

Klinika za infektivne bolesti ♦ Mirogojska 8 ♦ 10000 Zagreb

## IMUNOSUPRESIJA I VIRUSNE INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA IMMUNOSUPPRESSION AND VIRAL INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES

Adriana Vince ♦ Davorka Dušek

### Sažetak

Infekcije su jedan od vodećih uzroka mortaliteta i mortaliteta u bolesnika s reumatskim bolestima. Iako su bakterije najčešći uzroci infekcija u tih bolesnika, imunosupresivna terapija koja poglavito djeluje na staničnu imunost (kortikosteroidi, ciklosporin, ciklofosfamid, leflumomid dijelom TNF-alfa antagonisti), suvremena monoklonska protutijela), može dovesti do reaktivacije i teških kliničkih

slika uzrokovanih latentnim virusima kao što su predstavnici porodice Herpesvirusa te hepatitis B i C virus. Osobit problem ovih infekcija je diferencijalno dijagnostička mogućnost zamjene s egzacerbacijom osnovne bolesti. U radu se ukratko prikazuju glavna klinička obilježja, dijagnostički i terapijski pristupi najčešćim virusnim infekcijama u imunosuprimiranih reumatskih bolesnika.

### Ključne riječi

imunosupresija, virusi, Herpesvirusi, hepatitis B, reumatske bolesti

### Summary

Infections are one of the leading causes of morbidity and mortality in patients with rheumatic diseases. Although bacterial pathogens are the most common cause of infections, a wide variety of viral pathogens can also cause serious clinical manifestations mostly due to immunosuppressive therapy primarily targeting cellular immunity (steroids, cyclosporins, cyclophosphamid, leflunomid, TNF-alfa antagonists etc.).

Depleted cellular immunity can lead to reactivation of latent viruses such as members of Herpesvirus family, or hepatitis B and C viruses. Symptoms of viral infection may mimic exacerbation of rheumatic disease. In this paper authors present the main clinical characteristics, diagnostics and treatment possibilities for most common viral infections in immunosuppressed host with a rheumatic disease.

### Key words

immunosuppression, viruses, Herpesviruses, hepatitis B, rheumatic disease

### Uvod

Za kontrolu i eliminaciju virusnih infekcija poglavito je odgovorna stanična imunost, zastupljena odgovarajućim brojem funkcionalno aktivnih CD4 i CD8 limfocita. Humoralna imunost bitna je pak u sprječavanju de novo virusnih infekcija. Suvremeno liječenje reumatoloških bolesti uključuje čitav niz lijekova koji modificiraju imunološki odgovor putem direktne inhibicije T-stanične proliferacije (leflunomid, ciklosporin), inhibicijom proinflatornog citokina TNF-alfa (TNF-alfa antagonisti), te inhibicijom proliferacije B-limfocita (rituksimab). Upotreba glukokortikoida dovodi do direkt-

nog limfolitičkog učinka na sveukupnu limfatičku populaciju. Svi ovi navedeni lijekovi ublažuju simptome reumatoloških bolesti, ali zbog osnovnog mehanizma djelovanja omogućuju reaktivaciju latentnih i kroničnih virusnih infekcija, poglavito herpesvirusnih poput CMV, EBV, VZV, HSV infekcija, te kroničnog B hepatitisa. Virusne infekcije u reumatoloških bolesnika mogu u potpunosti oponašati kliniku slike egzacerbacije osnovne reumatološke bolesti te je prije modifikacije imunosupresivnog liječenja potrebno učiniti dijagnostičku evaluaciju najčešćih infekcija.(1)

