

Jan Wilczyński, Bogumiła Litwińska

METAPNEUMOWIRUS CZŁOWIEKA
– NOWO OPISANY WIRUS ZAKAŻAJĄCY UKŁAD ODDECHOWY

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: Bogumiła Litwińska

Omówiono dostępne w piśmiennictwie dane o nowo wykrytym wirusie zakażającym układ oddechowy, nazwanym metapneumowirusem człowieka (hMPV). Wirus został wyizolowany w 2001 roku od dzieci z zakażeniami dróg oddechowych, o podobnych objawach do obserwowanych w zakażeniach wywołanych przez respiratory syncytial virus (RSV). Izolacje wirusa uzyskane w różnych częściach świata świadczą o jego szerokim rozprzestrzenieniu wśród populacji.

Słowa kluczowe: metapneumowirus człowieka, charakterystyka, występowanie, objawy kliniczne

Key words: human metapneumovirus, characteristics, existing, clinical symptoms.

WSTĘP

Ostre zakażenia układu oddechowego, wśród chorób o etiologii wirusowej, stanowią przyczynę większości zachorowań. U osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym zakażenia te najczęściej ulegają samowyleczeniu, lecz u osób w podeszłym wieku, względnie u osób poddawanych terapii immunosupresyjnej, przebieg choroby może być bardzo ciężki i nawet prowadzić do śmierci. W wielu pracach, np. Fleminga, Zambron i wsp., najwięcej uwagi poświęcono wirusowi grypy (1) i wirusowi RS (2), ale wiadomo, że inne wirusy takie jak adenowirusy, enterowirusy, paramyksowirusy również wywołują zakażenia dróg oddechowych.

Pomimo wprowadzania coraz bardziej nowoczesnych metod, stosowanych w diagnozowaniu wirusowych zakażeń dróg oddechowych, u znacznej liczby pacjentów rozpoznanie czynnika zakaźnego sprawia poważne trudności, a czasem jest niemożliwe (2-4). Najprawdopodobniej spowodowane jest to faktem, że wiele wirusów wywołujących zakażenia nadal pozostaje nieznaną. Wykrycie i opisanie nowego wirusa, wywołującego zakażenia dróg oddechowych, nazwanego przez jego odkrywców metapneumowirus człowieka, niewątpliwie przyczyni się do obniżenia liczby zakażeń oddechowych o nieznaną etiologię.

IZOLACJA I CHARAKTERYSTYKA WIRUSA

W 2001 roku ukazało się doniesienie o wykryciu czynnika zakaźnego, wyizolowanego z próbek wydzieliny z nosa-gardła pobranych od pacjentów w Holandii (28 dzieci), choru-

jących na ostre zakażenie dróg oddechowych o nieustalonej etiologii (5). Próbkę pochodziły z kolekcji materiałów zebranych w okresie ostatnich 20 lat, z czego 27 próbek pobranych zostało od dzieci poniżej 5 lat, a wśród nich aż 13 od niemowląt w wieku 0–12 miesięcy. Niezidentyfikowane izolacje wirusów uzyskano z próbek klinicznych pobranych w miesiącach zimowych.

Wirusy te namnażały się wolno w hodowlach komórek nerki małpiej (LLC-MK2) w podłożu wzrostowym z dodatkiem trypsyny, bardzo słabo w hodowlach komórek Vero i A549, natomiast nie namnażały się w komórkach Madin Darby canine kidney (MDCK) oraz w fibroblastach zarodka kurzego (CEF). Izolacje wirusa uzyskane w Kanadzie, podobnie jak w Holandii, otrzymano w komórkach LLC-MK2 i również nie namnażały się w komórkach MDCK oraz NCI-H292 (6). Efekt cytopatyczny wywołany przez wirusy wyizolowane w Holandii pojawiał się po 10–14 dniach po zakażeniu lub później i był podobny do wywołanego przez wirus RS. Obserwowano tworzenie się syncytii, a następnie odrywanie się komórek od podłoża, natomiast szczepy wirusów wyizolowanych w Kanadzie powodowały ogniskowe zaokrąglenie i destrukcję komórek, bez wyraźnego tworzenia syncytii (6,7).

