

Krzysztof Simon, Ilona Dziemianko

OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻEŃ *HERPESVIRIDAE* W STANACH
OBNIŻONEJ ODPORNOŚCI - U CHORYCH PO PRZESZCZEPACH SZPIKU
KOSTNEGO I NARZĄDÓW MIĘSZKOWYCH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu
Kierownik: Andrzej Gładysz

Do ludzkich DNA wirusów z rodziny Herpesviridae należy osiem szeroko rozpowszechnionych w populacji człowieka patogenów, w tym wirusy: opryszczki HSV-1 i -2, wirus varicella-zoster (VZV), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus cytomegalii (CMV), wirusy rumienia nagłego (HHV-6 i HHV-7), wirus odpowiedzialny za mięsaka Kaposiego (KSHV). Wspólną cechą tych wirusów jest zdolność do przetrwania w ustroju człowieka i potencjalna możliwość okresowej reaktywacji, szczególnie u osób pozostających w immunosupresji. Zakażenia herpeswirusami należą do najczęstszych przyczyn zachorowań i zgonów u pacjentów z upośledzeniem odporności, w tym po przeszczepach szpiku kostnego, narządów mięszkowych i w AIDS.

Słowa kluczowe: nabyty niedobór odporności, zakażenie Herpesviridae, CMV, HSV-1,-2, VZV, EBV, HHV-6,-7,-8

Key words: acquired immunodeficiency, Herpesviridae infection, CMV, HSV-I,-2, VZV, EBV, HHV-6,-7,-8

WSTĘP

Spośród sklasyfikowanych ponad 100 herpeswirusów jedynie 8 jest patogennych dla człowieka (*human herpes viruses*) - w tym: wirusy opryszczki zwykłej (HSV-1, inaczej - HHV-1, HSV-2, inaczej - HHV-2), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, inaczej - HHV-3), wirus Epsteina-Barr (EBV, inaczej - HHV-4), wirus cytomegalii (CMV, inaczej - HHV-5), wirusy rumienia nagłego (HHV-6 i HHV-7), wirus związany z mięsakiem Kaposiego, który wywołuje też inne nowotwory (KSHV, inaczej - HHV-8). Sporadycznie dochodzić może też do zakażenia innymi wirusami z grupy *Herpes*, pierwotnie niepatogennymi dla człowieka, np. wirusem *Herpes B* małp.

Szczególną cechą herpeswirusów jest właściwość latentnego przetrwania w ustroju zakażonego człowieka i możliwość okresowej reaktywacji, np. HSV i VZV w zwojach nerwowych czuciowych, CMV-najprawdopodobniej w komórkach nabłonkowych gruczołów ślinowych i komórkach kanalików nerkowych, EBV w komórkach nabłon-

kowych jamy ciała, KSHV w komórkach wyściółki jam ciała i endotelium naczyńiowego.

Czynnikami predysponującymi do reaktywacji zakażenia są: immunosupresja (wszelkie postaci i przyczyny), infekcje wywołane innymi drobnoustrojami, zaburzenia hormonalne, promieniowanie UV, czynniki stresogenne, ale też terapia interferonami - alfa.

OGÓLNE ZASADY DIAGNOSTYKI ZAKAŻEŃ WIRUSAMI HERPES

Dla większości tych wirusów obraz chorobowy jest typowy, co ułatwia rozpoznanie. W przypadkach wątpliwych, nietypowych klinicznie, szczególnie często obserwowanych u pacjentów z upośledzeniem odporności, w dalszym ciągu złotym standardem diagnostycznym pozostaje izolacja poszczególnych wirusów w hodowlach komórkowych - najczęściej fibroblastów ludzkich - i obserwacja charakterystycznych dla danego wirusa zmian cytopatycznych. Np. dla zakażenia CMV typowa jest obecność komórek olbrzymich z dużymi wtrętami wewnątrzkomórkowymi, otoczonymi przez obszar przejaśnienia (tzw. halo, określane też mianem „sowiego oka”). Materiałem hodowlanym mogą być też komórki uzyskane z moczu, krwi, wydzieliny oskrzelikowo-pęcherzykowej chorych pacjentów. Metoda ta jest kosztowna, powolna i wymaga wysoce specjalistycznych pracowni. Oczywiście niektóre herpeswirusy można wykryć obserwując wyżej opisany efekt cytopatyczny w materiale tkankowym, poddanym ocenie cytologicznej lub histopatologicznej. Tańsze są metody immunoenzymatyczne, umożliwiające wykrywanie antygenów herpeswirusów przy pomocy przeciwciał monoklonalnych. Coraz szersze zastosowanie znajdują też techniki molekularne: różne warianty hybrydyzacji *in situ* oraz reakcja łańcuchowa polimerazy, umożliwiające wykrycie nawet śladowych ilości DNA wirusowego. U osób immunokompetentnych przydatne też są tradycyjne, szybkie i tanie, techniki serologiczne. U pacjentów z upośledzeniem odporności, a zakażonych herpeswirusami, tradycyjne diagnostyczne metody serologiczne są zasadniczo nieprzydatne, bowiem brak jest odpowiedzi humoralnej w klasie IgM.

