



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca oryginalna/Original research article

Zakażenia wirusowe u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych



Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Jan Styczyński^{1,*}, Krzysztof Czyżewski¹, Karolina Siewiera²,
Jowita Frączkiewicz², Olga Zając-Spychała³, Jolanta Goździk⁴,
Agnieszka Zaucha-Prażmo⁴, Krzysztof Kałwak², Ewa Gorczyńska²,
Alicja Chybicka², Jacek Wachowiak³, Jerzy Kowalczyk⁵, Mariusz Wysocki¹

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza, Kierownik: prof. dr hab. Mariusz Wysocki, Bydgoszcz, Polska

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka, Wrocław, Polska

³Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Jacek Wachowiak, Poznań, Polska

⁴Ośrodek Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, Katedra Immunologii i Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kierownik: dr hab. Jolanta Goździk, Kraków, Polska

⁵Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.02.2015

Zaakceptowano: 20.03.2015

Dostępne online: 31.03.2015

Słowa kluczowe:

- zakażenia wirusowe
- choroby nowotworowe
- onkohematologia
- przeszczepianie komórek krwiotwórczych
- dzieci

ABSTRACT

Background: Due to clinical reasons, in stem cell transplant setting viral infections are divided as latent (herpesviruses, BKV) and sporadic (adenovirus – ADV, rotavirus – RV, influenza – INFL and others). **Objective:** The aim of this study was the analysis of incidence and outcome of viral infections in 5 Polish pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) centers. **Patients and methods:** A total number of 308 HSCTs (allo – 232, auto – 76) performed over a period of 24 months in children and adolescents in participating centers were analyzed retrospectively. **Results:** In the period under analysis, 205 viral infections were diagnosed (197 after allo-HSCT, and 8 after auto-HSCT). After allo-HSCT, infections occurred in 119 (51.3%) patients, of which 51.2% were one of multiple infections: 58 patients were infected with one virus, 29 with two, 16 with three and 16 with four or more viruses. Cumulative incidence of viral infections after allo-HSCT was: CMV – 28.0%, BKV – 18.5%, EBV – 15.5%, ADV – 9.5%, RV – 9.1%, VZV – 2.6%,

* Adres do korespondencji: Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska.

Adres email: jstyczyński@cm.umk.pl (J. Styczyński).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.03.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Viral infections
- Malignant diseases
- Pediatric hematology and oncology
- Hematopoietic stem cell transplantation
- Children

INFL – 0.9%, HHV6 – 0.9%. In 8 (10.5%) auto-HSCT patients following infections were diagnosed: RV – 4, CMV – 2, ADV – 1, BKV – 1. With respect to specific virus, there were no differences between patients' age and time from HSCT to beginning of infection (medians: 0.8–2.4 month), except for late VZV infection occurring at median time of 6.5 month after HSCT. Cure rates were lowest for: EBV (90.7%), ADV (93.8%), BKV (94.2%), CMV (94.6%), and reached 100% in case of INFL, HBV, VZV, HHV6 and RV. **Conclusions:** Viral infections in children after HSCT occur in over 50% of the patients after allo-HSCT and 10% after auto-HSCT. Mixed and multiple infections occur frequently. Infections with CMV, EBV, BKV or ADV contribute to deaths in 5–10% patients.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Powikłania infekcyjne są jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność po chemioterapii i allo-HSCT. Dane rejestru CIBMTR pokazują, że wśród przyczyn niepowodzeń przeszczepiania komórek krwiotwórczych (HSCT; *hematopoietic stem cell transplantation*) zakażenia są przyczyną 12% zgonów po HSCT od zgodnych dawców rodzinnych, 17% zgonów po HSCT od dawców niespokrewnionych i 8% po auto-HSCT [1]. Dane amerykańskie wykazują, że zakażenia po allo-HSCT występują u 82% dzieci [2], natomiast po auto-HSCT u 21% dzieci z guzami litymi i chłoniakami oraz u 49% u dzieci z ostrymi białaczkami [3]. Częstość zakażeń wirusowych u dzieci po auto-HSCT wynosi 11% [3], natomiast po allo-HSCT sięga 20% pacjentów do dnia +30, około 18% pomiędzy dniami +30 i +100 oraz 19% pacjentów po dniu +100 [2]. Najczęstsze zakażenia wirusowe u dzieci niezależnie od rodzaju przeszczepienia to reaktywacje HSV (*herpes simplex virus*) we wczesnym okresie potransplantacyjnym oraz zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po allo-HSCT i VZV (*varicella-zoster virus*) po auto-HSCT [2, 3]. Zakażenia przyczyniają się do zgonów 8% dzieci poddawanych allo-HSCT, w tym zakażenia grzybicze w 53%, zakażenia bakteryjne w 20%, wirusowe w 24% i pasożytnicze w 3% wszystkich zgonów [2]. Zgony z powodu infekcji u dzieci poddawanych auto-HSCT zdarzają się rzadko [3].

