

Justyna Fijołek¹⁾, Elżbieta Wiatr¹⁾, Małgorzata Szolkowska²⁾, Karina Onisz³⁾

1) Z III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc. Kierownik: prof. E. Rowińska-Zakrzewska

2) Z Zakładu Patomorfologii p.o. kierownika: dr med. R. Langfort

3) Z Zakładu Radiologii, p.o. kierownika: dr I. Bistry
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

CYTOMEGALIA JAKO PRZYCZYNA MASYWNYCH ZMIAN ROZSIANYCH W PŁUCACH U CHOREGO W IMMUNOSUPRESJI.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AS A CAUSE OF DISSEMINATED LUNG LESIONS IN IMMUNOSUPPRESSIVE PATIENT.

Summary: A case of disseminated lesions in the lungs was diagnosed just during autopsy as cytomegalia infection.

54-year old patient treated since 10 years because of lymphoplasmocytoid lymphoma of low malignancy was admitted to Institute of Tuberculosis with suspicion of miliary tuberculosis. The high temperature, pemphigus – like skin lesions and disseminated lesions in the chest X-ray appeared immediately after succeeding chemotherapy. Tuberculous bacilli, *Aspergillus fumigatus* and *Pneumocystis carinii* were not found in examined materials (BALF, blood, urine, skin and mucous lesions). Patient died after 3 days and typical lesions of cytomegalovirus infection were found only after autopsy in macroscopic picture of the lungs.

Key words: cytomegalovirus infection, disseminate lung lesions, immunosuppression.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 9-10, 455-463

Wstęp

Zmiany rozsiane stwierdzone w badaniu radiologicznym klatki piersiowej są jednym z częstszych objawów chorób płuc. Stanowią duży problem diagnostyczny i często nie udaje się ustalić rozpoznania, pomimo stosowania różnych wyszukanych badań. Jedną z przyczyn zmian rozsianych, którą należy zawsze brać pod uwagę, jest śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane drobnoustrojami, takimi jak prątki gruźlicy, *Pneumocystis carinii* czy grzyby, zwłaszcza u chorych z obniżoną odpornością. Stosunkowo rzadką przyczyną zapalenia płuc jest ludzki wirus cytomegalii (HCMV), który został po raz pierwszy wyizolowany w 1956 r. z materiału pochodzącego z dziecięcej ślinianki, a nazwę swą uzyskał w 1960 r. dzięki swoistemu obrazowi mikroskopowemu (wtręty jądrowe typu „sowie oko”).

CMV jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów w przyrodzie. Badania epidemiologiczne dowodzą, że liczba zakażeń zależy od statusu socjoekonomicznego ludności. W krajach rozwijających się zakażenie dotyczy 100% populacji, podczas gdy w krajach wysoko rozwiniętych sięga zaledwie 50% (2). W przeprowadzonych w Polsce badaniach przesiewowych u dawców krwi wykazano obecność wirusa u 80%-90% badanych.

Zakażenie wirusem CMV nabyte we wczesnym dzieciństwie utrzymuje się u osób z prawidłową odpornością bezobjawowo przez całe życie. Zachorowania na CMV pneumonie dotyczą zwykle osób z upośledzoną odpornością, głów-

nie w zakresie limfocytów, u których dochodzi do reaktywacji wcześniejszego zakażenia. Grupą szczególnie predysponowaną do zakażenia są więc osoby z obniżoną odpornością, w tym chorzy poddani leczeniu immunosupresyjnemu. Tę grupę ryzyka powiększają noworodki, kobiety w ciąży oraz biorcy krwi i preparatów krwiopochodnych (3). Warto dodać, że CMV pneumonie niezwykle rzadko obserwowano u chorych z niedoborami przeciwciał oraz po przebiegu kortykoterapii.

Infekcje wirusem CMV występujące u osób z obniżoną odpornością mają w większości przypadków ciężki przebieg i są obarczone wysokim ryzykiem śmiertelności (3).

Poniżej przedstawiamy chorego z chłoniakiem nieziarniczym, u którego po kolejnym etapie leczenia chemicznego pojawiło się ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc, którego etiologię ustalono dopiero w badaniu pośmiertnym.