Prowadzone w mikroskopie elektronowym obserwacje wirusów wyizolowanych w Holandii, wykazały obecność pleomorficznych cząstek, o wymiarach 150–600 nm, z krótkimi wypustkami o długości 13–17 nm, podobnych do paramyksowirusów. Analogiczne badania wykonane w Kanadzie, z 11 otrzymanymi szczepami wirusowymi, wykazały obecność cząsteczek o wymiarach nieco większych od wirusów wyizolowanych w Holandii, jednakże odpowiadające wymiarom wirusów należących do rodzaju *Metapneumovirus* i *Pneumovirus* (6).

Wyzolowane wirusy okazały się wrażliwe na chloroform i nie wykazywały zdolności hemaglutynacji krwinek indyka, kury oraz świnki morskiej. Surowice odpornościowe, uzyskane w wyniku uodpornienia świń morskich i fretek nowo wyizolowanym wirusem, nie dały pozytywnej reakcji z panelem znanych paramykso- i ortomyksowirusów w odczynie immunofluorescencji. Dodatnie wyniki reakcji wirus-przeciwciała uzyskano natomiast zarówno w teście immunofluorescencji jak również w odczynie neutralizacji, w hodowlach komórkowych zakażonych wirusami, którymi uodparniano zwierzęta (5). Również badania wykonane techniką RT-PCR nie wykazały ścisłego związku nowo wyizolowanych wirusów z dotychczas poznanymi paramyksowirusami (np. wirusami parainfluenzy typu 1–4, wirusem świnki, odry, RS, wirusem SV-5) oraz wirusem Sendai i wirusem choroby Newcastle.

Informacje dotyczące sekwencji kwasów nukleinowych nowo wyizolowanych szczepów wirusowych uzyskano na podstawie analizy komputerowej 20 fragmentów kwasów, otrzymanych na drodze losowej amplifikacji polimorficznego DNA (randomly amplified polymorphic DNA-RAP-PCR). Okazało się, że 10 fragmentów ma sekwencję podobną do sekwencji wirusa pneumonii ptasiej, dawniej zwanego wirusem rhinotracheitis indyków (APV/TRTV) i są one zlokalizowane w genach kodujących nukleoproteinę (białko N), proteinę matrix (białko M), proteinę fuzji (białko F) i polimerazę (białko L) (5). Ostatecznie organizacja genomu nowo odkrytego wirusa zastała ustalona jako 3'-N-P-M-F-M2-SH-G-L-5' i różniła się od innych pneumowirusów brakiem niestrukturalnych protein NS1 i NS2 oraz inną kolejnością genów F-M2-SH-G (5,8). Dla porównania organizacja genomu wirusa RS, jako przedstawiciela innych pneumowirusów, jest następująca 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5'.

Długość poszczególnych ramek odczytu nowo wykrytego wirusa, w porównaniu z innymi paramyksowirusami, wykazała najwięcej podobieństw do ptasiego metapneumowirusa typu C. Była ona identyczna w przypadku genów N, P, M i M2, natomiast różniła się o 2–3 nukleotydy w genach F i M2-1. Podobieństwa, lecz nie tak bliskie, obserwowano również w odniesieniu do pozostałych typów ptasich metapneumowirusów (A, B i D) oraz ludzkich i bydłowych wirusów RS. Pozostałe paramyksowirusy na ogół wykazywały znacznie dłuższe sekwencje dla poszczególnych ramek odczytu (8). Również badania sekwencji aminokwasów wykazały największy procent identyczności między nowo wyizolowanym wirusem a ptasim metapneumowirusem typu C i zgodność wahała się od 88% w białku N do 56% w białku M2-2. Większe różnice obserwowano przy porównaniu z pozostałymi typami ptasich metapneumowirusów, wyraźne w porównaniu z ludzkimi i bydłowymi wirusami RS i bardzo znaczące w porównaniu z innymi paramyksowirusami, gdzie zgodność sekwencji w białku N wynosiła tylko 4–18%.