Analiza autopsyjna pacjentów po transplantacjach wykazała, że infekcje są przyczyną 55% zgonów po allo-HSCT oraz 18% po auto-HSCT [4]. W analizie wielowariantowej

czynnikiem wpływającym istotnie na śmiertelność po allo-HSCT okazało się zakażenie CMV [5] i inwazyjne zakażenia grzybicze [6]. Natomiast zakażenia bakteryjne miały istotny wpływ na śmiertelność w analizie jednowariantowej, lecz nie w analizie wielowariantowej [6].

Ze względów klinicznych, w oddziałach przeszczepowych wyróżnia się zakażenia wirusami latentnymi (głównie herpeswirusy i polyomawirusy – BKV) i sporadycznymi (adenowirus – ADV, rotawirus – RV, grypa – INFL i inne) [7] (Tab. 1).

Celem pracy była analiza epidemiologiczna zakażeń wirusowych u dzieci i młodzieży poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w 5 ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych (PPGdsPKK).

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano 308 transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży w latach 2012–2013 w 5 polskich pediatricznych ośrodkach przeszczepowych. W zależności od typu przeszczepienia wykonano 232 allo-HSCT oraz 76 auto-HSCT. W zależności od typu ostrej białaczki wykonano 67 przeszczepień u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL; *acute lymphoblastic leukemia*) oraz 47 u pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (AML; *acute myeloblastic leukemia*).

Analizowano częstość występowania oraz metody i wyniki leczenia zakażeń wirusami latentnymi (CMV, EBV, VZV, HHV6, polioma BK) i sporadycznymi (ADV, INFL, RV).

Tabela I – Rodzaje i częstość występowania wirusów w populacji
Table I – Types and frequency of viral infections in population

ZAKAŻENIA LATENTNE		ZAKAŻENIA EPIZODYCZNE	
Wirus	Odsetek osób seropozytywnych	Wirus	Odsetek osób zakażonych w trakcie endemii
HSV1/2 (<i>Herpes Simplex Virus</i>)	50–90%	RSV (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)	5–15%
VZV (<i>Varicella-Zoster Virus</i>)	90%	Parainfluenza	5–10%
CMV (<i>Cytomegalovirus</i>)	45–90%	Influenza	5%
HHV-6 (<i>Human Herpes Virus 6</i>)	90%	Adenovirus	5%
EBV (<i>Epstein-Barr Virus</i>)	90%	Rhinovirus	5%
BKV (<i>BK Polyomavirus</i>)	90%	Odra	1%

Analiza statystyczna

Częstość występowania zakażeń porównano testem χ^2 . Częstości kumulacyjne występowania zakażeń oraz śmiertelność zależną od infekcji wirusowej (IRM; infection-related mortality) wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank. Ryzyko wystąpienia zakażenia określono w modelu Coxa.

Wyniki

Częstość zakażeń

W analizowanym okresie stwierdzono 205 zakażeń wirusowych (197 po allo-HSCT, 8 po auto-HSCT). U pacjentów po allo-HSCT zakażenia wystąpiły u 119 (51,3%), w tym u ponad połowy z nich (51,2%) zakażenia wielokrotnie: u 58 pacjentów obserwowano zakażenie jednym wirusem, u 29 – dwoma, u 16 – trzema i u 16 – czterema lub więcej.

Nie stwierdzono różnic w wieku pacjentów oraz medianie czasu od transplantacji do stwierdzenia zakażenia (mediany od 0,8 do 2,4 miesiąca) między grupami pacjentów zakażonych poszczególnymi wirusami (Ryc. 1). Jedynie w przypadku zakażenia VZV obserwowano dłuższy czas od transplantacji do wystąpienia zakażenia (mediana 6,5 miesiąca) (Tab. II).

