Klinična slika

Christian Hoffmann in Bernd Sebastian Kamps

Prevod: Marko Kovačević

Nekomplicirana humana gripa

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

Po kratkem inkubacijskem obdobju od 1 do 2(do 4) dni, se pojavijo nenadni značilni sistemski simptomi: visoka vročina in prehlad, težko slabo počutje, ekstremna izčrpanost in slabost, glavobol ali bolečine v mišicah, ter znaki s strani dihal suhi kašelj, bolečine v grlu in rinitis (CDC 2005) (Tabela 1 in 2). Pri otroci je običajno pogosto vnetje srednjega ušesa, slabost in bruhanje (Peltola 2003). V redkih primerih je začetna slika netipična (febrilni krči, Ryan-Poirier 1995; bakterijska sepsa, Dagan 1984).

Tabela 1. Tipični simptomi nekomplicirane gripe
Nenadni začetek Sistemski: mrzličnost, glavobol, mialgije (okončine, dolge mišice hrbta; očesne mišice; pri otrocih: mišice v mečih), slabo počutje, izčrpanost Respiratorni: suhi kašelj, izcedek iz nosu – pri starejših osebah ga večinoma ni, namesto tega medlost in zmedenost Hripavost, žeja ali bolečine v grlu se pojavi z izginotjem sistemskih simptomov Krup (edino pri otrocih)

Tabela 2: Frekvenca osnovnih simptomov *	
Simptom	(%)
Temperatura ≥ 37.8°C	68
Vročičnost**	90
Kašelj	93
Zamašenost nosu	91
Slabotnost	94
Izguba apetita	92
Bolečine v grlu	84
Glavobol	91
Mialgija	94

*Pri 2.470 pacientih z laboratorijsko potrjeno gripo (prevzeto iz Monto 2000)

**Definirana kot pacientov subjektivni občutek, da ima vročino ali mrzlico

Resnobnost klinične slike je različna od afebrilnih respiratornih simptomov, ki se kažejo kot navadni nahod, do resne prizadetosti brez glavnih respiratornih znakov in simptomov, posebej pri starejših osebah. Resnost simptomov je povezana z resnostjo povišane telesne temperature.

Povišana telesna temperatura in sistemski simptomi redno trajajo od 4 do 8 dni, nato postopoma pojenjajo, vendar lahko kašelj in slabo počutje trajajo več kot 2 tedna. Redki so ponovni skoki povišane temperature. Fizične ugotovitve so povzete v tabeli 3. Popolno okrevanje lahko traja od 1-2 tedna ali dlje, posebej pri starejših osebah.

Tabela 3. Fizične ugotovitve pri nekomplicirani gripi
Vročina: hitro narašča na 38-40℃ (največ so 41℃, posebej pri otrocih), običajno traja 3 dni (največ od 4 do 8 dni), postopoma se zmanjšuje, redko pride do drugeka skoka vročine. **Obraz**: zardel **Koža**: vroča in vlažna **Oči**: solzne, pordele **Nos**: izloček iz nosu **Uho**: otitis **Sluznice**: hiperemične **Vratne bezgavke**: prisotne (posebej pri otrocih)

Odrasli so kužni 24 ur pred pojavom simptomov do 7 dni po njihovem pojavu. Otroci so še bolj kužni: majhni otroci širijo virus nekaj dni pred začetkom bolezni (Frank 1981) in so lahko kužni > 10 dni (Frank 1981). Osebe z močno oslabelostjo imunskega sistema, lahko virus izločajo tedne in mesece (Klimov 1995, Boivin 2002).

Tekom neepidemičnih obdobij je respiratorne simptome, ki jih povzroča gripa, težko ločevati od drugih respiratornih patogenov (glej Laboratorijske ugotovitve). Vendar so nenadni začetek, vročina, slabo počutje in izčrpanost pri gripi karakteristično različni od nahoda (Tabela 4).

Tabela 4. Gripa ali nahod?

Simptomi	**Gripa**	**Nahod**
Vročina	Običajno visoka, traja 3-4 dni	Redko
Glavobol	DA	Redko
Izčrpanost in/ali slabotnost	Lahko traja do 2-3 tedna	Blaga
Bolečine	Običajne in pogosto močne	Rahle
Utrujenost	V začetku in včasih močna	Nikoli
Zamašen nos	Včasih	Običajno
Bolečine v grlu	Včasih	Običajno
Kašelj	DA	Redko
Neugodje v prsih	Običajno in včasih močno	Rahlo do zmerno
Komplikacije	Bronhitis, pljučnica; pri težkih primerih nevarna za življenje	Kongestija sinusov

Komplikacije humane gripe

Najpogostejša komplikacije gripe je pljučnica, in sicer je najbolj pogosta sekundarna bakterijska pljučnica, najtežja oblika je primarna influenčna pljučnica. Tekom epidemij se pogosto pojavlja mešana virusna in bakterijska pljučnica.