W 2003 roku ukazała się praca pogładowa na temat pokrewieństwa nowo wyizolowanych od człowieka wirusów z pneumowirusami ptaków (AVP) (9). Podano w niej, że metapneumowirusy ptaków były izolowane w latach 80. w Europie kontynentalnej (podgrupa B) oraz na wyspach brytyjskich (podgrupa A) i różniły się one w odczynie neutralizacji proteiny G. W 1996 roku miała miejsce w Stanach Zjednoczonych epidemia zakażenia górnych dróg oddechowych wśród indyków. Od chorych ptaków wyizolowano wirusy, które w porównaniu z podgrupami A i B wykazały różnice genetyczne w genach F i M, w związku z powyższym utworzono z nich podgrupę C. Izolowane w 1985 roku we Francji szczepy wykazały różnicę z wszystkimi pozostałymi, co spowodowało utworzenie czwartej podgrupy oznaczonej literą D. Porównanie filogenetyczne APV tych czterech podgrup wykazuje ściślejszy związek podgrup A, B i D ze sobą, niż każdego z nich z podgrupą C (9). Potwierdzają to ostatnie badania białek metapneumowirusów ptaków, które wykazują większe różnice między podgrupami A, B i D a podgrupą C, niż między podgrupą C metapneumowirusów ptaków a nowo wykrytymi wirusami u ludzi (10,11).

Na podstawie organizacji genomu, długości i podobieństwa genów, odsetka identyczności sekwencji aminokwasów oraz na podstawie analizy filogenetycznej genów N, M, F i P (5) oraz M2-1 i L (8) jednego z wyizolowanych w Holandii szczepów, nowo opisany wirus wydzielono spośród członków rodzaju *Pneumovirus* i wstępnie zaliczono go do rodzaju *Metapneumovirus*, jako pierwszy gatunek tego rodzaju zakażający człowieka. W związku z powyższym wirus został nazwany metapneumowirusem człowieka (human Metapneumovirus – hMPV), a jego klasyfikacja, która nie została jeszcze potwierdzona przez Komitet ds. Taksonomii Wirusów (Committee of the Taxonomy of Viruses), przedstawia się następująco: rodzina *Paramyxoviridae*, podrodzina *Pneumovirinae*, rodzaj *Metapneumovirus*. Na podstawie analizy fragmentów genów F, N, M i L wirusów wyizolowanych w Holandii, ustalono dwie potencjalne grupy hMPV i stwierdzono, że identyczność sekwencji nukleotydów wewnątrz grup wynosiła 90–100%, natomiast między grupami 81–88% (5). Obecność dwu odmiennych grup metapneumowirusa człowieka została również potwierdzona w izolacjach uzyskanych w innych krajach (6,7,12,13).

W celu określenia patogenności hMPV dla zwierząt zakażano tym wirusem młode kurczaki, indyki oraz małpy cynomologus. Nie wykazano replikacji wirusa u ptaków, natomiast wirus replikował się w układzie oddechowym małp, powodując u połowy z nich łagodne objawy chorobowe w górnych drogach oddechowych (5).

WYSTĘPOWANIE I CZĘSTOTLIWOŚĆ WYKRYWANIA ZAKAŻEŃ hMPV

W Holandii, w której hMPV został wykryty i określony jako kolejny paramyksowirus zakażający układ oddechowy człowieka, zostały również wykonane badania serologiczne, których celem było ustalenie częstotliwości zakażeń hMPV w populacji. Obecność przeciwciał dla wirusa w surowicach ludzi, w różnych grupach wiekowych, określono metodą immunofluorescencji pośredniej. U dzieci w przedziale wieku od 6 do 12 miesięcy przeciwciała wykryto w 25% przypadków, natomiast w wieku 5 lat już wszystkie dzieci były serododatnie. W odczynie neutralizacji obecność przeciwciał stwierdzono w 91% badanych surowic. Badania retrospektywne wykazały, że we wszystkich surowicach pobranych w 1958 roku od osób w wieku od 8 do 99 lat stwierdzono obecność przeciwciał dla hMPV, co świadczy o jego krążeniu w populacji już od co najmniej 50 lat.