ZAKAŻENIA HERPESWIRUSAMI U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPACH

Przeszczepianie narządów mięsnych, jak też szpiku kostnego wiąże się z potrzebą stosowania immunosupresji, często długotrwałej. Mimo coraz doskonalszych leków immunosupresyjnych i prowadzenia terapii monitorowanej, z immunosupresją nierozdzielnie wiąże się ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych, które, np. u pacjentów z nabytym niedoborem odporności - AIDS, są główną przyczyną zgonu. Istnieje bardzo wyraźna zależność częstości zakażeń od stopnia intensywności prowadzonej terapii immunosupresyjnej. Częstość ta wzrasta szczególnie w pierwszym okresie po transplantacji. Z powodu osłabienia mechanizmów obronnych organizmu, niektóre - zwykle banalne u osób immunokompetentnych - choroby zakaźne (np. ospa wietrzna, cytomegalia) mogą szybko pogarszać stan chorych, zagrażając ich życiu. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż immunosupresja może prowadzić do osłabienia intensywności objawów zakażenia. Rozpoznanie rzadkich infekcji, w tym - oportunistycznych, u pacjentów po transplantacji staje się sprawą pilną, gdyż od szybkiego wdrożenia odpowiedniego leczenia zależy w dużym stopniu rokowanie.

Ważną rolę w okresie przed- i potransplantacyjnym odgrywa właściwie prowadzona profilaktyka. Profilaktyka przedprzeszczepowa obejmuje: sanację latentnych ognisk zakażenia i szczepienia (np. dzieci, które nie przeżyły ospy wietrznej). Nieodzowna jest aseptyka dotycząca przygotowania przedoperacyjnego pacjenta oraz aseptyka bloku operacyjnego. Wysoka jakość opieki pooperacyjnej zapobiega infekcjom jatrogennym. Deficyt limfocytów T, będący wynikiem stosowanej po przeszczepie immunosupresji, wyjaśnia częstość i szczególną wirulencję zakażeń wirusowych. Problemami transplantologii są więc zakażenia wywołane wirusami takimi, jak: CMV, HSV, VZV i EBV oraz coraz częściej rozpoznawane zakażenia HHV-6 i HHV-7.

ZAKAŻENIE CMV

U około 60-90% pacjentów poddanych przeszczepowi stwierdza się obecność przeciwciał anti-CMV (1). Wykazano, że zakażenie CMV stanowi główną przyczynę zachorowań i śmiertelności wśród pacjentów po przeszczepach szpiku. Istnieją trzy możliwości zakażenia wirusem cytomegalii:

1. Zakażenie pierwotne - serologicznie ujemny biorca jest zakażony przez przeszczepiony narząd lub przez transfuzję krwi w okresie okołoperacyjnym; nabyta infekcja jest wówczas w 60-90% objawowa, często bardzo ciężka.
2. Reaktywacja zakażenia - prawie wszyscy biorcy serologicznie dodatni reaktywują wirusa; tylko od 20% do 30% infekcji przebiega objawowo, zwykle łagodniej.
3. Reinfekcja - biorca serologicznie dodatni jest zakażony przez wirus o innym serotypie.

Przy zaniechaniu profilaktyki i leczenia przeciwwirusowego u około 50% pacjentów zakażonych CMV rozwija się choroba cytomegalowirusowa (2, 3).

Obraz kliniczny zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepach jest zróżnicowany: od infekcji przebiegającej bezobjawowo do bardzo ciężkiego zapalenia płuc. Często występuje wysoka gorączka (38-40 st. C) z dreszczami, bez wyraźnego pogorszenia stanu ogólnego. Rzadziej w obrazie chorobowym dominują cechy zajęcia innych narządów: zapalenie mózgu, wątroby, mięśnia sercowego, siatkówki lub wrzodząco-krwotoczne zapalenie jelit czy głęboka, często nieodwracalna, supresja przeszczepionego szpiku. Zapalenie płuc wywołane przez CMV jest rzadkie. Klinicznie objawia się uporczywym, suchym kaszlem bez wydzielin, w obrazie rtg stwierdza się natomiast obustronne śródmiąższowe nacieki zapalne, zaczynające się w płatach dolnych.

