

# INFLAMAȚIA ȘI SEROPREVALENȚA INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI C LA PACIENȚII CU URTICARIE CRONICĂ IDIOPATICĂ

*Inflammation and seroprevalence of hepatitis C virus  
in chronic idiopathic urticaria patients*

Dr. Lucia Dinu<sup>1</sup>, Dr. Ilinca Nicolae<sup>2</sup>, Drd. Corina Ene (Nicolae)<sup>3</sup>,  
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu<sup>4</sup>, Dr. Petronela Ionescu<sup>2</sup>, Dr. Cristina Calomfirescu<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Simona Roxana Georgescu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica MedLife, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș“, București

<sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

<sup>4</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“,

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș“, București

## REZUMAT

**Obiectiv.** Autorii și-au propus evaluarea seroprevalenței infecției cu virusul hepatitei C (VHC), a posibilului rol al VHC în declanșarea urticariei și a impactului exercitat de afectarea hepatică generată de VHC asupra severității urticariei cronice idiopatice (UCI).

**Material și metodă.** În studiul retrospectiv caz-control au fost incluși 1.208 de pacienți cu UCI și 907 voluntari fără urticarie.

Pentru examinarea efectului indus de disfuncția hepatică asupra severității urticariei, au fost monitorizate 120 de persoane, grupate în 4 loturi: lot A (30 de pacienți cu UCI VHC-pozitivi), lot B (30 de pacienți cu UCI VHC-negativi), lot C (30 de pacienți fără urticarie VHC-pozitivi), lot D (30 de voluntari sănătoși).

**Rezultate.** Prezența infecției cu VHC la pacienții cu UCI a fost 14,4% versus persoanele fără urticarie (11,2%). Nu s-a identificat un rol determinant al infecției cu VHC în declanșarea urticariei. Alterările hepatocelulare și statusul inflamator influențează severitatea UCI. S-a calculat o relație de cauzalitate între butirilcolinesterază și răspunsul de fază acută la pacienții cu UCI.

**Concluzii.** Modularea activității BChE ar putea reprezenta un mecanism de suprimare a inflamației la pacienții cu UCI.

**Cuvinte cheie:** urticarie cronică idiopatică, infecție cu VHC,  
proces inflamator, butirilcolinesterază

## ABSTRACT

**Objective.** The authors proposed to evaluate the seroprevalence of HCV infection, a possible role of HCV in urticaria appearance and the impact of hepatocellular damage caused by HCV infection on the severity of chronic idiopathic urticaria (CIU) activity.

**Material and methods.** We conducted a retrospective case-control study, which included 1208 CIU patients and 907 volunteers without urticaria.

For studying the effect of hepatic dysfunction on CIU severity, we monitored 120 persons divided in 4 groups: group A (30 CIU patients HCV-positive), group B (30 CIU patients HCV-negative), group C (30 HCV-positive patients without urticaria), group D (30 healthy volunteers).

Adresă de corespondență:

Dr. Lucia Dinu, Clinica MedLife, str. Hans Christian Andersen, nr. 1, București

e-mail: luciapesca@yahoo.com

**Results.** The presence of HCV infection in CIU patients was 14,4% versus persons without urticaria (11,2%). We didn't find a determinant role of HCV infection in CIU appearance. The hepatocellular damage and the inflammatory status influence the severity of CIU. We calculated a causal relationship between butyrylcholinesterase and the acute phase response in CIU patients.

**Conclusions.** The modulation of BChE activity could represent a mechanism of inflammation inhibition in CIU patients.

**Key words:** chronic idiopathic urticaria, HCV infection, inflammatory process, butyrylcholinesterase

Urticaria cronică, caracterizată printr-o durată de evoluție a simptomelor mai mare de 6 săptămâni, constituie o condiție frustrantă atât pentru pacient, cât și pentru medic, cu atât mai mult cu cât răspunsul la terapia cu antihistaminice este adesea decepționant.

Urticaria nu este doar o boală, ci un pattern reactiv, care constă în degranularea mastocitelor, cu eliberarea mediatorilor inflamatori, histamina ocupând un rol central în procesul inflamator.

Varietatea potențialilor triggeri ai urticariei face ca diagnosticul etiopatogenic, și uneori tratamentul, să devină o adevărată provocare pentru medic. Dacă în cazul urticariei acute, caracterizată printr-o perioadă de evoluție sub 6 săptămâni, cauza este depistată în cele mai multe situații, în urticaria cronică, aceasta este rareori identificată, cu excepția cazurilor de urticarie fizică. Diferiți factori au fost incriminați ca fiind cauza urticariei cronice: factori fizici, agenți infecțioși, colagenoze, afecțiuni tiroidiene și maligne (1-5).

