

Bőrgyógyászati tüneteket okozó felnőttkori szisztémás vírusinfekciók- szemelvények

Systemic viral infections in adulthood causing dermatological symptoms- Excerpts

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék /
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A vírusfertőzések egyre inkább globális egészségügyi problémát jelentenek, de nemcsak az aktuális COVID pandémia és akut betegségek, hanem a hosszútávú következmények miatt is.

A szerzők röviden ismertetik a hepatitis B és C, valamint trópusi vírusbetegségek (dengue, Zika, chikungunya) tankönyvi jellegzetességeit, a bőrgyógyászati tünetekre koncentrálnak és rövid aktuális irodalmi áttekintést is nyújtanak, valamint a hazai vonatkozásokat említik meg az egyes kórokozókkal kapcsolatosan.

Kulcsszavak:

hepatitis B – hepatitis C – Zika – dengue –
chikungunya

SUMMARY

Viral infections are increasingly a global health problem, but not only because of the current COVID pandemic and acute diseases, but also because of the long-term consequences. The authors shortly describe the main characteristics of hepatitis B and C and tropical viral diseases (dengue, Zika, chikungunya), focusing on dermatological symptoms and also provide a brief current literature review, as well as national aspects related to each pathogen.

Key words:

hepatitis B – hepatitis C – Zika – dengue –
chikungunya

Rövidítések:

CV: cryoglobulinaemiás vasculitis
DAA: direkt antiretrovirális ágens
DF: Dengue fever
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
FDA: food and drug administration
HBV: hepatitis B vírus
HCC: hepatocellularis carcinoma
HCV: hepatitis C vírus
HIV: human immunodeficiency virus
IL-12: interleukin 12
IL-17: interleukin 17
IL-23: interleukin 23
NA: nukleotid analóg
PCR: polymerase chain reaction
PDFS: Post Dengue fever syndrome
PFR: post fever retinitis
RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction
RTX: rituximab
SSP: subspecies
STD: sexually transmitted disease
TNF-alfa: tumor nekrozis faktor alfa

A hepatitis vírusfertőzések globális egészségügyi problémát jelentenek. A krónikus hepatitis B vírus (HBV) által okozott fertőzés a májcirrózis és az elsődleges hepatocellularis carcinoma egyik fő oka. A májbetegségek mellett extrahepatikus tünetekkel is járnak.

A fertőzés során esetlegesen előforduló koleztatikus májbetegséggel összefüggő általános bőrtünetek mellett a hepatitis vírusfertőzéseknek jellemző bőrtünetei vannak, melyeknél a fertőzés gyanítható. A polyarteritis nodosa a HBV-fertőzés leggyakoribb és legsúlyosabb bőrmegjelenése. A HBV-fertőzéshez kapcsolódó gyakori bőrelváltozás a szérumbetegség-szerű szindróma. Gyermekeknél a HBV-fertőzés akut módon a gyermekkor papuláris akrodermatitiseként jelentkezhet (Gianotti-Crosti-szindróma), nem viszkető, nem összefolyó, kerek papulákkal. Krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél vasculitisek közül kísér, cryoglobulinémiás, urticaria vasculitis is kialakulhat. A lichen planust összefüggésbe hozták a HBV és a hepatitis C vírus (HCV) fertőzéssel. Oralis lichen planus is kialakulhat HBV és HCV fertőzésben, HCV-s betegeknél nagyobb a szájüregi laphámrák kockázata. Ezeken kívül még livedo reticularis, urticaria, nekrolitikus acralis erythema, porphyria cutanea tarda, pruritus, sarcoidosis, erythema multiforme, erythema nodosum, granuloma annulare is lehetnek hepatitis fertőzés bőrmegjelenései. A bőrgyógyászok felismerik a vírusos májgyulladással járó lehetséges bőrtüneteket.

A trópusokon előforduló vektorok által terjesztett vírusoknak az utazások miatt van világszerte jelentőségük. Az arbovirális fertőzésekben endemikus területeken a

kiütés differenciáldiagnózisában figyelembe kell venni a fertőzéseket, például a dengue-, a zika- vagy a chikungunya-vírust. Nem endémiás területeken a diagnózis nehezebb, mivel a kiütés más vírusfertőzésekből származhat, amelyeket nem izeltlábúak és/vagy reaktív vagy gyulladásos betegségek (urticaria, atópiás dermatitis, szisztémás lupus erythematosus) okoznak. A bőrgyógyászokat, de az alapellátást végző egészségügyi szakembereket is fontos lenne képezni a trópusi vírusfertőzés által okozott mucocutan elváltozások felismerésében, így elősegítve a gyanús esetek azonosítását.