### Citomegalovirusne infekcije

#### Biologija, epidemiologija, patogeneza

Citomegalovirus (CMV) je jedan od najintragantnijih predstavnika porodice Herpesvirida, koji uzroku-

je širok spektar bolesti u imunokompetentnih, te osobito imunokompromitiranih bolesnika. CMV je pripadnik je potporodice beta-herpesvirida (HHV5). Ciljne stanice

za CMV su leukociti, neutrofil i monociti te endotelne i različite epitelne stanice. Čovjek je jedini domaćin ovom virusu, koji je proširen po čitavom svijetu tako da 50 - 85% sveukupne populacije stvori protutijela na CMV do 40. godine života. Virus se prenosi direktnim kontaktom s osobe na osobu tjelesnim sekretima poput sline, mokraćne ili spolnim putem. Također je moguć prijenos pripravcima krvi ili prigodom transplantacije koštane srži i solidnih organa. Nakon relativno duge inkubacije od 4 do 8 tjedana dolazi do značajne viremije pri čemu se virus uglavnom zadržava u leukocitima periferne krvi i može dospjeti u sve organe, a eliminacija aktivne infekcije ovisi o T-limfocitima, ponajprije aktivaciji adekvatnog citotoksičnog (CD8) odgovora. Nakon primarne infekcije koja u imunokompetentnog domaćina najčešće prolazi klinički neprimjetno, slijedi doživotan period latencije, gdje kao rezervoar virusa služe stanice mononuklearno-fagocitnog sustava (MFS), kao i matične stanice koštane srži, ali nema sinteze kompletnih virusnih čestica. No kao i u drugih herpesvirusa uvijek je moguća povremena reaktivacije virusa, uz ponovnu sintezu infekivnih viriona.

#### **Klinička slika**

Teške i smrtonosne infekcije uzrokovane citomegalovirusom tijekom liječenja opisane su tijekom liječenja reumatskih bolesti, osobito sistemnog lupusa eritematodesa (SLE), reumatoidnog artritisa (RA) te dermatomiozitisa. Najčešće se radilo o bolesnicima koji su dobivali visoke doze kortikosteroida uz ciklofosamid. Kod ovih bolesnika se može javiti generalizirana CMV-infekcija praćena febrilitetom, mialgijama, artralgijskim, leukopenijom, trombocitopenijom te respiratornim distresom. Također može doći do afekcije pojedinog organskog sustava praćene odgovarajućim kliničkim slikama hepatitisa, ezofagitisa, enteritisa, kolitisa, intersticijske pneumonije, retinitisa i encefalitisa (2). CMV može dovesti do teških nekrotizirajućih oblika bolesti te se opisuju slučajevi nekrotizirajućeg ileitisa praćenog perforacijom te teških nekrotizirajućih pneumonija (3,4). Posebno težak oblik infekcije je hemofagocitni sindrom (HFS), u kojem dolazi do pojave nekontrolirane proliferacije stanica mononuklearno-fagocitnog sustava u koštanoj srži, jetri i slezeni i limfnim čvorovima (5). Te stanice fagocitiraju sve

#### **Epstein-Barr virusne infekcije**

##### **Biologija, epidemiologija, patogeneza**

Epstein-Barrov virus (EBV) uzrokuje limfoproliferativne bolesti u imunokompetentnih i imunokompromitiranih bolesnika. Najčešće klinička manifestacija infekcije u imunokompetentnih osoba je infektivna mononukleoza.

EBV je B-limfotropni DNK virus iz porodice Herpesviridae. Virus se razmnožava u B-limfocitima i stanicama višeslojnog plošastog epitela ždrijela. Virusna DNK formira episom u stanici domaćinu. EBV genski produkti (EBNA, LMP) dovode do jedinstvenog feno-

hematopoetske stanice, s posljedičnim nastankom teške pancitopenije. Točan patogenetski mehanizam je nepoznat, no najvjerojatnije se radi o pojačanom lučenju interleukina IL-2 te MCSF-a (macrophage colony stimulating factor). Ishod HFS-a je u većini slučajeva fatalan. I sama infekcija CMV-om ima imunosupresivni učinak čime dodatno olakšava razvoj bakterijskih i gljivičnih infekcija. S druge pak strane CMV infekcija može dovesti i do egzacerbacije osnovne reumatološke bolesti.