S-a raportat asocierea urticariei cronice cu o serie de infecții, printre care și virusul hepatitei C (VHC), fără a se stabili o relație cauză-efect între acestea, studiile recente raportând rezultate contradictorii.

Infecția cu VHC constituie o importantă problemă de sănătate publică, necesitând măsuri active pentru prevenire și control. Se estimează o prevalență globală de 2,35%, 160 de milioane de persoane prezentând infecție cronică cu VHC, după cum raportează unele studii (6).

Infecția devine cronică în 70-80% dintre cazuri, evoluând spre ciroză în 20% dintre acestea, după 20 de ani. Odată apărută ciroza, riscul de carcinom hepatic variază între 1 și 4%, conform unor studii (7).

Infecția cu VHC își exercită efectul nu numai asupra ficatului, ci și asupra țesuturilor non-hepatice. Între 40-74% dintre pacienții cu VHC dezvoltă cel puțin una dintre manifestările extrahepatice care pot însoți infecția cu VHC: afectare articulară, musculară, cutanată (8,9).

Dintre manifestările cutanate, un interes particular a fost focusat asupra lichenului plan oral, porfiriei cutanate tardive, vasculitei cutanate din crioglobulinemia mixtă, urticariei cronice, eritemului nodos și eritemului polimorf (10-13).

Uneori, manifestările cutanate în cursul infecției cu VHC pot fi singura expresie clinică a infecției virale. Având în vedere că depistarea cât mai precoce a infecției se răsfrânge asupra unui răspuns favorabil la tratament, este foarte importantă recunoașterea de către medic a posibilelor manifestări cutanate care pot însoți infecția cu VHC.

Mediatorii inflamatori ocupă un rol important în generarea și progresia procesului distructiv care caracterizează infecția cu VHC, atât la nivelul ficatului, cât și la nivelul țesuturilor extrahepatice. În încercarea de a opri acțiunea agentului agresor, organismul antrenează în focarul inflamator celule (bazofile, eozinofile, mastocite, limfocite T, B și celule NK) care secretă și eliberează o serie de mediatori inflamatori (histamină, serotonină, prostaglandine, leukotriene, chemokine și interleukine).

Având în vedere variatele roluri atribuite colinesterazelor în cursul funcțiilor normale și condițiilor patologice, determinarea și modularea nivelurilor lor poate reflecta și influența procesele normale sau dezechilibrele existente (14).

Colinesterazele sunt enzime larg răspândite la nivelul țesuturilor colinergice și non-colinergice, cât și la nivelul plasmei și altor fluide ale corpului (15).

În funcție de specificitatea de substrat, comportamentul în cazul excesului de substrat și sensibilitatea la inhibitori, sunt subîmpărțite în acetilcolinesterază (AChE, numită și acetilaldolază sau adevărata colinesterază) și butirilcolinesterază (BChE sau pseudocolinesterază) (16).

Acetilcolinesteraza hidrolizează acetilcolină mai rapid decât alte colinesteraze, fiind mai puțin activă pe butirilcolină. Contrar, BChE acționează preferențial asupra butirilcolinei, hidrolizând și acetilcolină (17,18).

Inhibiția AChE de către substratul în exces este una dintre caracteristicile care o deosebesc de BChE. Distribuția lor la nivelul țesuturilor este diferită. AChE este abundentă la nivelul creierului, mușchilor și membranei eritrocitare, în timp ce BChE are o activitate intensă la nivelul ficatului, intestinului, cordului, rinichilor și plămânilor (19, 20). BChE serică este sintetizată la nivelul ficatului (17).

De-a lungul timpului, au fost atribuite proprietăți adiționale celor două enzime, atât în ceea ce privește dezvoltarea normală a sistemului nervos, cât și în condiții fiziologice și patologice generate de stress, inflamație, afecțiuni neurodegenerative și tratamentul lor. BChE a fost folosită ca un indicator al afecțiunilor hepatice, renale, tiroidiene și ca un marker al toxicității pesticidelor (14).

Dacă rolul AChE la nivelul neurotransmiterii colinergice este bine definit, adevărata funcție fiziologică a butirilcolinesterazei rămâne încă necunoscută.

