

Edyta Abramczuk^{1*}, Katarzyna Pancer¹, Bogumiła Litwińska¹

¹Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny,
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

Wpłynęło w lutym 2013 r.

1. Wstęp. 2. Ogólna charakterystyka hPIV oraz zakażeń przez nie wywołanych. 3. Zakażenia hPIV u pacjentów po przeszczepach narządów. 4. Diagnostyka i leczenie. 5. Podsumowanie

Human parainfluenza viruses as the cause of viral infections in patients after stem cells or lung transplantation

Abstract: The characteristics of human parainfluenza viruses (hPIVs) are presented. These viruses are well known as the agents of respiratory tract infections (RTI) in children. The incidence of hPIV infections varied depending on the year/season. The reinfections occur throughout the life. In immunocompromised patients such reinfections might be a cause of severe disease (pneumonia, GVPD) leading also to death. Nowadays, transplantation has become a successful worldwide practice. According to WHO, more than 50.000 stem cells transplantations are carried out annually, the lung transplantation – 3500/year. In lung recipients, hPIV is the first agent of RTI; in stem cells recipients – the second (after RSV). The hPIVs infections have been observed in 1,5–10% of lung recipients and in 2,2–60% of stem cells recipients and the predominant virus was hPIV-3. The patients after transplantation receive high doses of corticosteroids which increase the risk of hPIV-pneumonia, a life threatening disease, and quick diagnosis is required. Moreover, hPIVs are also the cause of nosocomial infections. Such outbreak/cases occur simultaneously to the activity of the viruses in the environment. In immunocompromised patients the shedding of hPIVs is significantly longer than in immunocompetent persons, also the infection can be asymptomatic for the weeks. Such patients, visitors of their families, especially children, and staff members are the source of nosocomial hPIVs infections. Considering the lack of specific and effective anti-hPIVs therapy it is very important to prevent them. The most effective way of prevention is the compliance with the fundamental hygienic behaviours and the restriction of contact with ill people.

1. Introduction. 2. General characteristic of hPIVs and infection caused by them. 3. hPIV infection in patients after organ transplants. 4. Diagnosis and treatment. 5. Summary

Słowa kluczowe: wirusowe zakażenia dróg oddechowych, wirusy paragrypy, zakażenia wirusowe po transplantacjach płuc i szpiku
Key words: viral respiratory tract infections, parainfluenza viruses, viral infections after bone marrow and lung transplantation

1. Wstęp

Wirusy paragrypy (human parainfluenza viruses, hPIV) stanowią jeden z głównych czynników wywołujących zakażenia dróg oddechowych, szczególnie u dzieci do lat 5. O ile pierwotne zakażenia hPIV stanowią u dzieci przyczynę poważnych schorzeń, często wymagających hospitalizacji, to reinfekcje, które występują w ciągu całego życia człowieka na ogół są ograniczone do zakażeń górnych dróg oddechowych [41]. Wirusy paragrypy mogą jednak, w określonych przypadkach, również u osób dorosłych powodować nawet do 12% zakażeń dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu. Stanowią one przyczynę ognisk zachorowań w domach opieki oraz na oddziałach gdzie przebywają pacjenci w stanie immunosupresji, zarówno dzieci, jak i dorośli. Z uwagi na zwiększającą się liczbę wykonywanych przeszczepów, szczególnie szpiku i płuc, obserwowany jest wzrost wirusowych zakażeń dróg oddechowych (hPIV, RSV, grypa), będących jedną z przyczyn powikłań i odrzucenia przeszczepu, jak również śmierci biorców narządów.

2. Ogólna charakterystyka hPIV oraz zakażeń przez nie wywołanych

Wirusy paragrypy należą do rodziny *Paramyxoviridae*, podrodziny *Paramyxovirinae* [7, 17], liczącej pięć rodzajów: *Avulavirus*, *Henipavirus*, *Respirovirus*, *Rubulavirus* oraz *Morbillivirus*. Na podstawie cech genetycznych i antygenowych wyróżniono 5 typów wirusa paragrypy (1, 2, 3, 4a i 4b). Wirusy typu 1 i 3 zaliczane są do rodzaju *Respirovirus*, natomiast wirusy hPIV-2, hPIV-4a i hPIV-4b do *Rubulavirus* [1, 7, 17].

Wirusy paragrypy to helikalne cząsteczki o średnicy 150–400 nm [32]. Genom stanowi cząsteczka jednociowego RNA o ujemnej polarności (ssRNA(-)) [4, 32] zawierająca 15 500 nukleotydów i geny kodujące sześć głównych białek: 2 białka powierzchniowe: hemaglutyninę-neuraminidazę (HN) i białko fuzyjne (F) [8]; białko matriksowe (M) oraz białka, które razem z RNA tworzą rdzeń nukleokapsydu: nukleoproteiny (N/NP), fosfoproteiny (P) i RNA zależną polimerazę RNA (L) [44]. W zależności od typu wirusa paragrypy obserwowano różnice w wielkości poszczególnych białek: np.

* Autor korespondencyjny: Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa; tel/fax + 48 22 54 21 385; e-mail: eabramczuk@pzh.gov.pl

masa cząsteczkowa fosfoprotein hPIV typu 2 i 4 waha się w zakresie 49 000–53 000 D, natomiast typu 1 i 3 od 83 000 do 90 000 D. Wykazano także, że możliwe jest kodowanie dodatkowych białek niestrukturalnych np. białka C kodowanego przez hPIV typów 1, 2 i 3 czy białka V, które występuje u hPIV-2 [17].

Drogą szerzenia się zakażeń wirusami paragrypy jest droga kropelkowa oraz kontakt z wydzielinami i aerozolami zawierającymi cząsteczki wirusowe [4, 22]. Początkowo dochodzi do zakażenia górnych dróg oddechowych (błona śluzowa nosa i gardła), skąd wirus może rozprzestrzeniać się do dalszych odcinków układu oddechowego, między innymi do płuc.