Opis przypadku Mężczyzna, pracownik biurowy, lat 54, z rozpoznaniem przed 10 laty chłoniakiem limfoplazmocytoidalnym, został przyjęty do III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy dnia 8.06.1999r. z powodu wykrytych badaniem radiologicznym zmian rozsianych w płucach podejrzewanych o etiologię gruźliczą.

Chory od 10 lat był leczony z powodu chłoniaka o niewielkiej złośliwości różnymi zestawami cytostatyków: najpierw od 20.10.1988r. winkrystyną i leu-keranem (2 kursy), od lutego do lipca 1989r. skojarzeniem metotreksatu i etopozydu z winkrystyną i doksorubicyną, a następnie z cysplatyną i prednizonem, po czym osiągnięto remisję.

Wznowę w obrębie węzłów chłonnych podżuchwowych stwierdzono po 6 latach, tj. we wrześniu 1995r. Otrzymał wtedy 6 kursów cyklofosfamidu, mitoksantronu, winkrystyny i prednizonu, co spowodowało całkowitą remisję (styczeń 1996r.).

W marcu 1998r. ponownie stwierdzono progresję w obrębie węzłów chłonnych szyjnych i pachowych. Podano 3 kursy cyklofosfamidu, dakarbazyny i doksorubicyny z dobrym efektem. Po 6 miesiącach stwierdzono znów powiększenie tych samych grup węzłów. W grudniu 1998r. podano cyklofosfamid, doksorubicynę i etopozyd we wlewie 96-godzinnym.

Bezpośrednio po chemioterapii (styczeń 1999r.) obserwowano głęboką leukopenię, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej oraz objawy zapalenia płuc. Leczony był antybiotykami i czynnikami wzrostu. W tym czasie pojawiła się wysypka na skórze kończyn dolnych i górnych, na tułowiu i na twarzy. Wstępnie rozpoznano reakcję polekową i stosowano hydrokortyzon w maści bez efektu. Tworzyły się pęcherze z pękaniem i ubytkami naskórka.

1.04.1999r. chorego przeniesiono do Kliniki Dermatologii z podejrzeniem choroby pęcherzowej. Tam zastosowano prednizon w dawce wstępnej 60 mg, później zwiększonej do 100 mg oraz cyklofosfamid w dawce 100 mg doustnie codziennie. Zmiany skórne nie ustępowały, natomiast pojawiła się wysoka ciepłota ciała 39 stopni C. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwier-

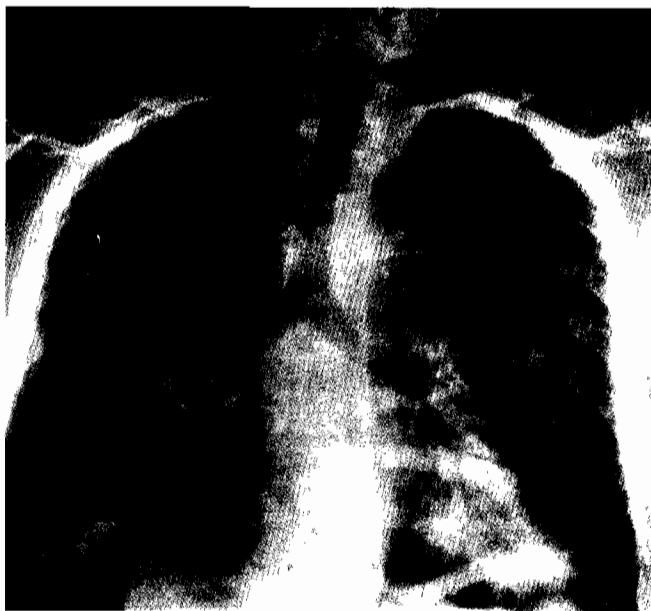
dzono bardzo intensywne zmiany rozlane w całych płucach. Z podejrzeniem gruźlicy prosowatej płuc przeniesiono chorego do Instytutu Gruźlicy.

