

Kožné prejavy HCV infekcie

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD., prof. MUDr. Juraj Péč, PhD.

Dermatovenerologická klinika UNM a JLF UK Martin

Vírusová hepatitída C postihuje celosvetovo milióny ľudí. Koža je jedným z najvýznamnejších orgánov, kde sa manifestujú jej extrahepatálne prejavy. Nová bezinterferónová liečba nám umožňuje liečbu bez nežiaducich kožných komplikácií. V práci prezentujeme najčastejšie kožné prejavy súvisiace s vírusovou infekciou, ako je lichen planus, porphyria cutanea tarda, zmiešaná kryoglobulinémia. Rovnako chceme upozorniť na možné asociácie HCV infekcie a iných kožných ochorení, ako sú imunologicky mediované dermatózy a pruritus.

Kľúčové slová: vírusová hepatitída C, kožné komplikácie, HCV infekcia

Skin manifestation of HCV infection

Hepatitis C virus affects millions of people worldwide. Skin is one of the most affected organ. New interferon free treatment is possibility to reduce skin adverse events. We review the most common dermatologic skin manifestation like lichen planus, porphyria cutanea tarda, mixed cryoglobulinemia. Newerless we would like to emphasize association between HCV infection and others immunologically mediated dermatosis and pruritus.

Key words: hepatitis C virus, skin adverse events, HCV infection

Dermatol. prax, 2017, 11(4): 139–143

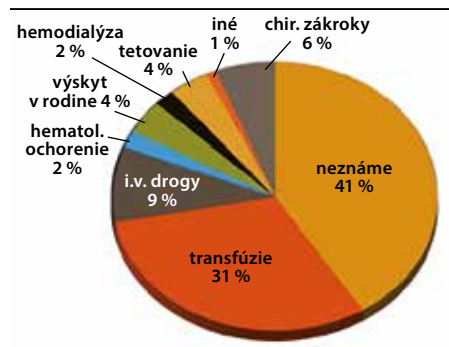
Úvod

V posledných rokoch sa chronická hepatitída C (CHC) považuje za systémové ochorenie. V literatúre sa uvádza, že okrem hepatálnych prejavov má viac ako 74 % pacientov extrahepatálne prejavy (1). Koža patrí medzi najčastejšie postihnutý orgán. Na základe registrov sa predpokladá, že až 17 % pacientov s HCV infekciou má aspoň jeden kožný prejav, ktorý priamo alebo nepriamo súvisí s HCV (2). Rozpoznanie extrahepatálnych prejavov je dôležité jednak pre skorú diagnostiku HCV infekcie, pre lepšiu sanáciu kožných ochorení, ktoré sa môžu zlepšiť na antivírusovej liečbe a rovnako pre vyčlenenie pacientov, ktorí potrebujú individuálnu úpravu antivírusovej liečby a mediodborovú spoluprácu (3).

Epidemiológia a prenos HCV infekcie

Predpokladá sa, že ročne zomrie až 500 000 pacientov na HCV infekciu. Ochorenie postihuje 130 – 170 miliónov ľudí, čo zodpovedá 2 – 3 % svetovej populácie (4). Prevalencia HCV infekcie sa v krajinách EÚ podľa najnovších dostupných údajov pohybuje v nižších hladinách v rámci rozptylu a dosahuje hodnotu 0,6 %. Na Slovensku boli realizované dve séroprevalenčné štúdie, kde HCV RNA bola potvrdená u 0,7 % a u 0,69 % vzoriek. HCV infekcia sa prenáša predovšetkým infikovanou krvou a telesnými tekutinami, pohlavným stykom, z matky na dieťa počas pôrodu. K osobám so zvýšeným rizikom nákazy patria ľudia s vrodenu krvácaivosťou (hemofíliou), darcovia a príjemcovia krvi pred rokom 1992, osoby po transplantácii orgánov alebo tkanív, dialyzo-

Graf. Najčastejšie spôsoby prenosu infekcie HCV na Slovensku (5)



vaní pacienti, zdravotnícki pracovníci, sexuálni partneri a rodinní príslušníci HCV pozitívnych osôb. Najčastejšie spôsoby prenosu infekcie HCV na Slovensku sú znázornené v grafe (5).