#### **Dijagnostika**

Najznačajniju ulogu u dijagnostici CMV-infekcije u imunosuprimiranih danas imaju molekularni amplifikacijski testovi poput lančane reakcije polimerazom (PCR - polymerase chain reaction). Značajna viremija uvijek prethodi nekoliko dana razvoju kliničkih znakova lezije ciljnog organa, pa ovi testovi imaju visoku prediktivnu vrijednost i bitni su za pravodobnu primjenu terapije, poglavito u imunosuprimiranih osoba. Kvantifikacija CMV-DNK može se određivati u leukocitima periferne krvi ili u plazmi. Bitno je naglasiti da serološke metode detekcije CMV-a nemaju dijagnostičko značenje glede aktivne infekcije jer je u imunosuprimiranih osoba imunosni odgovor slab, pa se nakon reaktivacije virusa ne viđa pojava IgM-protutijela, ni porast titra IgG-protutijela.

#### **Liječenje**

Antivirusno liječenje indicirano je kod dokazane CMV infekcije u imunkompromitiranih osoba.

Ganciklovir je lijek izbora za profilaksu i liječenje aktivne CMV-infekcije. Terapija se obično započinje parenteralno u dozi 5mg/kg TT 2x na dan, a traje minimalno 3 tjedna, po mogućnosti uz tjedno praćenje viremije. Ganciklovir ne eradicira CMV, pa su rekurentne infekcije česte, a liječe se kao i inicijalne epizode. Nuspojave ganciklovira su mijelosupresija i nefrotoksičnost, koje regrediraju nakon prestanka terapije. Ganciklovir se smatra potencijalno teratogenim lijekom.

Valganciklovir je peroralni pripravak ganciklovira koji ima bolju bioraspoloživost nakon peroralne primjene od samog ganciklovira, pa se danas primjenjuje u profilaksi nakon transplantacije solidnih organa, ili kao nastavak liječenja nakon parenteralne terapije intersticijske pneumonije ili hepatitisa.

mena, blastne transformacije i imortalizacije B-limfocita pa potencijalno svaka EBV infekcija može završiti neograničenom limfoproliferacijom.

Jedini domaćin i izvor infekcije je čovjek. Virus je ubikvitarnan, a nakon četrdesete godine 90% ljudi ima specifična IgG protutijela kao dokaz kontakta s virusom. Za prijenos potreban neposredan kontakt sa svježom tjelesnom tekućinom koja sadržava aktivno replicirajući virus, poglavito slinom. EBV se dakle najčešće prenosi ljubljenjem, pijenjem iz iste boce, čaše i sl. Moguće

je dakako prijenos transfuzijama krvi ili transplantacijom organa i koštane srži. Asimptomatski nosioci virusa su vrlo česti (6).

Ovisno o ekspresiji pojedinih virusnih gena prisutnost EBV-a u stanicama može se očitovati aktivnom ili produktivnom, odnosno latentnom ili neproduktivnom infekcijom. Aktivna infekcija zbiva se tijekom primoinfekcije virusom u stanicama višeslojnog pločastog epitela te u manjoj mjeri B-limfocitima. Latentna infekcija zbiva se poglavito u B-limfocitima.

#### **Klinička slika**

Klinička slika u reumatoloških bolesnika. EBV nije čest uzročnik infekcija u reumatoloških bolesnika koji primaju značajne doze immunosupresivne terapije, najvjerojatnije zbog samog limfolitičkog djelovanja kortikosteroida na B-limfocite koji su glavne ciljane stanice za ovaj virus čime se onemogućuje i njegova daljnja proliferacija.