Pierwszym etapem zakażenia hPIV jest łączenie się wirusowych glikoprotein HN z receptorami obecnymi na powierzchni komórek gospodarza. Receptorami dla wirusów paragrypy są cząsteczki zawierające kwas sialowy (gangliozydy, sialoglikoproteiny), ale stwierdzono różnice w swoistości wiązania poszczególnych hPIV do receptorów w zależności od ich struktury przestrzennej i chemicznej. Jest to jedna z przyczyn istnienia różnic w patogenności tych wirusów [48, 54]. Następnie, przy udziale białka F, osłonka wirusowa ulega fuzji z błoną plazmatyczną komórki, co prowadzi do uwolnienia nukleokapsydu do cytoplazmy. Genom staje się matrycą w procesie transkrypcji i replikacji kwasu nukleinowego. Do tworzenia cząstek potomnych dochodzi podczas łączenia powstałych w cytoplazmie nukleokapsydów z inkrustującymi błonę cytoplazmatyczną białkami HN i F. Cząstki potomne uwalniane są w procesie pączkowania z błony plazmatycznej i następnie zakażane są kolejne komórki. W przypadku wirusów paragrypy, tak jak i innych paramyksowirusów, np. wirusa odry, istnieje jeszcze inna możliwość rozprzestrzeniania się zakażenia. Jest nią zdolność łączenia się zakażonych komórek i tworzenie tzw. syncytii (komórek olbrzymich), w których potomne cząstki wirusowe mogą zakażać sąsiadujące komórki bez wywoływania lizy zakażonych komórek [7, 32].

Uważa się, że wirusy paragrypy stanowią drugi, po RSV, czynnik ostrych wirusowych zakażeń oddechowych u dzieci. W zależności od roku/pory roku stanowią ok. 10–30% zakażeń dróg oddechowych u dzieci, które wymagają leczenia szpitalnego, a w przypadku osób dorosłych do 12% chorych poddawanych jest hospitalizacji [17]. Wirusy paragrypy mogą wywołać szereg chorób układu oddechowego, o różnym przebiegu [41].

Zakażenia hPIV-1 występują często u małych dzieci, szczególnie u dzieci 2–3-letnich. Objawy zakażenia to najczęściej: krup wirusowy, świszczący oddech, ale mogą także prowadzić do rozwoju zapalenia płuc lub zapalenia oskrzelików płucnych. Szacuje się, że ponad 50% przypadków wirusowego krupu wywołanych jest przez hPIV-1. Czynnikiem etiologicznym krupu może być także hPIV-2. Uważa się, że 60% zakażeń hPIV-2 dotyczy małych dzieci <5 roku życia, najwięcej zacho-

rowań przypada na wiek od 1 do 2 lat ale rzadko są przyczyną zakażeń dolnych dróg oddechowych [12]. Zakażenia hPIV-3 są natomiast związane z jeszcze młodszymi dziećmi, <6 miesiąca życia i szacuje się, że ok. 40% tych zakażeń ma miejsce w czasie pierwszego roku życia. W przebiegu zakażeń hPIV-3 często obserwuje się zapalenie płuc i *bronchiolitis*.

Nadal niewiele wiadomo na temat epidemiologii zakażeń hPIV-4, które na ogół są ograniczone do górnych dróg oddechowych. Dane serologiczne wskazują, że pierwsze zakażenie tym wirusem ma miejsce we wczesnym okresie życia, a następnie dochodzi do częstych reinfekcji.

W tabeli I zebrano wybrane piśmiennictwo dotyczące badań nad częstością zakażeń hPIVs w różnych grupach wiekowych oraz w różnych krajach, także w Polsce (wyniki własne).

Zakażenia wirusami paragrypy występują w ciągu całego roku, ale obserwowane są różnice dotyczące częstości występowania poszczególnych typów wirusa w zależności od pory roku jak i w poszczególnych latach. Wirusy paragrypy typu 1 są na ogół wykrywane w próbkach materiału klinicznego pobranego od chorych w okresie jesienno-zimowym (wrzesień-styczeń); hPIV-2 – najczęściej wywołuje sporadyczne zachorowania w czasie całego roku, chociaż zdarzają się ogniska epidemiczne, szczególnie wczesną zimą; w przypadku hPIV-3 – szczyt krzywej epidemicznej przypada na wiosnę i lato (kwiecień-sierpień). W tzw. sezonie grypowym (jesienno-zimowym) obserwowany jest niski udział wirusa hPIV-3 w zakażeniach oddechowych [16, 49, 45]. Należy zaznaczyć, że częstość zakażeń wywołanych przez poszczególne typy hPIV może się znacznie różnić w poszczególnych latach. Zaobserwowano, że w latach wzrostu liczby zakażeń hPIV-1 następuje obniżenie liczby zachorowań wywołanych hPIV-3 i przeciwnie. Stąd w latach, w których odnotowuje się niską liczbę zakażeń hPIV-1 okres występowania hPIV-3 może się wydłużyć do jesieni [12]. Zaobserwowano także zjawisko zastępowania jednego typu wirusa przez inny, np. w Chile w latach 2001–2002 dominował hPIV-3, który w następnych 2 latach zastąpiony został przez hPIV-2. W tym czasie zachorowania wywołane przez hPIV-1 były na stałym poziomie [50]. W badaniach dzieci, prowadzonych w Chinach w latach 2007–2010 stwierdzono, że każdego roku wiosną i latem dominowały zachorowania hPIV-3, ale wystąpiła różnica w częstości zakażeń hPIV-4, stwierdzano je głównie w latach 2007–2008 [43].

