

## Smernice za preprečevanje in zdravljenje najpogostejših virusnih okužb pri hematoloških bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo

Guidelines for prophylaxis and treatment of frequent viral infections in immunocompromised hematological patients

Samo Zver,<sup>1</sup> Matjaž Sever,<sup>1</sup> Nataša Fikfak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica padlih borcev 13 a, 5290 Šempeter pri Gorici

### Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Samo Zver,  
dr. med.  
Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana  
Tel.: +386-1-522 5366  
E-pošta:  
samo.zver@kclj.si

### Ključne besede:

citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simpleks, diagnostika, zdravljenje

### Key words:

cytomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simplex, diagnosis, treatment

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;  
79: 393–99

### Uvod

Ko pri hematoloških bolnikih govorimo o virusnih okužbah, imamo v mislih predvsem bolnike, zdravljene z avtologno in alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Tem sledijo bolniki z akutnimi levkemijami in tisti, ki jih zdravimo z zdravili, ki vplivajo na celični imunski odziv. Med slednje sodijo nukleozidnimi analogi (fludarabin, kladribin, pentostatin) in monoklonsko protitelo alemtuzumab, usmerjeno proti antigenu CD52. Na omenjene skupine bolnikov se nanašajo tudi priporočila v prispevku.

Hematološke bolnike najpogosteje ogrožajo in jim povzročajo klinične težave citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), humani virus herpes simpleks 1 in 2 (HSV 1 in 2), humani herpes virus 6 in 8, (HHV 6, HHV 8), virus varicella zoster (VVZ), poliomavirusa BK in JC, parvovirus B19, pa tudi v populaciji pogosto prisotna respiratorni sincicijski virus (RSV) in virusi iz skupine adenovirusov. Diagnostika virusnih okužb je težavna, saj si s serološkimi metodami v primeru suma na akutno virusno okužbo ni moč pomagati, saj humoralne imunske odzivnosti pri hematoloških bolnikih skorajda ni. Zato je potrebno neposre-

dno dokazati povzročitelja oziroma njegovo replikacijo v bolnikovem telesu (Tabela 1).

### Citomegalovirus

Ločimo med primarno okužbo s CMV, reaktivacijo okužbe s CMV, simptomatsko okužbo s CMV in CMV-bolezni. Pomembna pojma v hematologiji sta še preventiva CMV okužbe/ oz. CMV reaktivacije in predbolezensko (*angl.* preemptive) zdravljenje okužbe s CMV.

Za diagnozo okužbe s CMV oz. njene reaktivacije lahko uporabljamo neposredno določitev virusnega antigena (pp65), pogosteje pa kar določitev CMV DNA ali RNA v periferni krvi (Tabela 1). Slednje določamo z reakcijo verižne polimeraze (*angl.* PCR). Kvantitativna določitev CMV DNA/RNA nam omogoči zgodnejši in natančnejši vpogled v bolnikove težave.<sup>1</sup> Diagnoza CMV-bolezni temelji na kliničnih znakih in simptomih, ki so v skladu s CMV-bolezni ob dokazu CMV-virusa v tkivu prizadetega organa. Pozitiven PCR CMV iz periferne krvi ne zadošča za diagnozo CMV-bolezni, saj je pozitivna napovedna vrednost pre malo občutljiva.

Če gre za bolnika, ki bi bil lahko ogrožen od CMV (najpogosteje so to bolniki zdravljeni z alogenično PKMC), je potrebno že

Prispelo: 17. mar. 2010,  
Sprejeto: 7. maj 2010

pred začetkom zdravljenja določiti CMV-protitelesa. V primeru, da je bolnik seronegativen, poizkusimo dobiti seronegativnega darovalca krvotvornih matičnih celic (KMC). Prav je, da seronegativni bolniki prejema krvne pripravke z odstranjenimi levkociti ali pripravke seronegativnih darovalcev.<sup>1,2</sup>

Profilaktično, s ciljem preprečiti reaktiviranje CMV, pri serološko pozitivnih bolnikih (ali CMV pri serološko pozitivnem darovalcu KMC), zdravljenih z alogenično PKMC, uporabljamo aciklovir ali valaciclovir. Enako velja za bolnike, ki jih zdravimo z alemtuzumabom. Pri ostalih krvnih boleznih rutinska CMV-profilaksa ni priporočljiva. Odmerek aciklovirja je 500 mg/m<sup>2</sup> iv. ali 800 mg/6 ur po., oziroma valaciclovir 2 g/6 ur po. Profilaksa z ganciklovirjem nima jasnega mesta in pomena. Profilakso bolniki prejema vsaj 4 mesece po alogenični PKMC.