Hepatitis B és C vírusok

A hepatitis B vírus (HBV) hepatocytá-DNS vírusok családjába tartozik, míg a hepatitis C vírus (HCV) kórokozója flavivírus, egyszálú RNS vírus. A HBV STD-nek (sexually transmitted disease) tekinthető, mert átvitele több, mint 50%-ban nemi úton történik, a többi részben vérrel, vérkészítményekkel. A HCV ritkán terjed nemi úton, főleg az intravénás kábítószer fogyasztók veszélyeztetettek. Gyakori a koinfekció. A HBV nagyon ellenálló a szervezeten kívül. 100-szor virulensebb a HIV-nél. Világszerte elterjedt, fő rezervoár a krónikus vírushordozók. Aktív vírusreplikációt jelez a vérben a HBeAg és anti-HBc IgM. Krónikus betegeknel (5-10%) és tünetmentes hordozóknál (70 %) a viraemia egy életen át tart. Általában 1-6 hónapos inkubációs idő után jelentkeznek a következő tünetek: prodromális tünetek: láz, ízületi fájdalom, maculopapulosus kiütés, urticaria. Utána következik 2-3 hétig az icterus emelkedett transzaminázokkal. Az akut hepatitis krónikusba megy át az esetek 1/5 részénél, ami 10-15 év alatt májcirrhosishoz, hepatocelluláris carcinoma kialakulásához vezethet. A májenzimszint emelkedés jelzi a hepatitist. A HCV előfordulása 2-2,5% (1) lappangási ideje 2-6 hónap. Az akut infekció általában tünetmentes, utána krónikus hordozás valószínű és szintén cirrhosis és májcarcinoma alakulhat ki.

A krónikus hepatitis B vírus (HBV) által okozott fertőzés a májcirrhosis és az elsődleges hepatocelluláris carcinoma (HCC) egyik fő oka. A vírus DNS integrációja a gazdasajt genomjába a hepatocarcinogenezis kulcsmechanizmusa. A HBV DNS különböző hepatitisben és HCC-ben szenvedő betegekbe történő integrációjának molekuláris jellemzése és lehetséges klinikai vonatkozásai azonban továbbra sem tisztázottak. Egy tanulmány meghatározta a HBV DNS integrációjának alapmechanizmusát a májbetegségekben, és megalapozta a májrak patogenezisével kapcsolatos jövőbeli vizsgálatokat (2).

Minél hamarabb fel kell ismerni az infekciót, ebben a börtüneteknek fontos szerepük van. A HBV/HCV fertőzés sokféle bőrbetegséggel járhat együtt (3): A polyarteritis nodosa a HBV-fertőzés klasszikus bőrmegjelenési formája. A HBV-fertőzéshez kapcsolódó gyakoribb bőrmánifestáció a szérumbetegség-szerű szindróma. Gyermekeknél a HBV-fertőzés akut módon a gyermekkor papuláris akrodermatitiszeként jelentkezhet (Gianotti-