Priebeh a diagnostika

Akútna hepatitída C prebieha veľmi často asymptomaticky, preto sa stáva, že je akútna fáza infekcie prehliadnutá. U niektorých pacientov dochádza k spontánnemu vyliečeniu po prekonaní akútnej fázy. Inkubačná lehota ochorenia je 5 – 12 týždňov. Prejavy sú zväčša nešpecifického charakteru ako únava, subfebrília, myalgia, nauzea a vracanie, nechutenstvo, tmavý moč, svetlé stolice, žltá koža. Prechod do chronickej infekcie závisí od viacerých faktorov, ako sú vek pacienta, veľkosť infekčnej dávky, ďalšie koinfekcie ako HVB a HIV a celkový imunitný stav pacienta. O chronickej vírusovej hepatitíde hovoríme, ak známky ochorenia pretrvávajú dlhšie ako 6 mesiacov (6). Ochorenie je sprevádzané hepatálnymi a extrahepatálnymi prejavmi.

Prvými hepatálnymi prejavmi je zväčša zvýšenie transamináz, následne steatóza až cirhóza pečene a hepatocelulárny karcinóm. Extrahepatálna manifestácia HCV infekcie je veľmi častá. Okrem kožných extrahepatálnych prejavov je infekcia HCV asociovaná s veľkým množstvom ochorení. Medzi najvýznamnejšie patria lymfoproliferatívne, a to najmä B non-Hodgkinov lymfóm, diabetes II typu, inzulínová rezistencia, renálne postihnutie, najmä glomerulonefritída, artritída, myalgie, neuropatia, kardiovaskulárne ochorenia, produkcia autoprotilátok. HCV infekcia je asociovaná aj s prejavmi ovplyvňujúcimi správanie pacienta, ktoré významne vplyvajú na kvalitu života, ako je únavový syndróm, depresia (7). Základom diagnostiky je dôkaz anti-HCV protilátok metódou ELISA. V prípade prítomnosti anti-HCV protilátok je nutné doplniť vyšetrenie HCV RNA v sére polymerázovou reakciou (PCR). V prípade plánovaného začatia liečby je dôležité určiť aj genotyp vírusovej infekcie.

Liečba chronickej hepatitídy C

Až do roku 2011 bol zlatým štandardom liečby CHC pegylovaný interferón (PegIFN) v kombinácii s ribavirínom (RBV). Úspešnosť liečby sa hodnotí v dosiahnutí trvalej vírusovej odpovede (sustained virological response, SVR). SVR bola v prípade SR najčastejšieho genotypu 1 CHC nižšia ako 50 %. V roku 2011 sa v praxi začali využívať nové skupiny liečiv, ktoré sú nazývané priamo pôsobiacie antivirotiká (direct-acting antiviral agents, DAAs). Liečivá telaprevir a boceprevir sú inhibitory proteázy neštruktúrného proteínu NS3/4A. Tieto nové molekuly sa používali v trojkombinačnej

liečbe s PegIFN a RBV, ktorá priniesla nárast dosiahnutia trvalej vírusovej odpovede (SVR) 12 týždňov na 63 – 75 %, ale nevýhodou bola znížená compliance pacienta z dôvodu zvýšeného počtu tabliet, nežiaduce účinky ako vyrážky, svrbenie, kovová chuť v ústach a kontinuálne užívanie interferónu (8).

Bezinterferónová liečba CHC

Nové perspektívy do liečby CHC priniesol vývoj ďalších liekov zo skupiny DAAs. Ide o nové molekuly, ktoré zasahujú do replikačného cyklu vírusu hepatitídy C. Tieto liečebné režimy priniesli: nárast účinnosti liečby na > 90 % SVR, skrátenie liečebných režimov, zjednodušené perorálne dávkovanie, zjednodušenie monitorovania. IFN-free liečba by mala byť zvažovaná podľa spomínaných EASL odporúčaní bezodkladne u pacientov so signifikantnou fibrózou alebo cirhózou vrátane dekompenzovanej cirhózy, u pacientov s klinicky významnými extrahepatálnymi manifestáciami, a u jednotlivcov, u ktorých hrozí riziko prenosu HCV (9) (tabuľka).