Preprečevanje CMV-bolezni je izjemnega pomena, saj je izid CMV-bolezni pogosto slab. Zato priporočamo, da se pri ogroženih bolnikih spremlja CMV-antigenemijo ali CMV DNA/RNA iz periferne krvi vsaj enkrat tedensko. Spremljanje začnemo pri bolnikih z alogenično PKMC 35. dan po opravljeni PKMC. Če ni dodatnih zapletov, traja 100 dni po zdravljenju. Daljše spremljanje je potrebno pri bolnikih, ki prejema podaljšano imunosupresivno zdravljenje zaradi akutne ali kronične reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) po alogenični PKMC. Pri ostalih bolnikih periferno kri spremljamo v obdobju pričakovanega največjega tveganja. V Sloveniji reaktiviranje CMV spremljamo s kvantitavnim določanjem CMV DNA/RNA v periferni krvi. Opredeljeno je z začetnim številom CMV DNA/RNA kopij v periferni krvi od 100 do 1000 oz. tudi več ali pa več kot petkratni porast virusnega bremena glede na izhodiščno vrednost.<sup>3</sup> Če do reaktiviranja pride, se odločamo za začetek predbolezenskega zdravljenja individualno, upoštevaje bolnikovo ogroženost. Zdravimo z ganciklovirom 5 mg/kg/12 ur iv. ali foscarnetom 60 mg/kg /8 ur iv. Valganciklovir 900 mg/12 ur po. nima dokazanega učinkovanja, čeprav je verjetno učinek enakovreden intravenskemu zdravljenju z gan-

ciklovirjem. Prednost valganciklovirja je, da je zdravilo na voljo v oralni obliki. Možnost druge ali tretje izbire zdravljenja je cidofovir ali kombinacije omenjenih zdravil.

Pri sumu na CMV-bolezen so najprej potrebni ustrezni diagnostični postopki (dokaz CMV v tkivu prizadetega organa). Najpogosteje so prizadeta pljuča, prebavila, jetra in očesna mrežnica. Pljučnico zdravimo z ganciklovirjem v že omenjenem odmerku. Namesto ganciklovirja lahko uporabimo foscarnet in v primeru neodzivnosti tudi cidofovir ali kombinacijo virostatikov. Svetujejo tudi dodatek poliklonalnih imunoglobulinov (IVIG).<sup>1,4</sup> V primeru, da so CMV prizadeti tudi drugi organi, zdravimo enako, le brez dodatka imunoglobulinov.

## Virus Epstein Barr

Poznamo primarno okužbo z EBV in EBV-DNA-emijo (EBV-reaktivacijo), ki jo označuje porast bremena EBV v periferni krvi pri sicer serološko pozitivnem bolniku (Tabela 1). Ob tem ima bolnik lahko splošne simptome, kot je vročina, nima pa znakov, da so z virusom prizadeti organi. EBV-reaktivacija je značilna za imunsko oslABLJENE bolnike. Večina reaktivacij poteka subklinično in ne zahteva zdravljenja. Primarna EBV-okužba najpogosteje poteka kot sindrom infekcijske mononukleoze, redkeje kot kronična aktivna EBV-okužba. Posledica EBV-reaktivacije pa so lahko rakave limfoproliferativne bolezni, vključujoč nekatere vrste levkemij in Hodgkinovo bolezen, karcinom nazofarinksa, hemofagocitni sindromi in potransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLB). Heterogeno skupino EBV-bolezni z elementi neoplastične rasti limfocitov imenujemo PTLB. Nastane zaradi iatrogeno povzročene zavore T-limfocitov. Poleg histološke potrditve je potrebno v tkivu dokazati tudi prisotnost EBV. Po PKMC se lahko pojavi tudi z EBV pogojeni encefalitis, pljučnica ali hepatitis.