### **Infekcije uzrokovane varicella-zoster virusom**

#### **Biologija, epidemiologija, patogeneza**

Varicella-zoster virus (VZV) uzrokuje dvije epidemiološki i klinički različite bolesti. Varicela (vodene kozice) primarna je, vrlo infektivna, epidemijaska bolest najčešće djece, koja se manifestira karakterističnim generaliziranim osipom, dok je zoster endogena reaktivacija latentnog virusa, sporadičnog javljanja najčešće u starijih osoba, a očituje se lokaliziranom pojavom tipičnog osipa

Čovjek je jedini rezervoar VZV-a i jedini izvor zaraze. Virus se prenosi kapljičnim putem u uskom kontaktu. Izvan tijela brzo gubi infektivnost, pa je posredni prijenos malo vjerojatan. Infektivnost je velika i iznosi 70-90%. Bolesnici su zarazni od 48 sati prije izbijanja osipa do petog dana nakon izbijanja osipa. Zoster se pojavljuje s incidencijom 5-10 slučajeva na 1000 osoba starijih od 60 godina. Promjene na koži su infektivne i izvor su zaraze kontaktom za osjetljive osobe.

Kod primarne infekcije do prve replikacije virusa dolazi vjerojatno u epitelnim stanicama sluznica gornjih dišnih putova. Nakon toga nastaje primarna viremija, daljnja replikacija virusa u stanicama retikuloendotelnog sustava, pa sekundarna viremija, kojom započinje bolest i lokalizacija virusa u kožu i druga tkiva, npr. SŽS, u skladu s njegovim organotropnim osobinama. S pojavom specifičnih protutijela virus iščezava, no ostaje u latentnom obliku u stanicama spinalnih ganglija i ganglija kranijalnih živaca (Gasser, oticum). Povremeno dolazi do reaktivacije latentnog virusa. Iako mehanizam reaktivacije nije jasan, očito dolazi do privremenog gubitka mehanizama kontrole stanične imunosti i stvaranja kompletnih viriona koji se šire iz ganglija i njihovih dorzalnih korjenova živčanim putovima anterogradno i retrogradno do kože odnosno SŽS-a, što je naravno češće u osoba koje primaju immunosupresivnu terapiju.

ja. No, opisuju se slučajevi teških virusom povezanih hemofagocitnih sindroma kao i nastanak limfoma kod davanja metotreksata. Klinička slika hemofagocitnog sindroma očituje se febrilitetom, pancitopenijom, a u koštanoj srži nalaze se umnožene stanice MFS -akoje u sebi sadržavaju fagocitirane stanice mijelopoeze (7).

Uloga EBV u nastanku SLE kao i egzacerbacija reumatoloških bolesti je kontroverzna.

Serološka dijagnostika EBV infekcije bitna je za dokaz prethodne EBV-inekcije, dok se reaktivacija može sa sigurnosti dokazati samo pomoću molekularnih testova koji omogućuju EBV DNA kvantifikaciju što se danas uvelike koristi u praćenju immunosuprimiranih bolesnika.

#### **Liječenje**

Učinkovitog antivirusnog lijeka još nema. Aciklovir i famciklovir smanjuju replikaciju virusa, ali ne utječu na pojavu simptoma, trajanje bolesti i pojavu komplikacija.

#### **Klinička slika**

*Varicela* u imunokompromitiranih osoba može imati izrazito težak klinički tijek, praćena vrlo gustim osipom, zahvaćenjem unutarnjih organa, hepatitisom, miokarditisom, te teškim oblicima pneumonitisa s razvojem respiratorne insuficijencije.

*Herpes zoster.* Karakteriziraju ga jednostrana vezikularna erupcija na ograničenu području dermatoma, najčešće spinalnih ganglija, i oftalmičke grane trigeminusa, rijetko u području maksilarne i mandibularne grane trigeminusa i ganglion geniculi, uz lokaliziranu bol i parestezije koji se javljaju 48-72 sata prije kožne erupcije. Objektivne i subjektivne tegobe traju 10-30 dana. Postherpetička neuralgija može trajati i više od mjesec dana nakon nestanka kožnih promjena, a pojavljuje se u 25 do 50% bolesnika starijih od 50 godina, kao posljedica akutnog neuritisa.