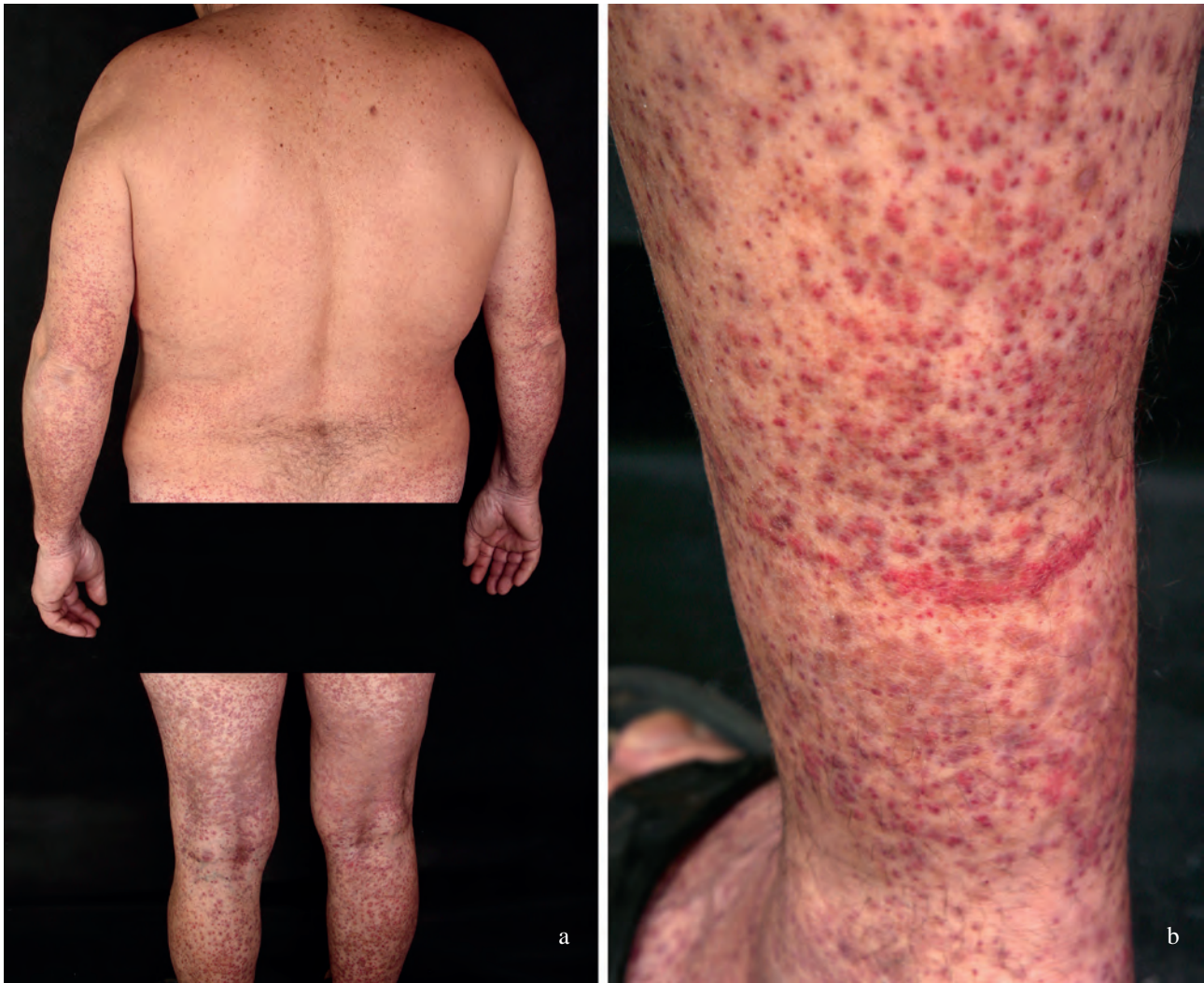
Crosti-szindróma), nem viszkető, nem összefolyó, kerek papulákkal. A lichen planust összefüggésbe hozták a HBV és a HCV fertőzéssel. Az orális lichen planus összefüggése a HBV-vel és a HCV-vel vitatottabb. A HCV-vel orális lichen planusban szenvedő betegeknel nagyobb a szájüregi laphámrák kialakulásának kockázata (4). Ezeken kívül további bőrbetegségek is előfordulhatnak, mint kísér vasculitis (1. a, b ábra), cryoglobulinaemiás vasculitis (5, 6), urticaria vasculitis, livedo reticularis, urticaria, nekrolitikus acralis erythema, porphyria cutanea tarda (2. a, b ábra), pruritus, sarcoidosis, erythema multiforme, erythema nodosum, granuloma annulare és lichen planus pemphigoides (7-9).

A vírusok direkt kimutatása víruskópiaszám, HBsAg, és HBeAg ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) és PCR-rel (polymerase chain reaction), indirekt úton anti-HBc, anti-HBe és anti-HBs, HCV ellenanyag kimutatása ELISA-val lehetséges. A HBV prevencióra vakcinációval rendelkezünk. Az anti-HBs sikeres vakcináció után emelkedett, ekkor anti-HBc negatív.

Kezelésük hepatológiai centrumokban zajlik. A HBV kezelése pegilált interferonnal, antivirális nukleozid analóg gyógyszerekkel (entecavir, tenofovir, lamivudin) történik. A krónikus hepatitis B fertőzésben első választás lehet a pegilált interferon, vagy entecavir vagy tenofovir. A lamivudin már nem az első választás, az ezt szedő betegeknek át kell váltaniuk, ha a válasz nem megfelelő. (10). A HCV gyógyíthatóvá vált. A direkt antiretrovirális ágensek (DAA-k) az utóbbi években hatékony kezelésnek bizonyultak a májbetegségre, de a börtünetek javulása is várható. A pegilált interferon és ribavirin kettős terápia kevésbé hatékony és mérgezőbb, mint a DAA kombinációk (1, 12, 13). A DAA-k 95%-nál tartósabb virológiai válaszarányt érhetnek el a különböző populációkban. Klinikai vizsgálatok és valós tapasztalatok alapján az elbasvir/grazoprevir hatékonynak bizonyult a HCV 1 és 4 genotípusú fertőzésben (14).