Częstość kumulacyjna zakażeń po allo-HSCT wynosiła: CMV – 28,0%, BKV – 18,5%, EBV – 15,5%, ADV – 9,5%, RV – 9,1%, VZV – 2,6%, INFL – 0,9%, HHV6 – 0,9% (Ryc. 2). U 8 (10,5%) pacjentów po auto-HSCT wystąpiły następujące zakażenia: RV – 4, CMV – 2, ADV – 1, BKV – 1. Stwierdzono tylko jedno zakażenie HBV, nie odnotowano żadnego zakażenia HCV.

Wyniki terapii

W terapii zakażeń CMV w pierwszej linii stosowano gancyklowir lub foskarnet, w drugiej lub trzeciej linii cydofowir,

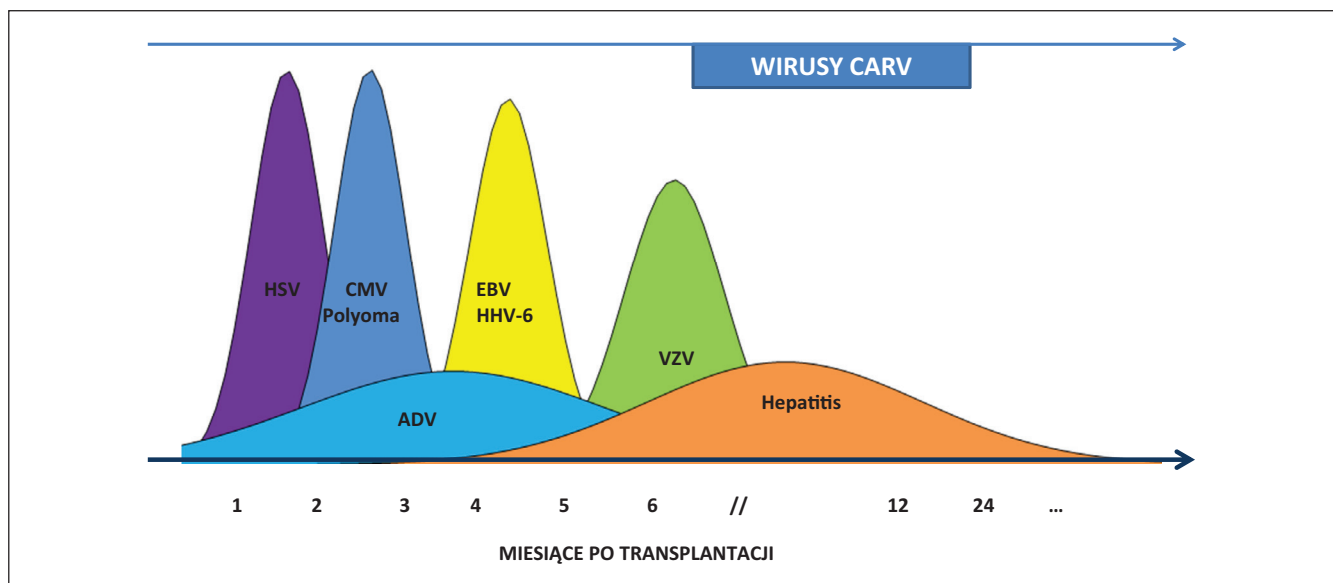
Tabela II – Wiek, czas do zakażenia i czas terapii zakażeń wirusowych po allo-HSCT
Table II – Age, time to infection and time of treatment of viral infections after allo-HSCT

	Wiek [lata]	Czas od HSCT do zakażenia [miesiące]	Czas leczenia [dni]
ADV	7,4 (0–18,7)	2,4 (-0,3–13,7)	18 (0–101)
BKV	12,7 (0–19)	0,8 (-0,1–12,5)	19 (1–135)
CMV	10,7 (0–19)	1,1 (0,4–13,2)	21 (5–167)
EBV	9,2 (0,5–19)	2 (0,5–11)	7 (0–168)
FLU	9,3 (3,6–14,9)	1,7 (1,4–2)	9 (7–11)
ROTA	4,7 (0,5–18,7)	1,2 (-0,4–5,8)	7,5 (0–11)
VZV	13,6 (7,1–14,8)	6,5 (3,1–9,0)	15 (10–47)
HHV6	2,3 (2,3–3,5)	1,3 (1,2–2,1)	21 (10–22)

