

# Uszkodzenie wątroby w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii

## Liver injury in course of cytomegalovirus infection

Joanna Pawłowska<sup>1</sup>, Bożena Lipka<sup>2</sup>, Dorota Gliwicz<sup>1</sup>, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat<sup>3</sup>, Joanna Cielecka-Kuszyk<sup>4</sup>, Bogumiła Milewska-Bobula<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Niemowlęca, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>3</sup> Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

**Summary:** Human cytomegalovirus is found throughout all geographical locations and socio-economic groups. The infection may be acquired transplacentally or during early childhood and increases with age after infancy. Most congenitally infected infants remain asymptomatic, while a minority develops clinically apparent infection, which may include microcephaly, chorioretinitis, deafness, hepatosplenomegaly, and hyperbilirubinemia. The role of CMV in infants presenting with prolonged neonatal jaundice is unclear. Acute hepatitis develops relatively rarely and it usually occurs after blood transfusion. CMV infection in solid organ transplant recipients was associated with significant morbidity and mortality. The management of organ recipients has been revolutionized by the development of antiviral drugs. Recently used methods of preventing CMV infection may have an impact on long-term graft and patient survival.

**Słowa kluczowe:** wirus cytomegalii • wrodzone zakażenie CMV • cholestaza • przeszczepy narządowe • immunosupresja

**Key words:** cytomegalovirus • congenital CMV infection • cholestasis • organ transplantation • immunosuppression

**Adres do korespondencji:** Joanna Pawłowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: j.pawłowska@czd.pl

### Wstęp

Swoisty gatunkowo ludzki wirus cytomegalii – *Human Cytomegalovirus* (CMV) jest szeroko rozpowszechniony w populacji. Należy do rodziny *Herpesviridae* podrodziny *Betaherpesvirinae* i został wyizolowany po raz pierwszy w 1956 roku. Podobnie jak inne wirusy z rodziny *Herpes* u osób immunokompetentnych wywołuje zakażenia samoograniczające się. Może być natomiast powodem ciężkich, w tym także śmiertelnych chorób u pacjentów z obniżoną odpowiedzią immunologiczną [1]. Jest również najczęstszą przyczyną wrodzonych zakażeń wirusowych (u 0,2 do 2,5% żywo urodzonych noworodków) [2].

Materiałem genetycznym wirusa jest dwuniciowa cząsteczka DNA umieszczona wewnątrz kapsydu. W trakcie zakaże-

nia wirus przyłącza się do receptorów błony plazmatycznej. Kapsyd wirionu z DNA przenika początkowo do cytoplazmy a następnie do jądra komórkowego gospodarza [3]. Wirus charakteryzuje się długim okresem wylęgania (20–60 dni) i replikacji (24 godz.) [4].

W przebiegu zakażenia CMV wykrywane są antygeny, których nazwy odzwierciedlają sekwencje pojawiania się białek CMV w zakażonej komórce. Są to: natychmiastowe antygeny wczesne – IEA (*immediate early antigens*), antygeny wczesne – EA (*early antigens*) i antygeny późne –LA (*late antigens*).

### Epidemiologia

Odsetek osób seropozytywnych waha się od 40–60% w krajach rozwiniętych do 80–100% w rejonach o niższym sta-



tusie socjoekonomicznym. Ryzyko zakażenia występuje już w okresie pre- i perinatalnym. Udział CMV w patogenezie zakażeń wrodzonych udowodniono w roku 1962. Zakażenie płodu jest zwykle następstwem pierwotnego zakażenia ciężarnej (odsetek transmisji sięga 40–50%) [5], rzadziej infekcji nawrotowej (transmisja 1–2%), w której przebieg kliniczny jest łagodniejszy [6]. Do zakażenia dziecka może dojść także okołoporodowo w następstwie kontaktu z wydzieliną dróg rodnych matki oraz postnatalnie przez pokarm kobiecy i kontakt z osobami zakażonymi [7,8]. Źródłem infekcji mogą być również zakażone preparaty krwi [4,8]. Objawy kliniczne występują tylko u około 10% dzieci, których matki uległy pierwotnemu zakażeniu w ciąży. Po zakażeniu dzieci wydalają przez długi okres (nawet 2 lub więcej lat) wirusa z moczem i śliną.

Drugim okresem nasilonych infekcji jest okres aktywności seksualnej.