Enyhe vagy mérsékelt HBV-vel kapcsolatos cryoglobulinaemiás vasculitisben (CV) a nukleotid analóg (NA) kezelések jelentik az első vonalbeli terápiás lehetőséget. A Peg-interferon-Alfa alternatív kezelés lehet a HBV-vel kapcsolatos CV-ben. Súlyos vasculitis és/ vagy bőrfekély esetén a perifériás neuropathia és a glomerulonephritis kezelését rituximabbal (RTX) és NA-val kell első vonalbeli kezelésként indítani. Alacsony és közepes glükokortikoid dózisok hosszú távú alkalmazásáról kevés tanulmány számol be, bár széles körben alkalmazták a klinikai tünetek kezelésére, de ezt második lehetőségként kell meghagyni, amikor a RTX hatástalan vagy nem tolerálható és mindenképpen antivirális kezeléssel (NA) együtt (5).

Az onkovírusok kórokozó mechanizmusaival, valamint a vírusspecifikus kezeléssel és megelőzéssel kapcsolatos kutatások gyorsan fejlődnek. A humán papillomavírus és a hepatitis B vírus megelőző vakcinái már rendelkezésre állnak (15). Passzív és aktív immunizálás is lehetséges HBV immunglobulinnal és HBV elleni vakcinával. Magyarországon kötelező védőoltás.



1.a,b ábra

Hepatitis B infekcióhoz társult vasculitis

Nagyon fontos a megelőzés, tű, borotva, fogkefe közös használatának kerülése. Megelőzés miatt a terheseket szűrik rutin HBsAg-re. A HBsAg pozitív és ismeretlen státuszú anyák újszülöttjeit szülés után vakcinációban és hepatitis B specifikus immunglobulin terápiában részesítik. Fertőzött terhesek kezelése szükséges, a szoptatás úgy tűnik, hogy nem jelent veszélyt.

A hagyományos szisztémás gyógyszereknél hatékonyabbnak és biztonságosabbnak tekintett biológiai terápiák drámai módon javították a pikkelysömörben szenvedő betegek életminőségét. A közelmúltban új célzott kezelési lehetőségek terjedtek el, ideértve a TNF-alfa (tumor nekrosis faktor alfa), interleukin (IL)-17-et, az IL-12/23 és IL23 elleni gátló immunglobulinokat. Azonban vannak aggályok használatukkal kapcsolatban, különösen krónikus fertőzésekben, például hepatitis B vírusban (HBV) és hepatitis C vírusban (HCV) szenvedő betegeknél (16). A HBV reaktivációját figyelték meg krónikus hordozó betegeknél, akik TNF-alfa gátló kezelésben részesültek (17). A krónikus HCV fertőzötteknél az anti-TNF-alfa szerek biztonságosak tűnnek és képesek csökkenteni a májenzimeket, valamint a HCV vírusterhelését is (18,

19). Az interleukin-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) és az interleukin-12/23 (nem szelektív ustekinumab, szelektív anti-IL-23: guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab) inhibitorokról nem állnak rendelkezésre meggyőző adatok (16). A biológiai terápiák előtt a betegeket HBV és HCV fertőzésre kell szűrni. Pozitivitás esetén hepatológussal szorosan együttműködve kell dönteni a terápiáról (20).

Zika vírus

Flaviviridae családba tartozik. Közép- és Dél-Amerikában, Mexikóban, Floridában, Karib térségben fordul elő. Szúnyogcsípéssel, szexuális úton (21), transzfúzióval és anyáról magzatra terjed. Nem mindig vannak tünetek, amennyiben igen, azok láz, arthralgia, fejfájás, conjunctivitis, morbilliform vagy scarlatiform kiütések arcon, törzsön (3. ábra), tenyereken is.

Egy 2020-as cikk célja a perui Zika-járvány során a bőrtünetek leírása és a lehetséges differenciáldiagnózisok megvitatása volt. A vezető bőrtünet egy markáns papulosus komponensű pruriginosus maculopapulosus exanthema



2.a,b ábra

Porphyria cutanea tarda HCV pozitív betegen

volt, amely a mellkason kezdődött, majd később a test többi részére terjedt, ami hasonló volt felnőtteknél, gyermekeknél és terhes nőknél. Egyéb tünetek, például kötőhártya-gyulladás, ödéma vagy szájpadi petechiák ritkán jelentek meg. Az arbovirális fertőzésekben endemikus területeken a kiütés differenciáldiagnózisában figyelembe kell venni más fertőzéseket, például a dengue-, vagy a chikungunya-vírust. Nem endemiás területeken a diagnózis nehezebb, mivel a kiütés más vírusfertőzésekkel is származhat (morbilli, rubeola, scarlatina), amelyeket nem ízeltlábúak terjesztenek és/vagy reaktív vagy gyulladásos betegségek (urticaria, atópiás dermatitis, szisztémás lupus erythematosus) okoznak (22).