Najvažnije ekstrakutane manifestacije zosteru su meningoencefalitis i encefalitis, motorički ispadi zbog lezija ganglijskih stanica prednjih rogova medule spinalis, transverzalni mijelitis i angiitis unutarnje karotidne arterije s oštećenjima mozga (8). U imunokompromitiranih osoba zoster može imati težak tijek, s dugotrajnim izbijanjem kožnih promjena, kutanom i visceralnom diseminacijom (9). Etiološka dijagnoza VZV-infekcija postavlja se izolacijom virusa iz leukocita, vezikula i likvora te dokazom specifičnih protutijela IgM klase pomoću imunoenzimskih testova (ELISA) u serumu. Moguć je i dokaz VZV-DNK u sadržaju vezikula PCR tehnikom, što je indicirano kod pojave vezikuloznog osipa u imunokompromitiranih osoba, gdje je potrebna brza dijagnoza i liječenje.

Neizravan dokaz VZV-infekcije je nalaz divovskih multinukleararnih stanica s inkluzijama u razmazu sadržaja vezikule obojenom po Giemsi (Tzanckov test).

## Liječenje

U slučajevima varicele u imunokompromitiranih osoba liječenje valja provesti aciklovirom parenteralno (15-30 mg/kg/24 sata). Zoster oftalmičke grane trigeminusa liječi se peroralno aciklovirom 5x800 mg/5-7 dana, kao i zoster u imunokompromitiranih bez obzira na lokalizaciju da se spriječi diseminacija bolesti. U slučaju generalizacije zosteru mora se primijeniti aciklovir parenteralno.

Ostali terapijski postupci obuhvaćaju mjere simptomatskoga liječenja te primjerene toalete, njege i prehrane. Sekundarne bakterijske infekcije iziskuju odgovarajuće antimikrobno liječenje prema etiološkom agensu.

## Prevenција

Bolesnike s VZV-infekcijama valja izolirati dok

se eflorescencije ne posuše. Smatra se da bi varicela zoster imunim globulinom (VZIG) obvezatno trebalo zaštititi imunokompromitirane osobe mlađe od 15 godina koje nisu cijepljene protiv VZV-a i nisu preboljele varicelu, a došle su u izravan ili neizravan kontakt s bolesnikom koji boluje od varicele. Za izložene osobe starije od 15 godina primjena VZIG-a procjenjuje se individualno.

Atenuirana vakcina (Oka-soj VZV-a), koja nije uključena u obvezatni kalendar cijepljenja u RH, osigurava dobru zaštitu u 98% cijepljenih, imunokompetentnih osoba, te je u razvijenim zemljama dio redovite imunoprofilakse djece. Ne smije se upotrebljavati u imunokompromitiranih osoba te u trudnica.

## Hepatitis B virus

### Biologija, patogeneza

Virus hepatitisa B (HBV) mali je, dijelom dvolančani DNK virus (42 nm) s ovojnicom, umnaža se putem reverzne transkripcije. Nakon ulaska virusa u hepatocit kompletna se dvolančana DNK sintetizira u jezgri i nastaje kovalentno zbijena prstenasta DNK (prema engl. ccc DNA-covalently closed circle DNA), koja predstavlja virusni epizom koji služi kao kalup za sintezu novih viriona ili se mogu prepisivati samo pojedini proteini poput HbsAg-a (10).

Danas je poznato da bez obzira na HBsAg/anti-HBs serokonverziju virusne ccc DNK ostaje u jezgri određenog dijela hepatocita pa se HBV infekcija po svojoj infekciji svrstava u latentne infekcije poput herpes virusnih infekcija.