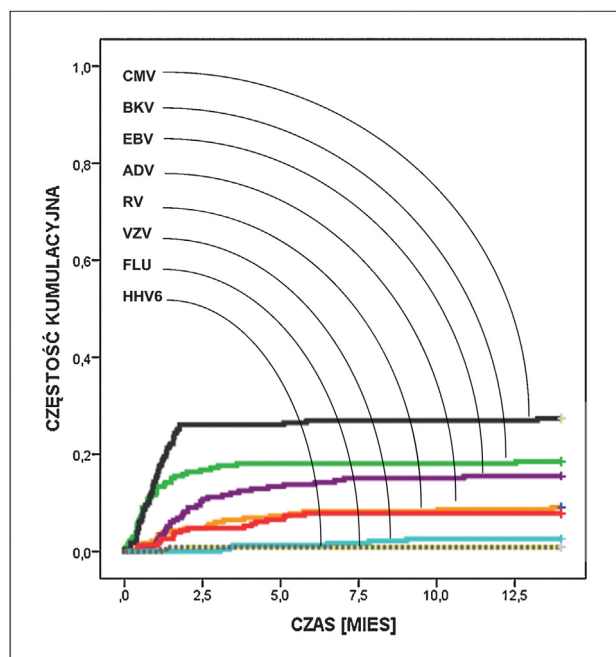
natomiast w części przypadków również walgancyklowir jako doustną terapię podtrzymującą. Terapia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego o etiologii polioma BKV była prowadzona zazwyczaj z użyciem cydofowiru. Terapia zakażeń EBV, zarówno wyprzedzająca w EBV-DNA-emii, jak też klinicznie jawnego zespołu limfoproliferacyjnego była oparta na rytuksymabie. Zakażenia adenowirusem były leczone cydofowirem; zakażenia VZV acyklowirem, zakażenia HHV6 foskarnetem lub gancyklowirem; a wirusem grypy oseltamiwirem. Zakażenia rotawirusem były leczone objawowo.

W przypadku zakażeń wirusami sporadycznymi mediana czasu trwania terapii wynosiła 1–2 tygodni, natomiast w przypadku zakażeń wirusami latentnymi około 3 tygodnie, a w pojedynczych przypadkach terapia trwała ponad 100 dni (Tab. II).

Odsetek wyleczeń z poszczególnych infekcji był najniższy w przypadku zakażenia EBV (90,7%), ADV (93,8%), BKV (94,2%), CMV (94,6%), natomiast wynosił 100% w przypadku zakażeń INFL, VZV, HHV6 i RV (Tab. III).



Ryc. 1 – Czas występowania zakażeń wirusowych po allo-HSCT
Fig. 1 – Timing of occurrence of vital infections after allo-HSCT



Ryc. 2 – Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych po HSCT

Fig. 2 – Cumulative incidence of viral infections after HSCT

Omówienie

Prezentowana analiza jest pierwszym polskim opracowaniem dotyczącym epidemiologii zakażeń wirusowych u dzieci po HSCT oraz wyników leczenia tych zakażeń, z uwzględnieniem wszystkich krajowych dziecięcych ośrodków przeszczepowych. Analiza objęła okres kolejnych 24 miesięcy. Można więc przyjąć, że standardy postępowania profilaktycznego, diagnostycznego i terapeutycznego były bardzo porównywalne dla wszystkich ośrodków i wszystkich pacjentów [8]. Z przeprowadzonej analizy wynika, że odsetek dzieci po HSCT, u których dochodzi do zakażeń

wirusowych, jest wysoki i sięga 51% pacjentów po allo-HSCT i 10% po auto-HSCT.

Dane o częstości występowania zakażeń wirusowych u dzieci po allo-HSCT są stosunkowo nieliczne. Najczęściej ocenia się, że zakażenia lub reaktywacje wirusów latentnych występują u 10–20% pacjentów [2, 3, 9]. Zakażenia wirusowe występują w trakcie limfopenii komórek CD4 z częstością: 16% CMV, 15% ADV, 11% EBV [9]. Stosunkowo wysoka częstość zakażeń CMV, BKV i EBV może być następstwem immunosupresji po HSCT oraz poprzedzających tę procedurę cyklach terapii.