Przy przyjęciu do Instytutu chory był w stanie ogólnym ciężkim, gorączkujący do 38,5 stopni, z dusznością, skarżący się na ból kręgosłupa, ból gałek ocznych i ból podczas połykania. Z odchyień od normy w badaniu przedmiotowym stwierdzono: liczne zmiany pęcherzowo-martwicze na skórze twarzy, tułowia i błonach śluzowych jamy ustnej oraz gardła, przekrwione spojówki, ropną wydzielinę pod powiekami oraz tachykardię (120/min). Ciśnienie tętnicze pozostawało w normie (130/80 mmHg). Osluchowo nad płucami nie stwierdzano żadnych objawów patologicznych.

Badania laboratoryjne wykazały leukopenię ($2200/\text{mm}^3$, przy odsetku granulocytów wielojądrowych 51%), małopłytkowość (56 tys.), hiponatremię (129 mEq/l) i hipochloremię (93 mEq/l), hipoproteinemię (4.7g%) oraz hiperlikemię (198 mg%). W badaniu gazometrycznym krwi tętniczej stwierdzono głęboką hipoksemię 36 mmHg przy normokapni i $\text{pH}=7,47$.

Konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz tomokomputerowe o wysokiej rozdzielczości (HRCT) wykazały liczne guzki zlewające się ze sobą oraz zmiany o typie „matowej szyby”, bez powiększenia węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. (ryc. 1 i 2).

Podejrzewano pneumocystodozę lub zakażenie grzybicze i w pierwszej dobie zastosowano Neupogen, itrakonazol, Biseptol i tlen oraz kontynuowano prednizon w dawce 100 mg. Jednocześnie prowadzono diagnostykę w kierunku gruźlicy, pneumocystodozy i aspergillozy.



Ryc.1. Obraz RTG klatki piersiowej PA: W obu płucach liczne rozlane, zlewające się guzki różnej wielkości. Przepona wyżej ustawiona.

Fig. 1. Chest X-ray: numerous disseminated confluent nodules of various size. Diaphragm elevated.



Ryc. 2. HRCT klatki piersiowej: liczne, drobne guzki rozsiane na tle obszarów matowej szyby, oszczędzające pola obwodowe. Ognisko zagęszczeń w płacie dolnym lewym. Płyn w obu opłuczynach.

Fig.2. HRCT scan: numerous, small nodules scattered within extensive areas of ground-glass opacity sparing subpleural regions. Irregular consolidation in left lower lobe, small pleural effusion bilaterally.

Dnia 10.06. wykonano bronchoskopię, podczas której stwierdzono zmiany wrzodziejące w nosogardzieli oraz na strunach głosowych i pod spoidłem, a także nadżerki i owrzodzenia w obrębie tchawicy, poza tym znaczny obrzęk błony śluzowej tchawicy zwięzający jej światło o około 30%. Badania mikrobiologiczne płwociny i surowiczomlecznej wydzieliny oskrzelowej jak i wymazów ze zmian na błonach śluzowych, nie wykazały obecności prątków, grzybów i bakterii. Badanie płuczek oskrzelowo-pęcherzykowych metodą immunofluorescencji z użyciem p/ciał monoklonalnych DAKO 778 nie wykazało obecności *Pneumocystis carini*. We krwi nie stwierdzono obecności antygenu *Aspergillus fumigatus*.

Leczenie uzupełniono przetoczeniem mrożonego osocza i wyrównywaniem zaburzeń elektrolitowych. Suplementacja tlenem nie poprawiła utlenowania krwi (prężność tlenu wynosiła nadal 36,4 mmHg). Po konsultacji z anesteziologiem odstąpiono od zastosowania sztucznej wentylacji. W trakcie leczenia uzyskano zmniejszenie ciepłoty ciała i zwiększenie liczby leukocytów do 6000 w mm³, ale kolejne badanie radiologiczne wykazało nasilenie zmian mięąższowych. Ze względu na ciężki stan ogólny chorego, znaczną małopłytkowość i wcześniejszą leukopenię, nie rozważano leczenia choroby zasadniczej mimo obecności zmian chłoniakowych w szpiku.

Chory zmarł po 3 dobach hospitalizacji. Rozpoznano zakażenie oportunistyczne bez określenia czynnika etiologicznego u chorego na chłoniaka leczonego wielokrotnie immunosupresyjnie.