Gripa lahko poslabša bolezen srca ali pljuč ali pa druge kronične bolezni. Okužba za gripo je bila povezana tudi z encefalopatijo (McCullers 1999, Morishima 2002), transverznim mielitisom, miozitisom, miokarditisom, perikarditisom in z Reyevim sindromom.

Sekundarna bakterijska pljučnica

Sekundarno bakterijsko pljučnico najpogosteje povzroča *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* in *Haemophilus influenzae*. Značilno je, da pacient v prvih 2-3 dneh najprej okreva od akutnega stanja gripe, nato se mu ponovno poveča temperatura. Klinični znaki in simptomi kažejo na bakterijsko pljučnico: kašelj, purulentni izpljunek in znaki konsolidacije na rentgenskem posnetku. Z barvanjem po Gramu in s kultivacijo vzorcev sputuma je možno ugotoviti etiologijo. Kronične bolezni srca in pljuč povzročajo nagnjenje k sekundarni bakterijski pljučnici, kot tudi starejša življenjska doba. Za takojšnje zdravljenje se uporablja ustrezne antibiotike.

Primarna virusna pljučnica

Klinično se primarna virusna pljučnica kaže kot akutna epizoda gripe, ki se spontano ne pozdravi. Klinično stanje se poslabša s trdovratno vročino, s težkim dihanjem in s cianozo.Na začetku so klinične ugotovitve lahko neizrazite. Pri težjih primerih so včasih avskultatorno prisotni difuzni šumi. V tej fazi so na rentgenskem posnetku pljuč vidni difuzni intersticijski infiltrati in akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) z izrazito cianozo. V vzorcih respiratornih sekretov ali v vzorcih pljučnega tkiva so prisotni visoki titri virusa.

V pandemiji l. 1918 je bil pri primarni pljučnici izrazit pojav pljučne hemoragije. V pandemiji l. 1957 so imele veliko tveganje za primarno pljučnico nosečnice in osebe z obolenji srca (mitralna stenoza) ter osebe s kroničnimi obolenji pljuč.

Mešana virusna in bakterijska pljučnica

Mešana pljučnica po gripi ima lastnosti primarne in sekundarne pljučnice. Najpogosteje se pojavlja pri pacientih, ki že imajo osnovno kardiovaskularno obolenje ali obolenje pljuč. Pri nekaterih pacientih je potek počasen, pri drugih pa po prehodnem izboljšanju stanja sledi klinično poslabšanje. Zdravljenje je usmerjeno na eradiciranje bakterijskega povzročitelja.

Poslabšanje kroničnega pljučnega obolenja

Že od zdavnaj je poznano, da imajo nalezljivi patogeni agensi pomembno vlogo v patogenezi kronične pljučne bolezni (Monto 1978). Pri pacientih s kroničnim bronhitisom lahko klinična oblika okužbe za gripo povzroči permanentno zmanjšanje funkcije pljuč. Pri otrocih z gripo se lahko sprožena astma kontinuirano slabša prva 2 dneva bolezni. Pri njih je rekonvalescenca daljša (najmanj 7 dni) (Kondo 1991). Virus gripe je vpleten v patogenezo napadov astme tudi pri odraslih (Techtahl 1997).

Krup

Krup je tipična komplikacija gripe pri otrocih. Klinična slika krupa, ki je povzročen z virusi gripe, je bolj ostra, kot je to pri krupu povzročenem s parainfluenca virusi (Peltola 2002).

Neuspešno okrevanje

Tekom epidemijskih izbruhov gripe so v posebnem tveganju težko prizadete starejše osebe. Stopnje umrljivosti za pljučnico in za gripo se gibljejo med manj kot 10 pri zdravih odraslih osebah, do več kot 60/100.000 pri kronično obolelih odraslih osebah. V

nekaterih študijah so največje stopnje umrljivosti (870 na 100.000) ugotovljene pri osebah, ki so imele pljučno in kardiovaskularno bolezen (Barker 1982). Še bolj pomembno je, da se tveganje za umiranje podaljša izven prvih tednov po pojavu zapletov gripe. Nekateri se enostavno nikoli več ne rešijo zapletov gripe – in to se konča s smrtjo zaradi poslabšanja obstoječega obolenja pljuč, kardiovaskularne bolezni ali ledvične funkcije (Saah 1986).