Szczególną grupę ryzyka zakażenia CMV stanowią pacjenci po transplantacji i z obniżoną odpornością z innych przyczyn (ciężkie choroby, immunosupresja). Może u nich dojść do zakażenia pierwotnego lub wtórnego [1,9,10].

### Patomechanizm

W początkowej, czynnej fazie zakażenia (wylęganie, wiremia, replikacja) wirus wywołuje efekt cytopatyczny, głównie w komórkach nabłonkowych i śródblonka, z charakterystycznym 2–4-krotnym powiększeniem wymiarów zainfekowanych komórek (stąd nazwa cytomegalowirus). Wewnątrz jąder i w cytoplazmie stwierdza się wtręty zawierające nukleokapsydy wirusa, co nadaje komórkom typowy wygląd „sowiego oka”. W opanowaniu zakażenia główną rolę odgrywa sprawnie działający układ odporności komórkowej swoistej (cytotoksyczne limfocyty T), a także nieswoistej (komórki NK), powodując ograniczenie rozszanianego, wielonarządowego procesu zapalnego i przejście zakażenia w wieloletnią fazę latentną, z utrzymywaniem się ekspresji antygenów wirusa w zakażonych komórkach i potencjalną możliwością reaktywacji [4].

### Wykrywanie i monitorowanie zakażeń CMV

W diagnostyce zakażeń CMV wykorzystuje się izolację wirusa, oznaczanie jego antygenów lub materiału genetycznego, testy serologiczne wykrywające swoiste przeciwciała oraz badania histopatologiczne. Wybór metod uzależniony jest od sytuacji klinicznej. W infekcji nabytej u osób immunokompetentnych bardzo dobrym markerem zakażenia pierwotnego jest serokonwersja, tj. pojawienie się w krążeniu swoistych przeciwciał, które wcześniej były nieobecne. W praktyce często trudno taki moment uchwycić. Wykrycie swoistych przeciwciał w klasie IgG świadczy o zakażeniu, ale nie pozwala różnicować zakażenia aktywnego od latentnego (o aktywnym zakażeniu może świadczyć 3–4-krotny wzrost stężenia swoistych IgG). Obecność swoistych IgM uznaje się za wskaźnik zakażenia pierwotnego, ale przeciwciała tej klasy mogą pojawić się również w wyniku reaktywacji zakażenia latentnego lub reinfekcji, poza tym są one stosunkowo mało swoiste. Dlatego też dodatni wynik IgM uzyskany metodą immunoenzymatyczną (ELISA) warto potwierdzić bardziej swoistym testem immunoblot [11]. W ocenie momentu zakażenia pomocne jest oznaczanie awidności (siły wiązania) swoistych przeciwciał IgG. W infekcji pierwotnej awidność jest

niewielka, ale rośnie wraz z czasem trwania zakażenia i dojrzewaniem swoistej odpowiedzi immunologicznej. Badanie to jest szczególnie przydatne u ciężarnych z wątpliwymi lub dodatnimi wynikami IgM, ponieważ pozwala rozstrzygnąć, czy zakażenie ma charakter pierwotny, a tym samym stanowi duże ryzyko dla płodu (należy pamiętać o możliwości fałszywie dodatniego wyniku IgM oraz długotrwałego utrzymywania się niskiej awidności IgG) [12].

Zakażenie płodu można wykryć przeprowadzając badanie płynu owodniowego, zwykle po 21 tygodniu ciąży. W płynie poszukuje się bezpośrednio wirusa (metodą hodowli połączonej z immunofluorescencją, tzw. shell-vial, co pozwala skrócić czas badania do 24 godzin) lub jego DNA (metodami molekularnymi, najczęściej ilościowymi). Ilościowe oznaczenie CMV DNA w płynie owodniowym wg Guerry i wsp. może mieć znaczenie rokownicze, dla określenia ryzyka zakażenia objawowego, jakkolwiek konieczne są badania na większej grupie [13].