Ločimo med verjetno in potrjeno EBV-bolezni. Za prvo je značilna limfadenopatija, hepatosplenomegalija in veliko EBV-virusno breme v periferni krvi, za drugo pa je potreben še histološki dokaz, pridobljen z biopsijo prizadetega organa.

	Kužnina za diagnostiko virusnih okužb pri hematoloških bolnikih z metodo verižne polimeraze (PCR)
<i>Citomegalovirus (CMV)</i>	periferna kri
<i>Epstein-Barr virus (EBV)</i>	periferna kri
<i>Herpes simpleks virus 1 (HSV 1)</i>	periferna kri, likvor
<i>Herpes simpleks virus 2 (HSV 2)</i>	periferna kri, likvor
<i>Varicella zoster virus (VZV)</i>	periferna kri, likvor
<i>Humani herpes virus 6 (HHV 6)</i>	periferna kri, kostni mozeg, likvor
<i>Humani herpes virus 8 (HHV 8)</i>	periferna kri, kostni mozeg, likvor
<i>Adenovirus</i>	periferna kri, blato, bris žrela
<i>Respiratorni sincicijski virus (RSV)</i>	nazofaringealni izpirek ali bris, aspirat traheje
<i>Polioma virus BK</i>	periferna kri in urin
<i>Polioma virus JC</i>	likvor
<i>Parvovirus B19</i>	periferna kri, kostni mozeg

**Tabela 1:** Kužnine za diagnostiko virusnih okužb z metodo verižne polimeraze pri hematoloških bolnikih.

Tako kot pri okužbah s CMV ločimo med preventivo EBV-reaktivacije, EBV- predbolezenskim zdravljenjem in zdravljenjem EBV-bolezni. Praviloma gre za bolnike, zdravljeni z alogenično PKMC, in le izjemo ma za zdravljeni z avtologno PKMC ali s kemoterapijo. Vsakemu od EBV ogroženemu bolniku zato pred začetkom zdravljenja določimo EBV-serološki status. Posebej neugodno je, če gre za EBV-serološko negativnega bolnika, ki prejme EBV-serološko pozitiven presadek KMC. Zato vedno poskušamo najti serološko skladien presadek. Učinkovite protivirusne zaščite z zdravili za EBV-reaktivacijo ni. Tudi IVIG nimajo nobenega pomena. Svetujemo pa zato spremljati EBV DNA virusno breme s PCR-kvalitativno in kvantitativno metodologijo.<sup>5</sup> Pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja je potrebno kontrolirati periferno kri vsaj enkrat tedensko prve tri mesece po alogenični PKMC.

Predbolezensko zdravljenje praviloma zadeva EBV PTLB po alogenični PKMC. Zdravimo z rituksimabom 375 mg/m<sup>2</sup>, 1–2 odmerka zdravila v presledku enega tedna.<sup>6</sup> Če je le mogoče, zmanjšamo odmerke imunosupresivnih zdravil, ki jih bolnik prejema. V Sloveniji ni moč zdraviti s specifičnimi citotoksičnimi limfociti T (CTL). Zdravljenje je učinkovito, če se virusno breme EBV

DNA zmanjša vsaj za vrednost enega logaritma v tednu dni od začetega zdravljenja. Enako kot predbolezensko zdravimo tudi EBV-bolezen oz. EBV PTLB. Dodamo lahko samo še donorjeve T-limfocite s ciljem hitrejši obnove T-limfocitne reaktivnosti pri prejemniku KMC. Klasična kemoterapija je redko učinkovita.

## Herpes simpleks virus 1 in 2 (HSV 1 in 2)

Priporočila veljajo za bolnike z akutnimi levkemijami (AL) in za bolnike, zdravljeni z alogenično PKMC. Kar 80 % teh bolnikov je serološko pozitivnih na HSV. V večini primerov gre za reaktivacijo latentnega virusa, primarna okužba pa je redka. HSV 1 in redkeje HSV 2 sta povzročitelja HSV-bolezni. Najpogostejše so značilne vezikularne spremembe na koži in sluznicah obraza ter ustne votline (85–90 %) in spolovil (10–15 %).<sup>7</sup> Požiralnik je lahko prizadet v 10 % primerov.<sup>8</sup> Redki so HSV-pljučnica (pri 2–3 % bolnikov, ki ne prejema profilakse), hepatitis, meningitis, encefalitis in zavora delovanja kostnega mozga.