TERAPIA ZAKAŻENIA CMV I CHOROBY CYTOMEGALOWIRUSOWEJ PO PRZESZCZEPIE

W leczeniu bezobjawowego zakażenia CMV zastosowanie znalazł Gancyclovir (2x5 mg/kg/d) lub Foscarnet (2 x 60 mg/d), podawane przez 2 tygodnie z następującą redukcją dawki o $\frac{1}{2}$ i kontynuacją leczenia aż do zniknięcia DNA/Ag.

Leczenie śródmiąższowego zapalenia płuc opiera się na stosowaniu Gancycloviru (2 x 5 mg/kg/d) + CMV-immunoglobuliny przez okres 6 tygodni z następowym leczeniem wspomagającym. Zapalenie żołądkowo-jelitowe i zapalenie wątroby leczy się Gancyclovirem (2 x 5 mg/kg/d), zapalenie siatkówki - Gancyclovirem (2 x 5 mg/kg/d) lub Foscarnetem (2 x 60 mg/kg/d), a zespół aplastyczny - Foscarnetem (2 x 60 mg/kg/d) + G-CSF.

Zapobieganie choroby cytomegalowirusowej ma na celu hamowanie replikacji wirusa w przypadku, gdy dawca i/lub biorca są serologicznie dodatni.

W profilaktyce stosuje się:

- duże dawki Acycloviru *iv.* (500 mg/m² 3 x dziennie) do 30 dni po przeszczepie (wg European Acyclovir Study Group) (4);
- Valacyclovir (walinowy ester Acycloviru) - cechujący się większą biodostępnością niż Acyclovir po podaniu *po.*; stosowany 4 x 2g *po.* (5);
- Gancyclovir - stosowany do 100 dni po przeszczepie (6);
- Foscarnet - stosowany w dawce 2 x 60 mg/kg/d (7);
- bierną immunizację (nie wykazano dotąd jednoznacznie jej skuteczności).

POPZRZESZCZEPOWA CHOROBA LIMFOPROLIFERACYJNA (*POST-TRANSPLANT LYMOPROLIFERATIVE DISEASE* - PTLDs)

stanowi zróżnicowaną grupę procesów chorobowych, występujących po przeszczepach narządów i szpiku kostnego. Wśród PTLDs wyróżnia się zmiany o typie hyperplazji plazmatycznej i chłoniaków immunoblastycznych (8, 9). W 85% do 100% materiału pochodzącego z tych zmian wykrywa się EBV DNA (zdarzają się jednak przypadki PTLDs bez dowodów genetycznych obecności EBV, a z obecnym HHV-8). Nadal trwają dyskusje nad patogenezą zaburzeń limfoproliferacyjnych po przeszczepach. Wiadomo, iż stosowana immunosupresja przyczynia się do ilościowego i jakościowego defektu limfocytów T. Pozwala to na wymknięcie się limfocytów B spod kontroli układu immunologicznego, mimo ekspresji genów EBV. W konsekwencji prowadzi to do poliklonalnej ekspansji limfocytów B transformowanych przez EBV. W trakcie podziałów komórkowych możliwe są mutacje, które - gdy dotyczą onkogenów i genów supresorowych - przyczyniają się do złośliwej transformacji i monoklonalnej ekspansji limfocytów B.

Częstość zaburzeń limfoproliferacyjnych spotykanych po przeszczepach ściśle związana jest z rodzajem przeszczepianego narządu i wynosi od 1-2% po przeszczepie nerki do 4,6-9,4% - po transplantacji płuco-serca (10-12). Nie bez znaczenia jest tu rodzaj stosowanej immunosupresji. Do rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych predysponuje szczególnie stosowanie cyklosporyny (jakościowe upośledzenie limfocytów CD8) oraz OKT3 (Ig monoklonalne skierowane przeciw kompleksowi CD3 na limfocytach T długotrwale i głęboko redukujące liczbę krążących limfocytów T) (12).