Rozpoznanie zakażenia wrodzonego opiera się na stwierdzeniu obecności wirusa (metodą hodowli) lub jego materiału genetycznego (metodami molekularnymi) w moczu, ślinie lub krwi noworodka w ciągu pierwszych 2–3 tygodni życia (wykrycie wirusa w późniejszym okresie może wskazywać na zakażenie okołoporodowe) [8,11,14]. U noworodka można również poszukiwać swoistych przeciwciał w surowicy. Obecność swoistych IgM świadczy o zakażeniu wrodzonym, ale ich brak go nie wyklucza (przeciwciała te wykrywa się u ok. 70% noworodków z infekcją wewnątrzmaciczną). Obecność swoistych IgG przy braku swoistych IgM, jest trudna do interpretacji i nie ma wartości rozstrzygającej, ponieważ przeciwciała te mogą pochodzić od matki, natomiast brak swoistych IgG u noworodka wyklucza zakażenie wrodzone.

U chorych z niedoborami odporności, w tym biorców przeszczepów poddawanych leczeniu immunosupresyjnym oznaczanie swoistych przeciwciał często jest niemiarodajne. W celu wykrycia zakażenia pierwotnego w tej grupie pacjentów oznacza się DNA CMV we krwi (lub innych materiałach) i/lub antygeny wirusowe (pp65) w leukocytach; ich obecność potwierdza zakażenie. Istnieje również możliwość wykrywania mRNA niektórych białek wirusowych (np. IE i pp67). Pojawienie się mRNA często poprzedza antygenem i DNAem. Do oceny reaktywacji zakażenia konieczne jest monitorowanie poziomu antygenemii i/lub wiremii. Na ich podstawie można określić wskazania do terapii wyprzedzającej [15]. Diagnostyka różnicowa zapalenia wątroby w przebiegu zakażenia CMV z procesem odrzucania wymaga wykonania badania histologicznego z igłowej biopsji wątroby.

Zakażenie zlokalizowane w określonym układzie lub narządzie (np. ośrodkowym układzie nerwowym, płucach, wątrobie, etc.) diagnozuje się na podstawie wykrycia wirusa (izolacja), jego antygenów (immunofluorescencja) lub materiału genetycznego (PCR, hybrydyzacja) w badanym materiale. Badanie histologiczne zluszczonych komórek nabłonka dróg moczowych i oddechowych (BAL) umożliwia wykrycie charakterystycznych komórek cytomegalicznych.

Obraz histologiczny w ostrym zapaleniu wątroby charakteryzuje się obecnością zmian degeneracyjnych komórek wątrobowych z martwicą włącznic, zmian regeneracyjnych, niewiel-

kich nacieków zapalnych i pobudzenia makrofażów, w tym komórek Kupffera. Dominują zmiany w komórkach wątrobowych: obrzęk, wakuolizacja cytoplazmatyczna, cholestaza wewnątrzwątrobowa, martwica, częściej niż w innych zakażeniach transformacja olbrzymiokomórkowa. Rzadko obserwuje się typowe wtręty jądrowe (tzw. „sowie oko”: amorficzny materiał otoczony jasnym halo) oraz zasadochłonne złogi cytoplazmatyczne w komórkach wątrobowych, komórkach nabłonkowych przewodów żółciowych i w komórkach śródbłonkowych naczyń krwionośnych [16].

W zakażeniu wrodzonym opisywane są zmiany pod postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia wątroby (*neonatal hepatitis*, *giant cell hepatitis*) z różnego stopnia obrzękiem i transformacją olbrzymiokomórkową hepatocytów. Widoczna może być cholestaza w komórkach wątrobowych, nacieki zapalne (głównie w przestrzeniach wrotno-żółciowych), a w zrazikach poza komórkami limfoidalnymi i granulocytami obserwuje się ogniska hematopoezy pozaszpikowej. W niektórych przypadkach występuje destrukcja przewodów żółciowych przez nacieki zapalne granulocytarne prowadząca do duktopenii.

Ze względu na takie zmiany jak cholestaza, duktopenia i transformacja olbrzymiokomórkowa hepatocytów towarzyszące zakażeniu CMV w okresie noworodkowym i niemowlęcym, należy je różnicować z innymi chorobami przebiegającymi z cholestazą. Cechami charakterystycznymi dla zakażenia CMV są mikroropnie, cholestaza wewnątrzkomórkowa oraz (rzadko występujące) wtręty wirusowe wewnątrzkomórkowe (nie ma cholestazy wewnątrzprzewodowej – co jest pomocne w różnicowaniu z atreją dróg żółciowych, nie ma złogów żółci w biegunie żółciowym jak w postępujących cholestazach, w CMV złogi rozłożone są bardziej równomiernie w cytoplazmie komórki).