Na podstawie badania sekcyjnego ustalono, że bezpośrednią przyczyną zgonu było rozległe cytomegalowirusowe zapalenie płuc z tworzeniem błon szklistych, martwicą, mikroropniami, drobnymi skrzeplinami w świetle obwodowych tętnic płucnych. (ryc. 3 i 4).

Poza tym stwierdzono nacieki chłoniaka limfoplazmocytoidalnego w węzłach chłonnych szyi, wnęk, śródpiersia i przestrzeni zaotrzewnowej, włóknienie mięśnia lewej komory serca, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz liczne ropne owrzodzenia skóry i błon śluzowych.

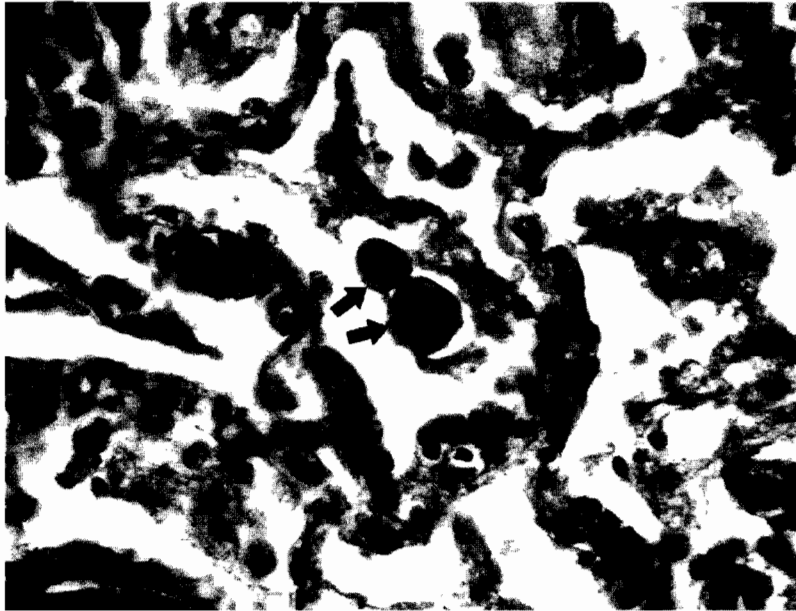
Omowienie

Wśród przyczyn zakażeń u chorych w głębokiej immunosupresji najczęściej wymienia się mikobakterie, grzyby, *P. carini*: oraz CMV. W tym kierunku intensywnie badano naszego chorego. Pierwsze 3 czynniki te wykluczono w ciągu 3 dni. Dalsze poszukiwania zostały przerwane przez zgon. Mimo nie ustalenia przyczyny zakażenia, rozpoznanie przed badaniem autopsyjnym brzmiało: zakażenie oportunistyczne u chorego w immunosupresji. Pośmiertnie ustalono czynnik etiologiczny zakażenia – cytomegalowirus.

Według obecnie obowiązującej klasyfikacji wirus cytomegalii jest zaliczany do rodziny Herpesviridae, podrodziny Betaherpesviridae (12). Zawiera dwuniciowy DNA składający się z 250.000 par nukleotydów kodujących ponad 200 różnych białek (2). Namnaża się w hodowlach komórkowych pochodzenia ludzkiego, w których wytwarza wtępy wewnątrzjądrowe (tzw. komórki „sowiego oka”) oraz mniejsze wtępy cytoplazmatyczne.

Mechanizm patologicznego działania wirusa CMV na tkanki ludzkie nie jest do końca wyjaśniony i wymaga jeszcze wielu badań. Większość autorów uważa, że czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie pneumonii jest nie sam wirus, lecz czynniki zależne od reakcji gospodarza (21). Główna teoria zakłada, że zakażenie limfocytów wirusem CMV prowadzi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia przetrwałą replikację wirusa. Teoria Grundy'ego mówi o niekontrolowanym gromadzeniu się w płucach limfocytów T podczas trwania infekcji (8). Kolejna hipoteza zakłada współdziałanie aktywowanego w czasie infekcji układu dopełniacza i produktów jego przemian, które miałyby prowadzić do zmian płucnych (np. czynnik C3a, który może uszkadzać komórki śródbłonna naczyń płucnych poprzez chemotaksję i aktywację neutrofilów oraz tworzenie wolnych rodników tlenowych) (20). Jakkolwiek teorie te mogłyby wyjaśnić patomechanizm zapalenia płuc u chorych po przeszczepie narządów to nadal niezrozumiałym pozostaje mechanizm rozwoju cytomegalowirusowej pneumonii u chorych na AIDS czy nowotwory. Uważa się, że w niektórych przypadkach uszkodzenie płuc wywołane jest prawdopodobnie bezpośrednią replikacją wirusa w tkance płucnej (8).