### Klinička slika

U odraslih osoba infekcija HBV-om rezultirat će u 50% slučajeva slikom akutnog hepatitisa B, različite kliničke težine, dok se prijelaz u kroničnu infekciju može očekivati od 2-10% zaraženih osoba. Ukoliko kod imunokompromitiranih osoba dođe do primoinfekcije HBV-om postoji veći rizik od teškog, pa čak i fulminantnog oblika hepatitisa. Također je češći prijelaz u kroničnu infekciju. Obzirom na definitivno potvrđenu činjenicu da je HBV latentni virus, danas se velika pozornost pridaje ranom prepoznavanju njegove reaktivacije u imunokompromitiranih osoba. Stoga je svim bolesnicima koji primaju neki oblik imunosupresivne terapije potrebno u uobičajeni dijagnostički algoritam uključiti određivanje

HBV i HCV serumskih biljega. Na reaktivaciju treba pomisliti ako u HBsAg pozitivne osobe dođe do elevacije aminotferaza koja može varirati od blagog povišenja pa sve do fulminantnog hepatitisa. Za dokaz reaktivacije potrebno je svakako učiniti HBV DNA kvantifikaciju PCR metodom. Opisani su čak i slučajevi HBV reaktivacije u osoba koje su već stvorile anti-HBs protutijela. Mehanizam oštećenja jetre u HBV reaktivaciji nije u potpunosti razjašnjen, prvenstveno se vjerojatno radi o gubitku CD4 stanične kontrole nad virusnom replikacijom, dok po prekidu imunosupresivne terapije može doći do još intenzivnije imunološki modificirane destrukcije hepatocita. Također se smatra da glukokortikoidi mogu direktno stimulirati HBV replikaciju te su najvažniji predisponirajući faktor za HBV reaktivaciju (11). Svi patogenetski mehanizmi HBV reaktivacije kod reumatoloških bolesnika nisu do kraja proučeni, ali iskustva koja postoje kod ostalih imunosuprimiranih bolesnika (transplantacije solidnih organa, koštane srži, kemoterapija) nalaže sljedeće dijagnostičke postupke kod bolesnika kod kojih će biti potrebna dugotrajna imunosupresivna terapija: 1. obavezna provjera HBV serumskih biljega, 2. praćenje hepatograma tijekom imunosupresivne terapije, 3. u slučaju povišenja aminotferaza određivanja HBV DNA kvantitativno, 4. u slučaju dokazane viremije primjena lamivudina u dozi od 100 mg p.o., 5. procjena mogućnosti smanjenja imunosupresije (11). Trajanje lamivudinske terapije ovisi o težini reaktivacije, težini osnovne bolesti, no obično će iznositi nekoliko mjeseci.

## Hepatitis C virus

### Biologija, patogeneza

Virus hepatitisa C (HCV) je jednolančani RNK virus s ovojnicom iz porodice Flaviviridae. Virusni genom je izrazito poslošan mutacijama te uspješno izbjegava imunološki odgovor domaćina što rezultira prelaskom u kroničnu infekciju u čak 80% zaraženih osoba, od koji će do 70% razviti kroničnu jetrenu bolest s pro-

gresijom u cirozu u 25% u narednih 20-35 godina. Razvoj fibroze brži je imunokompromitiranih osoba što je prvo uočeno kod bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom kod kojih je razvoj ciroze 4-5 puta brži. Virus se u hepatocitima nalazi u citoplazmi, a patogeneza samog jetrenog oštećenja je vjerojatno posljedica direktnog učinka virusa i imunskih mehanizama posredovanih citotok-

sličnim limfocitima. Stoga je procjena stvarnog učinka imunosupresivne terapije na oštećenja jetre još uvijek predmetom istraživanja.

#### Klinička slika

Za pretpostaviti je da će dugotrajna primjena imunosupresivne terapije, prvenstveno kortikosteroida, ipak ubrzati razvoj ciroze u reumatoloških bolesnika koji imaju HCV infekciju, no ukoliko se radi o HCV-induciranoj reumatološkoj manifestaciji infekcije, standardno liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom, imati će pozitivan učinak, ali sa čestim relapsima infekcije. Opisani su slučajevi fulminantnog fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa kod imunokompromitiranih bolesnika koji su primali ciklofosamid i kortikosteroide. Ovaj oblik HCV bolesti je karakteriziran progresivnom kolestazom, jetrenim zatajenjem, a patohistološke promjene uključuju periportalnu fibrozu, balonastu degeneraciju hepatocita uz minimalnu upalnu infiltraciju (12).