U pacjentów po transplantacji wątroby często w biopsji wątrobowym nie występują żadne zmiany uchwytne rutynowym badaniem histopatologicznym. Obraz histologiczny charakteryzuje się obecnością drobnych nacieków granulocytarnych (mikroropnie) w zrazikach oraz ziarniniaków niemartwiczych (*noncaseating granuloma*). Nacieki zapalne w przestrzeniach wrotno-żółciowych są podobne jak w innych zapaleniach wirusowych wątroby. Wtręty wirusowe jądrowe obserwowane są rzadko i występują głównie w hepatocytach i nabłonkach przewodów żółciowych [17,18].

## Objawy kliniczne

### Wrodzone zakażenie

Przebieg wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii jest zróżnicowany – od bezobjawowego w 90% przypadków, przez łagodny, do ciężkiego, uogólnionego, wielonarządowego procesu zapalnego z wysokim odsetkiem zgonów. U 85–90% dzieci z objawowym i u 15–17% z bezobjawowym przebiegiem zakażenia w okresie noworodkowym, występują odległe następstwa obejmujące ośrodkowy układ nerwowy i narządy zmysłów [19]. Objawy kliniczne są podobne do spotykanych w innych zakażeniach wrodzonych, w sepsie bakteryjnej, w chorobach uwarunkowanych genetycznie, w zaburzeniach metabolizmu. W zakażeniu CMV najczęściej obserwuje się (w kolejności występowania): powiększenie wątroby, śledziony, żółtaczkę, wybroczyny, małopłowie, zapalenie siatkówki, zwapnienia śródmózgowe, niedosłuch zmysłowo-nerwowy,

zapalenie płuc i mięśnia sercowego. Dzieci mogą rodzić się przedwcześnie i/lub z cechami opóźnionego wzrastania wewnątrzmacicznego. Zakażenie płodu na wczesnych etapach rozwoju zaburzając proces organogenezy powodować może wady rozwojowe [20]. W zakażeniach śródporodowych objawy pojawiają się u około 1/3 zakażonych niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy i mają zwykle łagodną postać samoograniczającej się limfadenopatii, powiększenia wątroby, śledziony, zapalenia wątroby, płuc; nie obserwuje się zwykle zaburzeń neurosensorycznych. Jednak u wcześniaków z bardzo małą masą urodzeniową przebieg może być bardzo ciężki, septyczny, a nawet niepomyślny [7]. Również potransfuzyjne zakażenia zwłaszcza u noworodków urodzonych przedwcześnie mogą mieć ciężki obraz kliniczny [4].

W zakażeniach zlokalizowanych najczęstszym siedliskiem zmian jest wątroba. Objawy ogólne towarzyszące zajęciu wątroby są nieswoiste: niechęć do jedzenia, wymioty, słaby przyrost masy ciała, podwyższenie ciepłoty ciała, apatia. Przedmiotowo wątroba jest powiększona, niebolesna, o gładkiej powierzchni. Hepatomegalia jest wywołana odczynem zapalnym, odpowiedzią układu retikularnoendotelialnego i hematopoezą pozaszpikową; z reguły ustępuje do 3 m-ca życia, rzadziej utrzymuje się dłużej, nawet do końca 1 roku życia [21]. Sporadycznie występuje nadciśnienie wrotne jednak bez cech marskości wątroby, z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w dalszym przebiegu [22,23]. W niektórych przypadkach obserwuje się (także prenatalnie) obecność płynu w otrzewnej. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się małopłytkowość, limfopenię, limfocytozę. Aktywność enzymów wątrobowych jest podwyższona, ale nie przekracza zwykle 200–300 IU/L. Hipertransaminazemia może utrzymywać się przez kilka tygodni lub nawet wiele miesięcy. U około 30% noworodków z cytomegalowirusowym zapaleniem wątroby występuje żółtaczka z przewagą frakcji bilirubiny związanej. W przypadkach przebiegających z cholestazą stwierdza się ponadto podwyższone stężenie GGTP i fosfatazy zasadowej. Zaburzenia funkcji wątroby mają tendencję do ustępowania w ciągu kilku tygodni; przewlekłe cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, marskość czy martwica występują sporadycznie.