Kožné extrahepatálne prejavy

Kožné extrahepatálne prejavy môžeme rozdeliť do štyroch veľkých skupín. Prvú skupinu tvoria ochorenia s definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou s HCV infekciou. Najčastejším kožným prejavom je pruritus, ktorý patrí do druhej skupiny tzv. pravdepodobne asociovaných prejavov. V posledných rokoch sa objavujú práce, ktoré popisujú nové asociácie s HCV infekciou. Tieto imunologicky mediované ochorenia ako psoriáza, vitiligo, chronická urtikária, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, erythema multiforme sú pravdepodobne asociované s HCV infekciou, aj keď je zatiaľ málo literárnych údajov na potvrdenie ich jednoznačnej asociácie. Predpokladá sa, že HCV infekcia je jedným zo spúšťačov týchto ochorení. Posledná skupina prejavov súvisí s užívaním liečby HCV infekcie (3).

- Prejavy s presne definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou:** lichen planus, zmiešaná kryoglobulinémia, porphyria cutanea tarda
- Prejavy pravdepodobne asociované s ochorením:** pruritus (prurigo nodularis/ lichen chronicus)
- Imunologicky mediované ochorenia s možnou asociáciou s HCV bez dôkazov:** psoriáza, chronická idiopatická urtikária, vitiligo, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, erythema multiforme
- Kožné prejavy asociované s liečbou HCV infekcie**

Lichen planus

Lichen planus (LP) je zápalová, T bunkami mediovaná dermatóza, ktorá sa manifestuje na koži, slizniciach, vlasoch a nechtoch. Klinické prejavy môžu byť veľmi variabilné. Základná eflorescencia sa na koži prejavuje ako polygonálna erytematózna až fialovohnedá lesklá plochá papula, ktorá svrbí. Niekedy môžeme v strede pozorovať aj centrálnu preliačenu. Papuly sú zoskupené a môžu aj splyvať. Typický pre lichen je aj Koebnerov fenomén. Na povrchu môžeme pozorovať jemnú, mliečne bielu sieťovitú kresbu, ktorú nazývame Wickhemove strie, prípadne pozorujeme len jemné šupinky. Ochorenie sa často prejavuje symetricky bilaterálne. Predilekčné miesta prejavov na koži sú: flexorová oblasť rúk, najmä oblasť zápästia, nohy, chrbát, trup a krk. Slizničné prejavy v dutine ústnej, v genitálnej a análnej lokalizácii majú základný diagnostický znak Wickhemov fenomén, ktorý sa na slizniciach prejavuje ako biela sieťovitá kresba bez prítomnosti papúl. Slizničné formy môžu byť erozívne a veľmi bolestivé. Na presné stanovenie diagnózy je vhodné doplniť histologické vyšetrenie kože (10).

Dve veľké metaanalýzy dokumentujú 5-násobne zvýšené riziko infekcie HCV v skupine pacientov s LP a 2,5- a 4,5-násobne zvýšené riziko výskytu LP v skupine HCV pozitívnych pacientov (4). Variabilita údajov závisí od geografických rozdielov, subtypov HCV, genetickej predispozície, dizajne štúdií, veku pacientov a predchádzajúcej liečby interferónmi.

Tak ako patofyziológia LP, ostáva aj asociácia HCV infekcie a LP stále neobjasnená. Predpokladá sa, že HCV infekcia predchádza vzniku LP. V literatúre sú práce, ktoré potvrdzujú prítomnosť RNA vírusu priamo v ložiskách LP (3).

