

(17)

Zakażenie wirusem cytomegalii – wybrane aspekty patologii klinicznej

Cytomegalovirus infection – selected aspects of clinical pathology

Jarosław Kocięcki¹, Wanda Kocięcka², Andrzej Dmitriew¹

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

² Ze Specjalistycznej Przychodni Chorób Odzwierzęcych i Pasożytniczych w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wanda Kocięcka

Summary:	In this review short biological characteristics of human cytomegalovirus (CMV), the sources and its modes of transmission to human organisms, are presented. The authors described clinical pathology mainly of ocular organ and central nervous system in children with congenital cytomegalovirus infection and in acquired form of cytomegalovirus in adults with immunosuppression (especially with HIV infection and AIDS). In review there are included contemporary diagnostic laboratory methods used in detection of CMV infection and in evaluation of clinical pathology.
Słowa kluczowe:	cytomegalia wrodzona, cytomegalia nabyta, infekcja wirusowa narządu wzroku, infekcja wirusowa układu nerwowego, metody diagnostyczne.
Key words:	congenital cytomegalovirus, acquired cytomegalovirus, viral infection of visual system, viral infection of nervous system, diagnostic methods.

Zażenie narządu wzroku może nastąpić w przebiegu uogólnionego zakażenia różnymi patogenami (bakterie, wirusy, pierwotniaki) lub w wyniku miejscowego kontaktu z nimi.

Zakażenie człowieka wirusem cytomegalii jest bardzo rozpowszechnione (99% zakażonych w badanej populacji) zarówno w środowiskach o wysokim, jak i niskim standardzie socjoekonomicznym. U osób z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej może ono prowadzić do patologii wielonarządowej, najczęściej obejmującej ośrodkowy układ nerwowy i narząd wzroku.

Aspekty epidemiologiczne

Rezerwuarem wirusa cytomegalii jest chory człowiek, który jest swoistym gospodarzem. Źródłem zakażenia są wydzieliny lub wydaliny chorego człowieka bądź nosiciela (ślina, łzy, mocz, nasienie, pokarm matki, wydzielina z dróg rodnych, kał i płyn mózgowo-rdzeniowy). Zakażenie szerzy się wieloma drogami. Następuje ono w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorym, drogą kropelkową, seksualną, pokarmową, transplacentalną, przez kanał rodny, a także na skutek przeszczepów narządów (serce, wątroba, nerki, szpik) i przetoczenia krwi oraz masy leukocytarnej.

Mimo szerokiego rozpowszechnienia wirusa cytomegalii w świecie, częstość występowania przeciwciał anti-CMV w populacjach różnych kontynentów jest niejednakowa: w Europie wykrywa się je u 40% populacji, w USA – u 70%, a w krajach Trzeciego Świata u 100% badanych. W Polsce, u kobiet w wieku rozrodczym, przed planowaną ciążą przeciwciała anti-CMV wykryto u 50% badanych (1). Cytomegalia wrodzona wykrywana jest u około 0,5-2,0% żywo urodzonych noworodków (2), natomiast w USA zakażenie wrodzone stwierdza się u około 1% wszystkich urodzonych

dzieci (30-40 tys.) w ciągu roku (3). Zakażenia bezobjawowe lub utajone notowane są od 85-90% badanych dzieci, a manifestujące się objawami chorobowymi u 10-15%.

U 10-20% badanych z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub narządu wzroku i słuchu mogą rozwinąć się w późnym okresie od urodzenia.

Charakterystyka wirusa cytomegalii człowieka (CMV)

Wirus CMV należy do rodziny *Herpetoviridae*. Istotnym elementem budowy wirusa jest dwuniciowy DNA (o masie cząsteczkowej 240kDa), kodujący ponad 200 białek, nukleokapsyd i osłonka zbudowana z podwójnej warstwy lipidowo-białkowej. Jest to największy z wirusów – średnica wirionu wynosi od 180 nm do 250 nm.