### Cholestaza niemowlęca

U pacjentów z cholestazą w okresie niemowlęcym często stwierdza się współistnienie zakażenia CMV, jednak zdania są podzielone co do jego realnego udziału w patogenezie chorób cholestacyjnych. Problem jest ważny z punktu widzenia diagnostyki (ustalenia etiologii i rokowania) i przede wszystkim, z uwagi na trudności przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia gancyklowirem. Biorąc pod uwagę toksyczność leku, leczenie gancyklowirem immunokompetentnych dzieci z nabytym zakażeniem CMV i uszkodzeniem wątroby jest wciąż kontrowersyjne [22,24]. Nieco innym problemem jest rola nabytego zakażenia CMV w przebiegu atrezji dróg żółciowych. Istnieje podejrzenie, że zakażenie CMV pogarsza przebieg i rokowanie w atrezji dróg żółciowych, choć literatura na ten temat jest dość uboga. W niedawno opublikowanej pracy, Shen i wsp. stwierdzili, że u 27 dzieci po operacji Kasai, przebadanych pod kątem zakażenia CMV, stopień ustępowania żółtaczki był niższy, a incydenty wstępującego zapalenia dróg żółciowych były wyższe w grupie dzieci zakażonych niż bez aktywnego zakażenia. Również badanie histopatologiczne wątroby u tych dzieci wykazało bardziej nasilony proces włóknienia i zapalenia [25].



## Ostre wirusowe zapalenie wątroby

Klinicznie jawne postaci ostrego wirusowego zapalenia wątroby w przebiegu nabytego zakażenia CMV u osób immunokompetentnych występują rzadko [26].

## Zakażenia potransfuzyjne

Zakażenie potransfuzyjne może przebiegać pod postacią zespołu mononukleozowego (powiększenie węzłów chłonnych, limfocytoza, gorączka, zapalenie gardła, wzrost aktywności enzymów wątrobowych) lub zakażenia typu rozsianego (śródmiaższowe zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

## Zakażenie CMV u pacjentów po transplantacji narządów

Cytomegalowirus (CMV) jest jednym z najważniejszych czynników chorobotwórczych u pacjentów po transplantacji narządów. Na częstość zakażenia CMV decydujący wpływ ma układ serologiczny biorcy i dawcy, wiek pacjenta, rodzaj immunosupresji oraz stosowane leczenie profilaktyczne. U pacjentów po transplantacji narządowej może dojść do infekcji pierwotnej wirusem CMV u seronegatywnego biorcy lub infekcji wtórnej u biorcy seropozytywnego tj. reaktywacji formy latentnej wirusa lub reinfekcji nowym szczepem [9,27]. Cechy replikacji wirusa cytomegalii stwierdza się u 50–75% biorców przeszczepów, najczęściej w pierwszych trzech miesiącach po transplantacji [28]. U większości pacjentów (40–60%) seronegatywnych, którzy otrzymują narząd od dawcy serododatniego, występuje zakażenie objawowe, klinicznie bardziej nasilone niż przy reaktywacji zakażenia utajonego. Pomimo reaktywacji u blisko 50% pacjentów, objawy kliniczne pojawiają się u 5–10% spośród nich. Ryzyko zakażenia seronegatywnych biorców otrzymujących organ od seronegatywnych dawców jest znikome [1].

Zakażenie wirusem CMV u pacjentów po transplantacji narządów może mieć decydujący wpływ na rokowanie. Wystąpienie infekcji pełnoobjawowej może stanowić zagrożenie życia. Wiadomo również, że u pacjentów, którzy przeżyli zakażenie CMV z pewnością częściej obserwuje się epizody ostrego odrzucania narządu przeszczepionego i odwrotnie, po epizodach odrzucania, w związku z koniecznością intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, częściej dochodzi do zakażeń CMV [29]. U pacjentów w przebiegu zakażenia CMV istnieje zwiększone ryzyko rozwoju infekcji oportunistycznych jak: pneumocystozy, mykobakterioz lub grzybic. Współistnienie zakażenia CMV i EBV zwiększa ryzyko rozwoju choroby limfoproliferacyjnej.