3. Zakażenia hPIV u pacjentów po przeszczepach narządów

U osób dorosłych, ze sprawnie funkcjonującym układem immunologicznym, zakażenia hPIV ograniczone są na ogół do górnych dróg oddechowych. Natomiast

Tabela I

Częstość zakażeń wywoływanych przez wirusy paragrypy wśród dzieci i dorosłych w różnych regionach świata

Kraj/lata	Grupa badana	Liczba badanych	hPIVs (+)	Piśmiennictwo
Chiny/2010–2011	≥ 14 lat	416	4 (0,96%)	[59]
Bangladesz/2009–11	dzieci	515	115 (22%)	[18]
Belgia/2009–2010	< 5 lat	139	10* (7%)	[19]
Francja/2009–2010	dzieci i dorośli	286	9 (3%)	[49]
Polska/2009–2010	< 5 lat	287	18** (6,3%)	#
Francja/2009	dzieci i dorośli	413	63 (15,3%)	[45]
Chiny/2007–2010	0,5 mies. – 16 lat	2009	246 (12,2%)	[43]
Kenia/2007–2010	<= 5 lat	6264	591 (9,4%)	[2]
Chiny/2008–2009	≥ 14 lat	197	5 (2,5%)	[5]
Wielka Brytania/2006–2009	dzieci i dorośli	hPIV-1-12830 hPIV-2-11989 hPIV-3-12831	hPIV-1 – 0,56% hPIV-2 – 0,33% hPIV-3 – 2,6%	[14]
Hiszpania/2005–2008	< 14 lat	626	29 (4,6%)	[13]
Chiny/2005–2007	≥ 14 lat	5808	252 (4,3%)	[42]
Australia/2003–2004	1 dzień – 80 lat	315	9 (2,9%)	[4]
Chile/2001–2004	dzieci	3043	64 (2,1%)	[50]
USA/2000–2001	≤ 5 lat	592	40 (7%)	[21]
USA/1998–2000	≥ 18lat	154	16 (10,4%)	[16]
USA/1991–1992	≥ 18lat	3051	44 (1,44%)	[31]
USA/1974–1993	< 5 lat	5099	256 (5,6%)	[41]

Objaśnienia: * – wykrywanie hPIV2 oraz hPIV4 łącznie; ** – wykrywanie łącznie hPIV-1 oraz hPIV-3; # – badania własne (w druku)

u osób z defektem immunologicznym lub poddawanych terapii immunosupresyjnej wirusy te mogą wywołać także zakażenia dolnych dróg oddechowych. U osób po transplantacji często prowadzi to do komplikacji i niekiedy do odrzucenia przeszczepu, a czasem jest nawet powodem śmierci, zwłaszcza u osób po przeszczepach płuc [25, 60].

Pierwszy zabieg transplantacji płuc przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych w roku 1963, ale dopiero w latach 80-tych uzyskano satysfakcjonujące wyniki po wykonaniu przeszczepu tego narządu. Na całym świecie odnotowuje się rocznie 3400 zabiegów transplantacji płuc (World Health Organization) [57]. Jest to metoda wykorzystywana w leczeniu ciężkich, nieuleczalnych innymi metodami schorzeń dolnych dróg oddechowych, takich jak: rozedma płuc, zwłóknienie płuc i mukowiscydoza [29]. Pomimo rozwoju nowych metod kontroli i zabezpieczania biorców organów przed zakażeniem, problem zakażeń wirusowych jest nadal aktualny. Wirusy powodujące zakażenia dróg oddechowych, w tym: hPIV, RSV, adenowirusy, wirusy grypy, hMPV, oraz rinowirusy (HRV) coraz częściej stanowią istotny czynnik w analizach zachorowalności i śmiertelności u osób po przeszczepach [20]. U osób po przeszczepach płuc, spośród wirusów zakażających układ oddechowy, najczęściej stwierdza się zakażenia hPIV. Mimo, iż śmiertelność w tej grupie pacjentów nie jest wysoka, zakażenia

te często są powodem odrzucenia organu oraz przyczyniają się do rozwoju wtórnych zakażeń [20, 47].

Czynniki takie jak: długotrwała terapia immunosupresyjna, kontakt przeszczepianego organu ze środowiskiem zewnętrznym względnie przerwanie ciągłości tkanki limfatycznej w przeszczepionym narządzie dodatkowo sprawiają, że infekcje u biorców płuc występują częściej niż u innych osób. Tkanka limfatyczna w płucach odgrywa ważną rolę w zwalczaniu zakażenia hPIV, dlatego jej uszkodzenie, które często występuje u biorców tego narządu, utrudnia eliminację wirusa z organizmu, a tym samym przyczynia się do rozwoju zakażenia [52].

Analiza częstości zakażeń hPIV u biorców płuc wykazała, że do zakażenia dochodziło średnio u 5,3/100 pacjentów [3, 51]. Badania prowadzone przez inne zespoły potwierdzają, że w zależności od pory roku, w której wykonywany jest zabieg, wieku chorych, częstość zakażeń hPIV wśród biorców płuc waha się od 1,5% do 10% (Tab. II). Szacuje się także, że wśród biorców płuc, u których wystąpiło zakażenie dolnych dróg oddechowych, czynnikiem etiologicznym zachorowania w 10% do 60% przypadków były wirusy paragrypy [3, 51].

U biorców płuc zakażenia wirusami paragrypy mogą być przyczyną zarówno zakażeń górnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu, jak i ciężkich chorób wymagających mechanicznej wentylacji, takich

Zakażenia ludzkim wirusem paragrypy (hPIV) u osób po przeszczepie płuc

Miejsce/Rok	Objawy	Wiek chorych	Liczba chorych	Częstość zakażeń hPIV	Odstęp między przeszczepem a zakażeniem hPIV	Dominujący typ hPIV	Piśmiennictwo
USA/2002–2007	URTI, LRTI	bd	55	10%	hPIVs	< 2 lata	[27]
Dallas (USA)/1999–2000	URTI	35 ± 15 r.ż.	93	6%	hPIV-1,2,3	2,8 lat	[55]
Pittsburgh/1990–2000	URTI	bd	454	5,2%	hPIV-3 hPIV-1 i 2	6 mies – 5 lat	[52]
Durham (USA)/1992–1998	LRTI	≥ 18 r.ż.	176	2,8%	hPIV	6 dni – 2 lata	[29]
Durham (USA)/1992–1997	URTI	≥ 18 r.ż.	122	1,6%	hPIV-3	13dni – 2 lata	[36]