Zaburzenia limfoproliferacyjne po przeszczepie szpiku kostnego dotyczą limfocytów B, które w 75-100% wykazują zakażenie EBV. Problem jest szczególnie częsty przy przeszczepach allogenicznych i wiąże się z celowym obniżaniem liczby limfocytów T dawcy (TCD; *T-Cell-Depletion*). Częstość występowania PTLDs wynosi tu:

- 0-0,45% - po przeszczepach allogenicznych szpiku;
- 0-6,7% - po przeszczepach allogenicznych szpiku + TCD (10, 11, 13).

Średni czas, jaki upływa od transplantacji do wystąpienia PTLDs wynosi 72 dni (11).

Wobec faktu, iż limfocyty biorcy szpiku usuwane są na drodze chemioterapii i zastępowane przez limfocyty dawcy, PTLDs typowo rozwija się z komórek dawcy.

OGÓLNE ZASADY LECZENIA PTLDs

Najsukuteczniejsze jest zapobieganie PTLDs (rzadziej zaburzenia limfoproliferacyjne rozwijają się u pacjentów otrzymujących Acyclovir w profilaktyce poprzyszczepowej). W leczeniu PTLDs stosuje się:

- redukcję dawek leków immunosupresyjnych (co może okazać się nieskuteczne, gdy doszło już do mutacji w materiale genetycznym limfocyta);
- chemioterapię (Cyclofosamid, Adriamycyna, Vinkrystyna, Prednison);
- leczenie przeciwwirusowe: duże dawki Acycloviru, Gancycloviru lub Foscarnetu;
- Ig monoklonalne przeciw limfocytom B;
- resekcję guza i/lub radioterapię miejscową lub uogólnioną.

ZAKAŻENIE HHV-6

HHV-6 wyizolowano po raz pierwszy w 1986 roku z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej pacjentów z AIDS lub zaburzeniami limfoproliferacyjnymi i nazwano - w związku z tropizmem do limfocytów B - *Human-B-Lymphotropic-Virus* (13). W oparciu o dalsze badania wirus ten zakwalifikowano do herpeswirusów o pierwotnym tropizmie do limfocytów T (CD4, CD8, NK). HHV-6 występuje w 2 wariantach: HHV-6A i HHV-6B (różna sekwencja DNA, antygenowość i tropizm komórkowy). HHV-6 może ponadto zakażać makrofagi, astrocyty i fibroblasty (14).

Patogeneza zakażenia HHV-6 u pacjentów po przeszczepach nie została do końca poznana. Zakażenie komórek jednojądrzastych może przyczyniać się do zwiększonej produkcji INF-alfa, IL-1B, TNF alfa, upośledzenia funkcji limfocytów T (zmniejszona synteza IL-2 i proliferacja tych komórek), supresji szpiku kostnego (silniejsza przy zakażeniu HHV-6A) oraz efektu cytopatycznego wobec limfocytów CD4, CD8, NK (15-17). Zmiany te predysponują do zakażeń oportunistycznych innymi herpeswirusami.

Rozważana jest również potencjalna możliwość współzakażenia HHV-6 i CMV (18-21). Do objawów klinicznych współzakażenia HHV-6 i CMV należą: zapalenie płuc, zmiany zapalne przewodu pokarmowego (np. zapalenie przełyku), zapalenie wątroby, neutropenia, trombocytopenia i zapalenie siatkówki. Zakażenie HHV-6 rozwija się 2-4 tygodnie po przeszczepie, a zakażenie CMV - 6-12 tygodni po przeszczepie.

Oceniono, że częstość potransplantacyjnych zakażeń HHV-6 wynosi po przeszczepie:

- szpiku kostnego (BMT) - 37-46% przypadków;
- nerki (RT) - 31-66% przypadków;
- wątroby (LT) - 24% przypadków (21, 22).

Wykazano, że HHV-6 hamuje wzrost macierzy szpiku kostnego, makrofagów i komórek progenitorowych (częściej wariant HHV-6B, niemniej głębsze uszkodzenie szpiku obserwuje się przy zakażeniu HHV-6A) (23).

Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HHV-6 po przeszczepach nie zostały dotąd ustalone. Wyniki badań *in vitro* wskazują na większą wrażliwość HHV-6 na Gancyclovir i Foscarnet niż Acyclovir.

WIRUS OPARYSZCZKI ZWYKŁEJ A PRZESZCZEPY

HSV-1 jest odpowiedzialny za zmiany skórno-słuzówkowe dookoła jamy ustnej u 30% pacjentów. Może jednak dojść do szerzenia się zmian (zapalenie opryszczkowe przełyku, opryszczkowe zapalenie płuc). HSV-2 powoduje zmiany genitalno-analne.