Podobne badania zostały również przeprowadzone w Japonii. Wykazały one obecność przeciwciał dla hMPV u 72% ludzi w przedziale wieku od 1 miesiąca do 35 lat. Okazało się, że niemowlęta w wieku od 6 miesięcy do 1 roku były najmniej liczną seropozytywną grupą, natomiast u wszystkich dzieci w wieku 10 lat stwierdzono przebyte zakażenie hMPV (14).

W wielu krajach przeprowadzono próby izolacji wirusa i na podstawie wyników badań otrzymanych w różnych państwach i na różnych kontynentach można stwierdzić, że częstotliwość wykrywania metapneumowirusa człowieka zależy zarówno od wieku pacjentów jak i od tego, czy materiał do izolacji pobrano w sezonie epidemicznym dla tego wirusa.

Obecność hMPV została potwierdzona poza Holandią również w Australii (15), Kanadzie (7), Francji (16) i Hiszpanii (12), zarówno w izolacjach pozostających dotychczas jako nierozpoznane, jak również uzyskano nowe izolacje tego wirusa w Finlandii (17), Anglii (13), Hong Kongu (18,19) Japonii (20) i Kanadzie (21). Otrzymane dane pozwalają na ocenę występowania tego wirusa w populacji i zmniejszając liczbę nierozpoznanych zakażeń dróg oddechowych.

W wielu krajach badania częstości występowania zakażeń hMPV wykonywano u osób w różnych grupach wieku, poczynając od niemowląt aż do osób w wieku powyżej 80 lat. Badania przeprowadzone w Kanadzie (6, 7, 21), w Anglii (13), Holandii (22) potwierdziły, że najczęściej hMPV był izolowany z materiałów klinicznych pochodzących od niemowląt i małych dzieci, np. w Kanadzie (21) spośród 12 izolacji hMPV, uzyskanych od dzieci do trzeciego roku życia, aż 10 pochodziło od dzieci poniżej 2 lat (83%), w tym większość stanowiły niemowlęta między 3 a 5 miesiącem życia. Również w Finlandii (17), Francji (16), Hiszpanii (12), Hong Kongu (18) hMPV izolowano przede wszystkim od małych dzieci. Ta przeważająca liczba izolacji szczepów wirusowych, otrzymanych z materiałów klinicznych pobranych od dzieci, wskazuje na wysoką częstotliwość zakażeń hMPV w tej grupie wiekowej. To spostrzeżenie uzupełniły wspomniane powyżej wyniki badań serologicznych, które już u 100% dzieci w wieku 5 lat wykazały obecność przeciwciał dla tego wirusa.

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w czasie dwóch sezonów zimowych (1999/2000 i 2000/2001) dotyczyły osób dorosłych i objęły 305 zdrowych osób powyżej 65 roku życia, 304 dorosłe osoby z grupy ryzyka (z chorobami układu oddechowego i krążenia), 195 osób poniżej 40 roku życia, 134 rezydentów domów opieki dla osób w podeszłym wieku oraz 309 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń oddechowych (23). Wykonywano badania serologiczne testem immunoenzymatycznym (ELISA)

oraz poszukiwano kwasu nukleinowego hMPV metodą RT-PCR. Materiał genetyczny wirusa stwierdzono u 48% pacjentów z 4-krotnym i u 20% z 2-krotnym przyrostem przeciwciał. Natomiast u wszystkich pacjentów, u których nie stwierdzono przyrostu przeciwciał dla hMPV, wyniki RT-PCR były ujemne. Ogólnie, uzyskane wyniki wykazały, że zakażenie tym wirusem przeżyło 5.4% pensjonariuszy domów opieki dla osób w podeszłym wieku oraz 6.5% pacjentów hospitalizowanych.