BChE poate fi considerată un scavenger endogen al compușilor anticolinesterază. BChE îi detoxificază înainte ca aceștia să ajungă la AChE la site-urile target fiziologice importante (16).

## OBIECTIV

Autorii și-au propus evaluarea seroprevalenței infecției cu VHC, a posibilului rol al VHC în declanșarea urticariei și a impactului exercitat de afectarea hepatică generată de VHC asupra severității manifestărilor clinice la pacienții cu urticarie cronică idiopatică.

## MATERIAL ȘI METODĂ

### Pacienți

S-a efectuat un studiu retrospectiv caz-control, pentru perioada decembrie 2008 – mai 2013, în care au fost incluși 2.115 pacienți cu vârsta peste 18 ani, care au fost testați pentru infecția cu VHC, dozându-se anticorpii anti-VHC. Dintre aceștia, au fost selectați 1.208 de pacienți cu urticarie cronică idiopatică și 907 persoane fără urticarie. La pacienții identificați cu anticorpi anti-VHC s-a efectuat și determinarea cantitativă a ARN-VHC. Pacienții au fost monitorizți în cadrul Clinicii de Dermato-Venerologie a Spitalului „Victor Babeș” din București.

În aceeași perioadă, s-a efectuat un studiu prospectiv, în cadrul căruia au fost incluși 120 de pacienți, grupați în 4 loturi (A,B,C,D), în funcție de

prezența/absența anticorpilor anti-VHC și/sau a urticariei cronice idiopatice.

### Criterii de includere

Pacienți cu urticarie cronică idiopatică, netratați, negativi la testarea cutanată la ser autolog/ASST(-), pacienți cu infecție cu VHC fără tratament antiretroviral.

### Criterii de excludere

Au fost excluși din studiu pacienții cu urticarie vasculitică, pacienții cu ASST (+), pacienții cu urticarie de etiologie cunoscută, urticarie fizică, urticarie colinergică, pacienți care urmau corticoterapie, tratament cu imunosupresoare, interferon, femeile însărcinate și cele care alăptau.

### Investigații

La intrarea în studiu, toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere clinic, imagistic și paraclinic (hemogramă completă, investigații biochimice, serologice, imunologice, parazitologice, bacteriologice, alergologice). Pacienții au fost monitorizați prin parametri hepatici (AST, ALT, GGT, BChE) determinați prin metoda spectrofotometrică și prin teste ale inflamației (fibrinogen, determinat prin metoda coagulometrică; albumină, determinată prin metoda fotometrică; proteina C reactivă și transferina, determinate prin metoda imunoturbidimetrică).

Evaluarea activității bolii în cazul pacienților cu urticarie cronică idiopatică s-a realizat utilizând scorul UAS (Urticaria Activity Score), care reprezintă suma dintre scorul leziunilor (0-3) și cel al intensității pruritului (0-3).

Stadializarea bolii hepatice s-a efectuat pe baza caracteristicilor clinice, imagistice și de laborator. Puncția biopsie hepatică s-a efectuat la o parte dintre pacienții incluși în studiu. Un fragment de țesut hepatic a fost utilizat pentru examenul anatomo-patologic pentru evaluarea leziunilor hepatice (steatoză, inflamație, fibroză).

*Analiza statistică a datelor* s-a efectuat cu un program specializat SPSS, varianta 11.5.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului și toți pacienții au exprimat acordul pentru folosirea probelor biologice în scop didactic și în studii de cercetare fără prejudicierea diagnosticului sau a imaginii personale.

## REZULTATE

### Prevalența infecției cu VHC la pacienții cu urticarie cronică idiopatică

**TABELUL 1.** Incidența infecției cu HCV la pacienții cu urticarie cronică idiopatică: studiu retrospectiv caz-control

	UCI (+)	UCI (-)	Total
Anticorpi anti HCV (+)	174	102	276
Anticorpi anti HCV (-)	1.034	805	1.839
Total	1.208	907	2.115

În cadrul studiului retrospectiv caz-control, prezența infecției cu VHC la pacienții cu urticarie cronică idiopatică a fost de 14,4% și de 11,2% la persoanele fără urticarie. Riscul de a face urticarie este de 1,33 ori mai mare la persoanele infectate cu VHC în comparație cu persoanele neexpuse. (OD = 1,33, 95% CI = 0,236 – 1,528, p = 0,702). Conform acces-

tei analize, nu există nici o asociere între prezența infecției cu VHC și producerea urticariei cronice.