Jedan od glavnih problema HCV infekcije je velika učestalost ekstrahepatalnih manifestacija (do 38%) koji uvelike mogu oponašati simptome reumatoloških

bolest poput artralgija, mialgija, umora, vaskulitisa, sica sindroma, porphyria cutanea tarda (13). Artritis kod bolesnika sa HCV infekcijom može ne samo kliničkom slikom podsjećati na RA, već se u krvi takvih bolesnika može naći reumatoidni faktor, što dodatno može otežati postavljanje primarne dijagnoze. Artritis i vaskulitis kod HCV-inficiranih bolesnika se povezuju sa krioglobulinemijom.

Budući da ekstrahepatalne manifestacije HCV infekcije mogu oponašati reumatološke bolesti, osobito SLE, potrebno kod svih de novo dijagnosticiranih reumatoloških bolesti učiniti testiranje na HCV (14).

Pristup liječenju hepatitisa C u eumatskih bolesnika je individualan i mora se zasnivati na odličnom timskom radu liječnika imunologa, reumatologa, infektologa, hepatologa. Potrebno je procijeniti mogućnost kombiniranog učinka imunosupresivne i interferonske terapije, snižavanje imunosupresivne terapije, postojanje pancitopenije, bubrežne lezije. itd. Nekontrahirana autoimuna bolest apsolutnaje komtraindikacija za primjenu interferona.

#### Zaključak

Bolesnici s reumatskim bolestima podložni su reaktivaciji latentnih virusnih infekcija, koje svojim nekontroliranom replikacijom mogu dovesti do teških oblika bolesti. Stoga je prije započinjanja liječenja ovih bo-

lesnika bilo kojim imunosupresivnim lijekom potrebno odrediti serumske biljege herpesvirusa, ka i HBV i HCV biljege, kako bi se u trenutku pojav određenihe simptoma mpgo brže dijagnostički i terapijski reagirati.

#### Literatura

1. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Apr;16(2):281-291.
2. Tokunaga Y, Takenaka K, Asayama R, Shibuya T. Cytomegalovirus-induced interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996 Jun;35(6):517-20.
3. Bang S i sur. CMV enteritis causing ileal perforation in underlying lupus enteritis. *Clin Rheumatol* 2004 Feb;23(1);69-72.
4. Najjar M, Siddiqui AK, Rossof L, Cohen RI. Cavitory lung masses in SLE patients: an unusual manifestation of CMV infection. *Eur Respir J* 2004 Jul;24(1)182-4.
5. Sakamoto O, Ando M, Yoshimatsu S, Kohrogi H, Suga M, Ando M. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemocytophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med* 2002 Feb;41(2):151-5.
6. Strauss SE. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1993;118:48.
7. Kashiwagi Y i sur. Virological nad immunological characteristics of fatal virus-associated haemophagocytic syndrome (VHAS). *Microbiol Immunol* 2007; 51(1):53-62.
8. Ebo Dg i sur. Herpes zoster myelitis occurring during treatment for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996 Mar;23(3):548-50.
9. Manzi i sur. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995 Jul;22(7):1254-8.
10. Vince A. Hepatitis B i C: prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croatica* 2005;59:389-392.
11. Tsai FC i sur. Reactivation of hepatitis B virus reactivation in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci* 2006 Sep;51(9):1627-1632.
12. Saleh F i sur. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide treatment of active glomerulonephritis. *Ann Hepatol* 2007 Jul-Sep;6(3):186-9.
13. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic C infection. *Joint Bone Spine* 2006 Dec;73(6):633-8.
14. Ramos-Casals M i sur. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000 Dec;43(12):2801-6.