Liečba LP u pacientov s HCV infekciou je náročná a menej efektívna ako v bežnej populácii. Lokálne alebo systémové kortikosteroidy sú liečbou prvej línie. Negatívny vplyv na priebeh ochorenia môže mať aplikácia interferónov. V literatúre sú uvádzané aj iné liečebné možnosti ako fototerapia, systémové retinoidy, kalcineurínové inhibítory, systémové retinoidy, metotrexát, cyklosporín A (1, 3). V našich podmienkach však nie sú všetky dostupné na liečbu LP.

Zmiešaná kryoglobulinémia

Zmiešaná kryoglobulinémia patrí medzi systémové vaskulitídy, pri ktorých dochádza k ukladaniu imunokomplexov v malých ciechach. Na základe ukladania imunokomplexov môžeme kryoglobulinémiu rozdeliť na tri typy. Prvý typ obsahuje iba monoklonálne komponenty, druhý typ polyklonálne IgG a monoklo-

nálne IgM a tretí typ polyklonálne IgG a polyklonálne IgM(2). Zmiešaná kryoglobulinémia v asociácii s HVC infekciou je zväčša II. a III. typu, len ojedinele I. typu (7). Ochorenie postihuje kožu, kĺby, periférny nervový systém a obličky. Koža je najčastejšie postihnutý orgán. Na koži sa môže prejavovať ako purpura s livedom reticularis alebo bez neho (21 %), Raynaudovým fenoménom (15 %), pruritom (8 %), urtikáriou (6 %) a chronickými defektmi na predkoleniach (11). Najčastejšie sa purpura prejavuje spolu s artralgiou a celkovou slabosťou, prejavy sa spolu označujú ako Metzgerova triáda (12). Diagnostika ochorenia je na základe prítomnosti kryoglobulínov v krvi pri nízkych teplotách. Kryoglobulíny sú niekedy pre ich termolabilitu ťažko stanoviteľné. V laboratórnom náleze môžeme pozorovať zmeny v zmysle zníženia funkcie C4 komplementu, niektorí autori uvádzajú aj zníženie C2, C3 komplementu, CH50. Charakteristická je zvýšená aktivita reumatoidného faktora RF. Histologicky ide o leukocytoklastickú vaskulitídu malých ciev.

Prejavy zmiešanej kryoglobulinémie sú sekundárnym prejavom rôznych ochorení ako infekcie hepatálneho ochorenia či lymfoproliferatívneho ochorenia. Kryoglobulinémia je významne asociovaná s HCV infekciou, až 80 – 90 % s kryoglobulinémiou má CHC infekciu. Kryoglobulíny v sére nachádzame u 30 – 40 % pacientov s HCV a 5 – 30 % z týchto pacientov má prejavy kryoglobulinémie. Priama teória etiopatogenézy uvádza, že HCV je lymfotropný vírus a priamo ovplyvňuje B a T lymfocyty na produkciu imunoglobulínov. Nepriama teória prezentuje, že vírus HCV stimuluje vznik zmiešanej kryoglobulinémie cestou chronickej imunitnej stimulácie (4, 7). Prejavy ochorenia závisia aj od genetickej predispozície pacienta, ochorenie prebieha závažnejšie u starších pacientov s dlhším trvaním infekcie (7).

Imunomodulačná liečba je základom liečby vaskulitídy pri zmiešanej kryoglobulinémii. V terapii sa následne využíva aj rituximab a virostatická liečba. Vysokú efektívnosť majú najmä najnovšie bezinterferónové režimy (4).

Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda (PCT) patrí medzi najčastejšie neakútne porfýrie. Ochorenie vzniká na základe vrodeného alebo získaného deficitu enzýmu uroporfyrinogén dekarboxylázy (UROD), ktorý katalizuje biosyntézu hému (13). Ochorenie sa vyskytuje u geneticky predisponovaných jedincov s významným vplyvom faktorov z prostredia. Medzi najvýznamnejšie spúšťače ochorenia patria hormóny, najmä estrogény, alkohol, hepatálne toxíny, cigaretový

Obrázok 1. Porphyria cutanea tarda – erózie, hyperpigmentácie a chrsty na dorze ruky



Obrázok 2. Drobný makulopapulózny exantém s intenzívnym pruritom po telaprevire, ktorý nevedol k ukončeniu liečby



dym, dialýzy a v neposlednom rade s HCV infekciou (7). Klinické prejavy sú manifestáciou ukladania uroporfyrínu v koži, sére, moči, stolici a pečeni. Kožné prejavy začínajú bulami, vezikulami, následne eróziami a chrastami, ktoré sa hoja jazvami, hyper- a hypopigmentovanými strakatými ložiskami (obrázok 1). Na koži môžeme pozorovať bielo- až žltkasto sfarbené míliá, najčastejšie na dorzálnnej strane rúk. Medzi ďalšie diagnostické kritériá patrí fotosenzitivita, veľmi veľká fragilita kože a hypertrichóza tváre. Medzi menej časté formy patrí tvorba sklerodermiformných plakov, ktoré imitujú sklerodermiu. V rannom moči sa diagnostikuje zvýšená exkrécia močových porfyrínov. Typické je jeho tmavočervené sfarbenie. Moč pod Woodovým svetlom fluoreskuje. Doplnkovým vyšetrením je aj stanovenie porfyrínov v stolici (14). V priebehu ochorenia dochádza k hromadeniu celkového železa v organizme. V laboratórnom náleze sa môže vyskytnúť mierna erytrocytóza a u niektorých pacientov pozorujeme zmeny

Tabuľka. Bezinterferónové režimy dostupné pre každý genotyp HCV

Kombinovaný režim	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4	Genotypy 5 a 6
Sofosbuvir + ribavirín	Nie	Suboptimálne	Suboptimálne	Nie	Nie
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirín	Áno	Nie	Nie	Áno	Áno
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirín	Áno	Áno	Áno	Áno	Áno
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirín	Áno	Nie	Nie	Nie	Nie
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirín	Nie	Nie	Nie	Áno	Nie
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirín	Áno	Nie	Nie	Áno	Nie
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirín	Áno	Áno	Áno	Áno	Áno
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirín	Suboptimálne	Nie	Nie	Áno	Nie

v glukózovej tolerancii. Hepatálne transaminázy sú mierne zvýšené. Na potvrdenie diagnózy je vhodné doplnenie histologického vyšetrenia.

HCV infekcia a PCT majú silnú asociáciu. Pri zohľadnení všetkých geografických rozdielov, dizajnov štúdií sa ukazuje asociácia HCV a PCT významná, so zastúpením 50 % infikovaných pacientov infekciou HCV spomedzi pacientov s PCT. Na druhej strane u pacientov s HCV nie je nevyhnutné skriningové vyšetrenie na metabolizmus porfyrínov, pretože iba 5 % pacientov s HCV infekciou má PCT (15).

Patofyziológia HCV infekcie a PCT nie je jednoznačná. Existujú viaceré teórie, prvá udáva, že HCV priamo poškodzuje enzýmovú aktivitu alebo glutationovú koncentráciu. Ďalšia z teórií predpokladá, že HCV zvyšuje oxidačný stres v hepatocytoch a následne dochádza k oxidácii uroporfyrinogénu na uroporfyrín. Iní autori predpokladajú, že PCT je autoimunitné ochorenie a HCV ho indukuje (4).

Základom liečby je eliminácia spúšťacích faktorov vrátane abstinencie alkoholu. Prvou najstaršou metódou je venepunkcia, pravidelné odpúšťanie krvi. Druhým liečebným postupom sú nízke dávky antimalariík 125 – 250 mg chlorochínu 2-krát týždenne alebo 200 mg hydroxychlorochínu 2-krát týždenne, klinická remisia nastáva zvyčajne v priebehu 6 mesiacov. Dôležité je v terapeutickom postupe znížiť celkové zásoby železa, samotná venepunkcia môže pomôcť k jeho redukcii. Liečba HCV infekcie by mala mať priaznivý efekt na PCT. Venepunkcia a zníženie celkových hladín železa by mali predchádzať samotnej liečbe HCV infekcie. V literatúre sú uvedené prípady indukovanej PCT počas liečby IFN/ribavirín. Iné kazuistiky potvrdzujú zhoršenie PCT počas liečby IFN (3). Ribavirín môže indukovať hemolytickú anémiu, čo následne umocňuje klinickú manifestáciu PCT pre zvýšenie hepatálnych zásob železa (3).