### BChE și severitatea urticariei cronice idiopatice în loturile studiate

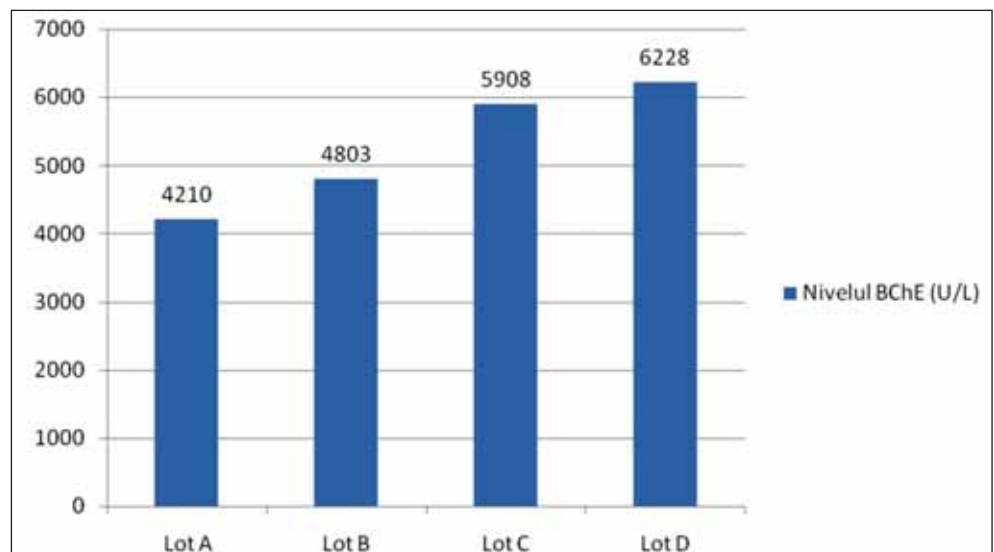
Activitatea enzimatică a BChE la pacienții cu urticarie și VHC pozitiv (lot A), urticarie și HCV negativ (lot B), fără urticarie și VHC pozitiv (lot C), fără urticarie și VHC negativ (lot D) este prezentată în Figura 1. Caracteristicile demografice și biologice ale participanților la studiu au fost rezumate în Tabelul 2. Valorile BChE din loturile A, B, C au fost comparate cu lotul D (control).

În cadrul evaluării activității butirilcolinesterazei, s-au obținut valori diferite, cu semnificație statistică, între loturile A și D ( $4210 \pm 805$  U/L versus  $6228 \pm 1305$  U/L,  $p < 0,01$ ), între B și D ( $4803 \pm 740$  U/L versus  $6228 \pm 1305$  U/L,  $p < 0,01$ ), între C și D ( $4908 \pm 1007$  U/L versus  $6228 \pm 1305$  U/L,  $p < 0,05$ ).

**TABELUL 2.** Caracteristici demografice și biologice ale participanților la studiul prospectiv

Caracteristici	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Număr pacienți	30	30	30	30
Anticorpi anti HCV	pozitiv	negativ	pozitiv	negativ
UAS	$5,04 \pm 0,67$	$5,22 \pm 0,39$	-	-
Sex: femei/bărbați	22/8	20/10	18/2	20/10
Varsta	$38 \pm 14,1$	$42,3 \pm 9,5$	$37,8 \pm 13,6$	$40,2 \pm 8,2$
IMC (kg/mp)	$21,2 \pm 1,4$	$22,1 \pm 1,8$	$21,9 \pm 0,7$	$20,8 \pm 1,12$
ALT (U/L)	$61,3 \pm 8,1$	$16,3 \pm 11,5$	$51,2 \pm 10,5$	$14,1 \pm 6,3$
AST (U/L)	$42,4 \pm 6,5$	$14,1 \pm 8,2$	$38,8 \pm 14,5$	$12,4 \pm 2,7$
GGT (U/L)	$54,1 \pm 10,2$	$18,7 \pm 9,4$	$46,1 \pm 10,5$	$21,4 \pm 8,8$
BChE (U/L)	$4210 \pm 805$	$4803 \pm 740$	$4908 \pm 1007$	$6228 \pm 1305$
Fibrinogen (mg/dl)	$335 \pm 28$	$374 \pm 106$	$299 \pm 84$	$188 \pm 27$
CRP (mg/dl)	$0,43 \pm 0,28$	$0,47 \pm 0,35$	$0,38 \pm 0,16$	$0,06 \pm 0,06$
Albumină (g/dl)	$3,18 \pm 0,25$	$3,51 \pm 0,34$	$3,26 \pm 0,44$	$3,91 \pm 0,21$
Transferină (mg/dl)	$161,2 \pm 31,4$	$192,4 \pm 26,9$	$177,6 \pm 41,4$	$228,5 \pm 60,3$