Objaśnienia: bd – brak danych; LRTI – zakażenia dolnych dróg oddechowych; URTI – zakażenia górnych dróg oddechowych

jak zapalenie płuc czy zapalenie oskrzelików [32, 55]. Zróżnicowane mogą być objawy w przebiegu zakażenia hPIV u biorców płuc. Zespół V i l c h e z i wsp. w badaniach prowadzonych w latach 1990–2000 r. jako główne objawy uznali: kaszel, skrócony oddech, wysoką temperaturę [52]. Natomiast M a t a r i i wsp. w obserwacjach z lat 1992–1998, za charakterystyczne objawy uznali zakażenia dolnych dróg oddechowych, kaszel, rzęzenie oraz duszność [29]. Zdarza się, że w wyniku zakażenia hPIV dochodzi do zmian w płucach, bez zewnętrznych objawów klinicznych [3, 56]. Czas wystąpienia infekcji wirusowej po zabiegu u biorców płuc jest różny, jednak większość przypadków ma miejsce w okresie pierwszego roku po przeszczepie, średnio 9 miesięcy po operacji (Tab. II).

Zakażenia hPIV u biorców mogą być również przyczyną nieprawidłowego funkcjonowania przeszczepionego płuca [20, 47]. Zakażenia wirusowe powodujące mechaniczne uszkodzenie przeszczepu, aktywują szereg procesów, prowadząc do jego odrzucenia. Badania sekcyjne wykazały, że w płucach osób poddanych immunosupresji obserwowano tworzone przez wirusa syncytia, nie stwierdzono takich zmian w przypadku osób ze sprawnym układem odpornościowym [46]. Wynikiem przebytego zakażenia wirusami paragrypy może być zarostowe zapalenie oskrzelików (OB) będące najczęstszą przyczyną odrzucenia przeszczepu. Takie objawy stwierdzono u 32% chorych około 6 miesięcy po wykryciu zakażenia hPIV [55].

Zakażenia hPIV są przyczyną zgonu od 1,6% do 10% biorców płuc (ogólnie zakażenia wirusowe są przyczyną zgonu 40% pacjentów po transplantacji tego narządu) [26]. U biorców płuc rokowania w przebiegu zakażenia hPIV w znacznej mierze zależą od tego czy doszło do zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Kolejna grupa pacjentów, u której często wykrywane są zakażenia hPIV to osoby po przeszczepach szpiku kostnego. Po raz pierwszy skuteczny zabieg allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego przeprowadzono w roku 1968 na Uniwersytecie w Minnesocie, u dziecka z zespołem ciężkiego niedoboru odpornościowego. Według danych WHO [2012] co roku na świecie prze-

prowadzanych jest ponad 50 000 zabiegów transplantacji macierzystych komórek, z czego większość to przeszczepy autologiczne [58]. Przeszczep szpiku kostnego wykonywany jest przy leczeniu niektórych zaburzeń hematologicznych, takich jak: przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfatyczna, niedokrwistość aplastyczna czy ciężki złożony niedobór immunologiczny. U 30–60% dorosłych i 10–25% dzieci po przeszczepach szpiku kostnego występują komplikacje, które mogą doprowadzić nawet do zgonu pacjenta. Jedną z przyczyn takich komplikacji są zakażenia wirusowe. U biorców szpiku zakażenia hPIV stwierdza się u 2–19% badanych, co stawia te wirusy na drugim miejscu, po RSV, jako czynnik etiologiczny zakażeń [11, 24, 37 40,]. Ryzyko zakażenia hPIV u osób po przeszczepie autologicznym jest niższe niż u osób, których dawcą było rodzeństwo lub osoby niespokrewnione. Ponadto wykazano, że inne czynniki, takie jak wiek, dieta, obecność/brak zakażenia CMV, GVHD (reakcja biorcy wobec przeszczepu, która może prowadzić do odrzutu) nie mają wpływu na częstość występowania zakażeń hPIV u biorców szpiku [51].

Wirusy paragrypy mogą wywoływać u biorców szpiku kostnego infekcje górnych dróg oddechowych (URTI) [25, 30, 33, 40], a u ok. 25–60% zakażonych rozwija się zapalenie płuc [25, 58] (Tab. III). Wirusy paragrypy są również wykrywane w próbkach pobranych od biorców, u których nie stwierdza się charakterystycznych objawów. Najczęściej zakażenia bezobjawowe obserwowano po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych, w tym szpiku kostnego.

Długotrwała obecność hPIV w drogach oddechowych może prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego, a w konsekwencji do nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym [37]. Ponadto hPIV, poprzez degradację nabłonka układu oddechowego, umożliwiają penetrację innym patogenom (tj. grzyby, bakterie, inne wirusy), będącymi głównym ryzykiem śmierci osób po transplantacji szpiku kostnego w wyniku rozwoju zapalenia płuc [6, 28].