Incidenca okužbe s HSV med serološko pozitivnimi bolniki z AL je 61–66 % in pri bolnikih, zdravljenih z alogenično PKMC,

80 %.<sup>7</sup> Pri slednjih praviloma pride do reaktiviranja okužbe v prvih štirih tednih po PKMC.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno s HSV ogrožene bolnike serološko testirati in tako ovrednotiti verjetnost HSV-reaktivacije. Serološko testiranje nima pomena pri diagnostiki reaktivacije okužbe. Tudi rutinsko spremljanje reaktivacije okužbe z virusnimi kulturami (rezultat v 48 urah) ali PCR metodologijo ni potrebno. Na HSV-mukokutano bolezen pomislimo vedno v primeru hudega mukozitisa ali vezikularnih kožnih sprememb. Sum potrdimo z virusno kulturo ali določitvijo virusnih antigenov v kužnini. PCR HSV je metoda izbire pri sumu na HSV-meningitis/encefalitis ali sistemsko diseminirano okužbo (Tabela 1).

Primarna protivirusna profilaksa HSV-okužbe pri serološko negativnih bolnikih se ne priporoča. Zato pa je priporočljiva sekundarna protivirusna profilaksa z aciklovirjem ali valaciclovirjem pri bolnikih z AL in alogenično PKMC. Traja naj vsaj 3–5 tednov po začetku zdravljenja pri bolnikih z AL in več mesecev po PKMC. Odmerek aciklovirja je 250 mg/m<sup>2</sup> iv. ali 5 mg/kg iv., oboje v 12-urnih intervalih, ali aciklovir v oralnem odmerku 3 x 200 mg do 2 x 800 mg po. Enakovredna izbira je valaciclovir 3 x 500 mg po. dnevno.

Hude oblike mukokutanih okužb s HSV in visceralne okužbe s HSV praviloma zdravimo z aciklovirjem. V primeru mukokutane prizadetosti ali bolezi požiralnika je odmerek aciklovirja 250 mg/m<sup>2</sup> iv. ali 5 mg/kg iv. v 8-urnih presledkih, 7–10 zaporednih dni. Alternativa je aciklovir 5 x 200–400 mg 10 zaporednih dni ali valaciclovir 2 x 500 mg po. HSV pljučnico, hepatitis, meningitis/encefalitis zdravimo z aciklovirjem 500 mg/m<sup>2</sup> iv. ali 10 mg/kg iv. v 8-urnih presledkih 14–21 zaporednih dni.

Naraščajoči problem so sevi HSV, odporni na protivirusna zdravila. Razlog je pomanjkanje encima timidin kinaze in zato zmanjšana aktivacija aciklovirja v s HSV okuženih celicah.<sup>9</sup> Če posumimo, je potrebno opraviti testiranje v smeri odpornosti HSV. Čim daljše je obdobje profilakse, tem večja je verjetnost, da nastane. V tem primeru je zdravilo izbire foscarnet.<sup>9</sup> Če pa se po-

javi odpornost tudi nanj, je naslednja izbira cidofovir.

## Virus varicella zoster (VZV)

Bolnike z akutnimi levkemijami (AL) in zdravljene z alogenično PKMC ogrožajo diseminirane okužbe z VZV, kot so pljučnica, hepatitis, meningitis/encefalitis. Ob tem niso nujno prisotne tudi kožne spremembe. Ogroženost je največja prvi dve leti po alogenični PKMC, v primeru jemanja imunosupresivnih zdravil ali kronične oblike GVHD pa tudi dlje.

Inkubacija traja 10–21 dni po stiku z obolelim, v primeru zdravljenja z VZV-specifičnimi IVIG pa lahko tudi do 28 dni. Prenos VZV s kostnim mozgom ali krvotvornimi matičnimi celicami (KMC) ni dokumentiran. Večina hematoloških bolnikov je VZV serološko pozitivnih. Zato je verjetnost, da bodo v prvem letu po zdravljenju (mediana 5 mesecev) dobili pasavec (herpes zoster) 20–50 %.<sup>7,10</sup> Pri diagnostiki se poslužujemo virusnih kultur, dokazovanja virusnih antigenov v kužnini in PCR DNA metodologije (Tabela 1).