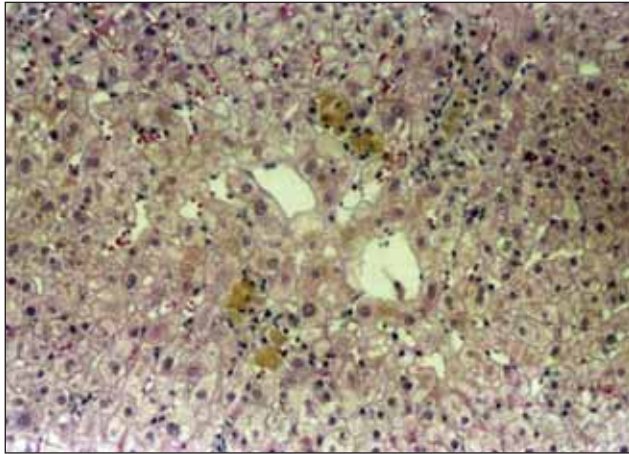
IMC: indice de masă corporală; ALT: alanin aminotransferază; AST: aspartat aminotransferază; GGT: gama-glutamiltanspeptidază; BChE: butirilcolinesterază; CRP: proteina C reactivă



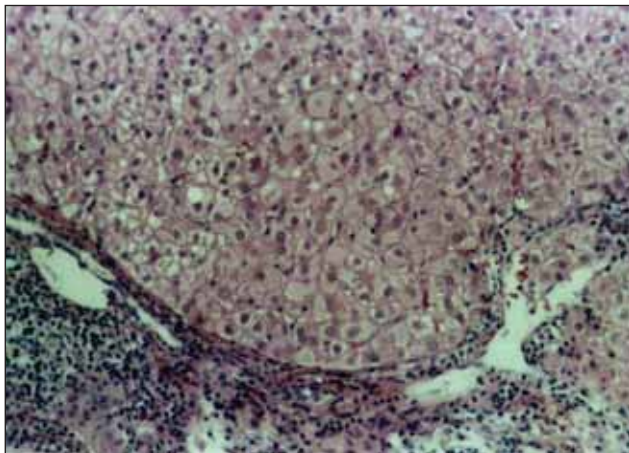
**FIGURA 1.** Nivelul BChE (U/L) în loturile studiate

Activitatea BChE la pacienții cu urticarie a fost analizată în funcție de severitatea clinică a bolii, concretizată în valoarea UAS, prezența sau absența infecției cu VHC, alterarea funcțională a ficatului (Figurile 2-5).

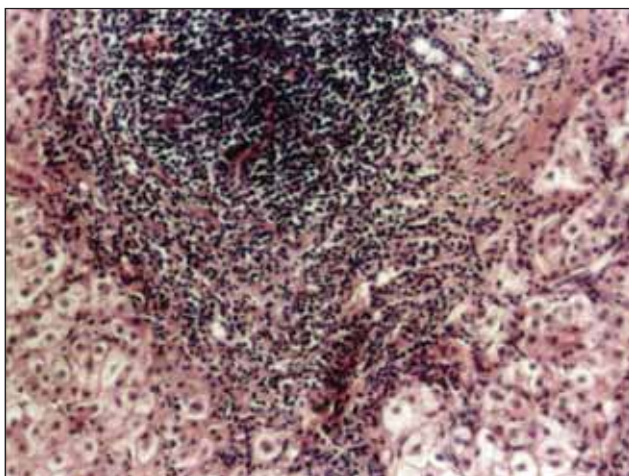
Nu s-a găsit nici o asocierie între UAS și activitatea BChE în lotul A ( $p = 0,108$ ) și nici în lotul B ( $p = 0,092$ ). În schimb, s-au obținut diferențe între



**FIGURA 2.** Inflamație cordon Remack



**FIGURA 3.** Inflamație periportală



**FIGURA 4.** Inflamație portală



**FIGURA 5.** Necroză hepatică în punți

activitatea enzimatică și progresia hepatitei postinfecție cu VHC, respectiv, gradul fibrozei hepatice.