Najczęstsze i najgroźniejsze dla pacjentów są reaktywacje zakażenia CMV. Zakażenie to może powodować niewydolność szpiku, zapalenie płuc, zapalenia jelit, rzadziej zapalenie wątroby lub zapalenie siatkówki. Reaktywacje CMV występują najczęściej u pacjentów poddanych silnej immunosupresji po allo-HSCT. Teoretycznie najlepszym leczeniem byłoby odstawienie terapii immunosupresyjnej, jednak najczęściej jest to niemożliwe. W diagnostyce CMV stosuje się ilościowe oznaczenie DNA-emii, a w strategii terapeutycznej najczęściej stosuje się leczenie wyprzedzające gancykloviem lub foscarnetem, a także valgancykloviem w terapii podtrzymującej [10]. W ostatnim okresie pojawiły się doniesienia o skuteczności nowych leków, takich jak brincidofovir (liposomalny cidofovir), maribawir i letermowir [11]. W terapii opornych lub nawracających zakażeń CMV stosuje się leczenie skojarzone lub cydofovir, a w niektórych krajach terapię komórkową z zastosowaniem CMV-specyficznych cytotoksycznych limfocytów T [10]. Oporność zakażenia CMV na terapię należy podejrzewać w przypadku: a) przedłużonej >6 tygodni ekspozycji na lek p/CMV, b) braku spadku DNA-emii po 3 tygodniach terapii, c) postępu choroby po przedłużonej terapii p/CMV [12].

Zakażenia EBV pojawiają się najczęściej w postaci DNA-emii, której może towarzyszyć gorączka i limfadenopatia [13]. Najcięższą postacią zakażenia EBV jest poprzeczypowy zespół limfoproliferacyjny (PTLD; *post-transplant lymphoproliferative disorder*). Jeszcze półtora dekady temu była to choroba śmiertelna, jednak obecnie dzięki zastosowaniu metody PCR w strategii diagnostycznej oraz rytuksymabu w terapii wyprzedzającej i celowanej, choroba ta jest uleczalna w 70–80% przypadków [14–17].

Tabela III – Terapia zakażeń wirusowych i jej wyniki po allo-HSCT
Table III – Treatment and outcome of viral infections after allo-HSCT

Wirus	N	Terapia celowana	Terapia objawowa	Przeżyli	IRM	Przeżycie (%)
CMV	93	Gancyklowir (n = 69)* Foscarnet (n = 36) Cydofovir (n = 13) Walgancyklowir (n = 11)	1	88	5 (5,4%)	94,6%
BKV	53	Cydofovir (n = 35) Gancyklowir (n = 6) Foscarnet (n = 3) Ciprofloksacyna (n = 9)	11	49	3 (5,8%)	94,2%
EBV	43	Rytuksymab (n = 36)	7	39	4 (9,3%)	90,7%
ADV	32	Cydofovir (n = 14)	18	30	2 (6,2%)	93,8%
VZV	7	Acyklowir (n = 7)	0	7	0	100%
HHV6	3	Foscarnet (n = 2) Gancyklowir (n = 1)	0	3	0	100%
INFL	2	Oseltamiwir (n = 2)	0	2	0	100%
RV	27		27	27	0	100%

(*) niektórzy pacjenci byli leczeni więcej niż jednym lekiem; IRM – *infection-related mortality* (śmiertelność zależna od infekcji)

W związku z profilaktycznym stosowaniem acyklowiru, reaktywacja zakażeń VZV występują obecnie stosunkowo rzadko. Starszy wiek jest uznawany za czynnik ryzyka wystąpienia VZV, również u dzieci [18, 19]. Aktualnie zaleca się stosowanie acyklowiru u pacjentów seropozytywnych przez co najmniej rok po allo-HSCT [14].

Problemem u dzieci po HSCT są zakażenia ADV, które mogą przyjmować różne postaci. W badaniach przesiewowych, częstość zakażeń ADV u dzieci po HSCT wynosiła 6–28%, podczas gdy u pacjentów dorosłych 0–6% [20]. Aktualna strategia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów po HSCT rekomenduje diagnostykę opartą na badaniu PCR krwi obwodowej oraz terapię cydofowirem [20].

W naszej analizie stwierdziliśmy stosunkowo niski odsetek pacjentów z objawowym zakażeniem wirusem grypy. Może to być efektem dobrej profilaktyki środowiskowej. Rekomendacje ECIL zalecają diagnostykę opartą na badaniu PCR materiału pobranego z zainfekowanego układu oddechowego, najlepiej z popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelikowych (BAL) oraz terapię opartą na stosowaniu inhibitorów neuraminidazy, np. oseltamiwir [21].