Efekt cytotatyczny wirusa pojawia się średnio po 7-14 dniach od zakażenia. W zakażonej komórce dochodzi do ekspresji sekwencji wirusowych nukleotydów. Początkowo ujawniają się tzw. geny inicjujące (IE), następnie geny wczesne (E) i późne (L). Geny inicjujące odgrywają ważną rolę w replikacji wirusa, geny wczesne uaktywniają się po około 24h i ich transkrypcja odbywa się równoległe z uogólnioną aktywacją transkrypcji komórki gospodarza, natomiast geny



Ryc. 3. Obraz mikroskopowy wycinka z płuca. Wirus cytomegalii w makrofagach płucnych (strzałki) – w jądrach komórek ciemne wtręty otoczone jasną otoczką („halo”). Barwienie HE, powiększenie ok. 200x.

Fig. 3. Microphotography of the lung. Cytomegalovirus in alveolar macrophages (arrows) – intranuclear dark inclusions surrounded by a light halo. HE staining, magn. about 200x.



Ryc. 4. Obraz mikroskopowy wycinka z płuca. W centrum typowy obraz komórki zakażonej wirusem cytomegalii (strzałki). Barwienie HE, powiększenie około 600x.

Fig. 4. Microphotography of the lung. In the center intracellular changes typical for cytomegalovirus infection (arrows). HE staining, magn. about 600x.

późne kodują białka strukturalne wirusa i wykazują w około 20% przypadków podobieństwo do MHC I klasy (4,6).

Przyjmuje się kilka mechanizmów transmisji CMV: mechanizm poziomy (droga seksualna oraz bezpośredni kontakt z wydzielinami ciała takimi jak ślina, mocz), mechanizm pionowy (przeniesienie zakażenia z matki na dziecko) oraz droga jatrogenna (transfuzje krwi, transplantacje narządów) (3).

CMV jest wirusem o względnej chorobotwórczości, jego patogenność jest uwarunkowana stanem immunologicznym gospodarza. Może przebywać w organizmie gospodarza w postaci latentnej (rezerwuarem są monocyty i granulocyty wielojądrowaste) w płucach, nerkach, w szpiku kostnym, w narządach limfatycznych (18). Ciężkie zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza typu komórkowego, prowadzą do poważnych, wielonarządowych zmian zapalno-martwiczych, zarówno w przebiegu zakażeń pierwotnych, jak i reaktywacji zakażenia utajonego (3). W naszym przypadku zaburzenia odporności były spowodowane chorobą nowotworową układu chłonnego oraz wielokrotnie powtarzanym leczeniem cytoredukcyjnym, czego wyrazem była leukopenia i objawy zapalenia płuc, które po raz pierwszy obserwowano w styczniu 1999r. Wydaje się, że opanowano je antybiotykami, po czym wystąpiły uporczywe zmiany skórne o typie pęcherzycy.

Jedną z najcięższych form zakażenia jest zapalenie płuc wywołane CMV (18,7). Obraz kliniczny pneumonii cytomegalowirusowej jest różnorodny i w dużej mierze zależy od stanu immunologicznego ustroju (11). U osób z zaburzeniem odporności przebieg zapalenia jest przeważnie bardzo ciężki, czego przykładem może być przedstawiony przez nas chory. Czasami jednak, pomimo istniejących niedoborów immunologicznych, zapalenie płuc ma charakter dość łagodny. Breathnach i wsp. opisali przypadek 45-letniej kobiety z zaawansowanym rakiem sutka, u której 2 tygodnie po 1-szym kursie chemioterapii pojawiła się stopniowo narastająca duszność i suchy kaszel. Na podstawie badania radiologicznego rozpoznano pneumonię. Obecność wirusa CMV wykazano w płuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Chora otrzymała leczenie przeciwwirusowe i w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu (5).