Wiele wirusowych zakażeń dróg oddechowych charakteryzuje się sezonowością występowania zachorowań i bardzo często przypadają one w okresie jesienno-zimowym. Większość badań dotyczących hMPV objęła próbki kliniczne pobrane od pacjentów w miesiącach zimowych (5,13,23,22) lub wczesną wiosną (21). W związku z powyższym, obecnie nie można wypowiadać się autorytatywnie na temat sezonowości zakażeń wywoływanych przez hMPV, ponieważ brak jest informacji na temat częstości zakażeń w okresie letnim (13).

OBJAWY KLINICZNE

Zaobserwowano, że podobnie jak inne zakażenia wirusowe, zakażenia hMPV mogą przebiegać bezobjawowo, czego potwierdzeniem są izolacje wirusa z materiału klinicznego pobranego od osób bez jakichkolwiek objawów chorobowych (23) oraz że objawy kliniczne wywołane zakażeniem hMPV bywają różnorodne i w dużej mierze jest to uzależnione od wieku pacjentów. W wielu przypadkach są one podobne do obrazu zakażeń wywoływanych przez wirus RS (7,16,17,23,24), ale jak zauważono w badaniach przeprowadzonych w Kanadzie (21), żadne dziecko zakażone hMPV nie wymagało umieszczenia na oddziale intensywnej terapii w przeciwieństwie do dzieci zakażonych RSV (15%) lub wirusem grypy (16%). Najcięższe postaci choroby, często wymagające hospitalizacji i leczenia wspomaganiem oddechem, występują u dzieci w wieku poniżej 5 lat, a zwłaszcza w pierwszych 12 miesiącach życia. Obserwowane objawy to: wysoka gorączka (7,12,16,18, 25), kaszel (13,15,18,25), sapka (7,17), zmiany osłuchowe i rentgenowskie w płucach (12) oraz bóle mięśni i wymioty (5). Najczęściej stawianym rozpoznaniem choroby było zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc (7,12,15,16,17). Jedynie w czterech przypadkach zachorowań, w których wykryto materiał genetyczny hMPV metodą PCR, zakażenie tym wirusem nie wywołało zmian chorobowych w układzie oddechowym, lecz objawiało się biegunką i towarzyszącą jej wysoką gorączką. Dwa takie zachorowania odnotowano we Francji (16) i dwa w Hong Kongu (18).

Badania przeprowadzone w Hong Kongu, których celem było porównanie objawów zakażenia hMPV i RSV, wykazały nieco dłuższy okres utrzymywania się podwyższonej temperatury (statystycznie nieznamienne) w zakażeniach metapneumowirusem oraz konieczność dłuższego przebywania w szpitalu w porównaniu do osób zakażonych RSV lub wirusem grypy (18). Istnieje sugestia, że przyczyną wydłużonego okresu hospitalizacji może być procedura diagnostyczna w przypadku zakażeń hMPV, która jest bardziej czasochłonna w porównaniu do zakażeń wywołanych RSV lub wirusem grypy.

Przebieg zakażenia hMPV wśród osób dorosłych, podobnie jak u dzieci, różni się w zależności od wieku pacjentów. Dużo łagodniejszy jest przebieg choroby u młodych dorosłych osób, natomiast u osób powyżej 65 roku życia może być groźny w skutkach. Badania przeprowadzone w Anglii (13), Kanadzie (7) i Stanach Zjednoczonych (23) wykazały, że najczęściej występującymi objawami zakażenia są: kaszel, gorączka, zaczerwienienie gar-