Pruritus a HCV infekcia

Pruritus je najčastejšia kožná manifestácia HCV infekcie. Na základe veľkých skupinových štúdií môžeme predpokladať, že sa vyskytuje

takmer u 15 % pacientov s HCV infekciou. Pruritus sa vyskytuje samostatne alebo je súčasťou iných kožných ochorení. Samotná liečba HCV infekcie je často asociovaná s pruritom, preto je niekedy v klinickej praxi veľmi ťažké odlíšiť kožnú extrahepatálnu manifestáciu od nežiaduceho účinku lieku. U pacientov na liečbe IFN v kombinácii s ribavirom sa vyskytuje pruritus veľmi často u 8 – 10 % pacientov (16). Proteázové inhibítory telaprevir a boceprevir sú rovnako asociované s pruritom. Prejavy sú charakteristické pre tzv. 1. – 2. štádium kožných prejavov, kedy sa vyskytujú typické exantematózne svrbivé prejavy (obrázok 2). Tretí stupeň je definovaný ako vyrážka s rozsahom viac ako 50 % povrchu tela alebo exantém spojený so významnými systémovými symptómami a je indikáciou na ukončenie liečby. Kožné prejavy môžu prejsť až do závažnej liekovej reakcie, ako je Stevenson-Johnsonov syndróm (3).

Záver

V posledných rokoch sa veda a výskum v patofyziológii a liečbe vírusovej hepatitídy C významne posunula dopredu. Ochorenie, ktoré sa pokladá za jedno z najvýznamnejších chronických postihnutí pečene, má aj množstvo extrahepatálnych prejavov. Dermatológ sa v bežnej praxi stretáva denne s ochoreniami, ktoré sú asociované s vírusovou hepatitídou C. Skorá diagnostika HCV infekcie s následnou liečbou nám umožňuje predchádzať závažným život ohrozujúcim komplikáciám. Na druhej strane klasická liečba HCV infekcie interferónmi, ale aj niektoré z DAAs, nám prinášajú spektrum kožných prejavov, ktoré s liečbou môžu súvisieť. Predpokladáme, že zavádzanie nových vysokoúčinných terapeutických režimov bez interferónov nám pomôžu zvládnuť, ale aj predchádzať vzniku celého spektra dermatóz asociovaných s HCV infekciou.

Literatúra

1. Zignego AL, Giannini C, Monti M, et al. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl):38–S45.

2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
3. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol*. 2015;7(27):2740-2748.
4. Wiznia LE, Laird ME, Franks AG Jr. Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 2. doi: 10.1111/jdv.14186.. [Epub ahead of print]
5. Kristian P, Mikas J, Schréter I. Epidemiológia hepatitidy C. *Trendy v hepatológii*. 2010;2:8-12.
6. Husa P. Vírusová hepatitída C. *Klin Farmakol Farm*. 2009;23(1):30-34.
7. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):3-14.
8. Kristian P: Pokroky v liečbe vírusových hepatitíd. *Nové lieky*. 2016;12-15.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
10. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York, USA: McGraw-Hill, 2008. p 244-255.
11. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. 2015;128:950-955.
12. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. 2004;19:357-381.
13. Mičáiková H. Porphyria cutanea tarda. *Dermatol. praxi*. 2015;9(3):134-136.
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH: *Dermatológia a venerológia*. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001. s 1080-1095.
15. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology*. 1998;27:1661-1669.
16. Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, et al. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:142-151.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Klinika UNM a JLF UK Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
karolina.vorcakova@gmail.com