Miozitis

Miozitis je redka komplikacija okužbe z virusom gripe B, redkeje pa okužbe z virusom A. Večinoma se obolenje pojavlja pri otrocih, pogosteje pri dečkih kot pri deklicah. Mediana obdobja od začetka gripe do pojava benignega otroškega miozitisa znaša 3 dni (Agyeman 2004). Pri 68% zbolelih so zajete mišice v mečih ali pa mišice v mečih skupaj z drugimi skupinami mišic pri 31% zbolelih. Pri zbolelih so povišani nivoji koncentracij kreatin fosfokinaze v krvi (Hu 2004). Simptomi običajno izginejo znotraj 3 dni, le redko perzistirajo par tednov. Kadar se miozitis pojavi pri starejših pacientih, je pri njih pomembno ločevati miozitis zaradi gripe, od drugih oblik miopatije (Oba 2000).

Komplikacije s strani srca

Miokarditis je redek pojav pri gripi. Pri neselekcioniranem vzorcu pacientov, ki so imeli serološko potrjeno diagnozo okužbe za gripo (n=152), je prevalenca povišanega nivoja kreatinin kinaze znašala 12 %. Pri nobenem od njih ni bilo povišanja troponin I in T. Avtorji so zaključili, da je prevalenca miokarditisa tekom akutne okužbe za gripo bistveno nižja kot se je to mislilo prej, vendar prizadetost skeletnih mišic je relativno pogosta (Greaves 2003).

V študiji, s katero so ugotavljali frekvenco, razmere in trajanje disfunkcije miokarda pri prej zdravih mlajši odraslih osebah, je nenormalni elektrokardiogram ugotovljen pri 53% prvega dne, pri 33% četrtega dne, pri 27% enajstega dne in pri 23% pacientih 28. dne. Nobeden od teh izvidov ni ocenjen kot klinično pomemben. Nihče od pacientov ni imel značilnih sprememb v ejekcijski frakciji, nenormalnih gibov stene miokarda in ne povišanega CK-MB indeksa ali povišanega nivoja troponina I (Ison 2005).

Sindrom toksičnega šoka

Kot komplikacija gripe se lahko pojavi sindrom toksičnega šoka (TSS) (CDC 1986, MacDonald 1987, Tolan 1993). Eno od znamenj bolezni je njen hiter razvoj, težka in včasih refrakterna hipotenzija (Chesney 1981). Diagnoza TSS temelji na definiciji kliničnega zbolelega (Reingold 1981), običajno se v vzorcih sputuma dokaže prisotnost *Staphylococcus aureusa,* ki izloča toksin.

V diferencialni diagnozi naglega šoka v takšnih kliničnih pogojih sta miokarditis in septični šok. Ločevanje teh bolezenskih stanj zna biti težko, pogosto je nujen hemodinamski monitoring, serološko testiranje in kultivacija ustreznih vzorcev kliničnega materiala (CDC 1986).

Reyev sindrom

Reyev sindrom predstavlja kombinacijo bolezni jeter in neinflamatorne encefalopatije. To je nespecifična klinično patološka entiteta in deskriptivni termin, ki zajema skupino različnih motenj. Največkrat je povezan z virusnimi okužbami v preteklosti, kot je gripa, nahod ali norice. Diferencialna diagnoza zajema encefalitis, meningitis, diabetes, predoziranje zdravil, zastrupitev ali psihiatrično obolenje.

Pri gripi je Reyev sindrom resna komplikacija, ki se lahko pojavi pri otrocih, posebej pa pri okužbi z virusom gripe B. Obstaja močna povezava med dajanjem aspirina in med Reyevim sindromom (Starko 1980, Waldman 1982, Halpin 1983). Kadar se povezavo prepozna, se odsvetuje dajanje salicilatov otrokom in mladostnikom pri virusnih respiratornih okužbah. Rezultat temu je izrazito zmanjšanje zbolelih za Reyevim sindromom (Barrett 1986).

Pri prvi epidemiji ptičje gripe med ljudmi v Hong Kongu l. 1997, je umrl eden otrok zaradi pljučnice, akutnega respiratornega distres sindroma, Reyevega sindroma, odpovedi več organov in diseminirane intravaskularne koagulacije (Claas 1998).