Zgodnie z danymi w piśmiennictwie, najczęściej dochodzi do zakażenia hPIV w środowisku pozaszpitalnym, ale obserwowano równolegle ogniska zakażeń

Tabela III

Zakażenia hPIV u osób po przeszczepie szpiku kostnego

Miejsce/Rok	Objawy	Wiek chorych	Liczba badanych	Częstość zakażeń hPIV [%]	Izolowany typ hPIV	Piśmiennictwo
USA/2010	LRTI	śr. 55 lat	196	6%	hPIV-3	[11]
Włochy/2007–2008	16-URTI, 16-LRTI	śr. 3,5 lat	116	16%	hPIV-3	[38]
USA/2005	URTI i LRTI	29–72 lat	13	bd	hPIV-3	[30]
USA/2002–07	URTI, LRTI	śr. 55 lat	200	60%	hPIV-1, 2, 3	[6]
USA/2000-04	URTI	śr. 47 lat	122	14%	hPIV-1, 3	[37]
USA/2000	URTI, LRTI	24–67 lat	64	18,8%	hPIV-3	[9]
USA/1998–99	bd	bd	397	23%	hPIV-3	[34]
USA/1990–99	URTI, LRTI	bd	3577	7%	hPIV 1, 2, 3, 4	[35]
Anglia/1990–96	URTI, LRTI	śr. 32 lat	456	6,7%	hPIV-3	[10]
USA/1991–94	34-URTI, 27-LRTI	śr. 40 lat	1173	5,2%	hPIV-3	[25]
USA/1974–90	URTI, LRTI	śr. 14 lat	1253	2,2%	hPIV 1, 2, 3, 4	[56]

Objaśnienia: URTI – zakażenie górnych dróg oddechowych; LRTI – zakażenia dolnych dróg oddechowych; bd – brak danych

szpitalnych [11, 33, 38, 56, 58]. Wirusy paragrypy mogą przetrwać na skórze, ubraniach lub innych powierzchniach nawet do kilku miesięcy i ponadto czas wydalania wirusa przez chorego może być długi na co wpływa między innymi sprawność i funkcjonowanie układu odpornościowego. Różnica w wydalaniu wirusa hPIV przez chorego o obniżonej wydolności układu odpornościowego w stosunku do chorego immunokompetentnego wynosiła nawet 50 dni (odpowiednio mediana: 72 dni vs. 18 dni) [9]. Z tego powodu przy określaniu ryzyka zakażenia hPIV biorców szpiku lub płuc uwaga zwykle skupia się na chorych, ale pracownicy szpitala oraz odwiedzający również powinni być traktowani jako potencjalne źródło zakażenia [9, 32]. Ze względu na szybkie rozprzestrzenianie się wirusów w środowisku oraz ich bezobjawowe nosicielstwo określenie źródła infekcji nie zawsze jest możliwe [10, 20, 37]. Czasami źródłem zakażenia jest dawca [33], ale należy brać pod uwagę możliwość zakażenia biorcy przeszczepu hPIV na kilka dni przed operacją, a także możliwość przewlekłego zakażenia (nawet 98 dni), które może spowodować wystąpienie objawów już po transplantacji [56].

Śmiertelność w wyniku zakażenia hPIV u biorców szpiku jest wyższa niż wśród biorców płuc. Dane w piśmiennictwie wskazują na bardzo duże różnice śmiertelności między poszczególnymi badaniami (od 5% do 70%), ale większość autorów podawała, że w grupie biorców szpiku zakażonych hPIV, infekcje te były przyczyną zgonu dla ok. 30–40% pacjentów [10, 11, 24, 30, 35, 39]. Ryzyko wystąpienia komplikacji w wyniku zakażenia hPIV lub zgonu występuje na ogół u pacjentów z zapaleniem płuc ewentualnie bronchiolitis. Zaobserwowano, że zakażenie hPIV może być jedynym czynnikiem zakaźnym, który wywołał komplikacje i śmierć pacjenta lub występować jako współzakażenie. Najczęściej obserwowano współzakażenia z RSV [50, 51].

4. Diagnostyka i leczenie

U osób z upośledzoną odpornością zakażenia wirusowe mogą wywoływać atypowe objawy choroby, dlatego ważne jest prowadzenie szybkiej diagnostyki różnicującej pomiędzy zakażeniami wirusowymi a bakteryjnymi lub grzybiczymi. Ponadto, ze względu na bezobjawowe zakażenia hPIV u biorców szpiku kostnego, strategię oparte na kontroli zakażeń poprzez leczenie objawowe nie zawsze znajdują zastosowanie [37]. Diagnostyka zakażeń hPIV jest istotna jeszcze z tego względu, że z uwagi na brak swoistej terapii jedynym sposobem kontroli i zapobiegania dalszym zakażeniom jest przestrzeganie podstawowych zasad higieny oraz ograniczenie kontaktu biorców przeszczepu z osobami, u których występują objawy zakażenia układu oddechowego [53].

Materiałem do badań diagnostycznych w zakażeniach hPIV są wydzieliny dróg oddechowych: płwocina, wymaz z nosogardzieli, popłuczyny nosowe, popłuczyny oskrzelowe, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) (najczęściej stosowane są w przypadku diagnostyki osób po przeszczepie płuc). Badania serologiczne (IFA, ELISA) mają niewielkie zastosowanie w diagnostyce tych zakażeń u osób po przeszczepach, ponieważ odpowiedź immunologiczna w tej grupie pacjentów jest zwykle zaburzona/obniżona; ponadto są to przede wszystkim dorośli, u których na ogół stwierdza się obecność przeciwciał klasy IgG swoistych dla wirusów paragrypy 1–4. Klasyczna diagnostyka hPIV opiera się na izolacji wirusa w liniach komórkowych, hemadsorpcji z wykorzystaniem krwinek czerwonych świnki morskiej oraz serotypowaniu techniką immunofluorescencji. Czas potrzebny do wykonania tych badań jest jednak zbyt długi i dlatego znacznie częściej stosowane są metody biologii molekularnej – wykrywanie i ewentualnie analiza genomu wirusa (RT-PCR, sekwencjonowanie) [47].