Szövődményként terheseknél magzati microcephaliát okoz és Guillan-Barré szindrómával kapcsolt. A Zika vírus veleszületett szindróma lényegét a koponyaűri meszesedés, ventriculomegalia és csökkent agyi térfogat határozzák meg. Kialakulásához szükség van az Aedes SSP (subspecies) szúnyog harapásával vagy szexuális érintkezés útján fertőzött anyában a vírus transzplacentáris átvitelére. Jellemző tünetek a késleltetett neuropszichomotoros fejlődés, hallási és vizuális rendellenességek, koponya-arc aránytalanság, átfedő koponya varratok, kiemelkedő nyakszirtecsont, nyaki bőrféleség, epilepszia, ingerlékenység, diszkinézia, hipertónia, hipotónia, hemiplegia, hemiparesis, spaszticitás és hyperreflexia (23). Brazil szerzők, a



3. ábra

Zika vírus bőrtünetei

súlyos congenitális anomáliák nélkül is magas arányban mutattak ki fejlődésbeli visszamaradottságot (24). Fontos megjegyezni, hogy fertőzés után a spermában még 6 hónap után is kimutatható a vírus és szexuális úton a fertőzésen korábban átesett férfi partnerének átadhatja (25), így a gyermekvállalásnál ezt fontos figyelembe venni és az asszisztált reprodukciónál is az endemiás területeken (26). Az anyatejjel nem adódik át (27).

RT-PCR-rel (reverse transcription polymerase chain reaction) lehet diagnosztizálni és vizeletből bizonyos fázisban kimutatható. A szerológia kereszt reagálhat más arbovírus fertőzéssel. Brazília Ceara államában, ami háromszoros arbovírusoktól (dengue, Zika és chikungunya) szenved, megmérték a chikungunya, a dengue és a Zika szeroprevalenciáját. A korábbi arbovírus fertőzések szerológiai pozitivitása összefüggésben állt a reaktív esetekkel, és fontos markerként használható (28).

Jelenleg tüneti kezelés lehetséges, vakcina fejlesztése nem egyszerű, de próbálkozások vannak (29), akárcsak a diagnosztika precizitásának növelésére (30). Magyarországon az első diagnosztizált esetet mi fedeztük föl. A fiatal ember távolkeleti nyaralás során fertőződött (3. ábra). A kutatókat továbbra is foglalkoztatja az epidemiológia (31, 32), transzmisszió (27) és a congenitális abnormalitások kifejlődésének lehetősége, valamint patomechanizmusa (33). A terápiás (34, 35) és vakcina fejlesztési lehetőségeket (36-38) különösen a fogamzókorú nők esetében látják gazdaságossági szempontból is fontosnak (39).

Dengue vírus

Szintén flaviviridae családba tartozik, négy szerotípusa ismert. Dél-Amerikában, Afrikában, Karib-térségben, Fülöp-szigeteken fordul elő. Az utazásokkal Európában Angliában és Franciaországban nőtt az előfordulása 2020 előtt (40). Súlyossága enyhe lefolyástól az életet fenyegető állapotig változhat, jellegzetes tünete a csontfájdalom, ahogy a „csonttörő” láz elnevezés is mutatja. Szúnyogcsípéssel és anyáról gyermekre terjed. 3-8 napos inkubációs idő után láz, myalgia, fejfájás, hányás, retroorbitalis fájdalom jelentkeznek. Jellemző a morbilliform vagy scarlatiform kiütések, de bizonyos bőrterületek megkíméltek, melyek az ún. „white islands in a sea of red”. Petechia, epistaxis, nyálkahártya bevérvések lehetnek. Súlyos esetben sokk, belső szervi vérzés, thrombocitopenia is kialakulhatnak, mortalitása 1%, ez különösen másik típussal történő újrinfektózódás esetén 2% gyakorisággal észlelhető fokozott immunreaktivitás (41, 42) és genetikai fogékonyság talaján (43). Egy cikkben a szerzők egy korábban egészséges COVID-19 páciens esetéről számoltak be, akinek tévesen dengue-lázat diagnosztizáltak bőrkiütés miatt (44).

Néhány Dengue lázban (DF-ben) szenvedő betegnél a kezdeti lázas epizód után a dengue utáni fáradtság szindróma (Post Dengue fever syndrome, PDFS) alakul ki. A DF lázas epizódjában gyakori a fáradtság; a PDFS-t azonban a makacs fáradtságérzet jelenléteként definiálják, ami a fizikai és szellemi munka képességének csökkenését eredményezi. A PDFS mozgásszervi és neurológiai tüneteket mutat. A DF helyreállítását követően ritkán fordulnak elő olyan vazomotoros tünetek, mint a hőhullámok, a túlzott izzadás és a hangulatváltozások. Az első jelentett PDFS-eset egy fiatal nő volt Srí Lankán (45). Diagnosztizálására RT-PCR alkalmas.

Kezelésénél intenzív szupportív terápia szükséges.