S-au calculat corelații negative între activitatea BChE și ALT în lotul A ( $r = -0,716$ ,  $p,0,01$ ) și lotul C ( $r = 0,419$ ,  $p < 0,02$ ); între BChE și AST în lotul A ( $r = -0,266$ ,  $p < 0,050$ ) și în lotul C ( $r = -0,183$ ,  $p < 0,0,5$ ), între BChE și GGT în lotul A ( $r = -0,163$ ,  $p < 0,05$ ) și lotul C ( $r = -0,426$ ,  $p < 0,05$ ). În funcție de gradul fibrozei hepatice s-a constatat că BChE a prezentat modificări relevante din punct de vedere statistic, în loturile A și C (Figura 6).

**TABELUL 3.** Numărul pacienților cu fibroză în loturile A și C (scor METAVIR)

Număr pacienți cu fibroză	F1	F2	F3	F4	Total
Lot A	9	6	4	5	24
Lot C	12	5	2	3	22
Total	21	11	6	8	46

O abordare specială s-a acordat asocierii dintre BChE și prezența unei inflamații sistemice. În Tabelul 4 au fost înregistrate corelațiile statistice dintre BChE și factorii pozitivi ai răspunsului de fază acută (fibrinogen, CRP), respectiv, factorii negativi ai inflamației (albumină, transferină).

**TABELUL 4.** Corelații statistice între BChE și factorii inflamației

Parametri	Lot A		Lot B		Lot C	
	r	p	r	P	r	p
Fibrinogen	0,107	>0,05	-0,120	>0,05	0,188	>0,05
CRP	-0,182	<0,05	-0,207	<0,01	0,09	>0,05
Transferină	0,311	<0,01	0,416	<0,05	0,211	<0,05
Albumină	0,237	<0,05	0,091	<0,05	0,409	<0,01