Objawy cytomegalowirusowego zapalenia płuc pojawiają się zwykle w ciągu 1-4 tygodni od zakażenia (czy reaktywacji), czasami rozwijają się w ciągu kilku dni. U wszystkich chorych stwierdza się gorączkę, duszność, często kaszel (60%-90%), cechy niewydolności oddechowej w badaniu gazometrycznym (18). Czasami pojawia się ból w klatce piersiowej. Charakterystyczne jest umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH). Wysoka aktywność tego enzymu była obserwowana u chorych z krwawieniem pęcherzykowym i anemią hemolityczną indukowaną wirusem (18).

W przebiegu CMV pneumonii czasami stwierdza się dodatkowo objawy niewydolności wielu narządów czy układów. Jest to szczególnie częste u chorych z zaburzeniami odporności, ale zdarza się też u ludzi bez zaburzeń immunologicznych. Wortmann i wsp. opisali 31-letniego mężczyznę, dotychczas zdrowego, bez przetoczeń krwi w przeszłości, u którego nagle pojawiły się objawy ciężkiej niewydolności oddechowej i krążenia (frakcja wyrzutowa 36%) oraz ciepota ciała 38 stopni C. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: hipotensję (90/70 mmHg), podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne, kardiomegalię, hepato-

megalię, trzeszczenia u podstawy obu płuc. Na podstawie wykrycia przeciwciał przeciw CMV w klasie IgM metodą EIA rozpoznano infekcję cytomegalowirusową. Po wdrożeniu leczenia przeciwwirusowego gancyklowirem uzyskano znaczącą poprawę w stanie klinicznym i w badaniach dodatkowych (12). Piśmiennictwo podaje jeszcze 34 przypadki izolowanego zakażenia CMV u chorych bez zaburzeń immunologicznych: zapalenie wątroby – 17 osób, neuroinfekcje – 8 osób, zapalenie płuc – 9 osób (14).

Ostatnie badania sugerują związek pomiędzy obecnością wirusa cytomegalii w tkankach lub potwierdzoną badaniem serologicznym, a występowaniem takich schorzeń, jak zespół Guillian-Barre (obecność przeciwciał przeciw GM2) (10), nefropatia IgA (17), nadciśnienie płucne u chorych na AIDS (19), czy rozwój miażdżycy i choroby wieńcowej (jedynie u tych osób, u których zakażenie wywołuje systemową reakcję zapalną wyrażającą się podwyższonym poziomem CRP) (23).

Istotnym problemem klinicznym jest diagnostyka cytomegalowirusowego zapalenia płuc, szczególnie u chorych z zaburzeniami odporności, którzy wymagają natychmiastowego leczenia. Obraz radiologiczny (konwencjonalny i tomograficzny HRCT) płuc nie jest charakterystyczny. Najczęściej stwierdza się obustronne nacieki śródmiąższowe, głównie w dolnych polach płucnych. Rzadziej opisywane są zmiany guzkowe, obraz siateczki czy „matowej szyby” (ten występował u naszego chorego). Torbiele i jamy stwierdzane są sporadycznie. Częstość zajęcia opłucnej jest różna, waha się od 10%-33% przypadków. Powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia jest rzadko opisywane (18) (nie stwierdzono ich również u naszego chorego).

Abe i wsp. porównywali obraz tomokomputerowy płuc 9 chorych zmarłych z powodu udowodnionego cytomegalowirusowego zapalenia płuc. Najczęściej stwierdzany był obraz matowej szyby (67%), zmiany guzkowe, obraz siateczki, rozstrzenie oskrzeli były opisywane w 11% przypadków, zajęcie opłucnej – w 22% przypadków. Obszary podopłucnowe w większości były wolne od zmian (1).

Obraz radiologiczny ze względu na swoją różnorodność i brak swoistości niewiele wnosi do ustalenia etiologii pneumonii. W związku z tym rozpoznanie opiera się głównie na badaniach wirusologicznych.