Védőoltás van ellene az FDA (food and drug administration) 2019.05.1-jén engedélyezte az élő attenuált tetravalens vakcinát, ami Dengvaxia néven van forgalomban. Újabb oltások is fejlesztés alatt állnak. Egy áttekintés a dengue vakcinák klinikai kísérleteinek legfrissebb eredményeit tartalmazza. A dengue patogenezisének és a védelem immun korrelációinak megértésével új oltási stratégiák jelentek meg az ígéretes második generációs dengue vakcina jelöltekkel. A szerzők különböző adjuvánsokat és szállító rendszereket javasolnak, amelyek segíthetnek a dengue elleni biztonságos, hatékony és megfizethető oltások kialakításának javításában. Nehézség az antitest dependens vírusbejutás növekedése (antigen dependent enhancing) (46). Megjelent az „univerzális” dengue vakcina fogalma is, mivel egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a DENV törzsek különböző virulencia mechanizmusokat fejlesztettek ki (47).

A láz utáni retinitis (PFR) egy bakteriális vagy vírusos kórokozók által okozott fertőző vagy para-fertőző uveitikus entitás, amelyet főként a trópusi országokban észlelnek. A lázas stádiumban gyakran fordulnak elő

olyan szisztémás tünetek, mint ízületi fájdalom, bőrkiütés. Egy cikkben a láz utáni retinitis (post fever retinitis, PFR) klinikai jellemzőit, patogenezisének, vizsgálatait és kezelését vitatták meg. Csak klinikai megjelenés alapján nehéz pontosan meghatározni a PFR pontos etiológiáját. A szerológiai vizsgálatok, a polimeráz láncreakció és a közösségben előforduló járványok ismerete segíthet az etiológiai organizmus azonosításában. A PFR bakteriális okait, például a rickettsiát és a tífuszt szisztémás antibiotikumokkal kezelik, szisztémás szteroid terápiával vagy anélkül, míg a vírusos okok, mint például a chikungunya, a dengue, a nyugat-nílusi vírus és a Zika vírus, PFR-nek nincs specifikus kezelése, és szteroidokra várható javulás. Ennek ellenére sok szerző támogatta az obszervációt és legtöbb esetben az uveitis a betegség természetes lefolyásával rendeződött (48).

Chikungunya vírus

Togavírus családba tartozik. Előfordulása leginkább mediterrán régióban, Indiában, Délkelet Ázsiában, Afrikában, Mexikóban, Karib-térségben, Közép- és Észak-Amerikában. 1-12 napos inkubációs periódus után a többi lázas fertőzéshez hasonló tünetek jelentkeznek, hirtelen fellépő magas láz, hányinger, polyarthralgia (49), myalgia, elterjedt bőrkiütés és kötőhártya-gyulladás. A bőrtünetek sokfélék lehetnek: morbilliform eruptiók, acrákon, arcon erythema, oedema, genitális, intertriginosus és orális régióban fekélyek, melyek kifejezett hiperpigmentációval gyógyulnak. Foltos maculák, vesiculobullusos tünetek is lehetnek. A súlyosabb tünetek kialakulásában a genetikai fogékonyság szerepet játszik (50).

A súlyos szövődmények közé tartozik a szívizomgyulladás, az uveitis, a retinitis, a hepatitis, az akut vesebetegség, a súlyos bullosus elváltozások, a meningoencephalitis, a Guillain-Barre-szindróma, a myelitis és agyidegek bénulása.

Szupportív kezelés lehetséges, nincs specifikus vírusellenes kezelés és nincs hatékony oltás (29, 51).

Az akut lázas betegség epidemiológiáját, amely Indonéziában a kórházi kezelés egyik gyakori oka, nem vizsgálták szisztematikusan. Egy prospektív megfigyelési tanulmány 2013 júliusától 2016 júniusáig lázas, összesen 1486 felnőtt és gyermek beteget vont be. A betegeket a kórházi standard ellátás szerint kezelték, és vérmintákat vettek molekuláris és szerológiai vizsgálatokhoz, majd kontrollálták, követték őket a gyógyulásig. A dengue vírus gyakori fertőzésnek bizonyult, mert a mikrobiológiailag igazolt betegek közel fele az volt, 4%-uk pedig chikungunya fertőzött. Indonéziában a lázas betegségnek különböző mikrobiológiai etiológiája van, és jelentős az összhalálózása. A diagnosztikai korlátok és az epidemiológiai adatok hiánya potenciálisan kezelhető, esetenként halálos kimenetelű betegségeket eredményezett (52).

Összefoglalás

A hepatitis vírusok esetében fontos, hogy a fentebb említett kórképek diagnosztikája során gondoljunk a hepatitis szerológia, PCR végzésére is, illetve a jelenleg hazánkban igen ritka és főleg trópusi fertőzésként behurcolt betegségek esetén pedig a részletes utazási anamnézisére, valamint az epidemiológiai központban elérhető diagnosztikára szükséges nagy hangsúlyt fektetni. Remélhetőleg hamarosan rendelkezni fogunk olyan vakcinával, amely biztonságos prevenciót jelent majd ezen fertőzések ellen.