Do ważnych cech biologicznych wirusa należy zdolność do replikacji w komórkach ludzkich, przy czym cykl replikacyjny trwa 96 godzin i posiada zdolność wytwarzania wirusów potomnych w powiązaniu z destrukcją komórki zakażonej i pozostawianiem w formie niereplikującej się w komórkach gospodarza przez wiele lat (4). Wirus cytomegalii przenika przez nieuszkodzone łożysko i ma potencjalne właściwości teratogenne. Komórki zakażone wirusem są 2-4 – krotnie większe (40-60 nm) w porównaniu z innymi komórkami tkanek danego narządu. Zajęte są przeważnie komórki nabłonków i śródbłonków. W obrębie ich jąder gromadzą się wtręty złożone z konglomeratów kapsydów (8-10 nm). Są one oddzielone od błony jądrowej jasnym „halo”, dając obraz tzw. „sowich oczu”. W obrębie cytoplazmy mogą znajdować się również zasadochłonne wtręty złożone z osłonek wirusów.

Przenikanie wirusa CMV do komórek odbywa się etapami – adsorpcja, penetracja, eklipsa, dojrzewanie i uwalnianie (4,5). Najpierw jednak następuje kontakt wirusa ze swoistymi receptorami komórek, do których wnika.

Patomechanizm zmian w przebiegu zakażenia CMV wiąże się zarówno z fazami cyklu jego replikacji w zajętej komórce, jak też z udziałem i rolą glikoprotein uwalnianych przez różne struktury wirusa i odgrywających rolę antygenów (4,5,6). Faza lizy komórki zakażonej, czyli efekt cytopatogeny, kończy cykl rozwojowy wirusa w zajętej komórce gospodarza.

Utajone (latentne) zakażenie CMV polega na wbudowaniu jego materiału genetycznego do DNA komórki gospodarza – ze względu na niewielką ekspresję genów zakażona komórka może pozostać nierozpoznana przez układ immunologiczny. Miejscem utajenia są najprawdopodobniej granulocyty i limfocyty, które odgrywają istotną rolę w przenoszeniu zakażenia do różnych narządów.

Zakażenie wirusem cytomegalii może być pierwotne i wtórne, wynikające z reaktywacji zakażenia utajonego. Reaktywacja endogennego, latentnego zakażenia następuje w stanach zmniejszonej sprawności układu immunologicznego, szczególnie z obniżoną odpornością komórkową. Odpowiedź komórkowa odgrywa bowiem zasadniczą rolę w procesie ograniczania szerzącego się zakażenia w obrębie tkanek. Istotne znaczenie mają limfocyty, które między innymi nasilają cytolizę komórek zakażonych wirusem. Badania wykonane za pomocą cytometrii przepływowej u chorych zakażonych CMV wykazały wzrost limfocytów CD8 o właściwościach cytotoksycznych oraz odwrócony stosunek CD4/CD8.

Odpowiedź humoralna na wczesne zakażenie pierwotne objawia się syntezą przeciwciał klasy IgM anty-CMV, po czym pojawiają się przeciwciała IgG anty-CMV, które inaktywują wiriony pozakomórkowe.

Zakażenie pierwotne (egzogenne) wirusem cytomegalii, jak również reaktywacja utajonego zakażenia, następują zwykle przy współdziałaniu czynników usposabiających, tj. upośledzających odpowiedź immunologiczną. Wymienić tu należy: proces nowotworowy i choroby układowe, zakażenie HIV i zespół AIDS, stan po transplantacji narządów i leczenie immunosupresyjne, ciężę oraz podeszły wiek chorego.

Wybrane aspekty patologii klinicznej cytomegalii wrodzonej i nabytej

Ponieważ drogi przenikania wirusa cytomegalii do organizmu człowieka są różne, stąd obraz choroby kształtuje się odmiennie w zależności od zajętych narządów i tkanek oraz okresu życia i stanu immunologicznego organizmu. W aktywnym zakażeniu wirus może wnikać do tkanki mózgowej, gałki ocznej, nerek, wątroby i płuc oraz do ściany jelit, powodując zmiany martwiczko-zapalne.