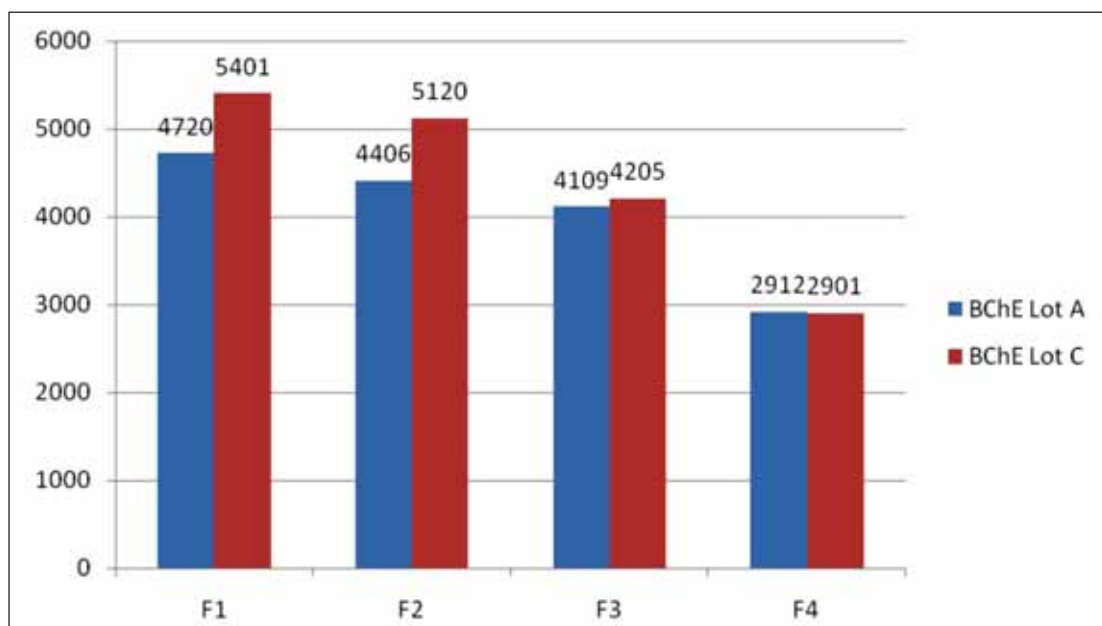


FIGURA 6. Variația BChE în funcție de gradul de fibroză în loturile A și C

## DISCUȚII

Inflamația constituie un proces biologic complex, care constă în răspunsul vascular și celular la o serie de agresiuni, precum agenți infecțioși, iritanți și alergici, cu scopul de a îndepărta stimulii nocivi și de a iniția procesul de vindecare pentru restabilirea structurii și funcției țesutului lezat. Există evidențe conform cărora inflamația și procesul de reparare sunt inițiate, menținute și supresate de diferite molecule, deși unii factori sunt comuni celor două faze. Odată îndepărtat stimulul nociv, procesul inflamator se poate ameliora, dar repararea țesutului afectat poate să nu se realizeze în mod adecvat. În alte situații, cauza inflamației poate fi îndepărtată cu succes, dar procesul inflamator poate fi defectuos, conducând la formarea în exces a fibrozei, având drept consecință deformarea structurală și disfuncția țesutului/organului afectat (21). Acest mecanism este întâlnit și în cursul infecției cu VHC.

Conform studiului nostru, statusul inflamator sistemic cauzează alterări hepatice și cutanate la pacienții cu urticarie și/sau patologie hepatică. Prevalența urticariei cronice la bolnavii cu hepatită virală este variabilă. Pe baza analizei retrospective efectuată pe un număr mare de persoane (1.208 pacienți cu urticarie cronică idiopatică, 907 pacienți control), autorii au constatat că incidența urticariei este mai mare la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică postinfecție cu VHC, însă nu s-a identificat o relație de cauzalitate între prezența urticariei și infecția hepatică cu VHC. (Tabelul 1)

Numeroase studii asociază urticaria cu infecțiile bacteriene, virale, fungice (5,22,23).

Prezența inflamației a fost detectată atât la nivel hepatic (Figurile 2-5), cât și sistemic (Tabelul 2). Factorii care modulează acest proces inflamator, precum și semnificația lui în contextul urticariei cronice idiopatice nu sunt bine cunoscute. Autorii semnalează că activitatea BChE prezintă modificări substanțiale atât în UCI, cât și în hepatita virală. În plus, scăderea activității BChE a fost observată și în prezența unui proces inflamator manifest (Tabelul 2). Această asociere a fost concretizată în obținerea unor corelații sugestive între activitatea butirilcolinesterazică și răspunsul de fază acută (fibrinogen, CRP, transferină, albumină) (Tabelul 4).

Scăderea activității BChE s-ar putea datora atât afecțiunii hepatocelulare, care evoluează cu lezarea parenchimului și scăderea numărului de hepatocite, cât și sintezei reactanților de fază acută. În consecință, alterarea activității BChE la pacienții cu UCI, se datorează nu numai unei insuficiențe hepatice, ci unei comutări a proteosintezei spre producerea reactanților de fază acută. Deși nu s-a demonstrat că BChE joacă un rol esențial în patogeniza UCI, autorii apreciază că BChE poate fi un marker al răspunsului de fază acută, care modulează nivelul acetilcolinei în țesuturi noncolinergice, neuromediator cu efecte antiinflamatorii. Studii recente sunt în acord cu includerea BChE ca marker al statusului inflamator (24-28).

Calea colinergică antiinflamatoare mediată de acetilcolină, acționează prin supresia TNF (factor de necroză tumorală), IL-1 (interleukina-1), MIF

(factor inhibitor al migrării macrofagelor), Nf-KB (factor nuclear kappa B). Acetilcolina este un neurotransmițător care reglează nivelul și activitatea serotoninei, dopaminei și a altor neuropeptide, modulând astfel răspunsul imun și neurotransmisia. Prin urmare, atât acetilcolinesteraza, cât și butirilcolinesteraza, prin inactivarea acetilcolinei, pot spori inflamația. Acest fapt sugerează că activitatea crescută a acetilcolinesterazei și a BChE, atât la nivelul țesuturilor, cât și la nivel plasmatic, observată în diferite condiții clinice, ar putea servi ca un marker de inflamație sistemică de mică intensitate (28).

Inflamația este benefică și în același timp potențial distructivă. Este foarte important să fie în-

țelese mecanismele fiziopatogenice ale inflamației pentru a cunoaște semnificația investigațiilor de laborator și pentru dezvoltarea a noi mijloace de diagnostic (21).

