

Tomasz Dzieciatkowski¹, Agnieszka Rola², Anna Midak-Siewirska¹

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa. e-mail: dzieciatkowski@wp.pl

²Wydział Rolnictwa i Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
ul. Nowoursynowska 166, 02-786 Warszawa

Wpłynęło w październiku 2007 r.

1. Wstęp. 2. Budowa adenowirusów. 3. Zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc. 4. Okulistyczne następstwa zakażenia adenowirusami. 5. Zakażenia układu pokarmowego. 6. Krwotoczne zapalenia pęcherza. 7. Neuroinfekcje powodowane przez adenowirusy. 8. Diagnostyka zakażeń ludzkimi adenowirusami. 9. Leczenie chorób o etiologii adenowirusowej. 10. Zapobieganie i profilaktyka. 11. Podsumowanie

Adenoviral infections in humans

Abstract: Human adenoviruses (HAdV) are a group of nonenveloped, double-stranded DNA viruses, which are endemic in the pediatric population. Adenoviruses cause a variety of infectious diseases in humans, such as respiratory disease, hemorrhagic cystitis, epidemic keratoconjunctivitis, encephalopathy and gastroenteritis. Fifty-one different serotypes of HAdVs have been identified on the basis of neutralization with type specific animal antisera, and these serotypes can be classified into six subgroups (A to F) on the basis of their ability to agglutinate red blood cells. Adenoviruses are now also recognized as important pathogens causing severe morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially in transplant recipients. The aim of this paper is the presentation of current knowledge about infections caused by human adenoviruses as well as commonly used diagnostic procedures.

1. Introduction. 2. Adenovirus morphology. 3. Upper respiratory tract infections and pneumonia. 4. Ophthalmologic consequences of adenoviral infection. 5. Enteric infections with adenoviruses. 6. Hemorrhagic cystitis. 7. Neuroinfections caused by adenoviruses. 8. Diagnostics of adenoviral infections. 9. Chemotherapy. 10. Prevention and prophylaxis. 11. Summary

Słowa kluczowe: adenowirusy, zapalenie rogówki, biegunki wirusowe, krwotoczne zapalenie pęcherza, neuroinfekcja, diagnostyka
Key words: adenoviruses, keratoconjunctivitis, viral diarrhea, hemorrhagic cystitis, neuroinfections, diagnosis

1. Wstęp

Adenowirusy (AdV) są szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie patogenami, wywołującymi głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i oczu [3]. Pierwsze doniesienia o zakażeniach adenowirusami pochodzą z XIX wieku z Niemiec, gdzie u robotników fabrycznych zanotowano liczne przypadki występowania chorób oczu charakteryzujących się zapaleniami rogówki. W roku 1953 Rowe i wsp. prowadzili prace nad wyprowadzeniem linii komórkowych z usuniętych dzieciom migdałków w celu użycia ich do namnażania wirusa polio [47]. Niestety w aż 33 spośród 53 przypadków, w hodowlach w krótkim czasie doszło do wolno postępującego procesu cytopatycznego. Czynnikiem odpowiedzialny za ten efekt nazwany został od tkanki, w której występował (ang. adenoid), co dało początek nazwie całej rodziny wirusów.

Rodzina *Adenoviridae* dzieli się na dwie podrodziny: *Mastadenovirus* i *Aviadenovirus*, których naturalnymi gospodarzami są odpowiednio ssaki i ptaki [3]. Ludzkie adenowirusy podzielono na sześć podrodzajów oznaczonych literami od A do F, w obrębie których znajduje się 51 serotypów znacznie różniących się pod względem patogenności [3, 51]. Ze względu na róż-

nicowany tropizm tkankowy mogą one wywoływać rozmaite objawy chorobowe. Zakażenia adenowirusami stanowią aż 13% wszystkich infekcji wirusowych u człowieka, stąd pod względem częstości występowania stawia je na drugim miejscu po rodzinie *Herpesviridae*. Szerzą się głównie drogą kropelkową oraz fekalno-oralną; sporadycznie źródłem zakażenia może być zanieczyszczona woda. Adenowirusy należące do podrodzaju A są odpowiedzialne głównie za biegunki u dzieci. Podrodzaj B wywołuje głównie stany zapalne dróg oddechowych wśród dzieci oraz młodych rekrutów. Najbardziej patogenny jest typ AdV7, powodujący infekcje dróg oddechowych. Z kolei podrodzaj C odpowiada za endemicznie występujące przewlekłe zapalenia gardła u pacjentów pediatrycznych. Stwierdzono, że co najmniej 50% dzieci w wieku do 4 lat przeszło infekcję wywołaną przez wirusy AdV1 lub AdV2. Wirusy należące do tego podrodzaju są odpowiedzialne za 50% wszystkich zakażeń adenowirusowych zgłaszanych do WHO. Wśród 28 serotypów z podrodzaju D typ AdV8 odpowiedzialny jest za ostre stany zapalne spojówki, powodując epidemiczne zakażenia wśród ludzi żyjących w gęsto zaludnionych rejonach o suchym klimacie [3, 51]. Prowadzone w ostatnich latach badania nad należącymi do tego podrodzaju adenowirusami typu 36 i 37 wykazały ich przypuszczalny udział

Tabela I

Klasyfikacja ludzkich adenowirusów [3, 48]

Podgrupa	Serotypy występujące w obrębie podgrupy	Choroby wywoływane u człowieka	Zdolność do potencjalnej onkogenezy u zwierząt
A	12, 18, 31	zaburzenia jelitowe	wysoka
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, krwotoczne zapalenie pęcherza	słaba
C	1, 2, 5, 6	zakażenia górnych dróg oddechowych u dzieci	niska
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32–33, 36–39, 42–49, 51	zapalenia rogówki, zaburzenia jelitowe	niska
E	4	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc	niska
F	40, 41	biegunki	niska

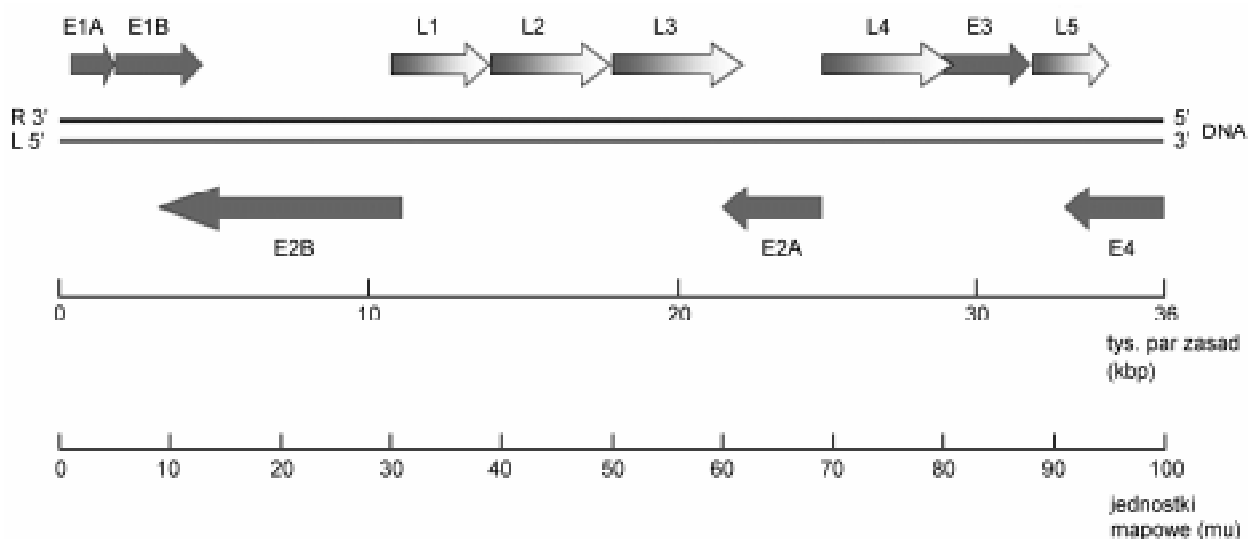
w wywoływaniu otyłości u ludzi – doniesienia te są jednak nieliczne i temat wymaga dalszych prac [2, 27]. Wirusy z podrodzaju E, wywołują natomiast głównie zakażenia dróg oddechowych, a w Europie oraz USA występują bardzo rzadko. W roku 1980 stwierdzono, że adenowirus wywołujący biegunkę wśród niemowląt należy do odrębnego podrodzaju określanego od-tąd jako podrodzaj F, do którego zaliczono tylko dwa adenowirusy AdV40 i AdV41 wywołujące zakażenia przez cały rok [3, 51].

2. Budowa adenowirusów

Kompletny wirion adenowirusów często opisywany jest jako zbliżony wyglądem do sztucznego satelity. Jest on zbudowany z pojedynczej dwuniciowej cząsteczki kwasu dezoksyrybonukleinowego o wielkości ok. 33–40 tysięcy par zasad, zamkniętej w kapsydie tworzącym swoisty płaszcz białkowy. Ikoseadralny

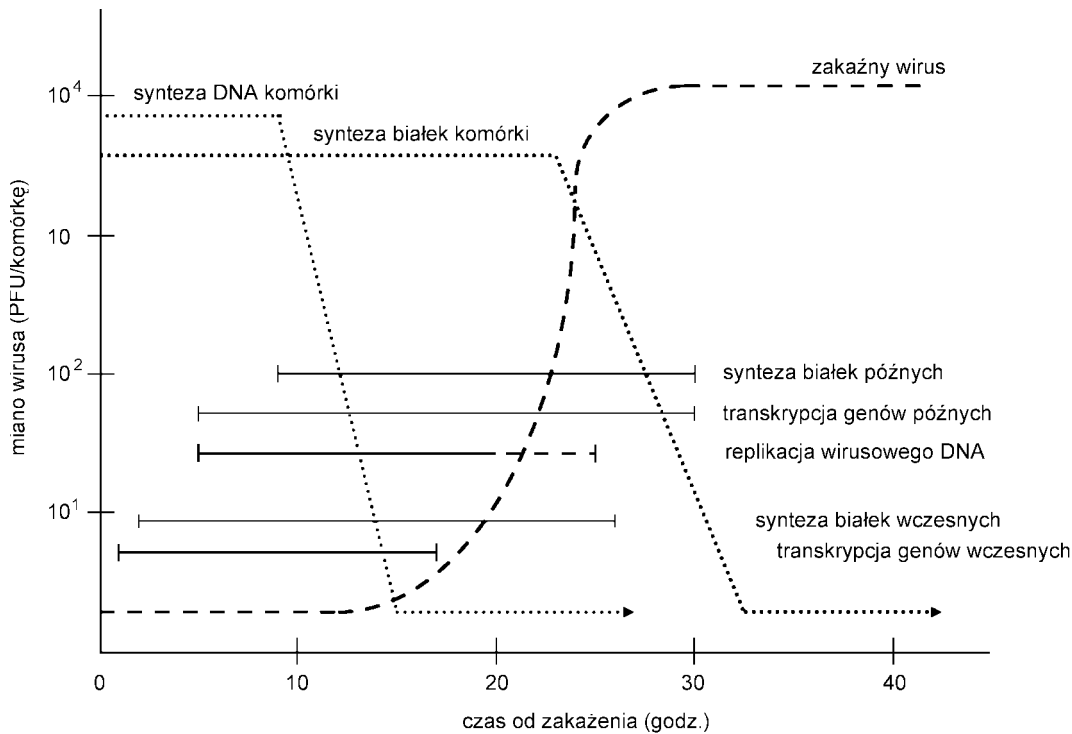
kapsyd składa się z 252 jednostek strukturalnych, z których 12 jest pentamerami a pozostałe heksamerami [54]. Na zakończeniu każdego z pentonów występuje wychodzące na zewnątrz cząstki wirusowej trimero-we białko, tzw. włókno [51]. Natomiast 240 heksonów tworzy boczne ściany i krawędzie cząstki wirusowej mającej od 70 do 100 nm średnicy. Obserwacje w mi-kroskopie elektronowym oraz krystalografia rentge-nowska wykazały, iż genom adenowirusów przybiera postać ośmiu domen o charakterze formy superzwinię-tej skondensowanej wokół białek. Często obrazuje się ja jako rozetę, na zewnątrz której występuje osiem pętli połączonych w centralnej części z białkami [51, 54].

Zastosowanie różnorodnych metod genetycznych, jak również hybrydyzacji mRNA do fragmentów DNA wirusowego umożliwiło stworzenie mapy genomu ade-nowirusów. Białka wczesne odpowiedzialne za funkcje regulatorowe kodowane są przez ORF: E1A, E1B, E2A, E2B, E3 i E4. W genomie znajdują się również geny oznaczane od L1 do L5, które kodują 1–5 białek



Rys. 1. Mapa genomu adenowirusów na przykładzie AdV2.

Strzałki szare oznaczają geny z grupy wczesnych (E – early), których produkty pełnią działanie regulatorowe. Strzałki cieniowane oznaczają geny późne (L – late), kodujące białka strukturalne wirusa [25, 51, 55].



Rys. 2. Schemat cyklu życiowego adenowirusów na przykładzie linii komórkowej HeLa zakażonej AdV2 [48, 51]. Widoczne szybkie tempo replikacji wirusa oraz jego negatywny wpływ na syntezę DNA i białek komórki zakażonej (za zgodą Wydawcy).

późnych pełniących funkcje strukturalne [25]. Szczególną uwagę poświęca się białkom E1A i E1B, które ze względu na możliwość łączenia się z białkami regulującymi cykl komórkowy gospodarza mogą odgrywać potencjalną rolę w powstawaniu nowotworów [51, 55]. Do chwili obecnej nie potwierdzono onkogenego wpływu adenowirusów na komórki ludzkie, zaś wszystkie obserwacje opierają się wyłącznie na pracach na modelach zwierzęcych [51].

Transkrypcja genomu adenowirusów przebiega w obrębie jądra zakażonej komórki w dwóch oddzielonych od siebie przedziałach czasowych, określanych jako fazy wczesne i późne. Fazy te rozdzielone są wyraźną przerwą, w której zachodzi replikacja wirusowego DNA. W fazie wczesnej z największą wydajnością wyrażane są geny dla E1A, E1B i E4, podczas gdy ekspresja późnych genów kierowana jest przez promotor (MLP) przebiega na minimalnym poziomie [57].

Po rozpoczęciu replikacji DNA wirusowego rozpoczyna się transkrypcja późnych genów. W wyniku tego procesu powstaje pięć kaset transkryptów oznaczonych od L1 do L5 syntetyzowanych w wyniku skomplikowanej obróbki pierwotnego transkryptu przebiegającej na drodze splicingu. Po rozpoczęciu replikacji DNA dochodzi do wysokiej ekspresji genów IVa2 i pIX, a promotor MLP ulega odblokowaniu i aktywacji oraz następuje zahamowanie ekspresji wczesnych genów. Ogólnie przyjmuje się, że rozpoczęcie procesu replikacji DNA wyznacza granicę pomiędzy transkrypcją dwóch klas mRNA – wczesnych i późnych. Powstające cząsteczki mRNA służą jako matryca do

wytworzenia białek strukturalnych oraz białek biorących udział w procesie pakowania DNA i dojrzewania cząstek wirusowych w jądrze komórkowym [57].

3. Zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc

Typowe adenowirusowe zapalenia gardła i górnych dróg oddechowych dotyczą głównie dzieci pomiędzy 6 miesiącem a 5 rokiem życia i powodują zazwyczaj łagodne, samoograniczające się schorzenia, często jednak przebiegające z wysoką gorączką [5, 20]. Klinicznie nie są one odróżnialne od podobnych infekcji o etiologii wirusowej [5]. W badaniach laboratoryjnych wykryć można natomiast: leukocytozę powyżej 15 000 komórek/ml, OB > 30 mm/godz. oraz podwyższony poziom białka C-reaktywnego w surowicy. Wszystkie te parametry są atypowe dla zakażeń ortowirusowymi [48].

Kolejnym schorzeniem powszechnie wywoływanym przez AdV (19% wszystkich przypadków) jest zapalenie migdałków podniebiennych. W tym przypadku rutynowe badania laboratoryjne są zwodnicze, gdyż podobne wyniki obserwuje się przy zakażeniach streptokokami [48]. Podstawową różnicą jest wiek pacjenta – infekcje adenowirusowe najczęściej obserwuje się u dzieci poniżej 3 roku życia, zaś zapalenia o etiologii bakteryjnej spotyka się zwłaszcza u osób pomiędzy 5 a 17 rokiem. Zakażenia adenowirusowe powodują także powstawanie na błonach śluzowych

gardła i migdałków charakterystycznych delikatnych nalotów o białawej barwie [44, 48].

Około 20% zapaleń płuc u pacjentów pediatrycznych wiązanych jest z zakażeniem adenowirusami. Najczęściej izolowanymi z tych przypadków serotypami są typy: 7, 21 oraz 3 [40]. Adenowirusowe zapalenie płuc jest klinicznie nierozróżnialne od chorób płuc wywołanych przez inne rodziny wirusów. W obrazie rentgenowskim widoczne są rozproszone obszary przejaśnień oraz cechy niedodmy płuc [21], podobne do obserwowanych przy zakażeniach powodowanych przez *Mycoplasma pneumoniae*. Śmiertelność u dzieci może być wysoka i dochodzić do 30%. Szczególnie niebezpieczne następstwa może mieć zakażenie AdV7, bowiem 27 do 65% pacjentów wykazuje objawy trwałego uszkodzenia płuc [23, 53]. Czynnikiem predysponującym są młody wiek oraz współistniejące zakażenie wirusem odry, którego przejściowe działanie supresyjne na odpowiedź typu komórkowego ułatwia namnażanie adenowirusów [48].

Grupą, w której adenowirusowe zakażenia dróg oddechowych niosą szczególne zagrożenie życia są pacjenci po zabiegach transplantacyjnych, zwłaszcza po przeszczepach szpiku [10]. Infekcje adenowirusowe u dorosłych obserwuje się częściej w późnym okresie pooperacyjnym (>90 dnia) i wykrywa u około 14% pacjentów [34]. Istotnym czynnikiem ryzyka jest ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (Graft versus Host Disease – GvHD), współistniejące zakażenia herpeswirusami (zwłaszcza wirusem cytomegalii) oraz izolowanie adenowirusów z rozmaitych materiałów klinicznych [17]. Mimo prób stosowania terapii przeciwwirusowej częstotliwość zgonów jest wysoka i może sięgać 50% [17, 24]

Ze względu na możliwość wystąpienia przy zapaleniu płuc o etiologii adenowirusowej objawów sugerujących zakażenie bakteryjne, powszechne jest stosowanie antybiotyków. Działanie takie jest zbędne i nie przynosi żadnych korzyści terapeutycznych – o jego częstotliwości może zaś świadczyć, że w czterech przeprowadzanych badaniach do 86% pacjentów z infekcją wywołaną przez adenowirusy początkowo poddanych było antybiotykoterapii [48, 58].

4. Okulistyczne następstwa zakażenia adenowirusami

Jednym z najwcześniej opisanych skutków zakażenia wywołanego przez przedstawicieli rodziny *Adenoviridae* jest adenowirusowe zapalenie rogówki. Choroba dotyczy głównie dorosłych i jest wywoływana przez typy 8, 19 oraz 37, należące do podgrupy D [18]. Epidemie są stwierdzane zazwyczaj na terenie fabryk, szpitali, baz wojskowych i innych dużych, od-

izolowanych skupisk ludzkich [15, 50]. Wirus przenosi się przez dotyk nieumytych rąk personelu medycznego lub niedostatecznie odkażone płyny i instrumenty okulistyczne [28]. Sporadycznie źródłem zakażenia może być kontakt z ręcznikami, gdzie wirus w formie aktywnej potrafi przetrwać do kilku tygodni [18].

Pierwotnymi objawami choroby są ból, łzawienie, światłowstręt i zapalenie spojówek. Po 3–4 dniach pojawiają się na rogówce pierwsze punktowe zmiany, które zazwyczaj zanikają samoistnie po upływie następnym 2 tygodni [8]. Przypadki dłużej trwających zakażeń, które prowadzą do trwałych zmian w oku są sporadyczne i dotyczą głównie pacjentów z nieprawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym.

5. Zakażenia układu pokarmowego

Adenowirusy wykrywane są w od 4 do 15% próbek kału pobranych od dzieci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [6] i są drugim w kolejności, po rotawirusach, czynnikiem etiologicznym biegunek u pacjentów pediatrycznych. Najczęściej wykrywanymi są serotypy 40 i 41 [30, 56], należące do podgrupy F, choć udaje się izolować z próbek kału także AdV1, 3, 7 i 31 [30].

Biegunki adenowirusowe dotyczą głównie dzieci do 2 lat, bowiem u większości pacjentów w wieku lat 4 wykrywane są przeciwciała skierowane przeciwko AdV40 i 41 [29]. Stolce są zazwyczaj wodniste, bez krwawych podbiegnięć. Pasma śluzu wykrywa się w 19–57% przypadków. Ilość dziennych wypróżnień może sięgać 15, choć zazwyczaj jest mniejsza. Biegunka o wywołania przez *Adenoviridae* trwa najczęściej do 11 dni, zauważalnie dłużej od choroby wywołanej przez rotawirusy [29]. Typowa dla jej przebiegu jest także zauważalna gorączka oraz wymioty. W przeciwieństwie do zakażeń rotawirusami rzadkie są infekcje w obrębie jednej rodziny.

Zakażenia układu pokarmowego wywołane przez enterotropowe szczepy adenowirusów są zazwyczaj łagodne, z tendencjami do samoograniczenia. Możliwe są jednak przypadki ciężkie, które prowadzą do zejść śmiertelnych – dotyczą one głównie pacjentów poddanych immunosupresji [19, 26] i osób z AIDS [14, 43].

6. Krwotoczne zapalenia pęcherza

Adenowirusy, zwłaszcza typ 11, są podstawowym czynnikiem etiologicznym krwotocznych zapaleń pęcherza dzieci [52]. Choroba ta występuje częściej u chłopców niż u dziewczynek i manifestuje się krwio- i częstomoczem, ze współistniejącą gorączką. U pacjentów tych nie ma podwyższonego poziomu kreatyniny w surowicy, a w wirusologicznym badaniu moczu ob-

serwuje się złuszczone komórki nabłonka, w których metodami immunofluorescencyjnymi wykryć można antygeny adenowirusów [48]. Wirusa łatwo także wyizolować z moczu w hodowlach komórkowych.

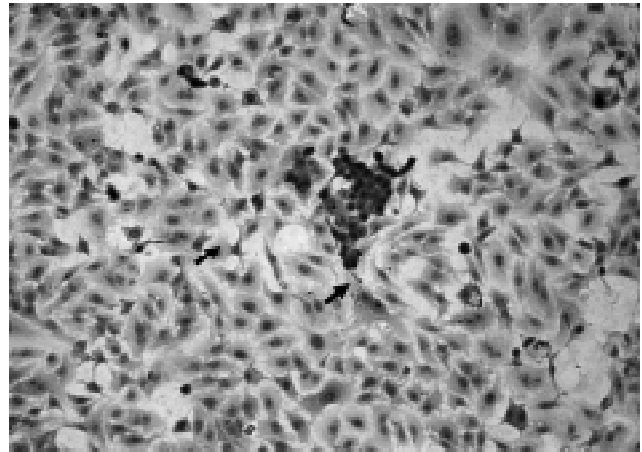
Znacznie cięższy przebieg mają adenowirusowe zapalenia pęcherza u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych oraz transplantacjach narządów unaczynionych. Zakażenia te występują dość rzadko – wykrywa się je zaledwie u 0,3–1% osób poddanych przeszczepowi szpiku [17] oraz u 4–10% pacjentów po przeszczepie wątroby [38]. Czynnikiem ryzyka są w tym przypadku płeć żeńska, dodatni poziom przeciwciał antyadenowirusowych oraz ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Szczyt częstotliwości jej występowania pojawia się w 3–4 tygodniu po operacji. Choroba trwa około 2–4 tygodni i przebiega podobnie do opisywanej u dzieci, jednak u większości chorych obserwuje się podwyższony poziom kreatyniny. Pozytywne wyniki daje leczenie pulsem sterydowym (do 3 tygodni) [22], dożylne podawanie cidofowiru oraz obniżenie stosowanych dawek leków immunosupresyjnych [41].

7. Neuroinfekcje powodowane przez adenowirusy

Neurologiczne powikłania zakażeń adenowirusami są rzadkie; niosą jednak ze sobą wysokie ryzyko zgonu. Adenowirusy były izolowane zarówno z płynu mózgowo-rdzeniowego, jak i biopłatów tkanek mózgowych, głównie od pacjentów z *meningoencephalitis* [11]. Choroba częściej dotyczy noworodków [46] oraz osób z niewydolnością układu immunologicznego [16]. W diagnostyce ważne jest zastosowanie testów biologii molekularnej, gdyż ze względu na niskie miana wirusa w badanych materiałach metody konwencjonalne często dysponują zbyt niską czułością.

8. Diagnostyka zakażeń ludzkimi adenowirusami

Ze względu na dobre namnażanie się adenowirusów w warunkach hodowli komórkowych przez długie lata stanowiła ona „złoty standard” w diagnostyce zakażeń AdV. Do namnażania adenowirusów używa się głównie ustalonych linii HEp-2, HeLa oraz A549 lub pierwotnych hodowli nerki małpiej. Specyficzny efekt cytopatyczny pojawia się najczęściej w ciągu od 5 do 14 dni [31]. Wyjątek stanowią wirusy należące do podgrupy F, których namnażanie *in vitro* stanowi wciąż poważny problem. Najlepszy ich wzrost osiąga się w linii Graham 239, która jest wyprowadzona z embrionalnych komórek ludzkiej nerki transformowanych DNA adenowirusa typu 5. Materiałem stosowanym do zakażenia linii komórkowych mogą być



Rys. 3. Typowy rozproszony efekt cytopatyczny wywołany przez adenowirusa typu 5 (AdV5) w hodowli komórkowej linii A549. Strzałki wskazują komórki zniszczone działaniem wirusa. Powiększenie mikroskopu x400.

rozmaite próbki kliniczne, jak mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, surowica krwi oraz próbki tkanek [48].

Z metod serologicznych najpowszechniej stosowane są testy aglutynacji lateksowej do wykrywania adenowirusów biegunkowych [56], metody immunofluorescencyjnej detekcji antygenów [13, 32] oraz testy ELISA do określania miana przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym [37]. Stwierdzenie występowania przeciwciał klasy IgM (markerów świeżo przebytego zakażenia) ma wysoką wartość diagnostyczną, bowiem przeciwciała klasy IgG ze względu na rozpowszechnienie adenowirusów w populacji ludzkiej są mniej istotne i są głównie używane do określania statusu immunologicznego pacjentów oraz do monitorowania przebiegu zakażenia i terapii.

Ze względu na coraz częstsze stwierdzanie zakażeń adenowirusami wśród osób poddanych immunosupresji, niezbędne stało się wprowadzenie do diagnostyki metod biologii molekularnej. Historycznie pierwszymi były testy oparte na hybrydyzacji kwasów nukleinowych [45], lecz ze względu na czaso- i materiałochłonność nie zyskały one szerokiej popularności. Zdecydowanie większe zastosowanie diagnostyczne w wykrywaniu adenowirusów ma reakcja łańcuchowej polimeryzacji (PCR) [1]. Konwencjonalne testy PCR mają jednak ograniczoną czułość, która utrudnia detekcję wirusa w tych materiałach klinicznych, gdzie poziom wirusa osiąga niskie miana – zwłaszcza w płynie mózgowo-rdzeniowym. Metody te służą głównie do stwierdzania obecności wirusa w hodowli komórkowej przed wystąpieniem specyficznego efektu cytopatycznego i stopniowo są zastępowane przez czulszy wariant, jakim jest real-time PCR [32]. Technika ta stała się obecnie najlepszym testem w diagnostyce zakażeń adenowirusami, zwłaszcza w przypadkach neurologicznych oraz u pacjentów poddanych immunosupresji [12].

Jej szybkość wykonania i wysoka czułość umożliwiają wykrycie wirusa na niskim poziomie i wdrożenie odpowiedniego leczenia [35].

9. Leczenie chorób o etiologii adenowirusowej

W chwili obecnej nie ma skutecznej terapii, która byłaby specyficzna dla zakażeń wywoływanych przez adenowirusy – na szczęście konieczność jej stosowania dotyczy niemal wyłącznie pacjentów z dysfunkcjami układu odpornościowego [35, 59]. Cidofowir i rybawiryne wykazują wprawdzie działanie przeciwwirusowe w warunkach *in vitro*. Brak jest przeprowadzonych pełnych badań klinicznych, które udowodniłyby ich przydatność w leczeniu *in vivo*. Nieliczne dostępne dane literaturowe podają informacje o skutecznym wyniku dożylnego leczenia rybawiryną adenowirusowego zapalenia płuc u pacjentów pediatrycznych [7], podobnie jak krwotocznego zapalenia pęcherza u biorców przeszczepów [9]. Inni autorzy uważają jednak rybawirynę za preparat nieskuteczny w leczeniu pacjentów po zabiegach transplantacyjnych [33, 39]. W grupie tej sugerowana jest raczej kuracja cidofowirem, jako lekiem o większej skuteczności przeciw adenowirusom *ex vivo* [4, 35, 42]. Brak jest jednak danych o poziomie kopijności wirusa w czasie i po zakończeniu terapii, co mogłoby jednoznacznie potwierdzić efektywność prowadzonego leczenia.

10. Zapobieganie i profilaktyka

Ze względu na typowe dla adenowirusów przeniesienie drogą fekalno-oralną, jedną z najskuteczniejszych metod zapobiegania ich transmisji jest częste mycie rąk i przedmiotów po kontakcie z chorym. Do odkażania należy stosować 60% etanol, który wykazuje wysoką skuteczność działania wobec AdV [49], w przeciwieństwie do izopropanolu czy chlorheksydyny [18].

W przypadku zakażeń szpitalnych sugerowane jest odizolowanie zakażonych pacjentów, jak również noszenie pełnego ubioru ochronnego przez personel medyczny. Należy ponadto bezwzględnie przestrzegać nakazu noszenia jednorazowych rękawiczek oraz okularów, w celu zapobieżenia przypadkom zapaleń rogówki spowodowanych przez adenowirusy. Do dezynfekcji powierzchni zalecany jest roztwór chloraminy T [18].

W 1971 roku została wprowadzona na rynek amerykański szczepionka doustna zawierająca żywego, nieatenuowanego wirusa, serotypów 4 i 7. Niespecyficzne namnażenie wirusów w komórkach nabłonka jelita cienkiego nie powodowało objawów chorobowych, a skutkowało wytworzeniem specyficznej odpowiedzi humoralnej [48]. Program szczepień wdrożono w USA

początkowo dla dzieci i młodych mężczyzn w dużych zbiorowiskach. Jego zastosowanie obniżyło wśród żołnierzy armii amerykańskiej częstotliwość zakażeń adenowirusami o 95–99%, a ogólną ilość infekcji dróg oddechowych o 50–60% [36]. Ze względu na liczne działania niepożądane oraz brak możliwości jej stosowania u osób z niedoborami immunologicznymi, została ona wycofana z użycia. Do chwili obecnej brak jest nowoczesnych i bezpiecznych u użyciu szczepionek podjednostkowych, zwłaszcza skierowanym przeciwko wariantom biegunkowym AdV40 i 41, niezwykle istotnym z pediatrycznego punktu widzenia [48].

11. Podsumowanie

Rozwój transplantologii, zarówno w dziedzinie przeszczepów narządów unaczynionych i komórek krwiotwórczych powoduje, że w związku z wytworzoną głęboką immunosupresją zakażenia ludzkimi adenowirusami mogą przebiegać częściej i z nasilonymi objawami. Dodatkowo w grupie pacjentów z obniżoną wydolnością układu immunologicznego poważnym problemem stają się infekcje mieszane, spowodowane przez nadkażenia bakteryjne.

Choć w większości przypadków zakażeń u osób z prawidłową czynnością układu odpornościowego zakażenia adenowirusowe nie wymagają leczenia, brak jest niestety zweryfikowanych skutecznych form terapii przeciwwirusowej. Dostępna do 2001 roku szczepionka zapobiegała wyłącznie zakażeniom adenowirusami wywołującymi infekcje oddechowe i zawierała żywe wiriony – z tego też powodu nie było możliwe stosowanie jej u pacjentów poddanych immunosupresji. Nie eliminowała także zagrożenia ze strony adenowirusów biegunkowych należących do podgrupy F, które są największym zagrożeniem dla dzieci. Tym bardziej konieczne jest zastosowanie najczulszych metod diagnostycznych w celu ograniczenia ryzyka rozprzestrzeniania się chorób o etiologii adenowirusowej.

Piśmiennictwo

1. Allard A., Girones R., Juto P., Wadell G.: Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J. Clin. Microbiol.* **28**, 2659–2667 (1990)
2. Atkinson R.L.: Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin. Proc.* **82**, 1192–1198 (2007)
3. Benkó M., Harrach B., Both G.W., Russell W.C., Adair B.M., Ádám E., de Jong J.C., Hess M., Johnson M., Kajon A., Kidd A.H., Lehmkuhl H.D., Li Q.-G., Mautner V., Pring-Akerblom P., Wadell G.: Family *Adenoviridae*, [w:] Virus taxonomy. VIII th report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. (red.), Academic Press, New York, N.Y. 2004, s. 1162

4. Bordigoni P., Carret A.S., Venard V., Witz F., Le Faou A.: Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1290–1297 (2001)
5. Brandt C.D., Kim H.W., Vargosko A., Jeffries B., Arrobio J., Rindge B., Parrott R., Chanock R.: Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am. J. Epidemiol.* **90**, 485–500 (1969)
6. Brandt C.D., Kim H.W., Rodriguez W.J., Arrobio J.O., Jeffries B.C., Stallings E.P., Lewis C., Miles A.J., Gardner M.K., Parrott R.H.: Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* **151**, 437–443 (1985)
7. Buchdahl R.M., Taylor P., Warner J.D.: Nebulised ribavirin for adenovirus pneumonia. *Lancet*, **2**, 1070–1071 (1985)
8. Butt A.L., Chodosh J.: Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea*, **25**, 199–202 (2006)
9. Cassano W.F.: Intravenous ribavirin therapy for adenovirus cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **7**, 247–248 (1991)
10. Chakrabarti S., Mautner V., Osman H., Collingham K.E., Fegan C.D., Klapper P.E., Moss P.A., Milligan D.W.: Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*, **100**, 1619–1627 (2002)
11. Chatterjee N.K., Samsonoff W.A., Balasubramanian N., Rush-Wilson K., Spargo W., Church T.M.: Isolation and characterization of adenovirus 5 from the brain of an infant with fatal cerebral edema. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 830–833 (2000)
12. Claas E.C., Schilham M.W., de Brouwer C.S., Hubacek P., Echavarría M., Lankester A.C., van Tol M.J., Kroes A.C.: Internally controlled real-time PCR monitoring of adenovirus DNA load in serum or plasma of transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 1738–1744 (2005)
13. Darougar S., Walpita P., Thaker U., Viswalingam N., Wishart M.S.: Rapid culture test for adenovirus isolation. *Br. J. Ophthalmol.* **68**, 405–408 (1984)
14. Dionisio D., Arista S., Vizzi E., Manneschi L.I., Di Lollo S., Trotta M., Sterrantino G., Mininni S., Leoncini F.: Chronic intestinal infection due to subgroup F type 40 adenovirus in a patient with AIDS. *Scand. J. Infect. Dis.* **29**, 305–307 (1997)
15. Dominguez-Berjon M.F., Hernando-Briongos P., Miguel-Arroyo P.J., Echevarria J.E., Casas I.: Adenovirus transmission in a nursing home: analysis of an epidemic outbreak of keratoconjunctivitis. *Gerontology*, **53**, 250–254 (2007)
16. Fianchi L., Scardocci A., Cattani P., Tartaglione T., Pagano L.: Adenovirus meningoencephalitis in a patient with large B-cell lymphoma. *Ann. Hematol.* **82**, 313–315 (2003)
17. Flomenberg P., Babbitt J., Drobyski W.R., Ash R.C., Carrigan D.R., Sedmak G.V., McAuliffe T., Camitta B., Horowitz M.M., Bunin N.: Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J. Infect. Dis.* **169**, 775–781 (1994)
18. Ford E., Nelson K.E., Warren D.: Epidemiology of epidemic keratoconjunctivitis. *Epidemiol. Rev.* **9**, 244–261 (1987)
19. Forrest G.: Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **20**, 16–21 (2004)
20. Gray G.C., Goswami P.R., Malasig M.D., Hawksworth A.W., Trump D.H., Ryan M.A., Schnurr D.P.: Adult adenovirus infections: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 663–670 (2000)
21. Han B.K., Son J.A., Yoon H.K., Lee S.I.: Epidemic adenoviral lower respiratory tract infection in pediatric patients: radiographic and clinical characteristics. *Am. J. Roentgenol.* **170**, 1077–1080 (1998)
22. Hofland C.A., Eron L.J., Washecka R.M.: Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplant. Proc.* **36**, 3025–3027 (2004)
23. Hong J.Y., Lee H.J., Piedra P.A., Choi E.H., Park K.H., Koh Y.Y., Kim W.S.: Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1423–1429 (2001)
24. Ikegame K., Takimoto T., Takahashi R., Murakami M., Tamaki H., Fujioka T., Kawakami M., Hirabayashi N., Soma T., Sugiyama H., Ogawa H.: Lethal adenovirus infection in a patient who had undergone nonmyeloablative stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* **74**, 95–100 (2001)
25. Imperiale M.J., Akusjnarvi G., Leppard K.N.: Post-transcriptional control of adenovirus gene expression. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **199**, 139–171 (1995)
26. Jalal H., Bibby D.F., Tang J.W., Bennett J., Kyriakou C., Peggs K., Cubitt D., Brink N.S., Ward K.N., Tedder R.S.: First reported outbreak of diarrhea due to adenovirus infection in a hematology unit for adults. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 2575–2580 (2005)
27. Jaworowska A., Bazylak G.: Infekcje wirusowe w etiologii rozwoju otyłości. *Postępy Hig. Med. Dośw.* **60**, 227–236 (2006)
28. Koo D., Bouvier B., Wesley M., Courtright P., Reingold A.: Epidemic keratoconjunctivitis in a university medical center ophthalmology clinic; need for re-evaluation of the design and disinfection of instruments. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **10**, 547–552 (1989)
29. Kotloff K.L., Losonsky G.A., Morris J.G. Jr, Wasserman S.S., Singh-Naz N., Levine M.M.: Enteric adenovirus infection and childhood diarrhea: an epidemiologic study in three clinical settings. *Pediatrics*, **84**, 219–225 (1989)
30. Krajden M., Brown M., Petrasko A., Middleton P.J.: Clinical features of adenovirus enteritis: a review of 127 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **9**, 636–641 (1990)
31. Krisher K.K., Menegus M.A.: Evaluation of three types of cell culture for recovery of adenovirus from clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* **25**, 1323–1324 (1987)
32. Kuypers J., Wright N., Ferrenberg J., Huang M.L., Cent A., Corey L., Morrow R.: Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 2382–2388 (2006)
33. La Rosa A.M., Champlin R.E., Mirza N., Gajewski J., Giralt S., Rolston K.V., Raad I., Jacobson K., Kontoyiannis D., Elting L., Whimbey E.: Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 871–876 (2001)
34. Leen A.M., Bollard C.M., Myers G.D., Rooney C.M.: Adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **12**, 243–251 (2006)
35. Lenaerts L., Naesens L.: Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res.* **71**, 172–180 (2006)
36. McNeill K.M., Hendrix R.M., Lindner J.L., Benton F.R., Monteith S.C., Tuchs Cheres M.A., Gray G.C., Gaydos J.C.: Large, persistent epidemic of adenovirus type 4-associated acute respiratory disease in U.S. army trainees. *Emerg. Infect. Dis.* **5**, 798–801 (1999)
37. Meurman O., Ruuskanen O., Sarkkinen H.: Immunoassay diagnosis of adenovirus infections in children. *J. Clin. Microbiol.* **18**, 1190–1195 (1983)

38. Michaels M.G., Green M., Wald E.R., Starzl T.E.: Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J. Infect. Dis.* **165**, 170–174 (1992)
39. Morfin F., Dupuis-Girod S., Mundweiler S., Falcon D., Carrington D., Sedlacek P., Bierings M., Cetkovsky P., Kroes A.C., van Tol M.J., Thouvenot D.: In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther.* **10**, 225–229 (2005)
40. Munoz F.M., Piedra P.A., Demmler G.J.: Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin. Infect. Dis.* **127**, 1194–1200 (1998)
41. Nagafuji K., Aoki K., Henzan H., Kato K., Miyamoto T., Eto T., Nagatoshi Y., Ohba T., Obama K., Gondo H., Harada M.: Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* **34**, 909–914 (2004)
42. Neofytos D., Ojha A., Mookerjee B., Wagner J., Filicko J., Ferber A., Dessain S., Grosso D., Brunner J., Flomenberg N., Flomenberg P.: Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 74–81 (2007)
43. Pollok R.C., Farthing M.J.: Enteric viruses in HIV-related diarrhoea. *Mol. Med. Today*, **6**, 483–487 (2000)
44. Putto-Laurila A., Mertsola J., Ruuskanen O.: Viral causes of tonsillitis and fever unresponsive to antibiotic therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18**, 71–72 (1999)
45. Ranki M., Virtanen M., Palva A., Laaksonen M., Pettersson R., Kaariainen L., Halonen P., Soderlund H.: Nucleic acid sandwich hybridization in adenovirus diagnosis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **104**, 307–318 (1983)
46. Rieger-Fackeldey E., Aumeier S., Genzel-Boroviczeny O.: Disseminated adenovirus infection in two premature infants. *Infection*, **28**, 237–239 (2000)
47. Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K.: Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **84**, 570–573 (1953)
48. Ruuskanen O., Meurman O., Akusjärvi G.: Adenoviruses. [w:] *Clinical virology*. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (red.) ASM Press, Washington 2002, s. 515–535
49. Sattar S.A., Abebe M., Bueti A.J., Jampani H., Newman J., Hua S.: Activity of an alcohol-based hand gel against human adeno-, rhino-, and rotaviruses using the fingerpad method. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **21**, 516–519 (2000)
50. Schrauder A., Altmann D., Laude G., Claus H., Wegner K., Kohler R., Habicht-Thomas H., Krause G.: Epidemic conjunctivitis in Germany, 2004. *Euro Surveill.* **11**, 185–187 (2006)
51. Shenk T.: Adenoviridae: The viruses and their replication. [w:] *Fundamental virology*. Knipe D.M., Howley P.M. (red.) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, s. 1053–1088.
52. Shindo K., Kitayama T., Ura T., Matsuya F., Kusaba Y., Kanetake H., Saito Y.: Acute hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 after renal transplantation. *Urol. Int.* **41**, 152–155 (1986)
53. Similä S., Linna O., Lanning P., Heikkinen E., Ala-Houhala M.: Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten-year follow-up study. *Chest*, **80**, 127–131 (1981)
54. Stewart P.L., Burnett R.M.: Adenovirus structure by X-ray crystallography and electron microscopy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **199**, 25–38 (1995)
55. Strauss J.H., Strauss E.G.: Family Adenoviridae. [w:] *Viruses and human disease*. Strauss J.H., Strauss E.G. (red.) Academic Press, San Diego 2002, s. 253–259
56. Uhnoo I., Wadell G., Svensson L., Johansson M.E.: Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J. Clin. Microbiol.* **20**, 365–372 (1984)
57. Van der Vliet P.C.: Adenovirus DNA replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **199**, 1–30 (1995)
58. Van Lierde S., Corbeel L., Eggermont E.: Clinical and laboratory findings in children with adenovirus infections. *Eur. J. Pediatr.* **148**, 423–425 (1989)
59. van Tol M.J., Claas E.C., Heemskerk B., Veltrop-Duits L.A., de Brouwer C.S., van Vreeswijk T., Sombroek C.C., Kroes A.C., Beersma M.F., de Klerk E.P., Egeler R.M., Lankester A.C., Schilham M.W.: Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transplant.* **35**, S73–76 (2005)