W leczeniu zakażeń wywołanych RNA wirusami, często stosowane są rybawiryne i kortykosteroidy. Rybawiryne posiada szerokie spektrum zastosowań, jednakże w przypadku leczenia zakażeń hPIV u biorców szpiku nie stwierdzono jej skuteczności, zarówno w obniżeniu śmiertelności jak i skróceniu czasu przewlekłego zakażenia/nosicielstwa [35]. Co więcej, w badaniach przeprowadzonych w roku 2001 [10] u części osób zakażonych hPIV zastosowanie rybawiryny spowodowało wydłużenie przebiegu zakażenia. Nie potwierdzono również, że wcześniejsze zastosowanie leczenia rybawiryną zapobiega rozszerzeniu się zakażenia z górnych dróg oddechowych do dolnych. Należy podkreślić, że jednym z czynników ryzyka rozwinięcia zapalenia płuc w przebiegu zakażenia hPIV-3 u pacjentów po przeszczepie szpiku było podawanie leków sterydowych. Znaczący, negatywny wpływ leczenia kortykosteroidami ($P_o = 0,0009$) obserwowano już przy dawce >1 mg/kg/dobę. Natomiast przy dawce ≥ 2 mg/kg/dobę współczynnik ryzyka wynosił 19,8 (95%CI 5,5–68,3) [35]. W tym samym badaniu stwierdzono także, że zakażenie hPIV dolnych dróg oddechowych pacjentów po przeszczepie szpiku miało znaczny wpływ na wzrost śmiertelności w tej grupie chorych (współczynnik ryzyka = 3,4; $P_o < 0,0001$). Tak więc do tej pory nie opracowano metody skutecznego leczenia zakażeń hPIV u biorców przeszczepu płuc lub szpiku.

Obecnie trwają badania nad szczepionkami przeciwko hPIV, które przeznaczone byłyby głównie dla dzieci. Coraz częściej wykorzystywane są żywe, atenuowane, wrażliwe na temperaturę szczepki wirusów paragrypy pozbawione zdolności transmisji z człowieka na człowieka np. cp45, zawierająca atenuowany szczep PIV-3 [15]. Dotychczasowe wyniki potwierdzają wstępnie ich bezpieczeństwo i immunogenność. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań w grupie pacjentów poddawanych immunosupresji, gdyż atenuowane wirusy zawarte w szczepionce mogą stanowić zagrożenie dla tych osób.

5. Podsumowanie

Wraz z postępowaniem medycyny, zwiększa się liczba i rodzaje przeszczepianych tkanek/organów i tym samym rośnie liczba osób poddawanych terapii lekami o działaniu immunosupresyjnym. Leczenie immunosupresyjne stosowane jest także w terapii wielu innych schorzeń np. stawowych, laryngologicznych. Zakażenia wirusowe wśród chorych poddanych terapii immunosupresyjnej będą stanowiły coraz poważniejszy problem dotyczący coraz większej liczby chorych. Wirusowe zakażenia oddechowe, występujące powszechnie, są jednym z czynników które mogą powodować komplikacje, odrzucanie przeszczepów a nawet zgon chorych. Zaka-

żenia wirusami oddechowymi u biorców przeszczepu obserwowane są równolegle do tych występujących w środowisku, jednakże immunosupresja powoduje zwiększenie liczby przewlekłych lub bezobjawowych zakażeń hPIV. Zakażenia hPIV u biorców płuc stanowią główną przyczynę wirusowych zakażeń oddechowych, natomiast u biorców szpiku – drugi co do częstości, po RSV, czynnik etiologiczny. Ze względu na brak możliwości ukierunkowanego leczenia, brak skutecznej szczepionki, zakażenia hPIV dolnych dróg oddechowych mogą mieć fatalne następstwa. Z tego względu konieczne jest prowadzenie szybkiej diagnostyki czynników zakaźnych, które wywoływać mogą podobne objawy (RSV, hPIV, IFV, HRV i in.). W przebiegu zakażenia RSV lub IFV można zastosować skuteczny lek, a pacjentom w otoczeniu chorego podać szczepionki lub preparaty immunoglobulin zapobiegające infekcji. W przypadku zakażeń hPIV, nie ma obecnie takich możliwości. Jedyną drogą zapobiegania jest stosowanie zasad higieny oraz ograniczenie kontaktów z osobami z objawami zakażeń dróg oddechowych.

Piśmiennictwo

1. Aguilar H.C., Lee B.: Emerging paramyxoviruses: molecular mechanisms and antiviral strategies. *Expert Rev. Mol. Med.* **13**, e6. Doi:10.1017/S1462399410001754 (2012)
2. Ahmed J.A., Eidex R.B.: Epidemiology of respiratory viral infections in two long-term refugee camps in Kenya, 2007–2010. *BMC Infect. Dis.* **12**, 1–8 (2012) (cytowana praca jest dziełem 18 autorów)
3. Billings J.L., Hertz M.I., Wendt C.H.: Community respiratory virus infections following lung transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **3**, 138–148 (2001)
4. Burke C.W., Mason J.N., Surman S.L., Jones B.G., Dalloneau E., Hurwitz J.L., Russell C.J.: Illumination of Parainfluenza Virus Infection and Transmission in Living Animals Reveals a Tissue-Specific Dichotomy. *PLoS Pathogens*, **7**, e1002134 (2011)
5. Cao B., Wang C.: Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **29**, 1443–1448 (2010) (cytowana praca jest dziełem 13 autorów)
6. Chemaly R.F., Champlin R.: The characteristic and outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, **119**, 2737–2745 (2012) (cytowana praca jest dziełem 12 autorów)
7. Collier L., Oxford J.: Choroby wieku dziecięcego wywołane przez paramyksowirusy (w) *Wirusologia*, red. Collier L., Oxford J., Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 1993, s. 139–151
8. Coronel E.C., Takimoto T., Murti K.G., Varich N., Portner A.: Nucleocapsid Incorporation into Parainfluenza Virus Is Regulated by Specific Interaction with Matrix Protein. *Virology*, **75**, 1117–1123 (2001)
9. Cortez K.J., Erdman D.D., Peret T.C.T., Gill V.J., Childs R., Barrett A.J., Bennett J.E.: Outbreak of Human Parainfluenza Virus 3 Infections in a Hematopoietic Stem Cell transplant Population. *J. Infect. Dis.* **184**, 1093–1097 (2001)