dła, duszność, sapka, chryпка. Obserwowane są również przypadki zapalenia oskrzelików i zapalenia płuc, ale najczęściej u osób w podeszłym wieku, u których współistniały inne choroby. Stwierdzono również, że pacjenci cierpiący na schorzenia układu oddechowego lub układu krążenia wymagali dwukrotnie dłuższego okresu hospitalizacji w porównaniu do osób uważanych za ogólnie zdrowe (23). W wielu doniesieniach jest podkreślany związek wirusowych zakażeń dróg oddechowych z zaostrzeniami w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego, a najczęściej z astmą i dotyczy to również zakażenia metapneumowirusem człowieka. Badania prowadzone w Hong Kongu wykazały u 66.7% pacjentów poniżej 18 roku życia zaostrzenie przebiegu astmy spowodowane zakażeniem hMPV, podczas gdy w zakażeniach wywołanych RSV zjawisko to zaobserwowano w dużo niższym (16.7%) odsetku przypadków (18). Autorzy pracy sugerują, że hMPV częściej aniżeli RSV lub wirus grypy, powoduje zaostrzenie objawów astmy. Niekorzystny wpływ zakażeń hMPV na przebieg astmy został również zaobserwowany przez klinicystów we Francji (16) oraz w Finlandii (17), natomiast w Australii za główną przyczynę powikłań przebiegu astmy u dzieci, spowodowanych zakażeniem wirusowym, podano infekcje wywołane przez rhinowirusy (26).

W ciągu ostatnich 50 lat znacznie wzrosła liczba osób, u których uległo zaburzeniu prawidłowe działanie układu immunologicznego. Niewątpliwie przyczyniła się do tego epidemia wywołana wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV), jak również chemioterapia chorób nowotworowych oraz stosowanie szeregu leków o działaniu immunosupresyjnym u osób po zabiegach transplantacyjnych. Niebezpieczeństwem dla wspomnianych osób, często prowadzącym nawet do śmierci, są zakażenia zarówno bakteryjne, grzybicze jak i wirusowe. Odnośnie tych ostatnich, osłabiona odporność organizmu prowadzi nie tylko do reaktywacji latentnych zakażeń wirusowych (27,28), ale ma również negatywne działanie na przebieg zakażeń ostrych (29–31). Zjawisko to zaobserwowano także w przypadku zakażeń hMPV (32). Przykładem mogą być opisane dwa przypadki zachorowania, jeden dotyczy dziewczynki chorej na ostrą białaczkę limfatyczną, która uległa zakażeniu hMPV w wieku 7 miesięcy i ponownie w wieku 17 miesięcy, a każde z zakażeń wywołane było odmiennym typem wirusa (33), drugi 33-letniej kobiety po przeszczepie szpiku, przeprowadzonego z powodu ostrej białaczki limfatycznej (34). U pacjentek rozwinęło się obustronne zapalenie płuc, które doprowadziło do śmierci. W obu przypadkach, w retrospektywnych próbkach klinicznych, wykryto materiał genetyczny hMPV metodą RT-PCR. Według autorów problematyczne jest jednak, czy wspomniany wirus był bezpośrednim czynnikiem, który spowodował śmierć, ponieważ nie wykazano replikacji wirusa w tkance płucnej (w obu przypadkach nie przeprowadzono autopsji).

W wirusowych zakażeniach układu oddechowego dosyć często spotykane są tzw. zakażenia mieszane. Odnosi się to również do hMPV. Stwierdzono, że współzakażenia wywołane hMPV i innymi patogenami mogą niekorzystnie wpływać na przebieg kliniczny zapalenia oskrzeli i oskrzelików. Badania przeprowadzone w Anglii wykazały, że u 70% niemowląt z zapaleniem oskrzeli, o bardzo ciężkim przebiegu, wywołanym RSV, w popłuczynach oskrzelowych wykryto również obecność hMPV (24). Zakażenia mieszane wywołane hMPV i RSV potwierdzono między innymi również w Kanadzie (7,21) oraz Stanach Zjednoczonych (23) i Brazylii (36). Izolowano także wirusy grypy typu A (7,18,21,23), grypy typu B (23), odry (7) oraz adenowirusy (18) równoległe z hMPV z materiałów pobranych z dróg oddechowych od pacjentów w różnym wieku. Najnowsze badania przeprowadzone w Hong Kongu wykazały, że u osób chorych na SARS też występują zakażenia mieszane

i aż u 52.1 % (u 25 na 48) badanych, z materiału pobranego z jamy nosowo-gardłowej, wyizolowano hMPV oraz wykazano obecność kwasu nukleinowego wirusa techniką RT-PCR (19).