IRODALOM

1. El Kassas M., Hegazy OM., Salah EM.: Effect of treating chronic hepatitis C with direct-acting antivirals on extrahepatic cutaneous manifestations. *World J Hepatol.* (2020) 12(10), 841-9.
2. Yang L., Ye S., Zhao X. és mtsai.: Molecular Characterization of HBV DNA Integration in Patients with Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer.* (2018) 9(18), 3225-35.
3. Satta R., Pes GM., Quarta Colosso BM.: Skin manifestations in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32(8), e305-e6.
4. Cozzani E., Herzum A., Burlando M. és mtsai.: Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *G Ital Dermatol Venereol.* (2019)
5. Mazzaro C., Dal Maso L., Visentini M. és mtsai.: Recent news in the treatment of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *Minerva Med.* (2020) 111(6), 566-72.
6. Bhandari J., Awais M., Aeddula NR.: Cryoglobulinemia. *StatPearls. Treasure Island (FL)* (2020).
7. Patrun S., Ljubojevic Hadzavdic S.: Unusual Case of Granuloma Annulare Associated with Diabetes Mellitus. *Acta Dermatovenereol Croat.* (2020) 28(1), 45-6.
8. Podányi B.: Hepatitis C-related diseases. *BVSZ.* (2013) 89(3), 67-74.
9. Koncz B., Kovago L., Kovacs I.: Lichen planus pemphigoides. *BVSZ.* (2017) 93(1), 12-6.
10. Horvath G., Gerlei Z., Gervain J. és mtsai.: [Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv Hetil.* (2017) 158(1), 23-35.
11. Poordad F., Dieterich D.: Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* (2012) 19(7), 449-64.
12. Berta E., Egresi A., Bacsardi A. és mtsai.: [Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis]. *Orv Hetil.* (2019) 160(22), 846-53.
13. Hunyady B., Gerlei Z., Gervain J. és mtsai.: [Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv Hetil.* (2017) 158(1), 3-22.
14. Wang SJ., Huang CF., Yu ML.: Elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Anti Infect Ther.* (2021) 1-11.
15. Mui UN., Haley CT., Vangipuram R. és mtsai.: Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Hepatitis viruses, human T-cell leukemia viruses, herpesviruses, and Epstein-Barr virus. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(1), 23-41.
16. Piaserico S., Messina F., Russo FP.: Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol.* (2019) 20(6), 829-45.
17. Fidan S., Capkin E., Arica DA. és mtsai.: Risk of hepatitis B reactivation in patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Int J Rheum Dis.* (2021) 24(2), 254-9.
18. Salvi M., Macaluso L., Luci C. és mtsai.: Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factors alpha in patients with psoriasis and chronic hepatitis C. *World J Clin Cases.* (2016) 4(2), 49-55.
19. Szegei A.: Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C. *BVSZ.* (2011) 87(2), 61-3.
20. Nast A., Smith C., Spuls PI. és mtsai.: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), 281-317.
21. Caswell RJ., Manavi K.: Emerging sexually transmitted viral infections: 2. Review of Zika virus disease. *Int J STD AIDS.* (2018) 29(12), 1238-46.
22. Ramos W., Luna M., Alarcon T. és mtsai.: Cutaneous Manifestations of Zika in Peru. *J Cutan Med Surg.* (2020) 24(1), 33-40.
23. Teixeira GA., Dantas DNA., Carvalho G. és mtsai.: Analysis of the concept of the Zika Virus congenital syndrome. *Cien Saude Colet.* (2020) 25(2), 567-74.
24. Aguilar Ticona JP., Nery N. Jr., Ladines-Lim JB. és mtsai.: Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) 15(2), e0009162.
25. Moreira J., Peixoto TM., Siqueira AM. és mtsai.: Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* (2017), 23(5), 296-305.
26. Donne RDD., Furlan JA., Rahal DM. és mtsai.: Zika virus testing of asymptomatic patients undergoing assisted reproduction in Curitiba, Brazil. *JBRA Assist Reprod.* (2021) 25(1), 128-30.
27. Centeno-Tablante E., Medina-Rivera M., Finkelstein JL. és mtsai.: Update on the Transmission of Zika Virus Through Breast Milk and Breastfeeding: A Systematic Review of the Evidence. *Viruses.* (2021) 13(1).
28. Barreto FKA., Alencar CH., Araujo FMC. és mtsai.: Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis.* (2020) 20(1), 881 p.
29. Silva JVJ. Jr., Lopes TRR., Oliveira-Filho EF. és mtsai.: Current status, challenges and perspectives in the development of vaccines against yellow fever, dengue, Zika and chikungunya viruses. *Acta Trop.* (2018) 182, 257-63.
30. Low SL., Leo YS., Lai YL. és mtsai.: Evaluation of eight commercial Zika virus IgM and IgG serology assays for diagnostics and research. *PLoS One.* (2021) 16(1), e0244601.
31. Li SL., Messina JP., Pybus OG. és mtsai.: A review of models applied to the geographic spread of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* (2021)
32. Agarwal A., Chaurasia D.: The expanding arms of Zika virus: An updated review with recent Indian outbreaks. *Rev Med Virol.* (2021) 31(1), 1-9.
33. Petzold S., Agbaria N., Deckert A. és mtsai.: Congenital abnormalities associated with Zika virus infection-Dengue as potential co-factor? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) 15(1), e0008984.
34. Song W., Zhang H., Zhang Y. és mtsai.: Repurposing clinical drugs is a promising strategy to discover drugs against Zika virus infection. *Front Med.* (2020)