10. Elizaga J., Olavarria E., Apperley J.F., Goldman J.M., Ward K.N.: Parainfluenza Virus 3 Infection after Stem Cell Transplant: Relevance to Outcome of Rapid Diagnosis and Ribavirin Treatment. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 413–418 (2001)
11. Emily R.M., Synder M.D., Greer A., Bud A.P., Pehar M., Munshaw S., Neofytos D., Perl T.M., Valsamakis A.: An outbreak of human parainfluenza virus 3 infection in an outpatient hematopoietic cell transplantation clinic. *Am. J. Infect. Control.* **xxx**, 1–5 (2012)
12. Fry A.M., Curns A.T., Harbour K., Hutwagner L., Holman R.C., Anderson L.J.: Seasonal Trends of Human Parainfluenza Viral Infections: United States, 1990–2004. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1016–1022 (2006)
13. García-García M.L., Calvo C., Falcón A., Pozo F., Pérez-Breña P., De Cea J.M., Casas I.: Role of Emerging Respiratory Viruses in Children With Severe Acute Wheezing. *Pediatr. Pulmonol.* **45**, 585–591 (2010)
14. Gaunt E.R., Harvala H., McIntyre C., Templeton K.E., Simmonds P.: Disease burden of the most commonly detected respiratory viruses in hospitalized patients calculated using the disability adjusted life year (DALY). *J. Clin. Virol.* **52**, 215–221 (2011)
15. Greenberg S.B., Atmar R.L.: Parainfluenza Viruses—New Epidemiology and Vaccine Developments. *US Infect. Dis.* **2**, 93–95 (2007)
16. Hasman H., Pachucki C.T., Unal A., Nguyen D., Devlin T., Peebles M.E., Kwilas S.A.: Aetiology of influenza-like illness in adults includes parainfluenza type 4. *J. Med. Microbiol.* **58**, 408–413 (2009)
17. Henrickson K.J.: Parainfluenza Viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 242–264 (2003)
18. Homaira N., Azziz-Baumgartner E.: Incidence of Respiratory Virus-Associated Pneumonia in Urban Poor Young Children of Dhaka, Bangladesh, 2009–2011. *PLoS ONE*, **7**, e32056 (2012) (cytowana praca jest dziełem 20 autorów)
19. Hombrouck A.H., Thomas I.: Viral aetiology of influenza-like illness in Belgium during the influenza A(H1N1) 2009 pandemic. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 999–1007 (2012) (cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
20. Ison M.G.: Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir. Ther.* **12**, 627–638 (2007)
21. Iwane M.K., Schwartz B.: Population-Based Surveillance for Hospitalizations Associated With respiratory Syncytial Virus, and Parainfluenza Viruses Among Young Children. *Pediatrics*, **113**, 1758–1764 (2004) (cytowana praca jest dziełem 14 autorów)
22. Jalal H., Bibby D.F., Bennett J., Sampson R.E., Brink N.S., MacKinnon S., Tedder R.S., Ward K.N.: Molecular Investigations of an Outbreak of Parainfluenza Virus Type 3 and Respiratory Syncytial Virus Infections in a Hematology Unit. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 1690–1696 (2007)
23. Laurichesse H., Dedman D., Watson J.M., Zambon M.C.: Epidemiological features of parainfluenza virus infections: Laboratory surveillance in England and Wales, 1975–1997. *Eur. J. Epidemiol.* **15**, 475–484 (1999)
24. Lee A.V., Bibby D.F., Oakervee H., Rohatiner A., Ushiro-Lumb I., Clark D.A., Mattes F.M.: Nosocomial transmission of parainfluenza 3 virus in hematological patients characterized by molecular epidemiology. *Transpl. Infect. Dis.* **13**, 433–437 (2011)
25. Lewis V.A., Whimbey E.: Respiratory Disease Due to Parainfluenza Virus in Adult Bone Marrow Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* **23**, 1033–1037 (1996) (cytowana praca jest dziełem 12 autorów)
26. Liu V., Dhillon G.S., Weill D.: A multi-drug regimen for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in adult lung and heart-lung transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* **12**, 38–44 (2010)
27. Liu M., Mallory G.B., Schecker M.G., Worley S., Arrigain S., Robertson J., Elidemir O., Danziger-Isako V.: Long-term impact of respiratory viral infection after pediatric lung transplantation. *Pediatric Transplantation*, **14**, 431–436 (2010)
28. Martino R., Porras R.P., Rabella N., Williams J.V., Rámila E., Margall N., Labeaga R., Crowe Jr J.E., Coll P., Sierra J.: Prospective Study of the Incidence, Clinical Features, and Outcome of Symptomatic Upper and Lower Respiratory Tract Infections by Respiratory Viruses in Adult Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11**, 781–796 (2005)
29. Matar L.D., McAdams H.P., Palmer S.M., Howell D.N., Henshaw N.G., Davis R.D., Tapson V.F.: Respiratory Viral Infections in Lung Transplant Recipients: Radiologic Findings with Clinical Correlation. *Radiology*, **213**, 735–742 (1999)
30. Maziarz R.T., Sridharan P., Slater S., Meyers G., Post M., Erdman D.D., Peret T.C.T., Taplitz R.A.: Control of an Outbreak of Human Parainfluenza Virus 3 in Hematopoietic Stem cell Transplant Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **16**, 193–198 (2010)
31. Marx A., Gary H.E. Jr, Marson B.J., Erdman D.D., Breiman R.E., Török T.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr, Anderson L.J.: Parainfluenza Virus Infection Among Adults Hospitalized for Lower Respiratory Tract Infection. *Clin. Infect. Dis.* **29**, 134–140 (1998)
32. Moscona A.: Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. *J. Clin. Invest.* **115**, 1688–1698 (2005)
33. Nichols W.G., Corey L., Gooley T., Davis C., Boeckh M.: Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood*, **98**, 573–578 (2001)
34. Nichols W.G., Erdman D.D., Han A., Zukerman C., Corey L., Boeckh M.: Prolonged Outbreak of Human Parainfluenza Virus 3 Infection in a Stem Cell Transplant Outpatient Department: Insight from Molecular Epidemiology Analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **10**, 58–64 (2004)
35. Nichols W.G., Gooley T., Boeckh M.: Community-Acquired Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Fred Hutchinson Cancer Research Center Experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **7**, 11–15 (2001)
36. Palmer S.M., Henshaw N.G., Howell D.N., Miller S.E., Davis R.D., Tapson V.F.: Community Respiratory Viral Infection in Adult Lung Transplant Recipients. *Chest*, **113**, 944–950 (1998)
37. Peck A.J., Englund J.A., Kuypers J., Guthrie K.A., Corey L., Marrow R., Hackman R.C., Cent A., Boeckh M.: Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood*, **110**, 1680–1688 (2007)
38. Piralla A., Percivalle E., Di Cesare-Merlone A., Locatelli F., Gerna G.: Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study. *Haematologica*, **94**, 833–839 (2009)
39. Rafik S., M.D. Truant A.L., Suh B.: Infections in Hemopoietic Stem Cell Transplant Recipients, Part I. *Clin. Microbiol. Newsletter*, **32**, 135–141 (2010)
40. Rafik S., MD, Truant A.L., Suh B.: Infections in Hemopoietic Stem Cell Transplant Recipients, Part II. *Clin. Microbiol. Newsletter*, **32**, 143–148 (2010)
41. Reed G., Jewett P.H., Thompson J., Tollefson S., Wright P.F.: Epidemiology and Clinical Impact of Parainfluenza Virus Infections in Otherwise Healthy Infants and Young Children <5 Years Old. *J. Infect. Dis.* **175**, 807–813 (1997)