PROBLEMY DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ

Badania laboratoryjne w kierunku potwierdzenia względnie wykluczenia zakażenia hMPV w wielu krajach, w tym również w Polsce, nie są obecnie wykonywane. Składa się na to szereg przyczyn. Jak już wspomniano uprzednio, wirus jest trudny do izolacji, a więc uzyskane wyniki ujemne często mogą być fałszywe. Ponadto, izolacja wirusa wymaga dłuższego czasu oczekiwania na wynik, co powoduje, że metoda jest mało przydatna dla klinicystów w diagnozowaniu ostrych zakażeń oddechowych. Jest ona bardziej pomocna w badaniach epidemiologicznych, w celu określania częstości zakażeń wywoływanych przez hMPV. Utrudniona jest również diagnostyka serologiczna, w celu potwierdzenia zakażenia, ponieważ nie są dostępne w sprzedaży testy (ELISA lub IF), które pozwoliłyby określić obecność w surowicy przeciwciał dla hMPV w klasie IgM, IgG lub IgA. Również nie znajdują się jeszcze w ofercie ATCC (kolekcja hodowli komórkowych oraz szczepów bakteryjnych i wirusowych) szczepy hMPV, a więc przygotowanie własnych zestawów do IF stwarza poważne trudności. Z powyższego względu, również są w znacznym stopniu ograniczone możliwości prowadzenia diagnostyki zakażeń hMPV technikami biologii molekularnej, w tym zalecaną w piśmiennictwie metodą RT-PCR (35). Brak dostępu do szczepów wirusowych (możliwość ich uzyskania jedynie dzięki uprzejmości laboratoriów, które je posiadają) uniemożliwia przygotowanie odpowiednich kontroli, które są niezbędne przy wykonywaniu testu RT-PCR, aby mógł on być wiarygodny i spełniał wymagania diagnostyczne.

J Wilczyński, B Litwińska

HUMAN METAPNEUMOVIRUS – NEW IDENTIFIED VIRUS INFECTING HUMAN RESPIRATORY TRACT

SUMMARY

Some information regarding some characteristics of new identified virus, causing human respiratory diseases (named human metapneumovirus – hMPV) has been written. Moreover, areas of existing, frequency of infections, the possibility of diagnosis have been included.

This virus has been isolated and identified by Dutch researcher, van den Hoogen, for the first time in 2001. It is suggested that hMPV belongs to *Paramyxoviridae* family, *Pneumovirinae* subfamily, *Metapneumovirus* genus, but it has not been confirmed by the Committee of the Taxonomy of Viruses, yet. This virus has been reported and demonstrated to be present mostly in children, but also in elderly people over 65, in Europe, North America, Australia and Asia, suggesting a worldwide distribution. Serological studies showed that all children in Netherlands had been exposed to hMPV by the age of 5; it means that infections with hMPV are common in the childhood. The presence of antibodies in retrospective serum and the presence of virus in numerous retrospective specimens taken from individuals with respiratory infections in which an etiologic agent was not initially detected indicates that this virus had been circulating in human beings for at least 50 years.

Clinical diseases associated with hMPV appears to be similar to those ones associated with human respiratory syncytial virus (hRSV), ranging from mild upper respiratory tract infection to bronchiolitis and bronchopneumonia. Preliminary studies indicate that hMPV should be added to the list

of pathogens associated with severe respiratory tract infections in immunocompromised patients and in chronic respiratory diseases patients (eg. asthma).