Hematološkega bolnika seznanimo z možnostjo okužbe z virusom VZV. VZV serološko negativne družinske člane in bližnje osebe je potrebno cepiti. Svetujemo tudi, da se preveri serološki status darovalca KMC. Če je negativen, ga je smiselno cepiti. Vse skupaj je potrebno opraviti vsaj štiri tedne pred PKMC. Bolniki, zdravljeni s PKMC, se morajo izogibati stiku s cepljenimi osebami, če imajo ti izpuščaj. Serološko negativni bolniki se morajo izogibati tudi bolnikom, ki imajo pasavec. Pri slednjih se ne priporoča profilaksa z aciklovirjem.

V primeru stika z bolnikom, ki ima varicello ali pasavec, VZV-seronegativne bolnike z AL oz. PKMC, tiste, ki prejemajo kemoterapijo, kortikosteroide, imunosupresivno zdravljenje, imajo akutno/kronično obliko GVHD ali pa od PKMC ni minilo več kot dve leti, zdravimo z VZV-specifičnimi imunoglobulini v odmerku 0,2–1 ml/kg iv. ali im.<sup>7</sup> Slednje velja za izpostavitve znotraj 96 ur. V primeru, da je od stika minilo več kot 96 ur, ali pa VZV specifičnih imunoglobulinov ni moč dobiti, je priporočljiva

7-dnevna profilaksa z aciklovirjem ali valaciklovirjem, s katero začnemo 7–10 dni po stiku. Če pride do ponovnega stika bolnika z VZV po 21 dneh, je potrebno odmerek VZV-specifičnih imunoglobulinov ponoviti. Kako ukrepati pri VZV serološko pozitivnih bolnikih, ni določeno. Priporočila so si nasprotujoča, smo pa v Sloveniji mnenja, da je varneje ukrepati enako kot pri serološko negativnih bolnikih.

Za profilakso pasavca pri serološko pozitivnih bolnikih svetujemo aciklovir 2 x 800 mg peroralno ali valaciklovir 2 x 500 mg peroralno v trajanju enega leta. Sočasno odmerek zdravila ščiti tudi pred reaktivacijo HSV. V primeru imunosupresivnega zdravljenja svetujemo še daljše obdobje jemanja profilakse. Verjetnost pasavca je kljub jemanju priporočenega odmerka še vedno 20 %. S profilakso preprečimo okvirno 20 % primerov pasavca.

Cepljenje bolnikov z VZV živim oslABLJENIM cepivom pred PKMC ni priporočljivo, znotraj 24 mesecev po PKMC pa celo kontraindicirano. Pri tistih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila ali imajo GVHD, je to obdobje še daljše.

V primeru, da bolnik dobi VZV podobni izpuščaji, je potrebno takoj začeti zdraviti z aciklovirjem 500 mg/m<sup>2</sup>/8 ur iv.<sup>7</sup> Zdravljenje traja še vsaj 2 dni potem, ko iz eflorescenc nastanejo kraste. Enak odmerek zdravila je priporočljiv v primeru suma na hepatitis, encefalitis ipd. Enako zdravimo tudi izpuščaji po cepivu VZV. Za bolnike s stabilno, lokalizirano obliko bolezni so alternative lahko valaciklovir 3 x 1000 mg po., aciklovir 5 x 800 mg po., famciklovir 2 x 500 mg po., brivudin 125 mg po. enkrat dnevno. Zdravljenje traja 7, največ 10 dni.

## HHV 6 (humani herpes virus 6) in HHV 8 (humani herpes virus 8)

V prvih letih življenja pri otrocih HHV6 povzroča bolezen eksantema subitum. Pri bolnikih, zdravljenih z alogenično PKMC, lahko povzroči encefalitis ali pa zavoro delovanja (supresijo) kostnega mozga. Supresijo kostnega mozga lahko povzroči tudi HHV