42. Ren L., Wang J.: Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005–2007. *Clin. Microbiol. Infect.* **15**, 1146–1153 (2009) (cytowana praca jest dziełem 21 autorów)
43. Ren L., Wang J.: Human parainfluenza virus type 4 infection in Chinese children with lower respiratory tract infections: A comparison study. *J. Clin. Virology*, **51**, 209–212 (2011) (cytowana praca jest dziełem 18 autorów)
44. Schmitt P.T., Ray G., Schmitt A.P.: The C-Terminal End of Parainfluenza Virus 5 NP Protein Is Important for Virus-Like Particle Production and M-NP Protein Interaction. *J. Virology*, **84**, 12810–12823 (2010)
45. Schnepf N., LeGoff J.: High Burden of Non-Influenza Viruses in Influenza-Like Illness in the Early Week of H1N1v Epidemic in France. *PLoS ONE*, **6**, e23514 (2011) (cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
46. Schomacker H., Schaap-Nutt A., Collins P.L., Schmidt A.C.: Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr. Opin. Virology*, **2**, 1–6 (2012)
47. Soldatou A., Davies E.G.: Respiratory virus infection in the immunocompromised host. *Pediatric Respiratory Rev.* **4**, 193–204 (2003)
48. Suzuki T., Portner A., Scroggs R.A., Uchikawa M., Koyama N., Matsuo K., Suzuki Y., Takimoto T.: Receptor Specificities of Human Respiroviruses. *J. Virology*, **75**, 4604–4613 (2001)
49. Thiberville S.D., Ninove L., Hai V.V., Botelho-Nevers E., Gazin C., Thirion L., Salez N., de Lamballerie X., Charrel R., Brouqui P.: The Viral Etiology of an Influenza-like Illness During the 2009 Pandemic. *J. Med. Virol.* **84**, 1071–1079 (2012)
50. Vega-Briceño L.E., Pulgar D.B., Potin M.S., Ferres M.G., Sánchez I.D.: Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados. *Rev. Chil. Infect.* **24**, 377–383 (2007)
51. Versluys A.B., Rossen J.W.A., van Ewijk B., Schuurman R., Bierings M.B., Boelens J.J.: Strong Association between Respiratory Viral Infection Early after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Development of Life-Threatening Acute and Chronic Alloimmune Lung Syndromes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **16**, 782–791 (2010)
52. Vilchez R.A., McCurry K., Dauber J., Iacono A., Keenan R., Zeevi A., Griffith B., Kusane S.: The Epidemiology of Parainfluenza Virus Infection in Lung Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* **33**, 2004–2008 (2001)
53. Vilchez R.A., Dauber J., McCurry K., Iacono A., Kusane S.: Parainfluenza Virus Infection in Adult Lung Transplant Recipients: An Emergent Clinical Syndrome with Implications on Allograft Function. *Am. J. Transplant.* **3**, 116–120 (2003)
54. Villar E., Barroso I.M.: Role of sialic acid-containing molecules in paramyxovirus entry into the host cell: A minireview. *Glycocon. J.* **23**, 5–17 (2006)
55. Weinberg A., Zamora M.R., Li S., Torres F., Hodges T.N.: The value of polymerase chain reaction for the diagnosis of viral respiratory tract infections in lung transplant recipients. *J. Clin. Virology*, **26**, 171–175 (2002)
56. Wendt C.H., Weisdorf D.J., Jordan M.C., Balfour H.H., Hertz M.I.: Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *New England J. Medicine*, **14**, 921–926 (1992)
57. World Health Organization 16 lipca 2012 roku (online) <http://www.who.int/transplantation/gkt/statistics/en/>
58. World Health Organization 16 lipca 2012 roku (online) <http://www.who.int/transplantation/hctx/en/>
59. Yu X., Lu R., Wang Z., Zhu N., Wang W., Julian D., Chris B., Lv J., Tan W.: Etiology and Clinical Characterization of Respiratory Virus Infections in Adult Patients Attending an Emergency Department in Beijing. *PLoS ONE*, **7**, e32174 (2012)
60. Zambon M., Bull T., Sadler C.J., Goldman J.M., Ward K.N.: Molecular Epidemiology of Two Consecutive Outbreaks of Parainfluenza 3 in a Bone Marrow Transplant Unit. *J. Clin. Microbiol.* **36**, 2289–2293 (1998)