PIŚMIENNICTWO

1. Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions and death in winter. *Commun Dis Pub Health* 2000;3:32–8.
2. Zambon MC, Stockton J, Clewley J, Fleming DF. Influenza and respiratory syncytial virus: contribution to community cases of influenza-like illness. *Lancet* 2001;358:1410–6.
3. Ireland DC, Kent J, Nicholson KG. Improved detection of rhinoviruses in nasal and throat swabs by seminested RT-PCR. *J Med Virol* 1993;40:96–101.
4. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997;315:1060–4.
5. van den Hoogen B, de Jong JC, Groen J, i in.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24.
6. Peret TCT, Boivin G, Li Y, i in. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients North America. *J Inf Dis* 2002;185:1660–3.
7. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, i in. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new Paramyxovirus responsible for acute-respiratory tract infections in all age groups. *J Inf Dis* 2002;186:1330–4.
8. van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, i in. Analysis of genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002;295:119–132.
9. Njenga MK, Lwamba HM, Seal BS. Metapneumoviruses in birds and humans. *Virus Research* 2003;91:163–9.
10. Jacobs JA, Njenga MK, Alvarez R, i in. Subtype B avian metapneumovirus resembles subtype A more closely than subtype C or human metapneumovirus with respect to the phosphoprotein, and second matrix and small hydrophobic proteins. *Virus Res* 2003;92:171–8.
11. Yunus AS, Govindarajan D, Huang Z, i in. Deduced aminoacid sequence of the small hydrophobic protein of US avian pneumovirus has greater identity with that of human metapneumovirus than those of non-US avian pneumoviruses. *Virus Res* 2003;93:91–7.
12. Vicente D, Cilla G, Montes M, i in. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. *Emerg Infect Dis* 2003;6:602–3.
13. Stockton J, Stephenson I, Flemming D, i in. Human Metapneumovirus as a Cause of Community Acquired Respiratory Illness. *Emerg Inf Dis* 2002;8:897–901.
14. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, i in. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J Med Virol* 2003;70:281–3.
15. Nissen MP, Mackay JM, Withers SJ, i in. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Austr* 2002;176:188–190.
16. Freymuth F, Vabret A, Legrand L, i in. Presence of the new human Metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:92–4.
17. Jarti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, i in. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1393–4.
18. Peiris JSM, Tang W-H, Chan K-H, i in. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628–33.
19. Chan PKS, Tam JS, Lam Ch-W, i in. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1058–63.
20. Goto I, Yamaki N, Keki H, i in. Isolation of human metapneumovirus from the patient with influenza-like illness. *Infect Agents Surveillance Rep* 2003;24:64–5.
21. Boivin G, De Serres G., Cote S, i in. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:634–40.

22. Osterhaus A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet*, 2003;361:890–1.
23. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, i in. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Inf Dis* 2003;187:785–90.
24. Greensill J, McNamara PS, Dove W, i in. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372–5.
25. Takao S, Shimozono H, Kashiwa H, i in. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory diseases associated with human metapneumovirus in Japan. *J Infect Dis* 2003;56:127–9.
26. Rawlison WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, i in. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Inf Dis* 2003;187:1314–8.
27. Durlik M, Siennicka J, Litwińska B, i in. Clinical manifestations of diagnosis of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Transpl Proc* 2001;33:1237–9.
28. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes simplex viruses 1 and 2. *N Engl J Med* 1973; 289:667–70.
29. Ghosh S, Champlin RE, Keno NT. Respiratory syncytial virus infections in autologous blood and marrow transplant recipients with breast cancer: combination therapy with aerosolized ribavirin and parenteral immunoglobulins. *Bone Marrow Transpl* 2000;28:271–5.
30. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001;358:384–5.
31. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1977;102:27–30.
32. Ison, MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Inf Dis* 2002;15:355–7.
33. Pelletier G, Dery P, Abed Y, i in. Respiratory tract reinfection by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002;8:976–8.
34. Cane PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S, i in. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:309–10.
35. Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D, i in. Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *Clin Microbiol* 2003;41:100–5.
36. Cuevas LE, Ben Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brasil. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1626–8.

Otrzymano: 18.11.2003 r.

Adres autora:

Bogumiła Litwińska
Zakład Wirusologii PZH
Chocimska 24
00-791 Warszawa