8. HHV 8 povezujejo tudi s Kaposijevim sarkomom in Castlemannovo boleznijo.<sup>11</sup> Večina ljudi postane serološko pozitivnih za oba virusa že zelo zgodaj v življenju. V primeru suma na okužbo odvzamemo periferno kri, vzorec kostnega mozga ali likvor za PCR virusa DNA (Tabela 1). Ob tem je potrebna pozornost, saj gre lahko za integrirani virus in ne za virusno replikacijo. Jasnih priporočil, kako zdraviti HHV 6 povzročeno supresijo kostnega mozga, ni. V Sloveniji bi poskusili z IVIG. Za encefalitis, povzročen s HHV 6, obstajajo poročila o zdravljenju z ganciklovirjem in foscarnetom.<sup>12,13</sup>

## Adenovirus

Obstaja vsaj 53 serotipov. Prevalenca okužbe po PKMC naj bi bila od 5–50 %, pri bolnikih brez PKMC pa 5–10 %.<sup>14</sup> Najpogosteje gre za endogeno okužbo, najprej pa je moč zaznati virus v blatu. Bolnik lahko nosi več serotipov. Klinično gre lahko za asimptomatsko okužbo, enteritis, okužbo zgornjih dihal ali cistitis. V kolikor pride do diseminirane oblike bolezni s hepatitisom in pljučnico, lahko pride tudi do smrtnega izida. Pri diagnostiki se poslužujemo PCR DNK-metodologije, saj omogoča hitrejšo zaznavo virusa in zdravljenje (Tabela 1). DNK adenovirusov dokazujemo v blatu, brisu žrela in periferni krvi. Poslužujemo se kvantitativne metode. 10-kratni porast virusnega bremena v periferni krvi je povezan z večjo smrtnostjo.<sup>15</sup> Jasnih priporočil, ki zadevajo zdravljenje, ni. Nekatere raziskave navajajo dober učinek zdravljenja s cidofovirjem. Ribavirin morda učinkuje samo na tip C adenovirusa.

## Respiratorni sincicijski virus (RSV)

Okužbe z RSV so aktualne celo leto, najpogostejše pa so v obdobju od novembra do maja. Zbolijo predvsem majhni otroci. Če pri bolnikih, zdravljenih s PKMC, pride do z RSV povzročene pljučnice, je lahko umrljivost kar 50–70 %.<sup>16</sup> Klinično se lahko bolezen kaže z znaki okužbe zgornjih ali spodnjih dihal (pljučnica). Zato je testiranje v smeri RSV priporočljivo opraviti pri

vseh bolnikih z AL in bolnikih, zdravljenih s PKMC, ki imajo simptome okužbe zgornjih ali pa spodnjih dihal. Metoda izbire je metodologija PCR RNA, saj je najbolj občutljiva in hitra. Vzamemo izpirek ali bris nazofarinksa ter aspirat traheje (Tabela 1). Če v sklopu diagnostike opravimo bronho-alveolarni izpirek (BAL), vedno pošljemo tudi to kužnino. Potrebna so transportna gojišča.

Smrtnost bolnikov, ki imajo pljučnico ali pa že potrebujejo mehansko predihavanje, je večja.<sup>16</sup> Hitra diagnostika je potrebna tudi zaradi preprečevanja širjenja okužbe z RSV na hematoloških oddelkih. Bolnika z RSV je potrebno takoj osamiti z vsemi posebnostmi zdravstvene oskrbe. Zdravimo lahko z IVIG (poliklonskimi) v odmerku 500–750 mg/kg, s palivizumabom ali z ribavirinom. Pri slednjem je na voljo oralna, intravenska in aerosolna oblika zdravila. V primeru kombiniranja se odločijo za ribavirin in IVIG, kar je tudi najpogostejša izbira zdravljenja pri z RSV povzročeni okužbi zgornjih in spodnjih dihal.

## Polioma virusi (BK in JC)

BK virus ima izrazit tropizem glede na uroepitelij. Povzroča hematurijo in hemoragični cistitis pri bolnikih, zdravljenih s PKMC. Primarna okužba se zgodi že v zgodnjem otroštvu in je v večini primerov asimptomatska. Več kot 80 % odraslih bolnikov je zato serološko pozitivnih.<sup>17</sup> Pri diagnostiki je metoda izbire BK PCR DNA iz vzorca krvi in urina (Tabela 1). Obvezno je testirati oba vzorca hkrati, saj nekatere osebe izločajo virus BK v urinu same po sebi. Porast virusnega bremena v urinu za več kot 3 logaritme (ali več kot  $10^7$ /ml urina BK- kopij) ali več kot  $10^4$ /ml kopij BK v periferni krvi pomeni večjo verjetnost nastanka hemoragičnega cistitisa. Slednji se pojavi okvirno 10 dni kasneje. Hemoragični cistitis povezujejo tudi s ciklofosfamidom, z obsevanjem medenice, GVHD. Za potrditev diagnoze je potrebna klinična slika in histopatološki dokaz replikacije virusa BK v tkivu mehurja. Zdravimo simptomatsko, ključno pa je čimprej vzpostaviti zadostno bolnikovo imunsko sposobnost. Lahko poskusimo zdraviti z intravezikalnim ali intravenskim