## CONCLUZII

Pe baza acestor rezultate, autorii apreciază ca BChE se comporta ca un reactant negativ de fază acută în UCI. Modularea activității BChE ar reprezenta un mecanism de suprimare a statusului inflamator în anumite condiții patologice.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Tebbe B., Geilen C.C., Schulzke J.D. et al.** – Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* Apr 1996; 34(4):685-686
2. **Vasecchi R., Pigatto P.** – Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Acta Derm Venereol.* Nov 1998; 78 (6):440-442
3. **Heymann W.R.** – Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* Feb 1999; 40 (2 Pt 1):229-232
4. **Bansal A.S., Hayman G.R.** – Graves disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 (1):54-56
5. **Dinu L., Nicolae I., Grigore M. et al.** – Relația dintre infecția cu Helicobacter pylori și patologia cutanată. *Dermatovenerol* 2012; 57 (4): 311-27
6. **Lavanchy D.** – Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17(2):107-115
7. **Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.** – Skin Diseases After Organ Transplantation. Paris: JOHN LIBBEY Eurotext, 1998; 63
8. **Gallosi A., Guarisco R., Bellis I. et al.** – Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16(1):65-73
9. **Nocente R., Ceccanti M., Bertazzoni G. et al.** – HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(52):1149-1154
10. **Al-Duliami A.A., Al-Kiali K.K., Hasan A.R.** – Is There Any Relationship Between Hepatitis C Virus Infection and Skin Diseases?. *DJM.* 2012; 3(1):52
11. **Poljacki M., Gajinov Z., Ivkov M. et al.** – Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med. Pregl.* 2000; 53(3-4):141-145
12. **Chung C.M., Nunley J.R.** – Overview of hepatitis C and skin. *Dermatol. Nurs.* 2006; 18(5):425-430
13. **Nicolae I., Nicolae C.D., Dinu L., et al.** – The soluble transferrin receptors and porphyria cutanea tarda. Abstr in: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2013; 22(1):105
14. **Durrant A.R., Tamayev L., Anglister L.** – Serum cholinesterases are differentially regulated in normal and dystrophin-deficient mutant mice. In: Karl Tsim, Hermona Soreq. *Acetylcholinesterase: Old Questions and New Developments, Frontiers Research Topics, Frontiers in Molecular Neuroscience,* 2013; 23-30
15. **Massoulie J., Pezzementi L., Bon S. et al.** – Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Neurobiology,* 1992; 41:31-91
16. **Cokugras A.** – N Butyrylcholinesterase: Structure and physiological importance. *Turk J. Biochem,* 2003; 28(2):54-61
17. **Chatonnet A., Lockridge O.** – Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem. J.,* 1989; 260:625-634
18. **Ekhholm M.** – Predicting relative binding free energies as substrate and inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase. *Theo. Chem,* 2001; 572:25-34
19. **Dave K.R., Syal A.R., Katyare S.S.** – Tissue cholinesterases. A comparative study of their kinetic properties. *Z. Naturforsch,* 2000; 55c:100-108
20. **Prody C.A., Zevin-Sonkin D., Gnatt A. et al.** – Isolation and characterisation of full-length cDNA clones coding for cholinesterase from fetal human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1987; 84:3555-3559
21. **Das U.N.** – Molecular Basis of Health and Disease. Kakinada: Springer Science+Business Media B. V., 2011, 15-16
22. **Dinu L., Nicolae I., Georgescu S.R., Ciortea M., Diaconu D.** – Helicobacter pylori seroprevalence in skin diseases. Abstr in: *Rev. Rom. de Med. de Lab.* 2013; 21(2):S91
23. **Dinu L., Nicolae I., Popescu M. et al.** – The impact of helicobacter pylori infection on antihistaminic treatment response in patients with chronic idiopathic urticaria. Abstr in: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2013; 22(1):145
24. **Nicolae C., Nicolae I., Tampa M. et al.** – Butyrylcholinesterase in UV Reactions. *Rev. Chim.* 2013; 64(6):654-657
25. **Tagliari B., Santos T.D., Cunha A. et al.** – Chronic variable stress induces oxidative stress and decreases butyrylcholinesterase activity in blood of rats, *Journal of Neural Transmission* 2010, 117(9):1067-1076
26. **Stoianov M.D., Jovicic D.M., Juric S.P. et al.** – Butyrylcholinesterase activity and mortality risk in hemodialysis patients: Comparison to hs-CRP and albumin, *Clin Biochem* 2009, 42:22-26
27. **Lampon N., Hermida-Cadahia E.F., Riviero A. et al.** – Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation, *Ann Hepatol* 2012; 11(3):356-363
28. **Das U.N.** – Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation, *Med Sci Monit.* 2007, 13(12):214-221