Objawy infekcji/choroby CMV pojawiają się po 4–6 tygodniach po przeszczepieniu. Klinicznie zakażenie CMV może być objawowe lub bezobjawowe. U dorosłych, rzadziej u dzieci, w początkowej fazie obserwuje się objawy jak: gorączka, uczucie rozbicia czy bóle stawowe. Najczęściej jednak przy braku objawów stwierdza się leukopenię i małopłytkowość oraz podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Może wystąpić również zajęcie przewodu pokarmowego z biegunką. Ciężko przebiegające, będące zagrożeniem dla życia jest cytomegalowirusowe zapalenie płuc, serca oraz ośrodkowego układu nerwowego. Opisywane jest również zapalenie siatkówki z następowym upośledzeniem widzenia.

Przy niepowikłanej i leczonej infekcji rokowanie jest dobre, pacjent może jednak wymagać wielotygodniowego przedłużonego leczenia preparatami doustnymi. Rokowanie jest znacznie gorsze, jeśli towarzyszy procesowi przewlekłego odrzucania; należy się wówczas liczyć z utratą przeszczepu. W przypadku ciężkiego zakażenia z zapaleniem płuc dojść może do zejścia śmiertelnego. Aktualnie w dobie powszechnego leczenia cytomegalii po przeszczepieniu wątroby lekami przeciwwirusowymi i/lub swoistymi przeciwciałami rzadziej spotyka się ciężki klinicznie przebieg zakażenia CMV w tej grupie pacjentów.

## Leczenie

Brak jest rekomendacji dotyczących leczenia przeciwwirusowego w zakażeniu wrodzonym, dlatego wskazania do leczenia rozważane są indywidualnie [30]. Dostępne leki przeciwwirusowe, jak gancyklowir, cidofowir, foscarnet, wykazują działanie wirusostatyczne, stąd w trakcie leczenia obserwuje się znaczące zahamowanie replikacji wirusa [31]. Podczas leczenia mogą pojawić się działania niepożądane: neutropenia, małopłytkowość oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych i wskaźników nerkowych. Brak jest danych na temat potencjalnego działania terato- i onkogennego u ludzi. Doraźnie leczenie przyspiesza ustępowanie zmian w wątrobie oraz normalizację prób wątrobowych [22]. Jednak wpływ leczenia na zaburzenia neurorozwojowe i odległe następstwa jest trudny do określenia. W okresie noworodkowo-niemowlęcym leczenie przeciwwirusowe ogranicza się do stosowania gancyklowiru. Wykazano, że terapia przeciwwirusowa znacząco poprawia przebieg kliniczny [30,32]. Natomiast brak jest wystarczających przesłanek odnośnie leczenia gancyklowirem w izolowanym zapaleniu wątroby i w cholestazie. Ze względu na samoograniczenie zmian, a z drugiej strony potencjalną toksyczność leku, leczenie w takich przypadkach nie jest zalecane.

W leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji stosuje się dożylnie wlewy gancyklowiru, w dawce zapewniającej stężenia terapeutyczne we krwi. U pacjentów, u których istnieje niebezpieczeństwo stosowania gancyklowiru (aplazja szpiku) lub przy ciężkich zakażeniach poleca się podawanie hiperimmunizowanej globuliny anty-CMV.

## Zapobieganie

Ze względu na brak szczepionki, podstawową rolę w zapobieganiu zakażeniu pierwotnemu odgrywa edukacja zdrowotna celem unikania źródeł i przerywania dróg zakażenia. Kluczowe znaczenie przypisuje się myciu rąk. Zakażeniom potransfuzyjnym zapobiega toczenie preparatów krwi od seronegatywnych dawców i filtrowanie krwi. Możliwa jest immunizacja bierna immunoglobuliną standardową lub hiperimmunizowaną.

Z uwagi na duże ryzyko rozwoju choroby CMV po przeszczepieniu wątroby oraz potencjalne jej następstwa stosuje się profilaktyczne postępowanie zapobiegające zakażeniom CMV we wczesnym okresie potransplantacyjnym.

U pacjentów po transplantacji narządowej obecnie powszechnie stosuje się leczenie profilaktyczne (u pacjentów seroujemnych, którzy otrzymali narząd od dawcy serododatniego) oraz leczenie wyprzedzające (u pacjentów z reaktywacją/reinfekcją przed wystąpieniem objawów klinicznych) [33].