dajanjem cidofovirja.<sup>18</sup> Reaktiviranje endogenega BK virusa lahko prepreči zaščita s ciprofloksacinom.

Virus JC pri imunsko pomanjkljivih osebah povzroča progresivno večžariščno leukoencefalopatijo (PML). Nanjo pomislimo ob vsaki novonastali nevrološki simptomatiki pri imunsko pomanjkljivem hematološkem bolniku. Ob lumbalni punkciji odvzamemo likvor in opravimo preiskavo JC PCR DNA (Tabela 1). Učinkovitega zdravljenja ne poznamo.

## Parvovirus B19

Parvovirus B19 ima izrazit tropizem za matične celice, usmerjene v rdečo celično vrsto. Posledica je kronična anemija, pancitopenija, slabo delovanje presadka krvotvornih matičnih celic, lahko tudi čista aplastična anemija. Pri diagnostiki uporabljamo PCR za dokaz virusne DNA v periferni krvi in/ali kostnem mozgu (Tabela 1). Važno je sledenje dinamike virusnih kopij. Učinkovitega standardnega zdravljenja ni, včasih pa pomagajo veliki odmerki IVIG.<sup>19</sup>

## Literatura

1. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009; 113: 5711–9.
2. Tomomari A, Takahashi S, Ooi J, Chen C. Impact of CMV serostatus on outcome of unrelated cord blood transplantation in adults; a single institute experience. *Eur J Haematol* 2008; 80: 251–7.
3. Stachel D, Kirby K, Corey L, Boeckh M. CMV viral load as predictor for transplant related mortality in the era of pre-emptive therapy. *Bone Marrow Transpl* 2008; 41: S46.
4. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of gancyclovir and high-dose IVIG. *ANN Intern Med* 1988; 109: 777–82.
5. Stevens SJ, Verschuuren EA, Verkuujlen SA, Van der Brule AJ, Meijer CJ, Middlethorp JM. Role of EBV DNA load monitoring in prevention and early detection of post transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 831–40.
6. Rowe DT, Webber S, Schauer EM, Reyes J, Green M. EBV virus load monitoring : its role in prevention and management of PTLD. *Transpl Infect dis* 2001; 3: 79–87.
7. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. *Hematology J* 2004; 5: S63–8.
8. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 293–315.

9. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology J* 2006; S368–74.
10. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM. Infection with VZV after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152: 1172–81.
11. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2000; 10: 155–73.
12. Cone RW, Huang ML, Corey L. Human herpes virus infection after bone marrow transplantation: clinical and virological manifestations. *J Infect Dis* 1999; 179: 311–8.
13. Zerr DM, Gooley TA, Yeong L, Clark DA. Clinical outcome of HHV 6 reactivation after stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 932–40.
14. Kojaoghlanian T, Flomberg P, Horowitz MS. The impact of adenovirus on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* 2003; 155–71.
15. Lion T, Baumgartner R, Watzinger F. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003; 102: 1114–20.
16. Nichols GW, Gooley T, Boeckh M. Community acquired RSV and parainfluenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: S11–5.
17. Erard V, Storer B, Corey L. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk, factors and association with post engraftment hemorrhagic cystitis. *CID* 2004; 39: 1381–5.
18. Bridges B, Donegan S, Badros A, Englund H. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006; 81(7): 535–7.
19. Tang JW, Lau JSM, Wong SYN, Cheung JLK, Chan KF, Wong kf, et al. Dose by dose virological and hematological responses to intravenous immunoglobulin in an immunocompromised patient with persistent parvovirus B19 infection. *J Med Virol* 2007; 79: 1401–5.