Do obecnie zalecanych kryteriów diagnostycznych należą (5, 6, 22):

- kliniczne objawy pneumonii + zmiany radiologiczne
- wykazanie obecności antygenów wirusa w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych lub stwierdzeniu jego obecności w tkance płucnej pobranej drogą biopsji
- serologiczne potwierdzenie zakażenia wirusem (p/ciała w klasie IgM lub czterokrotny wzrost miana p/ciał IgG)
- związek przyczynowy pomiędzy wyizolowanym wirusem a patologią płuc.

Należy wspomnieć, że pacjenci w stanie immunosupresji mogą w pierwotnej infekcji nie wytwarzać przeciwciał IgM, natomiast, w przeciwieństwie do osób z prawidłową odpornością, u około 30% chorych w infekcjach nawrotowych, wykrywane są przeciwciała IgM.

Duże znaczenie ma wykrywanie antygenów wirusa w leukocytach krwi obwodowej – wczesnego pp65 i późnego pp150 – metodą immunoenzymatyczną

lub immunofluorescencji. W przypadku pp65 wynik uzyskuje się po kilku lub kilkunastu godzinach, co jest bardzo istotne szczególnie w ciężkich pneumoniach. Wykazanie obecności zdolnego do replikacji wirusa (antygeny inicjującego) jest możliwe przy zastosowaniu metody „shell vial” (hodowla komórkowa) (5, 9).

Coraz szersze zastosowanie znajdują metody biologii molekularnej określające swoiste sekwencje kwasów nukleinowych wirusa CMV. Najczęściej stosowana jest PCR, której zaletą jest możliwość badania w stanach leukopenii (czułość 10 razy większa niż badanie antygenemii), szybkość oznaczenia (około 6 godzin) oraz wczesne uzyskanie informacji o rozpoczynającej się infekcji. Wadą jest wysoka czułość metody, co grozi fałszywie dodatnimi wynikami w wypadku zakażenia utajonego (4).

Zapalenie płuc wywołane wirusem CMV wymaga natychmiastowego celowanego leczenia. We wczesnym okresie wykorzystywano preparaty przeciwnowotworowe (np. idoksynurydynę), które nie powodowały oczekiwanych rezultatów. Pierwsze próby swoistej terapii były związane z acyklowirem, jednak mimo stosowania go w bardzo dużych dawkach nie uzyskano zadowalających wyników w ostrych postaciach zakażenia (15). Przełomem w leczeniu choroby cytomegalowirusowej było zastosowanie gancyklowiru, leku bardzo swoistego w stosunku do herpeswirusów (14). Mechanizm jego działania polega na hamowaniu wirusowej polimerazy DNA. Dawka najczęściej stosowana wynosi 10 mg/kg/dobę przez 14-21 dni. Według jednych autorów pomyślne rezultaty leczenia uzyskano u 72% chorych z pneumonią, a według innych stosowanie gancyklowiru daje niewielką poprawę (5, 7, 14). Dobre wyniki uzyskuje się przy łącznym podawaniu gancyklowiru ze swoistą immunoglobuliną (np. Cytotect) (7). Gancyklowir wykazuje dużą toksyczność. Najpoważniejszym powikłaniem decydującym o odstawieniu leku, jest neutropenia, która występuje u 25%-68% chorych (5). Inne działania niepożądane, takie jak zapalenie wątroby, nudności i wymioty, zaburzenia łąknienia, czy nieodwracalna azoospermia, są rzadko spotykane. Innym lekiem o swoistym działaniu przeciwwirusowym jest Foscarnet, którego zaletą jest brak działania mielotoksycznego.

Wirus cytomegalii jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów w przyrodzie. W dobie rozwoju transplantologii, transfuzjologii jak i wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe, w tym układu krwiotwórczego i chłonnego, oraz szerokiego stosowania chemioterapii, zakażenie tym wirusem stanowi coraz częstszy problem kliniczny. W związku z tym ogromne znaczenie ma profilaktyka zakażeń, np. w przypadku konieczności przetoczenia krwi – podanie płukanych krwinek białych, czy profilaktyczne stosowanie gamma-globuliny lub gancyklowiru u chorych szczególnie narażonych na infekcję CMV (7).