Rzadko w przebiegu zakażenia HSV dochodzi do zapalenia płuc, wątroby czy opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Leczenie przeciwwirusowe jest skuteczne; stosowany jest Acyclovir dożylnie, doustnie lub w maści, zależnie od lokalizacji i ciężkości zakażenia (1).

WIRUS VARICELLA-ZOSTER

Infekcja pierwotna u osób serologicznie ujemnych może być przyczyną ciężkich zmian narządowych, jak: zapalenie płuc, owrzodzenie przewodu pokarmowego z krwawieniami, zapalenie mózgu czy zespół wykrzepiania śródnacyniowego. W przypadku, gdy pacjent serologicznie ujemny ma po przeszczepie kontakt z osobą zakażoną VZV należy zastosować profilaktycznie gammaglobulinę, a gdy wystąpią objawy kliniczne infekcji - leczyć Acyclovirem. Reaktywacja endogennego wirusa objawia się półpaścem, często uogólnionym i o ciężkim przebiegu (1).

MIĘSAK KAPOSIEGO - ZAKAŻENIE HHV-8

Oprócz klasycznej postaci mięsaka Kaposiego (KS), którą w 1872 r. opisał (24) lekarz Maurycy Kaposi jako idiopatyczny pigmentowy mięsak skóry, występujący zwykle w populacji starszych osób pochodzących z regionu Morza Śródziemnego (z okresem przeżycia 10-19 lat), wyróżniamy jeszcze 3 inne postacie KS. Różnią się one przebiegiem klinicznym, lokalizacją narządową i rokowaniem.

Zaliczamy do nich:

- postać endemiczną afrykańską (okres przeżycia 1-10 lat),
- postać epidemiczną w przebiegu zakażenia HIV-AIDS (okres przeżycia 0,5 - 5 lat),
- postać endemiczną u HIV-ujemnych homoseksualistów (okres przeżycia nieustalony),
- postać związaną z jatrogenną immunosupresją (nowotwór może ulec regresji po odstawieniu terapii immunosupresyjnej).

Z zakażeniem HHV-8 wiąże się rozwój choroby Castelmanna oraz rzadkich postaci nowotworów jam ciała (opłucnej, otrzewnej, worku osierdziowego) - ang.: *Body Cavity Based Lymphomas* (BCBL).

Patogeneza mięsaka Kaposiego, mimo zidentyfikowania czynnika sprawczego, jakim jest zakażenie HHV-8 (KSHV), nie jest do końca poznana. Jest to proces złożony, wieloetapowy, co wykazały badania nad AIDS-KS. Tak więc KS jest zarówno zakażeniem oportunistycznym, jak i procesem nowotworowym.

Częstość występowania KS w całej populacji europejskiej jest niska (0,01-0,06%). Immunosupresja związana z przeszczepami narządów zwiększa możliwość wystąpienia KS nawet ok. 500-krotnie, a zakażenia HIV - nawet 7000-krotnie.

Pierwszy przypadek KS u pacjenta po przeszczepie opisano w 1969 r. (25), pierwsze szersze opracowanie tego problemu zawiera raport Cincinnati Transplant Tumor

Registry (26). Średni wiek pacjenta, w jakim rozwijał się KS wynosił 43 lata, z przewagą mężczyzn względem kobiet (3:1). Mięsak Kaposiego stwierdzany był z malejącą częstością po transplantacji: nerek, serca, wątroby, płuc. Średni czas rozwoju po przeszczepie sięgał 21 miesięcy, a 46% przypadków rozpoznano podczas pierwszego roku prowadzenia immunosupresji.

Częstość występowania mięsaka Kaposiego zależy od rodzaju stosowanej immunosupresji: cyclosporyna + prednizolon - 10%, azatiopryna + prednizolon - 3% (27). Również z zastosowaną immunosupresją wiąże się czas rozwoju zmian: azatiopryna + prednizolon - 24 miesiące, cyclosporyna + prednizolon - 10 miesięcy, cyclosporyna + azatiopryna + prednizolon - 9 miesięcy (28).

U pacjentów po przeszczepach KS często występuje w postaci naciekającej węzły chłonne - o najpowszechniejszej lokalizacji szyjnej i w dole pachowym. Węzły chłonne są tu duże, przesuwalne; w badaniu histopatologicznym stwierdza się zastąpienie tkanki węzła przez tkankę mięsaka. Donoszono o współwystępowaniu u pacjentów po przeszczepach mięsaka Kaposiego i chłoniaków (29).