Wyróżnia się następujące postaci kliniczne cytomegalii:

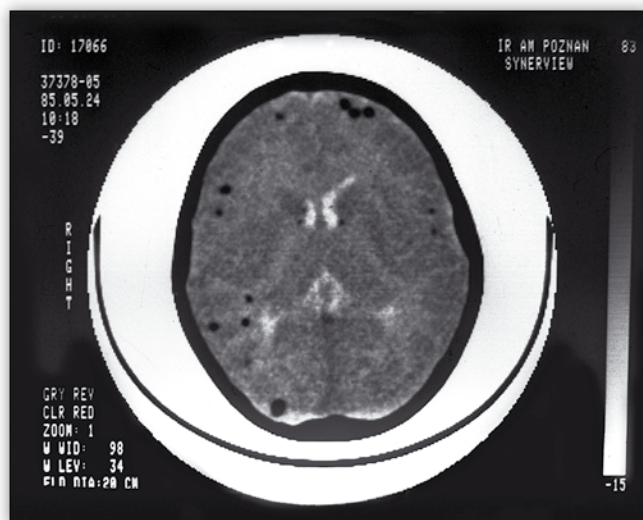
- cytomegalię wrodzoną (przekazywaną do organizmu płodu przez łożysko matki),
- cytomegalię okołoporodową (nabywaną podczas przechodzenia płodu przez kanał rodny),
- cytomegalię nabytą, która manifestuje się wieloma postaciami jako:
 - zespół mononukleozopodobny,

- zapalenie wątroby potransfuzyjne,
- cytomegalia u osób zakażonych HIV i z zespołem AIDS,
- cytomegalia po przeszczepieniu narządów,
- cytomegalia narządów (zajęcie tkanki mózgowej, narządu wzroku, nerek, płuc, jelit).

Zajęcie narządu wzroku i ośrodkowego układu nerwowego są najpoważniejszymi procesami patologicznymi zarówno we wrodzonym, jak i nabytym zakażeniu wirusem cytomegalii. Zapalenie siatkówki jest najczęstszą postacią choroby oportunistycznej, tj. zakażenia CMV i może przebiegać oddzielnie lub w zespole objawów ze strony innych narządów, przeważnie ośrodkowego układu nerwowego.

A. Cytomegalia wrodzona

Analiza objawów klinicznych w cytomegalii wrodzonej (7,2,3) wykazuje występowanie licznych objawów ze strony różnych układów, nie zawsze pojawiających się w zespole. Opiswane jest powiększenie wątroby i śledziony, żółtaczka, patologiczne próby wątrobowe, anemia, małopłytkowość, śródmiąższowe zapalenie płuc, a ponadto także zmiany ze strony układu nerwowego, jak niedowłady lub porażenia spastyczne kończyn, małogłowie, obecność zwapnień wewnątrzczaszkowych, niedosłuch lub głuchota sensoryczna z następowymi zaburzeniami mowy i upośledzeniem umysłowym (ryc. 1).



Ryc. 1. Dziecko 6-letnie z rozpoznaną cytomegalią. Obraz tomografii komputerowej głowy. Liczne rozsiane głównie na obwodzie kory zwapnienia w obu półkulach mózgu. /Synview 600, Picker/. Fotogram ze zbiorów Ośrodka Diagnostyki Obrazowej AM w Poznaniu.

Fig. 1. 6-year-old child with cytomegaly. Computed tomography picture of the head. Seen numerous, dispersed, mainly peripheral cortical calcification in both brain hemispheres. /Synview 600, Picker/. Courtesy of Diagnostic Imaging Centre of Poznan University of Medical Sciences.

Wiele z tych objawów jest zbieżnych z objawami występującymi w pełnym zespole różyczkowym i w toksoplazmoziozie wrodzonej (2,8), co wymaga wszechstronnej diagnostyki różnicowej, opartej na nowoczesnych metodach laboratoryjnych.

Niektórzy autorzy (3) wśród badanych dzieci z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii zwrócili szczególną uwagę na występowanie zaburzeń neurologicznych i uszkodzeń ze strony narządu wzroku i słuchu, które składają się na obraz często

nieodwracalnych zmian patologicznych. W grupie 41 dzieci u 3 (7,3%) stwierdzono padaczkę, u 8 (19,5%) – małogłowie, u 15 (36,6%) – zaburzenia odruchów, nadmierne pobudzenie lub hipotonię, u 17 (41,5%) – niedosłuch, a u 7 (17,1%) – zapalenie siatkówki i naczyńówki. Z kolei zmiany w obrazie tomografii komputerowej głowy wykryto u 32 dzieci (78%). Cechowały się one najczęściej obecnością zwapnień wewnątrzczaszkowych okołokomorowych i na obwodzie mózgu (24 przypadki), poszerzeniem komór bocznych (15 przypadków), przejaśnieniami substancji białej (9 przypadków), zmianami o cechach zaniku mózgu (4 przypadki), pogrubieniem lub brakiem zakrętów mózgu, dysplazją kory (4 przypadki), u 2 chorych wykazano cechy encefalopatii destrukcyjnej.

Inni klinicyści (2) na podstawie analizy klinicznej 34 dzieci z potwierdzoną cytomegalią wrodzoną, wylonionych spośród 403 badanych w pierwszym i drugim półroczu życia, stwierdzili, iż 17 (50%) było przedwcześnie urodzonych, u 8 (23,5%) wykazano opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego, u 11 (32,3%) stwierdzono małogłowie, drgawki i nieprawidłowe napięcie mięśni. Zmiany o charakterze *retinitis* wykryto u 14 dzieci (41%), w tym u 10 obustronne, a u 4 jednostronne, a krwotoki śródsiatkówkowe obserwowano u 10 z nich (u 6 obustronne, a u 4 jednostronne). Małoocze stwierdzono u 2 niemowląt (6%), a u 5 (15%) dzieci urodzonych przedwcześnie opisano zmiany typowe dla retinopatii wcześniaczej, u 2 (6%) stwierdzono zaśmę wrodzoną. W pojedynczych przypadkach autorzy podają obecność hipertrofii i hiperpigmentacji nabłonka barwnikowego oraz jednostronne zmętnienie rogówki.

Odległe obserwacje dzieci wykazały ustępowanie zmian krwotocznych w obrębie siatkówki, jednakże u 4 dzieci urodzonych przedwcześnie z retinopatią wcześniaczą nadal stwierdzano upośledzenie widzenia, a u dzieci z małooczem i zaśmą obustronną – ślepotę.

Z badań i opinii licznych klinicystów (2,3,8,9) wynika, że w cytomegalii wrodzonej *retinitis*, zmiany krwotoczne, a także zanik nerwu wzrokowego są cechą charakterystyczną i występują u około 15-41% badanych dzieci. Natomiast według innych autorów zmiany te występują częściej, tj. u 50% badanych dzieci (10).

Z kolei Świątkowska i wsp. (7) u 32 niemowląt z cholestazą i wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii w zespole stwierdzonych objawów patologicznych podaje głównie zmiany ze strony ośrodkowego układu nerwowego, tj. małogłowie (94% badanych), wodogłowie (9,4%), zwapnienia wewnątrzczaszkowe (6,2%) oraz zaburzenia neurologiczne, głównie ze strony OUN, u 46% dzieci, a także uszkodzenie nerwu słuchowego u 27% chorych. Nie stwierdzono natomiast zmian o charakterze *retinitis*, a jedynie zmiany w obrębie nabłonka barwnikowego siatkówki u 21% badanych.

B. Cytomegalia nabyta

Obraz i przebieg nabytego pierwotnego zakażenia wirusem cytomegalii z udziałem narządu wzroku i ośrodkowego układu nerwowego zależy od sprawności układu immunologicznego człowieka.

Patologia kliniczna u osób z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną jest rozległa i złożona. Szczególnie ma to miejsce u chorych zakażonych HIV i z rozwiniętym zespołem AIDS, u których stwierdza się obniżenie liczby limfocytów CD4 poniżej

100 lub 50 komórek w mm³ (11). Wirus HIV niszczy limfocyty CD4 uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej, czego następstwem są zakażenia oportunistyczne, wśród których przeważa zakażenie wirusem cytomegalii. U chorych z AIDS zmiany w tylnym odcinku oka charakteryzują się występowaniem mikroangiopatii siatkówkowej, spowodowanej uszkodzeniem komórek śródbłonna, pogrubieniem błony podstawnej śródbłonna i zamykaniem światła włóscinek oraz utratą pericytów. Wokół tak zmienionych obszarów pojawiają się mikrotętniaki, krwotoczki i ogniska niedokrwienne w postaci tzw. „kłębków waty” (12). W wyniku pierwotnego zakażenia CMV lub jego reaktywacji w przebiegu AIDS na obwodzie oka lub w tylnym biegunie pojawiają się białe ogniska w siatkówce zlewające się w większe obszary o cechach martwicy. Rozwiniętej formie *retinitis necroticans CMV* (nekrotyzującym zapaleniu siatkówki) towarzyszą zmiany krwotoczne. W miarę postępowania procesu patologicznego powstają blizny siatkówkowe włóknisto-glejowe w postaci białozółtych plam z nieregularnymi skupiskami barwnika. Zmiany takie u 80% badanych występują jednostronnie. Tego typu obraz może być pierwszym objawem klinicznym AIDS i współistniejącego uogólnionego zakażenia wirusem cytomegalii. Wykrycie takich zmian upoważnia do podjęcia natychmiastowego leczenia wirusostatykami. Wykazano (13), że aktywne zakażenie wirusem cytomegalii występuje u 90% chorych z AIDS, a zajęcie siatkówki u 40% chorych. Ponadto podkreśla się (14), że u chorych z HIV zakażonych wirusem cytomegalii z reguły następuje zapalenie siatkówki, które zwykle jest poprzedzone ob-



Ryc. 2. Obraz oftalmoskopowy w przebiegu cytomegalii u 45-letniego chorego. W obrębie siatkówki widoczne liczne zmiany krwotoczne w otoczeniu tarczy nerwu wzrokowego (zdjęcie ze zbiorów Kliniki Okulistycznej AM w Poznaniu).

Fig. 2. Ophthalmoscopic picture in course of cytomegalii in 45-year-old patient. Numerous retinal haemorrhages surrounding optic disc can be observed (courtesy of Department of Ophthalmology, Poznan University of Medical Sciences).

jawami neurologicznymi o cechach zapalenia mózgu, zaburzeń wielonerwowych i wielogniskowych neuropatii oraz zajęciem nerwów czaszkowych lub innych (nn. łokciowego, promieniowego lub strzałkowego). U tych chorych w przypadku niele-

czenia rozwija się zwykle nekrotyzujące zapalenie siatkówki, prowadzące do ślepoty. W patomechanizmie zmian w zakresie siatkówki niektórzy autorzy (15) rozważają możliwość surowiczego odwarstwienia neurosensorycznej części siatkówki. U podstaw mechanizmu powstawania wysięku podsiatkówkowego sugeruje się przeciekanie płynu z naczyń naczyniówki do przestrzeni podsiatkówkowej.

Objawy zająca ośrodkowego układu nerwowego lub rdzenia kręgowego u około 50% chorych z HIV lub z zespołem AIDS są jaskrawym wyrazem choroby oportunistycznej, tj. cytomegalii i opiswane są przez wielu autorów (16,17,18,19). Układają się one w liczne zespoły, wśród których do najczęściej opisywanych należą rozlane zapalenie mózgu, zapalenie komór i mózgu (*ventriculoencephalitis*), postępujące zaburzenie świadomości, uszkodzenia tkanki mózgowej, porażenie nerwów czaszkowych, zapalenie korzeni nerwowych i nerwów obwodowych z zaburzeniami czucia, osłabienie siły mięśniowej i zespół Guillain-Barré (ryc. 2).

Diagnostyka laboratoryjna cytomegalii

W potwierdzeniu zakażenia wirusem cytomegalii istotne znaczenie mają badania laboratoryjne. Materiałem do badań mogą być krew, ślina, osad moczu, wydzielina z dróg rodnych, płyn owodniowy, płyn mózgowo-rdzeniowy i inne płyny ustrojowe. Badania mają na celu dokonanie izolacji wirusa, wykrycie antygeny lub kwasu nukleinowego (DNA) CMV.

Wśród stosowanych metod laboratoryjnych należy wymienić:

- badanie histopatologiczne i cytologiczne,
- badanie w mikroskopie elektronowym,
- badanie immunocytochemiczne z użyciem przeciwciał monoklonalnych i poliklonalnych znakowanych fluoresceiną bądź peroksydazą,
- badanie immunoserologiczne mające na celu wykrycie przeciwciał IgM i IgG przeciw antygenowi CMV za pomocą testu ELFA (Vidas, BioMerieux) łącznie z badaniami awidności IgG (Vidas ToRC),
- techniki molekularne (metodą PCR),
- badania obrazowe (TK, NMR) pomocne w różnicowaniu i wykluczeniu innych zaburzeń, zwłaszcza neurologicznych i okulistycznych.

Technika PCR jest metodą z wyboru, nowoczesną i niezbędą nie tylko w wykrywaniu DNA wirusa, lecz także w ocenie intensywności i czasu zakażenia, skuteczności leczenia, ocenie czasu poinfekcyjnego i odpowiedzi immunologicznej. Jest także pomocna w procesie wykluczenia innego tła patologii klinicznej.

W świetle współczesnych danych (20,21,22) w przypadku chorych z upośledzoną odpornością i zakażonych wirusem cytomegalii badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz cieczy wodnistej komory przedniej metodą łańcuchowej reakcji polimerazy odgrywa decydującą rolę w ustaleniu rozpoznania. Znane są badania (21), które wykazały, że u chorych z AIDS i zapaleniem siatkówki w płynie komory przedniej wykryto DNA – CMV u 21 (91%) spośród 23 badanych z aktywnym procesem patologicznym cytomegalii, podczas gdy obecności przeciwciał przeciw antygenowi CMV u chorych tych nie stwierdzono.

Podsumowując, należy podkreślić, że zakażenie wirusem cytomegalii stanowi wciąż poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Stanowi ono znacznego stopnia zagrożenie dla

zdrowia i życia pacjentów, ponadto duża różnorodność obrazów klinicznych sprawia, że dla wielu lekarzy różnych specjalności – nie tylko okulistów – cytomegalia znajduje się stale w centrum zainteresowania.

Piśmiennictwo:

1. Janeczko J.: *Zakażenia wirusami cytomegalii (cz. II). Etiologia, epidemiologia, patogenеза i klinika*. Zakażenia, 2004, 2, 58-65.
2. Lipka B., Milewska-Bobula B., Idzik M. i wsp.: *Zmiany w narządzie wzroku i słuchu u dzieci z wrodzoną toksoplazmozą i cytomegalią*. Przegląd Lekarski, 2002(59), Supl. 1, 70-72.
3. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson Ch.T. et al.: *Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. J. Ped., 2001, 138, 3, 325-331.
4. Siennicka J.: *Wirus cytomegalii człowieka – budowa, funkcja białek i replikacja*. Post. Mikrobiologii, 1997, 37,3, 245-262.
5. Kazimierska E., Weyer-Hepka J.: *Patogenеза i obraz kliniczny zakażenia wirusem cytomegalii*. Pol. Merk. Lek., 2001, X, 55, 5-8.
6. Meyer-Koning U., Vogelberg C., Bongarts A.: *Glycoprotein B genotype correlates with cell tropism in vivo of human cytomegalovirus infection*. J. Infection Disease, 1998, 55, 75-81.
7. Świątkowska E., Jankowska I., Socha P. i wsp.: *Zakażenie wirusem cytomegalii u niemowląt z cholestazą – diagnostyka i wyniki leczenia dancyklowirem*. Ped. Polska, 1999, 74, 1, 23-30.
8. Bale J.F. Jr: *Congenital infection*. Neurol. Clin., 2002, Nov, 20 (4), 1039-1060.
9. Mets M.B.: *Eye manifestations of intrauterine infections*. Ophthalmol. Clin. North Am., 2001, Sept, 14(3), 521-531.
10. Anderson K.S., Amos C.S., Boppama S.: *Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection*. J. Am. Optom. Assoc., 1996, 67, 273-276.
11. McGregor R.R., Pahola S.J., Graciani A. et al.: *Evidence of active Cytomegalovirus infection in clinically stable HIV-infected individuals with CD4 lymphocyte counts 100/ml of blood: features and relation to risk of subsequent CMV retinitis*. J. Acquir. Immunol. Syndr., 1995, 10, 324.
12. Niżankowska M.H.: *Objawy okulistyczne w zakażeniu HIV*. Podstawy Okulistyki, Volumed, Wrocław, 1992, 262-266.
13. Drew W.L.: *Cytomegalovirus infection in patients with AIDS*. Clin. Infect. Dis., 1992, 14, 608-615.
14. Anders H.J., Goebel F.D.: *Neurological manifestations of Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome*. Int. J. STD-AIDS, 1999 Mar, 10(3), 151-159.
15. Wolfensberger T.J., Tufail A.: *Systemic disorders associated with detachment of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium*. Curr. Opin. Ophthalmol., 2000, Dec, 11(6), 455-461.
16. Maschke M., Kastrup O., Diener H.C.: *CNS manifestation of Cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment*. CNS-Drugs, 2002, 16(5), 303-315.
17. Roulet E.: *Opportunistic infections of the central nervous system during HIV-1 infection (emphasis on cytomegalovirus disease)*. J. Neurol. 1999, Apr, 246(4), 237-243.
18. Vidal J.E., Dauar R.F., Penalva-de-Oliviera A.C. et al.: *Cerebral mass lesions due to Cytomegalovirus in a patient with AIDS: case report and literature review*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2003, 45, 6, 333-337.
19. Griffiths P.: *Cytomegalovirus infection of the central nervous system*. Herpes 2004, Jun, 11, Suppl 2, 95A-104A.

20. Pepose J.S., Flowers B., Stewart J.A. et al.: *Herpes virus antibody levels in the etiologic diagnosis of the acute retinal necrosis syndrome*. Am. J. Ophthalmol., 1992, 113, 248-256.
21. Boer J.H., Verhagen C., Bruinenberg M. et al.: *Serologic and Polymerase Chain Reaction Analysis of Intraocular Fluids in the diagnosis of Infectious Uveitis*. Amer. J. Ophth., 1996, 121, 650-658.
22. Debiasi R.L., Tyler K.L.: *Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis*. Clin. Microbiol. Rev., 2004, Oct, 17(4), 903-925.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.10.2006 r. (915)
Zakwalifikowano do druku 20. 12. 2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki
Katedra i Klinika Okulistyki AM Poznań
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań

PLAN IMPREZ POD PATRONATEM PTO – ROK 2007: **www.pto.com.pl**

ZJAZDY KRAJOWE

- 25.02.-02.03.07 Kurs Atestacyjny – Łódź
- 17.03.07 Sympozjum Alergologiczne – Łódź
- 12-14.04.07 XXVIII Sympozjon Retinologiczny – Poznań
- 25-27.05.07 Sympozjum Okulistyki Dziecięcej – Augustów
- 31.05.-02.06.07 Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO – Mikołajki
- 20-23.06.07 XLII Zjazd Okulistów Polskich PTO – Bydgoszcz
- 14-15.09.07 II Sympozjum Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii PTO – Międzyzdroje
- 20-22.09.07 VII Sympozjum Sekcji Soczewek Kontaktowych PTO – Warszawa

DODATKOWE IMPREZY ZGŁOSZONE DO KALENDARZA ZJAZDOWEGO NIEOBJĘTE PATRONATEM PTO – ROK 2007:

- 18-19.05.07 VI Łódzkie Spotkania Jaskrowe – Łódź

ZJAZDY ZAGRANICZNE – ROK 2007:

- 28-31.03.07 6th International Glaucoma Symposium Athens, Grec
- 06-10.06.07 2007 Congress of the European Society of Ophthalmology, Vienna, Austria, www.soe2007.org
- 08-12.09.07 Sympozjum ESCRS Sztokholm, Szwecja
- 13.09.07 Sympozjum DOG Berlin, Niemcy