35. Saiz JC.: Therapeutic Advances Against ZIKV: A Quick Response, a Long Way to Go. *Pharmaceuticals (Basel)*. (2019) *12*(3)
36. Yang R., Liu Q., Pang W. és mtsai.: Two immunogenic recombinant protein vaccine candidates showed disparate protective efficacy against Zika virus infection in rhesus macaques. *Vaccine*. (2021) *39*(6), 915-25.
37. Chin WX., Lee RCH., Kaur P. és mtsai.: A single-dose live attenuated chimeric vaccine candidate against Zika virus. *NPJ Vaccines*. (2021) *6*(1), 20 p.
38. Thomas SJ., Barrett A.: Zika vaccine pre-clinical and clinical data review with perspectives on the future development. *Hum Vaccin Immunother*. (2020) *16*(10), 2524-36.
39. Bartsch SM., Asti L., Stokes-Cawley OJ. és mtsai.: The Potential Economic Value of a Zika Vaccine for a Woman of Childbearing Age. *Am J Prev Med*. (2020) *58*(3), 370-7.
40. Ahmed AM., Mohammed AT., Vu TT. és mtsai.: Prevalence and burden of dengue infection in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. (2020) *30*(2), e2093.
41. Narayan R., Tripathi S.: Intrinsic ADE: The Dark Side of Antibody Dependent Enhancement During Dengue Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. (2020) *10*, 580096.
42. Katzelnick LC., Gresh L., Halloran ME. és mtsai.: Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. (2017) *358*(6365), 929-32.
43. Hashan MR., Ghozy S., El-Qushayri AE. és mtsai.: Association of dengue disease severity and blood group: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. (2021) *31*(1), 1-9.
44. Pastor Bandeira I., Sordi Chara B., Meneguzzi de Carvalho G. és mtsai.: Diffuse skin rash in tropical areas: Dengue fever or COVID-19? *An Bras Dermatol*. (2020)
45. Umakanth M., Narayanasami E., Suganthan N.: Profuse Sweating and Hot Flashes: An Unusual Presentation of Post-Dengue Fatigue Syndrome. *Cureus*. (2020) *12*(8), e10024.
46. Evans-Gilbert T.: Vertically transmitted chikungunya, Zika and dengue virus infections: The pathogenesis from mother to fetus and the implications of co-infections and vaccine development. *Int J Pediatr Adolesc Med*. (2020) *7*(3), 107-11.
47. Idris F., Ting DHR., Alonso S.: An update on dengue vaccine development, challenges, and future perspectives. *Expert Opin Drug Discov*. (2021) *16*(1), 47-58.
48. Mahendradas P., Kawali A., Luthra S. és mtsai.: Post-fever retinitis - Newer concepts. *Indian J Ophthalmol*. (2020) *68*(9), 1775-86.
49. Imad HA., Phadungsombat J., Nakayama EE. és mtsai.: Chikungunya Manifestations and Viremia in Patients Who Presented to the Fever Clinic at Bangkok Hospital for Tropical Diseases during the 2019 Outbreak in Thailand. *Trop Med Infect Dis*. (2021) *6*(1)
50. Ferreira JM., Santos LDS., Oliveira SP. és mtsai.: Chikungunya Virus Infection Outcome: A Systematic Review of Host Genetics. *Immunol Invest*. (2021) *50*(1), 58-79.
51. Vairo F., Haider N., Kock R. és mtsai.: Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. (2019) *33*(4), 1003-25.
52. Gasem MH., Kosasih H., Tjitra E. és mtsai.: An observational prospective cohort study of the epidemiology of hospitalized patients with acute febrile illness in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*. (2020) *14*(1), e0007927.

Érkezett: 2021.02.17.

Közlésre elfogadva: 2021.03.18.