1. Abu-Nader R, Patel R: Current management strategies for the treatment and prevention of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *BioDrugs*, 2000; 13(3): 159–75
2. Hollier LM, Grissom H: Human herpes viruses in pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and varicella zoster virus. In: *Clin Perinatol – Infectious Diseases in Pregnancy*, (red. Hollier LM, Wendel GD), WB Saunders Comp. Philadelphia, 2005; 671–96
3. Juszczak J: Inne wirusowe zapalenia wątroby. W: *Wirusowe zapalenia wątroby*, (red. Juszczak J), PZWL, Warszawa, 1999; 325–43
4. Demmler GJ: Cytomegalovirus. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, (red: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL), WB Saunders Comp. Philadelphia, 2004; 1912–32
5. Nelson ChT, Demmler GJ: Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant. *Clin Perinatol*, 1997; 24(1): 151–60
6. Boppana SB, Rivera LB, Fowler GB i wsp: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1366–71
7. Mashmann J, Hamprecht K, Dietz K i wsp: Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis*, 2000; 33: 1998–2002
8. Stagno S: Cytomegalovirus. In: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1995; 312–53
9. Razonable RR: Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 4849–60
10. Assy N, Gefen H, Schesinger S, Karim W: Reactivation versus primary infection after splenectomy in immunocompetent patients. *Dig Dis Sci*, 2007; 52: 3477–79
11. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari C i wsp: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*, 2008; 41: 192–97
12. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P i wsp: Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1997; 4: 469–73
13. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S i wsp: Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183: 476–82
14. Ross SA, Boppana SB: Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005; 16(1): 44–49
15. Gerna G, Lilleri D: Monitoring transplant patients for human cytomegalovirus: Diagnostic update. *Herpes*, 2006; 13: 4–11
16. Ten Napel HH, Houthoff HJ, The TH: Cytomegalovirus in normal and immune compromised hosts. *Liver*, 1984; 4(3): 184–94
17. Espy MJ, Paya CV, Holley KE i wsp: Diagnosis of cytomegalovirus hepatitis by histopathology and *in situ* hybridization in liver transplantation. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1991; 14(4): 293–96
18. Lautenschlager I, Halme L, Hoeckerstedt K i wsp: Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological and clinical observations. *Transpl Infect Dis*, 2006; 8(1): 21–30
19. Adler SP, Marshall B: Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev*, 2007; 28(3): 92–100
20. American Academy of Pediatrics: Cytomegalovirus infection. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, (red. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA). 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; 273–77
21. Sanchez PJ: Viral infections of the fetus and neonate. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, (red: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL), WB Saunders Comp. Philadelphia, 2004; 866–909
22. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B i wsp: Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol*, 2007; 13: 7–9
23. Dressler S, Linder D: Noncirrhotic portal fibrosis following neonatal cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr*, 1978; 93: 887–88
24. Goedhals D, Kriel J, Hertzog ML, Janse van Rensburg MN: Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice. *J Clin Virol*, 2008; 43(2): 216–18
25. Shen C, Zheng S, Wang W, Xiao XM: Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. *World J Pediatr*, 2008; 4(2): 123–26
26. Laskus T, Lupa E, Cianciara J i wsp: Cytomegalovirus infection presenting as hepatitis. *Digestion*, 1990; 47: 167–71
27. Hoppe L, Marroni CA, Bressane R i wsp: Risk factors associated with cytomegalovirus infection in orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc*, 2006; 38: 1922–23
28. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD: Cytomegalovirus infection following liver transplantation: Review of the literature. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 537–49
29. Koskinen PK, Tikkanen JM, Pulkkinen VP i wsp: Cytomegalovirus-induced allograft vascular disease. *Curr Opin Organ Transplant*, 2000; 5: 192–96
30. Schleiss M, McVoy MA: Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances and antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004; 2(3): 389–403
31. Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L i wsp: Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health*, 2004; 40(8): 444–48
32. Milewska-Bobula B, Idzik M, Dunin-Wąsowicz D i wsp: Zastosowanie gancyklowiru w leczeniu zmian w wątrobie w przebiegu objawowej cytomegalii wrodzonej. *Ped Pol*, 2001; 76(2): 85–90
33. Rayes N, Seehoffer D, Schmidt CA i wsp: Prospective randomized trial to assess the value of preemptive oral therapy for CMV infection following liver transplantation. *Transplantation*, 2002; 72: 881–85