Leczenie mięsaka Kaposiego jest skomplikowane i przede wszystkim musi wiązać się z redukcją dawek leków immunosupresyjnych.

Nie do końca jasna jest, jeśli chodzi o skuteczność, rola leków przeciwwirusowych w leczeniu mięsaka Kaposiego. Zastosowanie ich (Acyclovir, Gancyclovir, Foscarnet, Cidofovir) stanowi jedynie uzupełnienie innych metod (30).

K Simon, I Dziemianko

CLINICAL PICTURE OF *HERPESVIRIDAE* INFECTION AMONG IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS - BONE MARROW AND SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

The human herpes virus (HHV) family (herpesviridae) are large DNA viruses containing eight important, ubiquitous human pathogens. This group of viruses encompasses: herpes simplex virus (HSV types 1 and 2), varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), HHV-6, HHV-7 (cause roseola or exanthema subitum in children) and Kaposi sarcoma herpes virus -(KSHV). The outstanding property of herpes viruses is lifelong persistence of infection and potential periodic reactivation, particularly often among immunocompromised patients. Herpesvirus infections are associated with a wide spectrum of diseases ranging from local ulceration to serious systemic illness or malignancies. These infections are one of the major cause of morbidity and mortality in the immunocompromised patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Wolf P, Boudjema K, Ellero B, i in. Transplantation d'organes. Masson Editeur, Paris, 1990.
2. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, i in. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplant. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
3. Ljungman P, Engelhard D, Link H, i in. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992;14:831-5.

4. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, i in. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogenic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;343:749-53.
5. Lowance D, Neumayer H, Legendre C, i in. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1462-70.
6. Winston DJ, Winston GH, Bartoni K, i in. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogenic bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med*. 1993;118:179-84.
7. Ippoliti C, Morgan A, Warkentin D, i in. Foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in allogenic marrow transplant recipients unable to receive ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:491-5.
8. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, i in. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;85:552-65.
9. Locker J, Naleśnik M. Molecular genetic analysis of lymphoid tumors arising after organ transplantation. *Am J Pathol* 1989;135:977-87.
10. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, i in. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood* 1988;72:520-9.
11. Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, i in. Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988;71:1234-43.
12. Lucas KG, Smali TN, Heller G, i in. The development of cellular immunity to Epstein-Barr virus after allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:2594-603.
13. Swinnen U, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, i in. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.
14. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, i in. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
15. Kikuta H, Nakane A, Lu H, i in. Interferon induction by human herpesvirus 6 in human mononuclear cells. *J Infect Dis* 1990;162:35-8.
16. Flamand I, Gosselin J, D'Addario M, i in. Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Virol* 1991;65:5105-10.
17. Flamand I, Gosselin J, Stefanescu I, i in. Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. *Blood* 1995;85:1263-71.
18. DesJardin JA, Gibbons L, Cho E, i in. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;178:1783-6.
19. Ratnamohan VM, Chapman J, Howse H, i in. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:877-82.
20. Herbein G, Strasswimmer J, Altieri M, i in. Longitudinal study of human herpesvirus 6 infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:171-3.
21. Drobyski WR, Dunne WM, Burd EM, i in. Human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in allogenic bone marrow transplant recipients: evidence of a marrow suppressive role for HHV-6 in vivo. *J Infect Dis* 1993;167:735-9.
22. Kadakia MP, Rybka WB, Stewart JA, i in. Human herpesvirus 6: infection and disease following autologous and allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:5341-54.
23. Burd EM, Knox KK, Carrigan DR. Human herpesvirus-6 associated suppression of growth factor-induced maturation in human bone marrow cultures. *Blood* 1993;81:1645-50.

24. Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. Arch Dermatol Syphilol 1872;4:265-73.
25. Seigel JH, Janis R, Alper JC, i in. Disseminated visceral Kaposi's sarcoma appearance after human renal homograft operation. JAMA 1996;207:1493-6.
26. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. Transplantation 1997;64:669-73.
27. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. Transplant Proc 1986;18:210-5.
28. Penn I. Malignancy. Surg Clin North Am 1994;74:1247-57.
29. Jones D, Ballestas ME, Kaye KM, i in. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. N Engl J Med 1998;339:444-9.
30. Simon K, Knysz B, Szybejko-Machaj G, Gładysz A. Mięsak Kaposi'ego u pacjentów z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) - obserwacje własne. Współczesna Onkologia, 2000;1:21-4.

Adres autorów:

Krzysztof Simon
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław