

# ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

## Η εμφάνιση των *rota* και *adeno virus* τη διετία 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο



Χριστοδούλου  
Παναγιώτης

Χριστοδούλου Παναγιώτης Ειδικευόμενος Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα, Γερασίμου Μαρίνα Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα, Βλάχου Γεωργία Ειδικευόμενη Παιδιατρική ΓΝΙ Χατζηκώστα, Ζώτος Νικόλαος Επιμελητής Α Βιοπαθολόγος ΓΝΙ Χατζηκώστα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Χριστοδούλου Παναγιώτης

E-mail: Christodp17@gmail.com

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι ροταϊοί έχουν κυκλικό σχήμα και ανήκουν στην κατηγορία των ιών διπλής έλικας RNA. Είναι το πιο σύνθετο αίτιο της γαστρεντερίτιδας στην παιδική ηλικία και η μετάδοσή τους γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Προκαλούν αλλαγές στη φυσιολογία του λεπτού εντέρου, οι οποίες οδηγούν σε διάρροιες. Οι αδενοϊοί ανήκουν στην κατηγορία των DNA ιών και είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση ήπιων λοιμώξεων του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος μέσω της προσκόλλησης τους στα κύτταρα του ξενιστή μέσω ιικών πρωτεϊνών που εξέχουν από το καψίδιο, ενώ έχουν δυνατότητα πρόκλησης καρκίνων. Το κοινό σημείο των δύο ιών είναι η ικανότητα τους να προσβάλλουν το γαστρεντερικό σύστημα και να προκαλούν διάρροιες σε μικρές κυρίως ηλικίες. Γι' αυτό το λόγο η εξέταση για την εύρεση *rota* και *adeno* ιών στα κόπρανα είναι από τις πιο συνηθισμένες εξετάσεις που πραγματοποιούνται από την παιδιατρική κλινική και το μικροβιολογικό εργαστήριο. Η παρούσα αναφορά περιγράφει τον αριθμό και τα αποτελέσματα των δειγμάτων την περίοδο 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο.

### Summary

**Introduction:** The rotaviruses are circular in shape and belong to the class of double-stranded RNA viruses. They are the most common cause of gastroenteritis in childhood and is transmitted through the oral passage. They cause changes in the physiology of the small intestine, which lead to diarrhea. Adenoviruses belong to the category of DNA viruses and are responsible for causing mild respiratory and gastrointestinal infections by attaching them to the host cells through fibrous proteins protruding from the capsid while being able to cause cancers. The common point of the two viruses is their ability to infect the gastrointestinal tract and cause diarrhea at a relatively young age. For this reason, testing for *rota* and *adeno* viruses in stools is one of the most common tests performed by the pediatric clinic and the microbiology laboratory. This report describes the number and results of the samples in the period 2016-2017 at a General Hospital.

### Rota virus

- ▶ **Ιστορική αναφορά:** Πριν το 1970 οι ιογενείς αιτίες της διάρροιας ήταν δύσκολο να τακτοποιηθούν λόγω της αδυναμίας τους να αναπτυχθούν σε τριβλία καλλιέργειας. Το 1970 με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου δόθηκε η δυνατότητα ανίχνευσης τους στα κόπρανα. Ο ροταϊός ανιχνεύθηκε πρώτη φορά το 1978 και έκτοτε είναι ο πιο συνηθισμένος μικροοργανισμός που προκαλεί διάρροια στα παιδιά.
- ▶ **Πληθυσμός αναφοράς:** Οι λοιμώξεις από το ροταϊό εμφανίζονται και σε ενήλικες και σε παιδιά. Οι ενήλικες συνήθως είναι ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν ήπια συμπτώματα ενώ τα παιδιά ηλικίας μεταξύ 4 μηνών και δύο ετών είναι σε αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν. Η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και τα χαμηλά ποσοστά θηλασμού σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας από λοίμωξη με ροταϊό. Η πλειοψηφία των παιδιών έχει προσβληθεί και αναπτύξει ανοσία για τον ιό έως την ηλικία των τεσσάρων ετών. Παρόλα αυτά η επανέκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις του ιού είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ήπια λοίμωξη. Οι γονείς παιδιών που προσβάλλονται από τον ιό είναι δυνατόν να εμφανίσουν ήπια ασθένεια επίσης. Η εισαγωγή του εμβολίου έχει μειώσει τον αριθμό των νοσηλείων παιδιών με λοίμωξη από ροταϊό.
- ▶ **Τρόπος μετάδοσης:** Η μετάδοση γίνεται μέσω της επαφής ανθρώπου με άνθρωπο και μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Οι ροταϊοί αποβάλλονται στα κόπρανα σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα κόπρανα της τάξης των 10000000000 λοίμογόνων σωματιδίων ανά μπη κοπράνων, ενώ αρκούν μόλις 10 λοίμογόνα σωματίδια ανά μπη για την πρόκληση λοίμωξης. Οι ροταϊοί ανευρίσκονται στα κόπρανα πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων ενώ συνεχίζουν να αποβάλλονται με τα κόπρανα 10 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.
- ▶ **Μορφολογία και ιδιότητες:** Οι ροταϊοί είναι διπλής έλικας RNA ιοί στους οποίους το γονιδίωμα είναι κατεστημένο. Το σχήμα τους είναι παρόμοιο τροχού και περιβάλλονται από ένα εσωτερικό και ένα εξωτερικό καψίδιο, το οποίο είναι απαραίτητο για την αντοχή του ιού στο όξινο περιβάλλον του γαστρεντερικού συστήματος. Επίσης δύο πρωτεΐνες του εξωτερικού καψιδίου (VP4 και VP7) είναι υπεύθυνες για την εξουδετέρωση των αντισωμάτων. Το καψίδιο περιλαμβάνει ακόμα 11 τμήματα του διπλής έλικας RNA μεταξύ των οποίων και μια RNA πολυμεράση (τρανσκριπτάση).
- ▶ **Τρόπος λειτουργίας:** Οι ροταϊοί χρειάζονται την ενέργεια μιας πρωτεάσης για να καταστούν ενεργοί. Η διείσδυση του ιού στα κύτταρα ενισχύεται από την πρωτεόλυση μέσω μια πρωτεΐνης του εξωτερικού καψιδίου. Η αντιγραφή του ιού γίνεται εντός του κυτταροπλάσματος με τη δημιουργία μιας θετικής και μιας αρνητικής έλικας RNA. Η θετική έλικα δρα ως mRNA. Αφού τα σωματίδια του ιού σχηματιστούν και ωριμάσουν με την περιβολή τους με πρωτεΐνες, λύουν το κύτταρο και εισβάλλουν στον εξωκυττάριο χώρο.
- ▶ **Ορότυποι:** Έχουν ταυτοποιηθεί 6 ορότυποι ροταϊοί με βάση τα αντιγονικά τους χαρακτηριστικά οι A, B, C, D, E, F.
- ▶ **Κλινικές εκδηλώσεις:** Οι ροταϊοί προκαλούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, από ασυμπτωματική λοίμωξη και ήπια διάρροια, έως σοβαρή διάρροια με τον κίνδυνο αφυδάτωσης μέχρι και το θάνατο. Συχνά παρατηρείται γαστρεντερίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 24 μηνών. Εμφανίζεται κυρίως τους χειμερινούς μήνες (από Δεκέμβριο μέχρι Μάιο). Συνήθως υπάρχει ιστορικό επαφής με άτομο που έχει διάρροια και η εμφάνιση των συμπτωμάτων γίνεται 2 ημέρες μετά. Μπορεί να εκδηλωθεί με ανορεξία, εμέτους και υδαρείς διάρροϊκές κενώσεις χωρίς πρόσμιξη αίματος που μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση. Οι υδαρείς κενώσεις μπορούν να διαρκέσουν έως 38 ημέρες σε νήπια. Το χαμηλό πυρέτιο και ο κοιλιακός πόνος είναι συνήθη συμπτώματα. Σε παιδιά ηλικίας άνω των έξι μηνών ο ιός ρότα είναι από τις κύριες αιτίες νοσοκομειακών λοιμώξεων. Σε παιδιά με ανοσοανεπάρκεια προκαλεί χρόνιες διάρροιας.
- ▶ **Κλινικά σημεία:** Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης σε ένα παιδί με λοίμωξη από ροταϊό είναι συνήθως μη ειδικά. Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στα σημεία της αφυδάτωσης. Το πιο συχνό εύρημα είναι οι αυξημένοι εντερικοί ήχοι. Μπορεί να παρατηρηθούν εισέχοντες οφθαλμοί και ξηροί βλεννογόνοι ενώ σε βρέφος να υπάρχει εισέχουσα πρόσθια πηγή. Ένα άλλο σημείο της λοίμωξης από ροταϊό είναι η ταχυκαρδία που είναι δυσανάλογη του πυρετού. Επίσης, μπορεί να υπάρχει μειωμένη διούρηση και απώλεια βάρους σώματος. Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί δερματίτιδα εκσπαργάνων από τις πολλαπλές διάρροιας που κάνει το παιδί.
- ▶ **Παθολογοανατομικά ευρήματα:** Μορφολογικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε βιοψίες του βλεννογόνου πλησίον του λεπτού εντέρου: σμίκρυνση και ατροφία των λαχνών, απογύμνωση των λαχνών και προσβολή του συνδετικού ιστού του βλεννογόνου. Η εισβολή στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου οδηγεί στην καταστροφή των ώριμων κυττάρων και την αντικατάστασή τους από νέα κύτταρα. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε διάρροια λόγω της αδυναμίας των νέων μη ώριμων κυττάρων να απορροφήσουν τα άλατα και το νερό και να παράγουν δισαχαριδάσες. Η έκταση της σοβαρότητας της λοίμωξης είναι συνάρτηση του εύρους της προσβολής του λεπτού εντέρου.
- ▶ **Διάγνωση:** Η διάγνωση γίνεται μέσω της ανίχνευσης αντι-

γόνων στα κόπρανα.

- **Πρόληψη και θεραπεία:** Η πρόληψη περιλαμβάνει το σωστό καθαρισμό των χεριών και γενικά τις καλές συνθήκες υγιεινής και τον εμβολιασμό των βρεφών με τα εμβόλια έναντι ροταϊού (Rotateq σε ηλικία 6 έως 32 εβδομάδων και Rotarix 6 έως 24 εβδομάδων). Η θεραπεία περιλαμβάνει την αποτροπή της αφυδάτωσης με υποστηρικτικά μέσα μέσω της χορήγησης υγρών είτε ενδοφλέβια είτε στοματικά. Αντιεμετικά μπορούν να χορηγηθούν σε άνω των 6 μηνών και αντιδιαρροϊκά σε παιδιά με πολλές διαρροϊκές κενώσεις.
- **Καταγραφή δειγμάτων:** Το 2016 στάλθηκαν 57 δείγματα κοπράνων από την παιδιατρική κλινική για την ανίχνευση ροταϊών εκ των οποίων τα 4 ήταν θετικά και τα 53 αρνητικά. Το 2017 στάλθηκαν 107 δείγματα κοπράνων εκ των οποίων τα 13 ήταν θετικά και τα 94 αρνητικά.

### Adeno virus

- **Ιστορική αναφορά:** Απομονώθηκε το 1953 από τον Rowe από ανθρώπινα κύτταρα αδενοειδών εκβλαστήσεων. Τη δεκαετία του '50 ο αδενοϊός θεωρήθηκε η αιτία της επιδημίας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος νεοσύλλεκτων στρατιωτών στις Η.Π.Α. Στη συνέχεια συνδέθηκαν με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, όπως γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξεις ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, μυοκαρδίτιδα αλλά και με μη φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η παχυσαρκία.
- **Μορφολογία και ιδιότητες:** Είναι εικοσαεδρικοί ιοί χωρίς περίβλημα διαμέτρου 70-100 nm με δίκλωνο, γραμμικό

DNA και εμφανίζουν μέγεθος γονιδιώματος που κυμαίνεται από 34 έως περισσότερο από 37 kb και φέρουν περίπου 40 γονίδια.

- **Ορότυποι:** Στον άνθρωπο έχουν προσδιορισθεί 56 ορότυποι που ταξινομήθηκαν αρχικά με βάση την ιδιότητα να εξουδετερώνονται από ειδικούς αντι-ορούς ζώων. Οι ορότυποι αυτοί ταξινομούνται σε είδη από το A έως το G με βάση την ικανότητά τους να συγκολλούν τα ερυθροκύτταρα των ανθρώπων, αρουραίων και πιθήκων.
- **Τρόπος λειτουργίας:** Ως ιοί χωρίς περίβλημα, οι αδενοϊοί είναι ιδιαίτερα ανθεκτικοί σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες. Παραμένουν μολυσματικοί σε θερμοκρασία δωματίου για παρατεταμένες περιόδους (έως και 3 εβδομάδες), δίνοντάς τους μεγάλη δυνατότητα εξάπλωσης. Οι αδενοϊοί είναι σταθεροί σε χαμηλό pH και είναι ανθεκτικοί σε γαστρικές και χολικές εκκρίσεις, επιτρέποντας έτσι στον ιό να αναδιπλασιαστεί και να επιτύχει υψηλό ιικό φορτίο. Οι αδενοϊοί έχουν μηχανισμούς για την αποφυγή των ανοσολογικών αποκρίσεων του ξενιστή, όπως η αναστολή των λειτουργιών της ιντερφερόνης από το σχετιζόμενο με τον ιό RNA και την E1A, την αναστολή της ενδογενούς κυτταρικής απόπτωσης σε μολυσμένα κύτταρα και την πρόληψη της έκφρασης μείζονος ιστοσυμβατότητας I στην κυτταρική επιφάνεια.
- **Παθολογοανατομικά ευρήματα:** Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα αφορούν κυρίως τις λοιμώξεις αναπνευστικού και χαρακτηρίζονται από διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα, νέκρωση βρογχιικών επιθηλιακών κυττάρων, βρογχιολίτιδα με διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων και σχηματισμό υάλινων μεμβρανών. Τα μολυσμένα με αδενοϊό κύτταρα έχουν διευρμένους πυρήνες με βασεόφιλα έγκλειστα που περιβάλλονται από ένα λεπτό άκρο κυτταροπλάσματος. Αυτά τα κύτταρα αναφέρονται ως κύτταρα "smudge".
- **Διάγνωση:** Η διαγνωστική μέθοδος εξαρτάται από την κλινική εκδήλωση και το ληφθέν δείγμα. Η διάγνωση των λοιμώξεων από αδενοϊό εκτελείται κυρίως με άμεσες μεθόδους. Αυτές περιλαμβάνουν απομόνωση ιού σε κυτταρική καλλιέργεια, ανίχνευση αντιγόνου (όπως ανοσοχρωματογραφία) και ανίχνευση γονιδιώματος, με ή χωρίς ενίσχυση. Η έμμεση ορολογική διάγνωση δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερος λόγω έλλειψης ευαισθησίας, διασταυρούμενων αντιδράσεων ή ανεπαρκούς παραγωγής αντισωμάτων, ειδικά σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη και εφαρμογή μοριακών μεθόδων PCR έχουν αυξήσει την ευαισθησία και την ταχύτητα της διάγνωσης.
- **Πληθυσμός αναφοράς:** Οι αδενοϊοί προσβάλλουν συνήθως παιδιά από τη βρεφική μέχρι και τη σχολική ηλικία

**Πίνακας 1.**

ΕΙΔΟΣ	ΟΡΟΤΥΠΟΙ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
<b>A</b>	12, 18, 31, 61	Γαστρεντερίτιδα
<b>B</b>	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66	Αναπνευστικές και Οφθαλμικές λοιμώξεις
<b>C</b>	1, 2, 5, 6, 57	Λοιμώξεις αναπνευστικού σε παιδιά
<b>D</b>	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67	Επιπεφυκίτιδα, επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα
<b>E</b>	4	Αναπνευστικές και Οφθαλμικές λοιμώξεις
<b>F</b>	40,41	Γαστρεντερίτιδα
<b>G</b>	52	Γαστρεντερίτιδα

χωρίς να αποκλειστεί όμως το ενδεχόμενο προσβολής παιδιών οποιασδήποτε ηλικίας συμπεριλαμβανομένων και των νεογνών.

► **Τρόπος μετάδοσης:** Η μετάδοση μπορεί να γίνει είτε με άμεση επαφή (από άτομο σε άτομο), με σταγονίδια του αέρα ή με αντικείμενα που φέρουν ιικά σωματίδια είτε με την κοπρανστοματική οδό. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάδοσης μέσω του νερού, π.χ. στις πισίνες, αλλά αυτός ο τρόπος μετάδοσης είναι λιγότερο συχνός. Μερικοί τύποι του ιού προκαλούν επίμονη ασυμπτωματική λοίμωξη του φάρυγγα, των αδενειδών εκπλαστήσεων και του εντέρου. Έτσι, οι ξενιστές μπορούν να αποβάλλουν τον ιό για μήνες ή και χρόνια. Επειδή όμως ο ιός μπορεί να αποβάλλεται για παρατεταμένο διάστημα, η παρουσία του ιού δε σημαίνει ότι σχετίζεται απαραίτητα με τη νόσο.

► **Κλινικές εκδηλώσεις:** Οι αδενιοί είναι μια σημαντική αιτία εμπύρετων νοσημάτων στα μικρά παιδιά. Συνήθως οι λοιμώξεις από αδενιοί είναι αυτοπεριοριζόμενες, ωστόσο μπορεί να προκαλέσουν μέχρι και το θάνατο σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (70%). Γενικά όμως έχουν καλή πρόγνωση σε ανοσοεπαρκή άτομα. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται από τα μέσα του χειμώνα μέχρι νωρίς το καλοκαίρι. Προσβάλλει πολλαπλά όργανα και μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία συνδρόμων όπως φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, μέση ωτίτιδα, φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετό, γαστρεντερίτιδα, οξεία αιμορραγική επιπεφυκίτιδα και αιμορραγική κυστίτιδα. Όσον αφορά τη γαστρεντερίτιδα, μετά από μια περίοδο επώασης 3-10 ημερών, το παιδί με λοίμωξη από αδενιοί εμφανίζει υδαρείς διάρροιες που μπορεί να διαρκέσουν για 1-2 εβδομάδες. Συνοδά υπάρχει χαμηλό πυρέτιο, έμετοι, κοιλιακό άλγος, ήπια αφυδάτωση και συμπτώματα λοίμωξης από το κατώτερο αναπνευστικό. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεσεντέριας λεμφαδενίτιδας και εγχολεασμού του λεπτού εντέρου σε λοίμωξη από αδενιοί. Σε νεορά βρέφη και ανοσοκατεσταλμένους μπορεί να προκαλέσει πνευμονία, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια.

► **Κλινικά σημεία:** Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης είναι ανάλογα του οργάνου που προσβάλλεται. Έτσι, σε ένα παιδί με γαστρεντερίτιδα από αδενιοί θα πρέπει να προσέξουμε για τυχόν σημεία αφυδάτωσης. Στην περίπτωση λοίμωξης αναπνευστικού, θα υπάρχει πυρετός, ρινίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τριζόντες και ρεχάζοντες. Στο φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετό, υπάρχει πυρετός, φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα και διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες. Στην οξεία αιμορραγική κυστίτιδα παρατηρείται αιματοουρία ενώ πυρετός και πλευροδυνία υπάρχουν στην περίπτωση νεφρίτιδας.

► **Πρόληψη και θεραπεία:** Θα πρέπει να τηρούνται καλές

συνθήκες υγιεινής και συχνό πλύσιμο των χεριών. Επίσης, να γίνεται κλωρίωση των πισινών κολύμβησης για αποφυγή φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετού. Όσον αφορά τη θεραπεία, αυτή πρέπει να είναι υποστηρικτική με σκοπό την καλή ευνοϊκή έκβαση του ασθενούς. Σε ανοσοκατεσταλμένους μπορούν να χορηγηθούν αντιικά φάρμακα όπως ribavirin και cidofovir.

► **Καταγραφή δειγμάτων:** Το 2016 στάλθηκαν 57 δείγματα κοπράνων από την παιδιατρική κλινική για την ανίχνευση αδενειδών εκ των οποίων τα 2 ήταν θετικά και τα 55 αρνητικά. Το 2017 στάλθηκαν 107 δείγματα κοπράνων εκ των οποίων το 1 ήταν θετικό και τα 106 αρνητικά.

## Συμπεράσματα

Οι συνθήκες υγιεινής φαίνεται ότι κινούνται σε ικανοποιητικό επίπεδο στην περιοχή αναφοράς του ΓΝΙ Χατζηκώστα, εφόσον δύο ιδιαίτερα μεταδοτικοί ιοί δεν παρουσιάζουν σημαντικό επιπολασμό στην περιοχή.

## Βιβλιογραφία

- Aoki K, Benko M, Davison AJ, Echavarría M, Erdman DD, Harrach B, Kajon AE, Schnurr D, Wadell G, Members of the Adenovirus Research Community 2011. Toward an integrated human adenovirus designation system that utilizes molecular and serological data and serves both clinical and fundamental virology. *J. Virol.* 85:5703-5704
- Dashti A et al., Molecular Epidemiology of Enteric Adenovirus Gastroenteritis in under-Five-Year-Old Children in Iran, *Gastroenterology Research and Practice* 2016
- Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. 2012. Adenovirus 36 infection and obesity. *J. Clin. Virol.* 55:95-100
- Forbes B., Sahm D., Weissfeld A., *Diagnostic Microbiology*, Elsevier 2002
- Flint J, Shenk T. Viral transactivating proteins. *Am Ann. Rev. Genet.* 1997;31:177-212
- Ginsberg, H. S., and G. A. Prince. 1994. The molecular basis of adenovirus pathogenesis. *Infect. Agents Dis.* 3:1-8
- Gompf S et al., *Adenovirus Clinical Presentation*, Medscape 2017
- Harrach B, Benkő M, Both GW, Brown M, Davison AJ, Echavarría M, Hess M, Jones MS, Kajon A, Lehmkühl HD, Mautner V, Mittal SK, Wadell G. 2012. Adenoviridae—ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, p 125-141. In King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editors. (ed), *Virus taxonomy*. Elsevier, Oxford, United Kingdom
- Jones MS 2nd, Harrach B, Ganac RD, Gozum MM, Dela Cruz WP, Riedel B, Pan C, Delwart EL, Schnurr DP. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *Am J Virol.* 2007; 81(11):5978-84
- Mahr, J. A., and L. R. Gooding. 1999. Immune evasion by adenoviruses. *Immunol. Rev.* 168:121-130

- Marcela Echavarría Adenoviruses in Immunocompromised Hosts *Clin Microbiol Rev.* 2008 Oct; 21(4): 704–715
- Landry, M. L., C. K. Fong, K. Neddermann, L. Solomon, and G. D. Hsiung. 1987. Disseminated adenovirus infection in an immunocompromised host. Pitfalls in diagnosis. *Am. J. Med.* 83:555-559
- Nemerow G.R, Stewart PL, S. Reddy V.J Structure of Human Adenovirus *Curr Opin Virol.* 2012; 2(2): 115–121
- Nguyen D et al., Rotavirus Clinical Presentation, Medscape 2015
- Procop et al., Koneman 's Color Atlas and textbook of Microbiology, Wolters Kluwer 2017
- Robinson CM, Singh G, Lee JY, Dehghan S, Rajaiya J, Liu EB, Yousuf MA, Betensky RA, Jones MS, Dyer DW, Seto D, Chodosh J. 2013. Molecular evolution of human adenoviruses. *Sci. Rep.* 3:1812. 10.1038/srep01812
- Rutala, W. A., J. E. Peacock, M. F. Gergen, M. D. Sobsey, and D. J. Weber. 2006. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:1419-1424
- Schaechter et al., Mechanisms of Microbial Disease, Williams and Wilkins 1998
- Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS, Members of the Adenovirus Research Community 2011. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J. Virol.* 85:5701–5702
- Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, Admon D. 2013. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc. J.* 15:180–185
- Swenson WT, Wooldridge JE. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *Am J Clin Oncol.* 2005; 1;23(22): 2019- 26
- Thomas S. et al, Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted, Elsevier 2017