

Adenovírus-fertőzések immunszuppresszált betegekben

Stercz Balázs ■ Nagy Károly dr. ■ Ongrádi József dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

Az emberi adenovírusok modellként szolgálnak genetikai kutatásokban és génterápiában. Az általuk immunkompetens egyénekben okozott légúti, gyomor-bél rendszeri és szemfertőzések többnyire szövődménymentes lefolyásúak. Lappangó állapotukból azonban reaktiválódhatnak és akár halálos opportunista fertőzéseket okozhatnak immunszuppresszált egyénekben. Az immunszuppresszió okától függően különféle szerotípusú adenovírusok egyedül vagy kombinációkban eltérő szerveket betegíthetnek meg. Súlyos kombinált immundeficienciában szenvedő gyermekekben tüdő- és májgyulladás, vérzéses hólyaghurutot okozhatnak az A- és C-species szerotípusai. A szerzett immunhiányos állapotok közül gyermekkori haemopoeticus őssejt átültetését követő légúti, bélrendszeri és húgyúti gyulladásokban a 31-es típus gyakori. Szervátültetést követően a B-species szerotípusai okozhatják az átültetett szerv pusztulását. AIDS során az F-speciesbe sorolt új szerotípusok, valamint a D-species tagjai okoznak bélgyuladást, a B-species rekombináns szerotípusai pedig húgyúti fertőzéseket. Lymphomák, daganatok, szisztémás lupus erythematosus rosszabbodását adenovírusok okozta immunszuppresszió elősegítheti. Az opportunista adenovírusok diagnosztikájában a szerológiai eljárások nem megbízhatóak, a vírus-DNS, illetve a kópiaszám nyomon követése célszerű. Kezelésre cidofovirszármazékok, ribavirin, ganciclovir, vidarabin, mikro-RNS alkalmas. Orv. Hetil., 2012, 153, 1896–1904.

Kulcsszavak: opportunista fertőzések, haemopoeticus őssejt- és szervtranszplantáció, adenovírus-szerotípusok, molekuláris diagnosztika, antivirális kezelés

Adenovirus infections in immunocompromised patients

Human adenoviruses function as genetic models and vectors for gene therapy. Upper respiratory, gastrointestinal or ocular infections usually have mild course without any major complication in immunocompetent individuals. However, reactivation from latency in immunocompromised patients may lead to death. Depending on the underlying diseases, different adenovirus serotypes damage different organs. In children with severe combined immunodeficiency syndrome, serotypes of species A and C induce lung, liver or bladder inflammation. Paediatric hematopoietic stem cell transplantation is frequently followed by serotype 31-induced pneumonia, enteritis, cystitis. B serotypes can destroy transplanted organs. In AIDS patients, D and novel F serotypes cause enteritis. Recombinants of B serotypes induce urinary tract infections. Progression of lymphomas, tumours, and systemic lupus erythematosus might be facilitated by immunosuppressive effects of adenoviruses. As far as the diagnostic work-up of adenoviruses, detection of viral DNA and virus copy number is predictive, while serology testing is quite unreliable. For treatment, cidofovir derivatives, ribavirin, ganciclovir, vidarabine and microRNA have been used. Orv. Hetil., 2012, 153, 1896–1904.

Keywords: opportunistic infections, hematopoietic stem cell and organ transplantation, adenovirus serotypes, molecular diagnostics, antiviral treatment

(Beérkezett: 2012. október 5.; elfogadva: 2012. október 25.)

Rövidítések

BMT = csontvelő-átültetés; CMV = cytomegalovírus; CMX001 = hexadecyclopropil-cidofovir; CTL = citotoxikus T-lymphocytá; EBV = Epstein-Barr-vírus; FDA = Food and Drug Administration (USA); GVHD = graft versus host betegség; HAART = highly active antiretroviral therapy; HERV = humán endogén retrovírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; HSV = herpes simplex vírus; IFN = interferon; IL = interleukin; IRF = in-

terferonregulációs faktor; IVIG = intravénás immunglobulin; LPS = lipopoliszacharid; LTR = long terminal repeat; NF- κ B = nukleáris faktor- κ B; NK-sejtek = természetes ölüsejtek; PCR = polimeráz láncreakció; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverz transzkriptáz PCR; SCID = súlyos kombinált immundeficiencia; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SOT = szervtranszplantáció; TLR = Toll-like receptor; TNF = tumornekrózis-faktor

A humán adenovírusok kettős szálú DNS-t tartalmazó, burok nélküli vírusok. Jelenleg 58 szerotípusuk ismert [1], amelyeket a különböző tulajdonságaik alapján hét speciesbe (A–G) csoportosítunk [2]. A nem strukturális, szabályozófunkcióval rendelkező fehérjéket a vírusgenom korai génei (early genes, E1A, E1B, E2, E3 és E4) kódolják. E gének termékei a gazdasejt átprogramozásában és a szervezet immunreakciónak elkerülésében is szerepet játszanak. Ezzel a perzisztens és latens fertőzések is lehetővé válnak [3, 4]. A virion szerkezeti fehérjéit a késői gének (late genes, L1–L5) kódolják. A kapszid fő alkotórésze a hexon. Az ikozaedrális szimmetriájú partikula csúcsi részein helyezkednek el a két részből (pentonbázis és fiber) álló pentonegységek, amelyek a gazdasejt sejt felszíni receptoraihoz kötődve a vírus penetrációját segítik elő.

Az adenovírusok replikációjának fő helye a légutak és a bélrendszer epithelsejtjei. A fertőzött sejtben számos génextpressziós változás történik (citokinek, kemokinek, valamint ezek receptorainak és adhéziós molekulák génei), amelyek gyulladásos válaszreakciót indítanak el, annak protektív és szövetkárosító hatásival együtt [3]. A citokinek másik forrása a fertőzött alveolaris macrophagok. Humán primer tüdő-fibroblastsejtek 2-es típusú humán adenovírral történő fertőzése a gazdasejt védekezésében szerepet játszó számos gén kifejeződésének csökkenésével jár. Ezek közé jelátviteli utakban szereplő gének, I-es típusú IFN-ek képződésében szerepet játszó gének, valamint az IL-6 géncsalád tagjai tartoznak. A citokinek és receptoraik kifejeződésének deregulációját specifikus citokinreceptorok (IL-1R, IL-12R, IL-17R, IL-6R, IRF-5) aktivációja igyekszik kompenzálni, ez azonban nem sikerül teljes mértékben [5].

A kialakuló immunválasz általában kordában tartja az adenovírusok replikációját és terjedését. A kapszid fehérjéi Toll-like receptorokon (TLR) keresztül aktiválják a természetes immunválaszt, amit NK-sejtek, macrophagok, antiinflammatorikus citokinek közvetítenek, valamint antigén-prezentációt váltanak ki NF- κ B-dependens útvonalon. A TLR- és az NF- κ B-útvonalak szuppressziója gyengíti az adenovírusokkal szemben kialakuló immunválaszt. A tüdő szövetében komplement vagy IgG jelenlétében, a neutrophilek által bekebelezett adenovírusok a májba kerülve különböző kemokinek termelésével járulnak hozzá a szövetkárosodás kialakulásához. A kis antimikrobiális peptidok (defenzinek, cathelicidek, thrombocidinek, a tüdő felületaktív anyagai) képződésének zavarai megváltoztatják az adenovírusok eliminációját és gátolják a gyulladásos reakciókat [3]. Fertőzést követően a hexonnal szemben csoportspecifikus, nem neutralizáló antitestek képződnek, míg a fiber szerotípus-specifikus, neutralizáló ellenanyagok képződését váltja ki [2]. Az intracelluláris vírusok eradikációja a celluláris immunreakció közreműködésével történik, és a fertőzött sejtek elpusztítását eredményezi CD4+ és CD8+ T-sejtek által

[4]. A fertőzött lymphocytákban episomalis formában fennmaradó vírusgenom latens vagy perzisztens fertőzést eredményezhet. A vírust hordozó lymphocyták, amelyek kimutathatóak a vérből, szövetekből és egyéb testfolyadékokból, aszimptomatikus, intermittáló vírus-ürítés forrásai lehetnek, és stimulációjuk a vírus reaktivációjához vezethet [6]. A biológiai válaszmódosítók, mint például a bakteriális LPS, glükokortikoidhormonok és prosztaglandinok a latens adenovírusok erős *in vitro* aktivátorai lehetnek [7, 8]. A vérbe jutott nagy mennyiségű adenovírus keringő immunkomplexek kialakulásához, komplementaktivációhoz, adenovírus-thrombocytá interakcióhoz vezethet, amelyek befolyásolják a patogenezist [9].

Az adenovírusok génterápiás vektorként jelentősen hozzájárultak a virális immunmoduláció jobb megismeréséhez. Az első generációs adenovírus-vektorok extrém magas (például: 10^{11} víruspartikula/kg) dózissal alkalmazása számos ártalmas mellékhatással járt, amelyek a veleszületett és adaptív immunrendszert érintették, májkárosodást, sokk kialakulását okozták [3]. Az adenovírusok immunmodulációs képességeinek további tanulmányozása [10] újabb vektorkonstrukciók kialakításához vezetett, a mellékhatások csökkentése érdekében.

Az adenovírusok immunkompetens egyénekben általában enyhe lefolyású tonsillopharyngitist, légúti fertőzéseket, gastroenteritist és keratoconjunctivitist okoznak, de súlyos tüdőgyulladás, fatális hepatitis is kialakulhat egészséges felnőttekben [11]. A vírusok szövet- és szervtropizmusa, patogenitása a különböző specieseknek és típusoknak megfelelően változatos [2]. Az utóbbi időben egy új adenovírus, a macska-adenovírus (FeAdV) [12] által okozott zoonoticus jellegű fertőzés is felmerült [13]. Ennek lehetséges kockázata, akár az emberek, akár a macskafélék tekintetében, még felderítésre vár.

Adenovírusok immunszuppresszált betegekben

A veleszületett immundeficienciák ritka megbetegedések. Gyakrabban fordulnak elő a különböző tényezők (például immunszuppresszív terápia, kortikoszteroidok adása, sugárterápia, malnutritio) talaján kialakuló szerzett immundeficienciák. Az AIDS-járvány és a különböző szerv- és szövettranszplantációk számának emelkedése következtében, az immunszuppresszált betegek különböző fertőzései is gyakrabban fordulnak elő. Az adenovírusok, kihasználva az immunreakciók elégtelenségét, akut vagy perzisztens fertőzéseket okoznak, atipikus szervi manifestációkkal és halálos kimenetellel. A progresszív betegség legfőbb rizikófaktorai a súlyos lymphopenia, a CD4+ T-sejtek számának csökkenése és az elnyúlt immunszuppresszió [4]. A disszeminált adenovírus-fertőzés a transzplantált szerv mellett érintheti a tüdőt, májat, pancreast, szívet, colont, központi

idegrendszer, lépelt, húgyhólyagot, nyirokcsomókat, szemet és a cervixet is [14]. A vírus hosszú idejű jelenléte és ürítése, a bélrendszerben és húgyutakban, hozzájárul a betegség kialakulásához immunuszupprimált egyénekben [15]. A nyál adenovírust hordozó lymphocytáinak tünetmentes vírusürítése különböző szájüregi gyulladással járó betegségek kialakulását segíti elő, a megváltozott citokinkörnyezet következtében [16, 17]. A testfolyadékokkal ürített víruspartikulák nosocomialis fertőzéseket okozhatnak, ami a prevenció igényű vizsgálatokra irányítja a figyelmet [11]. Immunuszuppresszáltakban az eltérő szerotípusok egyidejű fertőzése is gyakori [18]. A különböző veleszületett és – az AIDS kivételével – vizsgált szerzett immunodeficiens állapotok 83%-ában találtak egyidejűleg egyéb kórokozókat is a gombák, baktériumok és vírusok közül, például *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, *Staphylococcus* specíesek, RSV, parainfluenza-vírus, CMV [14].

Veleszületett immunodeficientiák

Veleszületett immunodeficientiákban és a koraszülöttekben az adenovírusok súlyos és visszatérő légúti, valamint disszeminált fertőzéseket okoznak, alkalmanként fatális kimenettel [14]. A halálzási arány 55% is lehet. Immunkompetens gyermekekben a leggyakrabban az 1, 2, 3, 5, 7 és 41-es adenovírus-szerotípusok fordulnak elő. Congenitalis immunodeficientiákban az esetek mintegy felében a 11, 31, 34 és 35-ös szerotípusok is előfordulnak [15].

A SCID rendszerint két-három éves gyerekeket érint, akik nagyon sebezhetőek az adenovírusokkal és egyéb fertőzésekkel (például: CMV, HSV, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp.) szemben. A BMT életmentő lehet, a mortalitás azonban igen magas [19]. A különböző adenovírus-szerotípusok különböző klinikai manifesztációhoz társulnak. Pneumóniában többnyire az adenovírus A31, B3, B7, B11, B34, B5 és a C1, C2 és C5, haemorrhagiás cystitisben az A31, hepatitisben az A31, C1, C2 és C5, gastrointestinalis betegségben az A31, C1, C2 és C5, valamint az F41 szerotípusok okoznak fertőzéseket [15]. Di George-szindrómában az adenovírus-fertőzések aplasticus anaemiát, hepatosplenomegaliát indukálhatnak [20]. Leírtak adenovírus okozta halálos pneumóniát és meningitist/encephalitist X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemiában [21, 22], valamint végzetes disszeminált fertőzést CD40 ligand deficienciában is [19].

A különböző körülmények között reaktiválódott latens adenovírusok súlyosbíthatják az immunuszuppressziót. A terhesség során aktiválódott adenovírusok gyakran átjutnak a placentán és a magzat különböző szerveinek fertőződését okozhatják. Adenovírusok okozta leggyakoribb foetalis betegségek között myocarditis, intracranialis eltérések, iker-iker transzfúziós szindróma, hydrothorax, hydrodrops foetalis, intrauterin

növekedés korlátozása és amniondefektusok fordulnak elő. Az együttes vírusfertőzések (enterovírus, CMV, HSV) szinergisztikus hatást gyakorolhatnak a congenitalis problémák kialakulásában [23].

Szerzett immunodeficientiák

A szerzett immunodeficientiák különböző mechanizmusok révén alakulhatnak ki. Az alapbetegség és a beteg kora meghatározó lehet a fertőzést okozó adenovírus szerotípusa, valamint a klinikai manifesztáció szempontjából.

Haematopoeticus őssejt-transzplantáció

HSTC-t gyakran alkalmaznak veleszületett immunodeficientiákban, aplasticus anaemiában, hematológiai és egyéb tumorokban. HSCT-hez társult opportunistá fertőzések kórokozói között az adenovírusok jelentős helyet foglalnak el [24]. HSCT-t követően a betegek 4,9–29%-ában találtak fertőzést magasabb mint 25%-os mortalitási rátával. A súlyos adenovírus-fertőzések rizikófaktora: 1. igen fiatal életkor, 2. immunuszuppresszív kezelés típusa (például T-sejt-depletált graft, antithymocytá globulin vagy anti-CD52 monoklonális antitest), 3. transzplantációt követően az immunfunkciók elnyújtott helyreállása, 4. graft versus host betegség (GVHD) kialakulása, 5. a donor és a graft közötti genetikai eltérés foka [4]. Légúti fertőzésekben leggyakrabban az adenovírus A31, B7, B11, B34, B35 és a C1, C2, C5 és C6-os szerotípusai fordulnak elő, haemorrhagiás cystitisben a B11, B34, B35-ös szerotípusai, ahol nekrotizáló tubulointerstitialis nephritis, fulmináns hepatitis és a fertőzés disszeminációja is kialakulhat 60% fölötti mortalitással [11]. Hepatitis leggyakrabban a C1, C2 és C5-ös szerotípusaihoz társul, gastrointestinalis manifesztáció pedig az A31, B7 és C2-es szerotípusaihoz [18]. Egy gyermekhematológiai osztályon a 31-es szerotípusú adenovírus nosocomialis járványt okozott [25]. Egy tanulmányban HSCT-n átesett gyerekek 36%-ában írtak le különböző szerotípusokkal történő egymást követő fertőzéseket, ahol a 31-es szerotípus gyakran szerepelt az első fertőződésben [26]. Az adenovírusokat a HSCT-t követően rendszerint 100 napon belül izolálják, leggyakrabban székletből, vizeletből vagy a torokból. Az esetek 60–89%-ában azonban csak egy lokalizációból, ahol néhány beteg esetében a vírus ürítése hosszabb ideig fennmaradhat [2]. Disszeminált betegség kialakulását tekintve prediktív értékű, ha a vírus DNS-ét sikerül a perifériás vérből PCR-rel kimutatni a tünetek jelentkezése előtt. E lelet a preemtív antivirális terápia korai megkezdésének alapjául szolgálhat [27]. A vírus kópiaszámának növekedése a halálos kimenetel kockázatának fokozódását jelzi [28].

Szervtranszplantáció

Az adenovírus-fertőzés primer lokalizációja rendszerint az átültetett szervnek megfelelő, így a klinikai mani-

festációk közé pneumonia, hepatitis, pancreatitis, nephritis, haemorrhagiás cystitis, enteritis, encephalitis, disszeminált fertőzés tartozhat [29]. Leukopenia, thrombocytopenia és a májenzimek emelkedett szérumszintjének előfordulása általános. Adenovírus-fertőzések kialakulását a transzplantációt követő három naptól négy évig terjedő időszakban írtak le, leggyakrabban az első három hónapban [11]. Kockázati tényező az alacsony életkor (hat hónap–öt év) és a transzplantált szerv típusa (különösen a bél és tüdő) [30].

Szívtranszplantáció

Egy tanulmányban 149, szívtranszplantáción átesett beteg endomyocardialis biopsziájában vizsgálták különböző vírusok jelenlétét PCR-rel. Harminc esetben detektáltak adenovírust, rendszerint a 2-es szerotípust, kilenc mintában enterovírust, ötben parvovírust, kettőben CMV-t és egy-egy esetben HSV-t, valamint EBV-t. Hét betegben több mint egy vírust mutattak ki egy időben. Adenovírus-fertőzést a vizsgált transzplantációt követő időszak egészében ki lehetett mutatni. Perzisztens fertőzést adenovírus esetében három, parvovírus esetében egy betegben észleltek. A pozitív eredményekkel rendelkező betegek közül több esetben történtek nemkívánatos események (allograft-kilökődés, coronariavasculopathia) a transzplantációt követő három hónapon belül. A leggyakoribb kórokozónak az adenovírusok és enterovírusok bizonyultak, amelyek myocarditishez, graftrejectionhoz és immunológiai zavarokhoz társultak az ötéves követéses vizsgálat során [31]. Szív-tüdő transzplantáción átesett felnőttek biopsziáiban adenovírust *in situ* hibridizációval nem sikerült kimutatni, ugyanakkor CMV jelenléte általános volt. Állatmodellben a szívfunkciók javítása és az immunválasz módosítása érdekében a transzplantálni kívánt szívbe replikációdefektív adenovírus-vektorokkal géneket juttattak. Kérdéses azonban, hogy a bejuttatott gének alkalmasak-e a humán transzplantációk kimenetelésére [32].

Májátültetés

Gyermekrecipiensek esetében az adenovírus-fertőzések incidenciája 5,8–11% közötti. Leggyakrabban a C1, C2 és C5-ös szerotípusai fordulnak elő. A fertőzés egyértelmű klinikai manifesztációi az icterus, hepatomegalia és hepatitis, de pneumonia, hasmenés is előfordulhat. A vírusok több szervből és váladékból (például: széklet, vizelet) is kimutathatóak [11]. A hepatitis reakció, valamint a donorból történt transzmisszió következtében is kialakulhat. A kiterjedt májnecrosis, fulmináns májelégtelenség az ismételt transzplantációt is szükségessé teheti. Egy esettanulmányban beszámoltak egy betegről, aki az elsőként transzplantált májjal együtt 5-ös szerotípusú adenovírossal is fertőződött. Korábbi fertőzést bizonyító szerológiai eltéréseket nem tudtak kimutatni, a fertőzés végül a beültetett máj elégtelenségét okozta. Ezt követően a szervezetében

maradt adenovírus megfertőzte a másodjára beültetett máját is, a beteg halálát okozva [33].

Vesetranszplantáció

A vesetranszplantáltak 12%-ában fordul elő adenovírus-fertőzés [34]. A leggyakoribb az adenovírus B7, B11, B34, B35-ös szerotípus. Tipikus tünetek: haemorrhagiás cystitis, pyelonephritis, allograft-diszfunkció vagy rejectio, néhány esetben pneumonia, 17%-os mortalitási rátával [18, 35]. A B-speciesbe tartozó adenovírusok gyakran kimutathatók vizeletből, némely szerotípus előfordulása általánosnak tekinthető [36]. Disszeminált fertőzés esetén a vírusok a belekben és a légutakban, herékben, vérben és sok belső szervben is megtalálhatók [37]. Vesetranszplantáltak körében az adenovírus-fertőzések mortalitási rátája nem magas, de leírtak már spontán gyógyuló haemorrhagiás cystitist éppúgy, mint halálos kimenetelű fertőzést [38, 39]. Az összes eddig publikált szimultán vese-pancreas átültetést követően előfordult oportunistá adenovírus-fertőzés [30].

Tüdőtranszplantáció

A tüdőtranszplantáltak esetében az adenovírus-fertőzés a rossz prognózis tényezője, a mortalitás 33–80% közötti. A légúti fertőzések gyors progressziója jellemző e betegcsoportra [40]. A vírus okozta pneumóniából felépülő betegben krónikus obliteráló bronchiolitis alakulhat ki, amely a beültetett tüdő kilökődéséhez és ismételt transzplantációhoz vezethet [41].

Béltranszplantáció

E betegcsoport enteritiseinek második leggyakoribb kórokozói az adenovírusok a rotavírusokat követően [42]. Egy tanulmányban vizsgált 98 recipiens 24%-ában történt adenovírus-fertőzés, rendszerint a transzplantációt követő első hat hónapban. Leggyakoribb helye a vékonybél volt, és a fiatal életkor kockázati tényezőnek bizonyult [43]. Az adenovírusok okozta tünetek akut kilökődési reakcióként történő félreértelmezése a vírus disszeminációjához vezethet, és akár a beteg halálát okozhatja.

Szerzett immunhiányos tünetegyüttes

Az adenovírus-fertőzések kockázata egy éve fennálló AIDS-betegség esetén 28% (17%, ha a CD4+ T-sejtek száma >200/mm³, illetve 38%, ha a CD4+ T-sejtek száma <200/mm³). E betegekben az adenovírusok leggyakrabban pneumóniát, hepatitist, meningoencephalitist, nephritist, gastrointestinalis, valamint halálos disszeminált fertőzéseket okoznak [44]. A fertőzés leggyakoribb helyei a béltraktus és a húgyutak. Gastrointestinalis betegséget leggyakrabban a D9, D17, D20, D22, D23, D26, D27, D42–47, D51-es szerotípusok okoznak, ráadásul a D-species legújabb szerotípusainak többségét AIDS-betegekből sikerült izolálni [45]. Szemben az immunkompetens személyekkel, az AIDS-betegek vizeletében gyakran fordulnak elő adenovíru-

sok, főként a B11, B34 és B35-ös szerotípusok [18]. A húgyhólyag gyulladást vagy vérzést csak ritkán mutatták ki. AIDS-betegekben a hosszú ideig fennálló fertőzések, valamint a különböző szerotípusok okozta együttes fertőzések magukban hordozzák a típusokon belüli mutációk, valamint a típusok között a rekombináció lehetőségét [45]. Egy tanulmány eredményei szerint az AIDS-betegek 45%-a az adenovírus okozta fertőzések diagnosztizálását követő két hónapon belül meghalt [15]. A vírus E1A és E1B géntermékei a HIV LTR-szekvenciáinak erős aktivátorai, ezáltal elősegítik annak replikációját, fokozva az AIDS súlyosságát és progresszióját [46]. Az AIDS-ben az adenovírusokon kívül még számos egyéb patogén és opportunistá patogén okoz fertőzéseket (például CMV, HSV-2, *Pneumocystis jirovecii*, EBV, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*) [47]. Ennek következtében nehéz lenne bármilyen tünetet vagy akár a beteg halálát egyedül az adenovírus-fertőzéshez kapcsolni. A HAART (highly active antiretroviral therapy) bevezetése óta a különböző opportunistá fertőzések morbiditása és mortalitása jelentősen megváltozott [2].

Daganatos betegségek

A daganatos betegségben alkalmazott kemo- és radio-terápia, valamint immunszuppresszív gyógyszerek gyengítik az immunrendszert, és az adenovírus-fertőzések és -reaktiváció emelkedéséhez vezetnek. A vezető kór-kép a pneumonia; leggyakrabban az adenovírus B7 és B11, valamint a C1, C2, C5 és C6-os szerotípusok fordulnak elő [2]. A rágszálókkal ellentétben, emberben ez idáig nem sikerült kimutatni az adenovírusok tumorindukáló szerepét. Urogenitalis tumorokban szenvedő betegek gyakran hordoznak latens módon adenovírusokat. A vírus korai génjei kifejeződhetnek a perifériás, valamint a tumort infiltráló lymphocytákban. Az adenovírusok fokozta immunszuppresszió hozzájárulhat a tumoros betegség progressziójához [48].

Szisztémás lupus erythematosus

Egy tanulmányban beszámoltak egy fiatal SLE-betegről, akinél az immunszuppresszív terápia során folytonos láz, progresszív légúti megbetegedés és neurológiai dekompenzáció alakult ki. A tünetek sem antibakteriális, sem antifungális kezelésre nem javultak, végül a beteg meghalt. Légúti mintákból és a vizeletből a vírusizolálás és RT-PCR disszeminált 7-es szerotípusú adenovírus-fertőzést igazolt. Az adenovírus-fertőzés és a láz, valamint a beteg egyéb tünetei közötti etiológiai kapcsolat azonban ismeretlen maradt [49]. Az utóbbi időben felvetették a HERV-ek szerepét az SLE patogenezisében [50]. A HIV-hez hasonlóan az adenovírusok a HERV-eket is képesek aktiválni, illetve fokozni expressziójukat. Hasznos lehet az SLE diagnosztikai tesztjei közé az adenovírusok és HERV-ek szimultán kimutatását beilleszteni láz és egyéb tünetek

fennállása esetén, ugyanis egyes kezelések segíthetnek a fertőzés kontrollálásában [49].

Diagnosztika

Az opportunistá kórokozók transzplantáció előtti kimutatása, valamint transzplantációt követő monitorozása segítségül szolgálhat káros hatásaik kivédésében. Adenovírus-fertőzések felderítésében a szerológiai tesztek széles körben alkalmazzák, de ezek használhatósága immunszuppresszált egyénekben korlátozott, a csökkent immunreakciók következtében [35]. Az adenovírusok kimutatásának és tipizálásának „gold standard”-je a vírus izolálása [45]. Számos minta felhasználható az eljárásban, gyakorisági sorrendben: széklet, nasopharyngealis minta, vizelet, vér, tracheából vett minta, bronchoalveolaris lavage, csontvelő-, szívbiopszia [14]. A vizelettel vagy széklettel történő tünetmentes vírusürítés lehetősége miatt egyetlen pozitív kultúra nem diagnosztikus értékű [51]. A hagyományos vírustenyésztési eljárások öt-tíz napot is igénybe vesznek, bár az úgynevezett „shell vial” kultúrák használata lerövidíti ezt az időt [30]. A jelölt monoklonális antitestek segítségével történő antigén-kimutatás, adenovírusok esetében akár típus-specifikus antitestek alkalmazásával, gyors módszer. Érzékenysége ugyanakkor immunszuppresszált betegek légúti és gastrointestinalis mintái esetében viszonylag alacsony [30]. Immunszuppresszált beteg székletéből történő adenovírus-kimutatásra az immunológiai metodikákkal kiegészített elektronmikroszkópia ideális eljárás [18]. A hisztopatológiai vizsgálat ugyan kimutathat adenovírus-fertőzésre jellemző eltéréseket (például intranukleáris zárványok) [52], de ezek gyakran nem specifikusak, és a gyulladós reakció is elmaradhat [14]. Immunkémiai vagy *in situ* hibridizációs technikákkal az adenovírusok jelenlétét konfirmálni lehet [29]. Restrikciós enzimekkel a vírus-DNS kis szakaszokra bontható, amelyek specifikusak egy adott szerotípusra, segítségükkel immunszuppresszált betegből új szerotípusok identifikációja is lehetséges [45]. Gyors, érzékeny, akár egy adott adenovírus-speciesre specifikus kimutatási lehetőséget biztosít a PCR, sejtmentes mintákból (például plazma) éppúgy, mint bármely egyéb mintából, még alacsonyabb kópiaszám esetén is [53, 54]. Habár a szérum- vagy szövetminták pozitív PCR-eredménye a vírus disszeminációjának korai jele lehet [55], a klasszikus PCR-rel történő kvalitatív vizsgálat a disszeminált betegség diagnosztikában félrevezető lehet, hiszen alacsony kópiaszámokban a vírus DNS-e perzisztensen fertőzött, egészséges emberek véréből is kimutatható [9, 28]. Az utóbbi időben számos transzplantációs központban rutinszerűen bevezették a real-time PCR alkalmazását adenovírusok species szintjén történő kimutatására és monitorozására [9, 27]. A vírusok ürítésének emelkedő mértéke prediktív tényezőként értékelhető [4, 27]. Tekintettel arra, hogy a disszeminált betegség

előfeltétele, hogy az adenovírus a keringésbe kerüljön, a vér ideális minta, a szérum vagy plazma kópiaszámának meghatározásához. Nincs azonban egy egyértelmű határérték a kópiaszámot illetően, amely alapján a betegség kimenetelét megjósolni lehetne. Több tanulmányban azt találták, hogy a 10^3 /ml-től 10^6 /ml-ig terjedő vagy a fölötti kópiaszám a halálos komplikációk emelkedett kockázatát jelzi [9]. Mások felhívták ugyanakkor a figyelmet arra, hogy a víruskópiaszám emelkedésének kinetikája fontos faktor lehet, tekintet nélkül a csúcsertékre. A folyamatos monitorozás ezért segítségre lehet a betegség kezelésében, különösen az antivirális terápia során [9, 18, 35]. Nagy rizikójú csoportokban már 10^2 kópia/ml határérték javasolt a preemptív terápia megkezdéséhez [9]. Kimutatták, hogy a kópiaszám jelentős emelkedése a betegség kedvezőtlen kimenetelével korrelál [27, 56], míg jelentős csökkenése az antivirális terápiára adott válaszban a kedvező klinikai viselkedést mutatja transzplantált beteg körében [25, 56].

A multiplex PCR gyors, megbízható és költséghatékony módszere az adenovírusok osztályozásának. Immunszuppresszált betegekben gyakran súlyos együttes fertőzések alakulnak ki különböző típusú herpeszvírusok és adenovírusok részvételével. Többféle multiplex PCR és génarray-panel is rendelkezésre áll a leggyakoribb opportunista fertőzések nagy specificitással és érzékenységgel történő kimutatására [11, 57].

A terápiás döntések során figyelembe kell venni a disszeminált adenovírus-fertőzések klinikai és hematológiai kockázati tényezőit. Ilyenek például a HLA-inkompatibilis allogén SCT, különösen ismeretlen donor esetén, GVHD, *in vitro* T-sejt-depletált graft, anti-CD52 monoklonális antitestekkel *in vivo* indukált T-sejt-depleció, antithymocyt-globulin alkalmazása. A 300/ μ l alatti lymphocytaszám a viraemiás betegek csökkent túlélési valószínűségét jelzi [9]. A lymphocytaszám helyreállításának nyomon követése hasznos lehet adenovírus-fertőzések során [37]. Az adenovírus-specifikus CD4+ sejtek IFN- γ és IL-2 termelésének monitorozása alkalmasnak tűnik a kockázatnak kitett betegek felderítésében [58].

Kezelés és megelőzés

Immunkompetens egyénekben az adenovírus-fertőzések rendszerint nem igényelnek terápiás beavatkozást. Immunkárosodott betegek életet veszélyeztető adenovírus-fertőzéseit általában az immunszuppresszív terápia mérséklésével vagy leállításával kezelik [30]. Sok esetben az akut GVHD, valamint a szerv kilökődésének veszélye miatt ez nem kivitelezhető, ami az antivirális terápia szükségét teremti meg [9]. A disszeminált betegség súlyossága, akár végzetes kimenetele ellenére az amerikai FDA egyetlen gyógyszert sem hagyott jóvá adenovírus-fertőzések kezelésére. Több gyógyszert is próbáltak már empirikusan alkalmazni, de a megfelelő

farmakológiai intervenció és időzítés nem kellően tanulmányozott [29]. A cidofovir az összes adenovírus-szerotípust gátolja *in vitro* [59]. HSCT-n és tüdőtranszplantáción átesett betegek adenovírus-fertőzésében alkalmazott cidofovirterápia a betegek klinikai állapotának javulását és jobb túlélési esélyeket eredményezett [41, 56, 59]. A cidofovir toxicitása következtében (például nephrotoxicitas, ocularis hypotonia, neutropenia) a beteg szoros monitorozása szükséges [29]. Vesetranszplantáltak disszeminált adenovírus-fertőzésében együttesen alkalmazott cidofovir és intravénás immunglobulin (IVIG) a prognózis javulását eredményezte [60]. Az IVIG rutinszerű alkalmazása HSCT-ben és primer immundeficienciákban gyakori. A betegek 5–15%-ában írtak le különböző, két héttől három hónapig tartó mellékhatásokat, ami miatt alkalmazása megfelelő figyelmet igényel [61]. A cidofovir egy lipid észterének, a hexadecyclopropil-cidofovirnak (CMX001) jobb a biológiai elérhetősége, magasabb a sejtek által felvehető mennyisége, ugyanakkor toxicitása mérsékeltebb. Az adenovírus A31, B3, B7, C5 és D8-as szerotípusaival szemben a CMX001 5–200-szoros aktivitást mutat [62]. Egy súlyosan immunszuppresszált, HSCT-n átesett gyermek disszeminált adenovírus-fertőzését sikeresen eradikálták CMX001-gyel, miután az intravénásan adott cidofovir hatástalannak bizonyult [63]. A CMX001 eredményes volt továbbá 13 immunszuppresszált beteg (egy SCID, egy vékonybél-recipient, 11 HSCT-recipient) közül kilencben, akiknél az adenovírus-fertőzés és viraemia kezelésére nyolc héten keresztül alkalmazták [64]. Ezek alapján a CMX001 ígéretes kezelési lehetőségnek ígérkezik immunszuppresszáltak körében [9, 30]. A ribavirin is mutat némi aktivitást az adenovírus C1, C2, C5, C6-os szerotípusaival szemben, a többi species azonban intrinzik módon rezisztens a gyógyszerrel szemben [65]. Eredményesen alkalmazták már adenovírus indukálta haemorrhagiás cystitis és pneumonia kezelésére HSCT-recipientek körében, valamint hepatitis kezelésére májtranszplantáltak esetében [51, 66]. Ugyanakkor terápiás sikertelenségről is beszámoltak már [67]. A kezelési lehetőségek között a ribavirin és IVIG kombinált alkalmazása is szerepel [55]. A ganciclovirt hagyományosan CMV-fertőzések kezelésére és prevenciójában alkalmazzák, de rendelkezik valamekkora antiadenovírus-aktivitással is. HSCT-recipientek körében, akik CMV-fertőzés megelőzésére ganciclovirt kaptak profilaktikus vagy preemptív terápiában, az adenovírusok okozta fertőzések előfordulása is jelentősen alacsonyabb volt [68]. Ezek alapján a ganciclovir hasznosnak bizonyulhat a különböző típusú immunszuppresszióban szenvedő betegek adenovírus-fertőzéseinek profilaxisában és terápiájában is. Adenovírusokkal szemben a vidarabin is hatásosnak mutatkozik *in vitro* [69]. Egy transzplantált beteg haemorrhagiás cystitisében alkalmazva a tünetek javulását eredményezte [70].

Beszámoltak arról is, hogy alkalmazásuk ellenére a beteg tünetei tovább romlottak [71].

Lehetséges antivirális szerek

A HIV reverz transzkriptáz inhibitor stavudin szelektíven gátolja az 5-ös szerotípusú adenovírust. A stavudin fő összetevője, a stampidin bizonyult a leghatékonyabb, nem toxikus antivirális ágensnek. Klinikai vonatkozásban akár kettős funkciójú szerként a HIV-fertőzött adenovírus-fertőzéseinek megelőzésében és/vagy terápiájában is alkalmazhatóvá válhat [72]. Újabb fejlesztési irányzatokban a mikro-RNS-technológiát a daganatos betegségek vírusokkal történő kezelésében is alkalmazzák. Egyik ilyen stratégia a különböző mikro-RNS-ek kötőhelyeinek klónozása, ezáltal a virális gének expressziójának csökkentése. Állatokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy négy mikro-RNS-kötő hely alkalmazása a letális, 5-ös szerotípusú adenovírus replikációját 50-szeres mértékben csökkentette, és a májtoxicitást is kiküszöbölte. A mikro-RNS-ek új stratégiát jelenthetnek a biztonságos, attenuált vakcinák alkalmazásában is, a különböző virális betegségek széles spektrumában [73].

Az amerikai hadseregben az 1980-as években bevezetett vakcinák a 4-es és 7-es szerotípusokkal szemben jelentősen csökkentették a végzetes pneumoniák morbiditását és mortalitását [18]. Ezek a vakcinák élő vírusokat tartalmaznak, bélben oldódó bevonattal ellátott tabletták formájában. A bélrendszerben kiszabaduló vírusok lokálisan felszaporodva váltanak ki immunitást. Habár alkalmazásuk egészséges felnőttekben biztonságos és immunogenitásuk is megfelelő, hatékonyságuk és biztonságuk immunkárosodott állapotokban ismeretlen. Jelenleg e betegek körében alkalmazásuk ellenjavallt [74].

Az opportunista adenovírus-fertőzések gyógyszeres kezelése nem kielégítő, szükség van új stratégiákra. A vírusok okozta komplikációk immunkárosodott egyéneknél a vírusspecifikus sejt-immunitás helyreállításának hiányához társulnak. *In vitro* felszaporított, adenovírus-specifikus citotoxikus T-sejtek alkalmazása hatékony módja lehet az opportunista fertőzések kialakulásának megelőzésében [55]. Bár az adoptív T-sejt-terápiát ajánlják a vírusreplikáció csökkentésére, még nem végeztek tanulmányt kontrollált körülmények között [9]. Donorleukocyták infúziós adagolása az adenovírusok mennyiségének ideiglenes csökkenését eredményezte. Adenovírus-specifikus citotoxikus T-sejteket elő lehet állítani a fertőzés kezdeti fázisaiban szerepet játszó virális fehérjékkel szemben [4]. IL-2 segítségével felszaporított, citokineket termelő sejtek is előállíthatók infúziós adagoláshoz [75]. Poliklonális, adenovírus-specifikus CTL-eket úgy is előállítottak, hogy a donor-PBMC frakcióját aktiválták replikációdeficiens adenovírusal módosított macrophagokkal. E módszerek azonban nagy mennyiségű vért igényelnek a donorok-

tól, hogy elégséges mennyiségű dendritikus sejtet sikerüljön előállítani a citotoxikus T-sejtek felszaporításához. Ezek a módszerek rendkívül költségesek, idő- és laboratóriumigényesek. Ráadásul kivitelezésük számos szabályozásnak és adminisztratív követelménynek kell megfeleljen [4].

Következtetések

A humán adenovírusok fontos modellként szolgáltak a vírusok genetikájának tanulmányozásában. Immunkompetens szervezetben legtöbbször enyhe megbetegedéseket okoznak, amelyek következményeként élethosszig tartó latencia alakulhat ki. Az utóbbi években azonban a tudományos érdeklődés az adenovírusok iránt jelentősen csökkent. A disszeminált fertőzéseket okozó adenovírusok jelentősége azonban megmaradt, talán alulértékelt is. Mind a virológusoknak, mind a klinikusoknak nagyobb figyelmet kell fordítani e betegpopulációban az opportunista adenovírus-fertőzésekre, amelyek akár a beteg életét is veszélyeztetik. A reaktivált adenovírusok okozta komplikációk sokkal gyakoribbak a gyermek-, illetve fiatalok körében a felnőttekhez képest. A várható élettartam meghosszabbodásával párhuzamosan az opportunista adenovírus-fertőzések száma is emelkedett az utóbbi években. Az adenovírusok génterápiás vektorokként is káros mellékhatásokat okoznak, amelyek korlátozzák a gyógyításban történő alkalmazásukat. A vírus képes kihasználni a beteg immunreakcióinak csökkenését, a következményes reaktiváció e betegek magas morbiditását és mortalitását okozza. A HSCT vagy SOT-ot követően gyakran alakulnak ki felső és alsó légúti megbetegedések, hepatitis, húgyúti és központi idegrendszeri gyulladások. AIDS-betegek súlyos disszeminált fertőzései során gyakran izolálhatók a gastro-intestinalis és urinalis traktusból szokatlan új szerotípusok vagy rekombináns vírusok. Az adenovírusok nem csak a citokin- és kemokinrendszerek megváltoztatása révén károsíthatják az immunrendszert, ezzel a graft kilökődését vagy korai halált okozva, hanem a HIV-et közvetlenül transzaktiválni képesek. De egyéb heterológ, együttes fertőzéseket okozó mikrobák transzaktivációja is lehetséges. Az immunkárosodott betegek szépszisének differenciáldiagnosztikája során az adenovírusokra is tekintettel kell lenni. A korai felismerés és adekvát terápia életmentő lehet. A nem mindig megfelelő, vagy nem elég gyors szerológiai, vagy antigén-kimutatáson alapuló eljárások helyett a kvantitatív molekuláris technikákat célszerű előnyben részesíteni. Különösen a PCR továbbfejlesztett változatai vagy a különböző opportunista fertőzések szimultán monitorozására alkalmas génarray-módszerek nagy gyakorlati jelentőséggel bírnak. Habár az FDA egyetlen gyógyszer sem hagyott jóvá adenovírus-fertőzések kezelésére, a klinikai gyakorlatban a cidofovir- és stavudinszármazékok, mikro-RNS-technikák, valamint az

adoptív T-sejt-terápia új stratégiai lehetőségeket nyújtanak az adenovírus-fertőzések kezelésében és megelőzésében.

Irodalom

- [1] Liu, E. B., Ferreyra, L., Fischer, S. L., et al.: Genetic analysis of a novel human adenovirus with a serologically unique hexon and a recombinant fiber gene. *PLoS One*, 2011, 6, e24491.
- [2] Kojaghlanian, T., Flomenberg, P., Horwitz, M. S.: The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev. Med. Virol.*, 2003, 13, 155–171.
- [3] Gregory, S. M., Nazir, S. A., Metcalf, J. P.: Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors. *Future Virol.*, 2011, 6, 357–374.
- [4] Leen, A. M., Rooney, C. M.: Adenovirus as an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Br. J. Haematol.*, 2005, 128, 135–144.
- [5] Zhao, H., Dahlö, M., Isaksson, A., et al.: The transcriptome of the adenovirus infected cell. *Virology*, 2012, 424, 115–128.
- [6] Garnett, C. T., Talekar, G., Mabry, J. A., et al.: Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues. *J. Virol.*, 2009, 83, 2417–2428.
- [7] Ongrádi, J., Telekes, A., Farkas, J., et al.: The effect of prostaglandins on the replication of adenovirus wild types and temperature-sensitive mutants. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1994, 41, 173–188.
- [8] Ongrádi, J., Kulcsár, G., Dán, P., et al.: Activation of adenovirus type 5 latent infections of tissue culture. *Intervirology*, 1980, 14, 310–315.
- [9] Heim, A.: Advances in the management of disseminated adenovirus disease in stem cell transplant recipients: impact of adenovirus load (DNAemia) testing. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2011, 9, 943–945.
- [10] Raper, S. E., Chirmule, N., Lee, F. S., et al.: Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol. Genet. Metab.*, 2003, 80, 148–158.
- [11] Fischer, S. A.: Emerging viruses in transplantation: there is more to infection after transplant than CMV and EBV. *Transplantation*, 2008, 86, 1327–1339.
- [12] Ongrádi, J.: Identification of a feline adenovirus isolate that replicates in monkey and human cells in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, 60, 1463.
- [13] Phan, T. G., Shimizu, H., Nishimura, S., et al.: Human adenovirus type 1 related to feline adenovirus: evidence of interspecies transmission. *Clin. Lab.*, 2006, 52, 515–518.
- [14] Pham, T. T., Burchette, J. L. Jr., Hale, L. P.: Fatal disseminated adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003, 120, 575–583.
- [15] Hierholzer, J. C.: Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1992, 5, 262–274.
- [16] Ongrádi, J., Sallay, K., Kulcsár, G.: The decreased antibacterial activity of oral polymorphonuclear leukocytes coincides with the occurrence of virus-carrying oral lymphocytes and epithelial cells. *Folia Microbiol. (Praha)*, 1987, 32, 438–447.
- [17] Ongrádi, J., Farkas, J., Kulcsár, G., et al.: Suppressed phagocytosis but promoted bacterial growth upon the effect of virus free supernatants of infected lymphocytes. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1994, 41, 51–72.
- [18] Echavarría, M.: Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2008, 21, 704–715.
- [19] Crooks, B. N., Taylor, C. E., Turner, A. J., et al.: Respiratory viral infections in primary immune deficiencies: significance and relevance to clinical outcome in a single BMT unit. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, 26, 1097–1102.
- [20] Tuvia, J., Weisselberg, B., Shif, I., et al.: Aplastic anaemia complicating adenovirus infection in DiGeorge syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 1988, 147, 643–644.
- [21] Siegal, F. P., Dikman, S. H., Arayata, R. B., et al.: Fatal disseminated adenovirus 11 pneumonia in an agammaglobulinemic patient. *Am. J. Med.*, 1981, 71, 1062–1067.
- [22] Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Lederman, H. M., et al.: X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85, 193–202.
- [23] Van den Veyver, I. B., Ni, J., Bowles, N., et al.: Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. *Mol. Genet. Metab.*, 1998, 63, 85–95.
- [24] Flomenberg, P., Babbitt, J., Drobyski, W. R., et al.: Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 775–781.
- [25] Lervuez-Ville, M., Chardin-Ouachée, M., Neven, B., et al.: Description of an adenovirus A31 outbreak in a paediatric haematology unit. *Bone Marrow Transplant.*, 2006, 38, 23–28.
- [26] Kroes, A. C., de Klerk, E. P., Lankester, A. C., et al.: Sequential emergence of multiple adenovirus serotypes after pediatric stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.*, 2007, 38, 341–347.
- [27] Lion, T., Baumgartinger, R., Watzinger, F., et al.: Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood*, 2003, 102, 1114–1120.
- [28] Schilham, M. W., Claas, E. C., van Zaane, W., et al.: High levels of adenovirus DNA in serum correlate with fatal outcome of adenovirus infection in children after allogeneic stem-cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 35, 526–532.
- [29] Ison, M. G., Green, M.: Adenovirus in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009, 9 (Suppl. 4), S161–S165.
- [30] Varma, M. C., Kushmer, Y. B., Ko, D. S., et al.: Early onset adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplant. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 623–627.
- [31] Shirali, G. S., Ni, J., Chinnock, R. E., et al.: Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1498–1503.
- [32] Avery, R. K.: Viral triggers of cardiac-allograft dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1545–1547.
- [33] Varki, N. M., Bhuta, S., Drake, T., et al.: Adenovirus hepatitis in two successive liver transplants in a child. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1990, 114, 106–109.
- [34] Lecatsas, G., van Wyk, J. A.: DNA viruses in urine after renal transplantation. *S. Afr. Med. J.*, 1978, 53, 787–788.
- [35] Sujeet, K., Vasudev, B., Desai, P., et al.: Acute kidney injury requiring dialysis secondary to adenovirus nephritis in renal transplant recipient. *Transpl. Infect. Dis.*, 2011, 13, 174–177.
- [36] Harnett, G. B., Bucens, M. R., Clay, S. J., et al.: Acute haemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a recipient of a transplanted kidney. *Med. J. Aust.*, 1982, 1, 565–567.
- [37] Watcharananan, S. P., Avery, R., Ingsathit, A., et al.: Adenovirus disease after kidney transplantation: course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 1308–1314.
- [38] Ardehali, H., Volmar, K., Roberts, C., et al.: Fatal disseminated adenoviral infection in a renal transplant patient. *Transplantation*, 2001, 71, 998–999.
- [39] Hofland, C. A., Eron, L. J., Washecka, R. M.: Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2004, 36, 3025–3027.
- [40] Matar, L. D., McAdams, H. P., Palmer, S. M., et al.: Respiratory viral infections in lung transplant recipients: radiologic findings with clinical correlation. *Radiology*, 1999, 213, 735–742.
- [41] Doan, M. L., Mallory, G. B., Kaplan, S. L., et al.: Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 2007, 26, 883–889.

- [42] Ziring, D., Tran, R., Edelstein, S., et al.: Infectious enteritis after intestinal transplantation: incidence, timing, and outcome. *Transplantation*, 2005, 79, 702–709.
- [43] Florescu, D. F., Islam, M. K., Mercer, D. F., et al.: Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transplantation*, 2010, 90, 198–204.
- [44] Khoo, S. H., Bailey, A. S., de Jong, J. C., et al.: Adenovirus infections in human immunodeficiency virus-positive patients: clinical features and molecular epidemiology. *J. Infect. Dis.*, 1995, 172, 629–637.
- [45] De Jong, J. C., Wermenbol, A. G., Verweij-Uijterwaal, M. W., et al.: Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 3940–3945.
- [46] Klierer, S., Garcia, J., Pearson, L., et al.: Multiple transcriptional regulatory domains in the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat are involved in basal and E1A/E1B-induced promoter activity. *J. Virol.*, 1989, 63, 4616–4625.
- [47] Hierholzer, J. C., Wigand, R., Anderson, L. J., et al.: Adenoviruses from patients with AIDS: a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43–47). *J. Infect. Dis.*, 1988, 158, 804–813.
- [48] Ongrádi, J., Csata, S., Farkas, J., et al.: Transfected lymphocyte extracts of patients with urological tumours: complement temperature-sensitive adenovirus mutants in vitro. *Int. Urol. Nephrol.*, 1994, 26, 361–373.
- [49] Kajon, A. E., Dickson, L. M., Fisher, B. T., et al.: Fatal disseminated adenovirus infection in a young adult with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Virol.*, 2011, 50, 80–83.
- [50] Perl, A., Fernandez, D., Telarico, T., et al.: Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, 22, 483–492.
- [51] Howard, D. S., Phillips, I. G., Reece, D. E., et al.: Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 1494–1501.
- [52] Adeyemi, O. A., Yeldandi, A. V., Ison, M. G.: Fatal adenovirus pneumonia in a person with AIDS and Burkitt lymphoma: a case report and review of the literature. *AIDS Read.*, 2008, 18, 196–198, 201–202, 206–207.
- [53] Echavarría, M., Sanchez, J. L., Kolavic-Gray, S. A., et al.: Rapid detection of adenovirus in throat swab specimens by PCR during respiratory disease outbreaks among military recruits. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, 810–812.
- [54] Allard, A., Girones, R., Juto, P., et al.: Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 2659–2667.
- [55] Sester, M., Sester, U., Alarcon Salvador, S., et al.: Age-related decrease in adenovirus-specific T cell responses. *J. Infect. Dis.*, 2002, 185, 1379–1387.
- [56] Neofytos, D., Ojha, A., Mookerjee, B., et al.: Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2007, 13, 74–81.
- [57] Muller, R., Ditzgen, A., Hille, K., et al.: Detection of herpesvirus and adenovirus co-infections with diagnostic DNA-microarrays. *J. Virol. Methods*, 2009, 155, 161–166.
- [58] Guérin-El Khourouj, V., Dalle, J. H., Pedron, B., et al.: Quantitative and qualitative CD4 T cell immune responses related to adenovirus DNAemia in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2011, 17, 476–485.
- [59] Hoffman, J. A., Shah, A. J., Ross, L. A., et al.: Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2001, 7, 388–394.
- [60] Saquib, R., Melton, L. B., Chandrakantan, A., et al.: Disseminated adenovirus infection in renal transplant recipients: the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin. *Transpl. Infect. Dis.*, 2010, 12, 77–83.
- [61] Waye, M. M. Y., Sing, C. W.: Anti-viral drugs for human adenoviruses. *Pharmaceuticals*, 2010, 3, 3343–3354.
- [62] Tóth, K., Spencer, J. F., Dhar, D., et al.: Hexadecyloxypropyl-cidofovir, CMX001, prevents adenovirus-induced mortality in a permissive, immunosuppressed animal model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 7293–7297.
- [63] Paolino, K., Sande, J., Perez, E., et al.: Eradication of disseminated adenovirus infection in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipient using the novel antiviral agent CMX001. *J. Clin. Virol.*, 2011, 50, 167–170.
- [64] Florescu, D. F., Pergam, S. A., Neely, M. N., et al.: Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2012, 18, 731–738.
- [65] Morfin, F., Dupuis-Girod, S., Mundweiler, S., et al.: In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir. Ther.*, 2005, 10, 225–229.
- [66] Arav-Boger, R., Echavarría, M., Forman, M., et al.: Clearance of adenoviral hepatitis with ribavirin therapy in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, 1097–1100.
- [67] Chakrabarti, S., Collingham, K. E., Fegan, C. D., et al.: Fulminant adenovirus hepatitis following unrelated bone marrow transplantation: failure of intravenous ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant.*, 1999, 23, 1209–1211.
- [68] Bruno, B., Gooley, T., Hackman, R. C., et al.: Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2003, 9, 341–352.
- [69] Kurosaki, K., Miwa, N., Yoshida, Y., et al.: Therapeutic basis of vidarabine on adenovirus-induced haemorrhagic cystitis. *Antivir. Chem. Chemother.*, 2004, 15, 281–285.
- [70] Kawakami, M., Ueda, S., Maeda, T., et al.: Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1997, 20, 485–490.
- [71] Bordignon, P., Carret, A. S., Venard, V., et al.: Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1290–1297.
- [72] D’Cruz, O. J., Uckun, F. M.: Stampidine: a selective oculo-genital microbicide. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 56, 10–19.
- [73] Cawood, R., Chen, H. H., Carroll, F., et al.: Use of tissue-specific microRNA to control pathology of wild-type adenovirus without attenuation of its ability to kill cancer cells. *PLoS Pathog.*, 2009, 5, e1000440.
- [74] Pirofski, L. A., Casadevall, A.: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998, 11, 1–26.
- [75] Feuchtlinger, T., Lang, P., Hamprecht, K., et al.: Isolation and expansion of human adenovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells according to IFN-gamma secretion for adjuvant immunotherapy. *Exp. Hematol.*, 2004, 32, 282–289.

(Ongrádi József dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: ongjos@hotmail.com)