Odsetek zakażeń wirusowych układu oddechowego był stosunkowo niski. W badaniach prospektywnych Ljungmana i wsp. u dzieci i dorosłych po auto-HSCT wynosił on 0,4% w obserwacji 30-miesięcznej [22]. Uważa się jednak, że dzieci bardziej niż dorośli są podatne na wirusowe zakażenia układu oddechowego, a po zakażeniu wirus dłużej pozostaje w organizmie dziecka. I tak, w badaniach koreańskich u dzieci po HSCT odsetki zakażeń wyniosły: 28,1% dla rhinowirusa, 25,8% dla RSV, 18% dla PIV3 (parainfluenza), 13,5% dla ADV i 11,2% dla koronawirusa [23]. Wydaje się, że na dzień dzisiejszy najlepszą metodą diagnostyczną jest badanie multiplex PCR, a materiałem diagnostycznym jest wymaz z gardła [24]. W terapii zakażeń wirusami oddechowymi rekomenduje się rybawirinę i IGIV w zakażeniach RSV, PIV i MPV, natomiast brak jest wystarczających dowodów do specyficznej rekomendacji wobec zakażeń powodowanych przez koronawirus lub rhinowirus [25].

W pracy analizie poddano również zakażenia rotawirusem, gdyż polskie prawodawstwo uznaje go za patogen alarmowy. U pacjentów po HSCT patogen ten nie stanowił jednak istotnego problemu klinicznego, a typowe leczenie objawowe było skuteczne u wszystkich zainfekowanych pacjentów.

Wnioski

1. Zakażenia wirusowe u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych dotyczą ponad 50% pacjentów po allo-HSCT i 10% po auto-HSCT. Często stwierdza się współistnienie infekcji.
2. Wirusy CMV, EBV, BKV i ADV przyczyniają się do zgonu w 5–10% zakażeń, zwłaszcza w przypadku współistnienia zakażeń.

Wkład autorów/Authors' contributions

JS, KC – koncepcja pracy, analiza danych, zebranie i interpretacja danych, napisanie artykułu, zebranie piśmiennictwa,

akceptacja artykułu. KS, JF, OZ-S, JG, AZ-P, KK, EG, AC, JW, JK, MW – zebranie i interpretacja danych, akceptacja artykułu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides. Available at: <http://www.cibmtr.org> 2013.
- [2] Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:94–101.
- [3] Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, et al. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis* 2014;16:90–97.
- [4] Sinko J, Csomor J, Barta A, et al. Infection-related deaths in the haematopoietic stem cell transplant setting. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(suppl. 1). abstract 472.
- [5] Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:1055–1062.
- [6] Martino R, Kerguelen A, Valcarcel D, et al. Reduction of infection-related mortality after allogeneic PBSCT from HLA-identical siblings: longitudinal analysis from 1994 to 2008 at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:690–701.
- [7] Marr KA. Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:265–270.
- [8] Styczynski J, Gil L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 2: S77–S81.
- [9] Hiwarkar P, Gaspar HB, Gilmour K, et al. Impact of viral reactivations in the era of pre-emptive antiviral drug therapy following allogeneic haematopoietic SCT in paediatric recipients. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:803–808.
- [10] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:227–240.

- [11] Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:554-559.
- [12] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333-360.
- [13] Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009;11:383-392.
- [14] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:757-770.
- [15] Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2013;57:794-802.
- [16] Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Strategy of pre-emptive management of Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disorder after stem cell transplantation: results of European transplant centers survey. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012;16:338-340.
- [17] Czyzewski K, Styczynski J, Krenska A, et al. Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma* 2013;54:503-506.
- [18] Berman JN, Wang M, Berry W, et al. Herpes zoster infection in the post-hematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis: an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:73-80.
- [19] Lewin SR, Heller G, Zhang L, et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Blood* 2002;100:2235-2242.
- [20] Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012;14:555-563.
- [21] Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 2013;15:219-232.
- [22] Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:479-484.
- [23] Choi JH, Choi EH, Kang HJ, et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Korean Med Sci* 2013;28:36-41.
- [24] Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol* 2014;93:669-676.
- [25] Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-266.