U chorych z grupy wysokiego ryzyka podjęto pierwsze próby zastosowania szczepionki, zawierającej atenuowany szczep wirusa, która indukuje odpowiedź humoralną i komórkową oraz zabezpiecza przed wystąpieniem ciężkiej postaci choroby. Obawy, że szczepionka może indukować proces nowotworowy nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych (13).

Piśmiennictwo:

1. Abe K., Suzuki K., i wsp.: High-resolution CT findings in cytomegalovirus pneumonitis after bone marrow transplantation. *Nippon. Igkai. Hoshasen. Gakkai. Zasshi.* 1998, 58, 7-11.
2. Bennet, Plum Cecil Textbook of Medicine 1996, 1774-1776.
3. Bhumbre N.A., Nankervis G. A.: Cytomegalovirus infection, overview and new developments. *Postgr. Med.*, 1983, 73, 62.
4. Bostrom L., Brytting M., Mousavi-Jazi M. i wsp.: PCR detection of CMV DNA in peripheral blood leukocytes and plasma from BMT recipients. *Transpl. Proc.* 1994, 26, 1723-1724.
5. Breathnach O., Donnellan P., Collins D. i wsp.: Cytomegalovirus pneumonia in a patient with breast cancer on chemotherapy: case report and review of the literature. *Ann. Oncol.* 1999, 10, 461-464.
6. Griffiths P.D.: Diagnosis of cytomegalovirus infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1789, 23, supl.E, 11.
7. Grigg A., Chapman R., Szer J.: Fatal CMV pneumonia associated with steroid therapy after autologous transplantation in patients previously treated with fludarabine. *Bone Marrow Transplant.* 1998, 21, 619-21.
8. Grundy J.E., Shanley J.D., Griffiths P.D.: Is cytomegalovirus interstitial pneumonitis in transplant recipients an immunopathological condition. *Lancet.* 1987, 31, 996.
9. Hoz R.E., Byrne S.K. i wsp.: Diagnosis of cytomegalovirus infection in HIV-infected patients with respiratory disease. *Clin. Diagn. Virol.* 1998, 10, 1-7.
10. Jacobs B.C., Rothbarth P.H. i wsp.: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology.* 1998, 51, 1110-5.
11. Jacobson M.A., Mills J.: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. In. Med.* 1988, 108, 585-593.
12. M. Kańtoch, D. Blaskovic, *Wirusologia lekarska*, PZWL Warszawa 1991, 216-219.
13. Marshall G.S. i wsp.: An adenovirus recombinant that expresses the human cytomegalovirus major envelope glycoprotein and induces neutralizing antibodies. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 1177.
14. McCormack J.G., Bowler S.D., Donnelly J.E., Steadman C.: Treatment of severe cytomegalovirus with ganciclovir in an immunocompetent host. *Clin. Inf. Dis.* 1998, 26, 1007-1008.
15. Meyers J.D., Reed E.C. i wsp.: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318(2), 70-75.
16. Nencyz-Grabiec Z.: Cytomegalia (w:) *Zarys kliniki chorób zakaźnych* (red. J. Januszkiewicz), PZWL 1992, 148-150.
17. Ortmanns A., Ittel T.H. i wsp.: Remission of IgA nephropathy following treatment of cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Clin. Nephrol.* 1998, 49, 379-84.
18. Salomon N., Perlman D.C.: Cytomegalovirus pneumonia. *Sem. Resp. Inf.* 1999, 14, 353-357.
19. Smith F.B., Arias J.H., Elmquist T.H., Mazzara J.T.: Microvascular cytomegalovirus endothelialitis of the lung: a possible cause of secondary pulmonary hypertension in a patient with AIDS. *Chest.* 1998, 114, 337-40.
20. Suzuki S., Kimura T., Ikuta K.: Superoxide generation and human cytomegalovirus infection. *Nippon. Rinsho.* 1998, 56, 75-8.
21. Van Son W.J. i wsp.: Cytomegalovirus infection after organ transplantation: an update with special emphasis on renal transplantation. *Transpl. Int.* 1989, 2, 147.
22. Waxman A.B., Goldie J. i wsp.: Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest.* 1997, 111, 128-133.
23. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E. i wsp.: Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis. The role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 34, 1738-43.

Wpłynęła: 1.08.00

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa