Pentium 133 MHz con 32 M de RAM.

RESULTADOS

Hallazgos en el grupo de pacientes con LP

Edad. El LP resultó más frecuente en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 70 años, con un pico en la década de los 50 años. Por debajo de los 20 años únicamente observamos 5 casos.

Localización. En 53 casos (52%) se hallaron lesiones en la cavidad oral, 41 (40%) en las muñecas, 28 (27%) en los pies-tobillos, 25 (24%) en la espalda, 18 (17%) en las extremidades superiores, 12 (11%) en los genitales, 9 (8%) en las axilas, 9 (8%) en el abdomen, 7 (6%) en las uñas, 6 (5%) en el cuero cabelludo, 4 (3%) en la región facial y en 24 (23%) en otras localizaciones diferentes.

Formas clínicas de liquen plano. En 55 casos (54,4%) la forma clínica de liquen plano diagnosticada correspondió a un liquen ruber plano, en 13 (12,8%) liquen plano oral, en 6 (5,9%) liquen plano lineal, en 6 (5,9%) liquen plano erosivo, en 6 (5,9%) liquen plano pilaris, en 2 (1,9%) alopecia frontal fibrosa, en 5 (4,9%) liquen plano anular, en 2 (1,9%) liquen plano hipertrófico, en uno

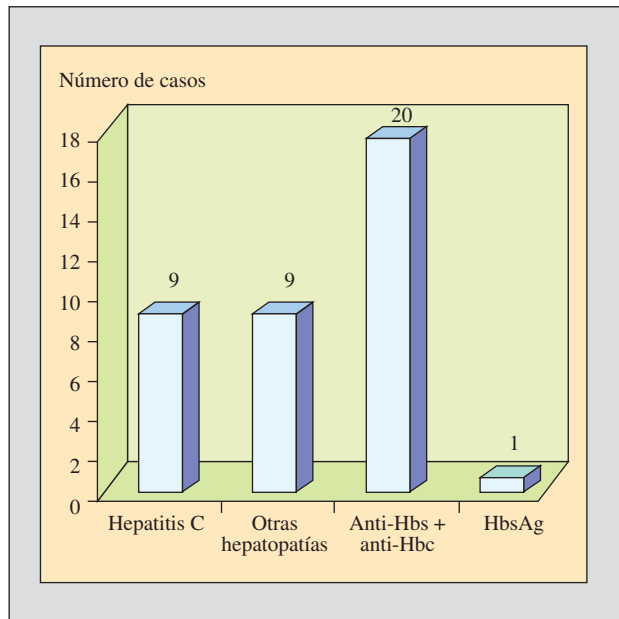


Figura 1. Hepatopatías y alteraciones de los marcadores de hepatitis B en 101 pacientes con liquen plano.

(0,9%) liquen plano ampollar, en uno (0,9%) liquen plano folicular tumidus retroauricular, en uno (0,9%) liquen plano palmoplantar, en uno (0,9%) liquen plano actínico y en uno liquen plano folicular.

Prevalencia de anticuerpos anti-VHC. En 9 casos (8,9%) se detectaron anticuerpos anti-VHC.

Parámetros analíticos hepáticos. Se confirmó en un caso (0,9%) la existencia de HBsAg positivo, en 20 (19,8%) anti-HBs positivo, en 21 (20,7%) anti-HBc positivo, en dos (1,9%) antimitocondrias positivo, en 12 (11,8%) GOT alterada, en 12 (11,8%) GPT alterada y en dos (1,9%) fosfatasas alcalinas alteradas.

Enfermedad hepática asociada. En 18 pacientes se presentó una enfermedad hepática asociada, con la siguiente distribución: un caso de cirrosis, 2 casos de cirrosis biliar primaria, 2 casos de hepatitis aguda, 6 casos de hepatitis crónica, 3 de hepatopatía etílica, 3 de hipertransaminasemia y uno de hepatocarcinoma.

En resumen, se constató que 9 casos tenían una hepatitis C, 9 casos otra hepatopatía, 20 casos anti-HBs o anti-HBc positivos y uno HBsAg positivo (fig. 1).

Relación entre localización de LP y enfermedades hepáticas asociadas

No se halló una asociación significativa entre la localización de las lesiones y la variable enfermedad hepática (sin incluir las alteraciones analíticas).

Relación con la forma clínica de LP

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la forma erosiva de LP y el padecer una hepatopatía (estadístico exacto de Fisher, 0,011)

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha descrito la asociación del liquen plano con enfermedades hepáticas. Inicialmente, se describió la asociación con la cirrosis biliar primaria, que en alguno de los casos se relacionó con el uso de D-penicilamina⁵. Olaga et al⁶ describieron un caso de LP generalizado asociado a cirrosis biliar primaria que se resolvió tras la realización de un trasplante hepático. En Italia se estudiaron 96 casos de LP oral de los cuales 23 (24%) padecían una enfermedad hepática (desconocida previamente en casi la mitad de los pacientes) y 44 de los 73 sin hepatopatía presentaron una alteración de al menos un parámetro biológico hepático⁷. Estos mismos autores concluyeron que las lesiones de tipo erosivo, la afección de toda la cavidad oral y la mayor intensidad sintomática constituían factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática⁸.

Otros estudios demostraron la asociación del LP con enfermedades hepáticas, como la cirrosis o la hepatitis crónica activa⁹⁻¹¹.

En España, Del Olmo et al¹² encontraron que un 33,8% de 65 pacientes con LP oral tenía signos clínicos y analíticos de enfermedad hepática. De los 17 que biopsiaron encontraron 7 cirrosis, 2 hepatitis crónicas agresivas, 2 hepatitis crónicas persistentes, una fibrosis, una hepatitis tóxica y 4 casos de hepatitis reactiva inespecífica. En EE.UU., Korkij et al¹³, tras estudiar 136 a pacientes con LP frente a un grupo control de 272, demostraron una mayor aparición de anomalías hepáticas entre los primeros, de los que un 2,2% fue diagnosticado de hepatitis crónica activa.

También se ha reportado la asociación de LP con una enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante primitiva, hemocromatosis o déficit de alfa1-antitripsina^{4,14}.

El primer estudio multicéntrico, que se llevó a cabo en Italia y comprendía 577 casos de LP y 1.031 controles, no es valorable, por su diseño, en cuanto a la objetivación del daño hepático, pero resulta interesante que un 12% presentaba una elevación de GPT (frente al 6,5% del grupo control) y un 4,6 era HBsAg positivo (frente al

2,75). Los autores concluyeron que los pacientes con historia de enfermedad hepática crónica o hepatitis viral aguda tenían un riesgo más elevado de desarrollar un LP mayor que la población general, independientemente de la edad, el sexo y el consumo de alcohol¹⁵.

Se han observado diversos porcentajes de marcadores de hepatitis B en pacientes con LP¹⁶⁻¹⁹.

En los últimos años se han publicado varios casos de LP tras la vacunación antihepatitis B²⁰⁻²⁴. El tiempo medio de intervalo para la aparición de la erupción es de 40 días, aunque se ha observado un período mayor en algunos casos. Las lesiones suelen ser difusas, a veces ampollares y no raramente localizadas en la boca, similares clínica e histopatológicamente a las erupciones liquenoides posmedicamentosas.

En los casos presentados, además de los 18 pacientes con una enfermedad hepática, hallamos que había otros sin una hepatopatía demostrada pero con anticuerpos anti-VHB positivos.

Mokni et al²⁵ describieron en 1991 el primer caso de LP asociado a una hepatitis C. Al año siguiente se reportó un caso de LP que se presentó en un paciente con hepatitis C tras unos 10 meses de tratamiento con interferón alfa²⁶. Posteriormente, se han publicado casos aislados de esta asociación²⁷⁻³².

Jubert et al²⁸ describieron 6 pacientes con LP (4 con lesiones mucosas erosivas) y una hepatopatía por VHC demostrada por la presencia del ARN viral en suero. También detectaron una prevalencia de un 5% de LP en una serie de 61 pacientes con hepatitis crónica activa por el VHC.

En años sucesivos se han venido realizando estudios en series amplias de pacientes, varios en España, y se ha constatado una asociación estadísticamente significativa³³⁻⁴². Sin embargo, otros estudios epidemiológicos, llevados a cabo en Francia, Turquía y el Reino Unido, no han demostrado una diferencia significativa entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con LP respecto a los grupos control⁴³⁻⁴⁶. Otros autores han demostrado la presencia de alteraciones en una o más

TABLA I. Prevalencia de los marcadores de hepatitis B y C en pacientes con liquen plano (LP)

AUTOR (REFERENCIA)	PAÍS	N.º DE CASOS (LP)	PREVALENCIA ANTI-VHB (%)	PREVALENCIA ANTI-VHC (%)
Mignogna et al ¹⁶	Italia	263 (LP oral)	12	29
Robert et al ¹⁷			35	
Rebora et al ¹⁸	Italia	87	31	
Sánchez Pérez et al ¹⁹	España	78	23	20
Miralles et al ³³	España	17 (LP mucoso)		47
Alayon et al ³⁴	España	25		44
Olalquiaga et al ³⁵	España	40		27
Santander et al ³⁶	España	50		38
De Argila et al ³⁷	España	19		10,5
Benchikhi et al ³⁸	Francia	40		15
Dupond et al ³⁹	Francia	29 (LP oral erosivo)		27,5
Bellman et al ⁴⁰	EE.UU.	30		23
Imhof et al ⁴¹	Alemania	84	16	16
Divano et al ⁴²	Italia	46		23,9
Cribier et al ⁴³	Francia	52		3,8
Dupin et al ⁴⁴	Francia	102 (LP oral)		4,9
Ilter et al ⁴⁵	Turquía	75		0
Tucker et al ⁴⁶	Reino Unido	45		0

pruebas de función hepática en 45 de 180 pacientes con LP oral (25%), pero sin diferencias significativas con el grupo control⁴⁷. En la tabla I se resumen los distintos hallazgos referidos a estas publicaciones.

En nuestra revisión hemos detectado que un 8,9% de los casos con LP tiene anticuerpos anti-VHC positivos, lo que significa la prevalencia más baja encontrada en los estudios llevados a cabo en España, donde ésta oscila entre un 10,5 y un 47%^{19,33-37}. Consideramos que estas diferencias pueden ser debidas a que en algunos casos se han realizado estudios retrospectivos, en otros se incluyeron los diagnosticados después de revisar el archivo de anatomía patológica y en otros la muestra era pequeña. También debemos tener en cuenta que puede existir una diferencia en razón del área geográfica.

Respecto a la localización de las lesiones, encontramos que en un 52% de los pacientes con LP cutáneo existía una afección oral que ascendía a un 77% en el grupo de LP asociado a infección por el VHC. Las formas erosivas se han descrito asociadas a este tipo de hepatitis^{19,33}. Mignona et al⁴⁸ encuentran entre 263 pacientes con LP oral que la forma reticular fue más frecuente en los portadores de VHC que en los negativos, mientras que la forma en placas resultó más frecuente en estos últimos.

Nuestro trabajo ha demostrado la frecuente asociación del liquen plano con una alteración analítica o clínica demostrativa de una enfermedad hepatobiliar, asociación claramente reflejada en la literatura científica, como hemos tenido ocasión de comentar anteriormente.

Se ha argumentado que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC es bastante constante en todo el mundo, oscilando entre el 0,3 y el 1,5%, y por tanto deben de existir otros factores etiopatogénicos diferentes de los geográficos⁴⁶.

En nuestra opinión, el VHC y el VHB podrían estar implicados, entre otros factores, en la patogenia del LP (bien actuando como antígenos exógenos o bien por la presencia en los queratinocitos de epítopes comunes similares a los de los hepatocitos dañados por los virus hepatotropos). La reciente demostración del ARN del VHC en células epiteliales de la mucosa oral de pacientes con LP apoyaría la teoría de una acción directa del virus⁴⁹. En cambio, no se ha demostrado ninguna relación entre los distintos genotipos del VHC y la presencia o la ausencia de lesiones de LP^{50,51}. Las diferencias en cuanto a los resultados podrían estar en relación con los diferentes métodos epidemiológicos y quizás en aspectos de tipo genético relativos al huésped, como recientemente se ha comprobado⁵².

BIBLIOGRAFÍA

- Boyd AS, Neldner KH. Lichen Planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
- Fellner MJ. Lichen Planus. *Int J Dermatol* 1980;19:71-5.
- Rebora A, Rongioletti F. Lichen et foie. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:533-5.
- Pawlitsky JM, Dhumeaux D, Bagot H. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-93.
- Berman JE, Lamkin BC. Hepatic disease and the skin. *Dermatol Clin* 1989;7:435-48.

- Oleaga JM, Gardezabal J, Sanz de Galdeano C, Díaz PJL. Generalized lichen planus associated with primary biliar cirrhosis wich resolved after liver transplantation. *Acta Dermatol Venereol* 1995;75:87.
- Gandolfo S, Gallo V, Carbone M, Zulian Z, Carrozo M. Oral lichen planus and liver pathology. The prevalence of liver damage in a case load of 96 patients with oral lichen planus. *Minerva Stomatol* 1992;41:203-7.
- Gandolfo S, Carbone M, Zulian P, Brocchetti R, Carrozo M. Oral lichen planus and liver pathology. The clinico-statistical correlations between oral manifestations and liver damage. *Minerva Stomatol* 1992;41:209-13.
- Monk BE, Pembroke AC. Skin problems in chronic active hepatitis. *Lancet* 1981;2:1045.
- Cottoni F, Solinas A, Piga MR, Tocco A, Lisia M, Cerimele D. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement. *Arch Dermatol Res* 1988;280(Suppl):55-60.
- Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:840-1.
- Del Olmo JA, Bagan JV, Rodrigo JM, Serra MA, Wassel AH, Aparisi L. Oral lichen planus and hepatic cirrhosis. *Ann Int Med* 1989;110:666.
- Korkij W, Chuang T, Soltani K. Liver abnormalities in patients with lichen planus. A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:609-15.
- Gómez Navarro E, Espinel Vázquez ML, De Castro Torres A, Hernández Guio C. Liquen plano asociado a hepatopatía crónica por déficit de alfa-1-antitripsina. *Actas Dermo Sifiliogr* 1993;84:626-8.
- Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver disease: a multicentre case-control study. *BMJ* 1990;300:227-30.
- Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:575-8.
- Robert E, Rongioletti F, Rebora A. Clinical and laboratory features of 50 patients with lichen planus and a chronic liver disease. *G Ital Dermatol Venereol* 1991;126:1-4.
- Rebora A. Hepatitis viruses and lichen planus. *Arch Dermatol* 1994;130:1328-9.
- Sánchez-Pérez J, De Castro M, Buezo GF, Fernández Herrera J, Borque MJ, García-Díaz 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;134:715-9.
- Mérigou D, Léauté-Labrèze C, Louvet S, Biolac-Sage P, Taïeb A. Lichen plan de l'enfant: rôle des campagnes de vaccination anti hépatite B? *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:399-403.
- Lefort A, Dachary D, Vergier B, Boiron G. Lichen plan et vaccination anti-hépatite B. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:701-3.
- Aubin F, Angonin R. Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Arch Dermatol* 1994;130:1329-30.
- Morillon, Merle F, Laglenne S, Vignon MD, Prigent T, Bourrillon A, et al. Lichen plan de l'enfant après vaccination anti-hépatite B. 3 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123(Suppl 1):63.
- Martín Santiago A, Del Pozo Hernando LJ, Mestre Bauza F, González Martín A, Saus Sarria C. Liquen plano después de vacunación de la hepatitis B. XXVII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Santander, 21 a 23 de mayo de 1998.
- Mokni M, Rybojad M, Puppini D Jr, Catala S, Venecia F, Djian D, et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:792.
- Agner T, Fogh H, Weismann K. The relation between lichen planus and hepatitis C: a case report. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:380.
- Benchikhi H, Nejiam F, Habibeddine S, Jarmouni R, Lakhdar H. Lichen plan et hépatite virale C. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:547-9.
- Jubert C, Pawlitsky JM, Pouget F, Andre CH, DeForges L, Bretagne S, et al. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:73-6.
- Gómez Navarro E, Espinel Vázquez ML, Pique Durán E. Liquen plano y virus de la hepatitis C: descripción de cuatro casos. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84: 451-3.
- Espinel MI, Gómez E. Liquen plano y virus de la hepatitis C. *Piel* 1993;8:417-9.
- Revenga Arranz F, De Argila Fernández-Durán D, Rivera Díaz R, Iglesias Díez L. Liquen plano e infección por el virus de la hepatitis C. Estudio de seis casos. *Rev Clin Esp* 1995;195:550-2.
- Mugoni MG, Montesu MA, Cottoni F. Lichen planus on the palms and soles. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994;3:535-40.
- Mirallas J, Pujol RM, De Moragas JM. Liquen plano y hepatitis C. Descripción de 13 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:603-6.
- Alayón López C, Giménez Arnau A, Giménez Camarasa JM. Liquen plano y hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:9-12.
- Olalquiaga Loewe J, Del Campo Hernández I, Sendino Gómez R, Herreros Montejano F, Zazo Hernanz V, Hernanz Hermosa JM, et al. Infección por virus de la hepatitis C asociada a liquen plano. Estudio epidemiológico sobre una población del centro de España. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90: 295-9.
- Santander C, De Castro M, García Monzón C. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) and liver damage in patients with lichen planus (LP) [abstract]. *Hepatology* 1994;20:238.
- De Argila Fernández-Durán D, Rovira Farré I, Alcalde Rubio MM, Pascasio Acevedo JM. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en los pacientes con liquen plano del área de Badajoz. *Rev Clin Esp* 1998;198:117-8.

38. Benchikhi H, Bastuji-Garin S, Pawlowsky JM, Boitier F, Bournerias I, Perrusel M, et al. Lichen plan et infection par le virus de l'hépatite C. Etude prospective de 40 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1994;(Suppl):S53-C77
39. Dupond AS, Lacour J Ph, Laffont C, Tramaloni S, Ortonne JP. Lichen érosif buccal et hépatite C: étude rétrospective réalisée chez 29 patients. *Ann Dermatol Venerol* 1997 (Suppl):76-7.
40. Bellman B, Reddy RJ, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis. *Lancet* 1995;346:1234.
41. Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
42. Divano MC, Parodi A, Rebora A. Lichen planus, liver-kidney-microsomal (LKM1) antibodies and hepatitis C antibodies. *Dermatology* 1992;185:132-3.
43. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1070-2.
44. 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;133:1052-3.
45. Ilter N, Senol E, Güner MA, Altay Ö. Lichen planus and hepatitis C-virus infection in Turkish patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;10:192-3.
46. Tucker SC, Coulson IH. Lichen planus is not associated with hepatitis C virus infection in patients from North West England. *Acta Derm Venerol* 1999;79:378-9.
47. El Kabir M, Scully C, Porter S, Porter K, Macnamara E. Liver function in UK patients with oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:12-6.
48. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV negative patients. *Int J Dermatol* 2000;39:134-9.
49. Arrieta JJ, Rodríguez Inigo E, Casqueiro M, Bartlom J, Manzarbeitia F, Herrero M, et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000;32:97-103.
50. Pawlowsky JM, Benchikhi H, Pellet C, Duval J, Dhumeaux D, Revuz J, et al. Lichen planus and hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis: evaluation of HCV genotypes [letter]. *Br J Dermatol* 1995;133:666-7.
51. Sánchez Pérez J, Moreno Otero R, Borque MJ, Ríos Buceta L, García Díez A. Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical and virological study. *Acta Dermatol Venerol (Stockh)* 1998;78:305-6.
52. Carrozo M, Francia di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001;144:803-8.