Komplikacije pri HIV-inficiranih pacientih

Klinična slika gripe pri pacientih inficiranih s HIV ni drugačna od klinične slike pri drugih skupinah (Skiest 2001). Neobičajne klinične manifestacije so redkost, stopnja pljučnih komplikacij pa je podobna stopnji pri HIV negativnih. Vendar je v majhnih serijah ugotovljeno, da je pri njih stopnja hospitalizacij večja kot pri HIV negativnih osebah (Skiest 2001, Fine 2001). Izgleda, da bi samo HAART lahko zmanjšal število hospitalizacij zaradi gripe (Neuzil 2003).

Pri pacientih z AIDS, to v bolj razvitih fazah imunosupresije je gripa manj benigna. V ZDA je bila pri teh pacientih gripa povezana z bistveno višjimi stopnjami umljivoti kot je to ugotovljeno v primerjavi s splošno populacijo starosti nad 65 let (Lin 2001).

Okužba ljudi z virusom ptičje gripe

Sevi virusa ptičje gripe so šele nedavno identificirani kot povzročitelji obolevanja ljudi. Pri večini so pri človeku blage klinične manifestacije. Leta 1996 je bil pri ženski s konjunktivitisom izoliran ptičji virus H7 (Kurtz 1996). Leta 1999 je bil v Hong Kongu izoliran sev **H9N2** pri dveh otrocih, ki sta imela blage simptome gripe (Peiris 1999, Horimoto 2001). Štiri leta pozneje, tekom izbruha povzročenega z visoko patogenim podtipom **H7N7** na Nizozemskem, je pri 89 okuženih osebah bil konjunktivitis vodeča oblika bolezni; le 7 oseb je imelo gripi podobno obolenje, ki je bilo blage oblike. Vendar je prišlo do enega smrtnega primera pljučnice pri moškemu (Fouchier 2004) in sicer dva dni potem, ko je obiskal farmo okuženo s ptičjo gripo. Pri 57 let starem veterinarju se je pojavilo slabo počutje, glavobol in vročina. Po osmih dneh se je razvila pljučnica in se mu je stanje poslabšalo. Umrl je 4 dni pozneje za akutno pljučnico.

Edini sev virusa ptičje gripe, ki je večkrat povzročil težko obliko bolezni pri človeku, je serotip **H5N1,** prvič ugotovljen pri ljudeh v Hong Kongu leta 1997 (CDC 1997, Yuen 1998). Do sedaj je bilo število zbolelih ljudi k sreči relativno majhno (152 do 23. 01. 2006), vendar je stopnja smrtnosti visoka (83/152) (WHO 2005). Klinične manifestacije okužbe za gripo H5N1 pri človeku niso popolnoma določene, kajti sedanja spoznanja temeljijo na opisih nekaj hospitaliziranih pacientov. Spekter se sestoji od asimptomnih okužb (Katz 1999, Buxton Bridges 2000, Thorson 2006) do pnevmonitisa s fatalnim izidom in večorganske odpovedi.

Prikaz

Začetni simptomi gripe H5N1 vključujejo vročino (običajno >38°C), glavobol, slabo počutje, bolečine v grlu, kašelj in rinitis (čeprav so lahko odsotni simptomi zgornjih dihal), težave s strani prebavil in konjunktivitis (Yuen 1998, Chan 2002). Ti simptomi niso specifični in so lahko povezani z aktualnimi podtipi virusov H1N1 in H3N2, ki so v

cirkulaciji. V dveh poročilih je bila driska (Hien 2004) vodeča skupaj z otežkočenim dihanjem (Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005). Tekoča driska je lahko prisotna veliko pred razvojem pljučnih simptomov (Apisarnthanarak 2004). V drugem poročilu so opisali primer 4 leta starega dečka s težko drisko, sledili so ji krči, koma in smrt, kar je kazalo na diagnozo encefalitisa. Pozneje je bila v vzorcih likvorja, blata, brisa žrela in v serumu dokazana prisotnost virusa ptičje gripe H5N1 (de Jong 2005).

Laboratorijske ugotovitve pri pacientih s težko obliko ptičje gripe H5N1 so leukopenija, limfopenija, poslabšana funkcija jeter s povečanimi jetrnimi encimi, podaljšan čas krvavitve, poslabšanje funkcije ledvic. Najbolj veljavni parameter za identifikacijo pacientov, ki so v tveganju za nastanek težke oblike bolezni, je število limfocitov (Chan 2002).

Klinični potek

Do decembra l. 2005 je umrla okrog polovica pacientov pri katerih je bila diagnosticirana klinična okužba za ptičjo gripo H5N1. Večina od njih je imela pri sprejemu težko obliko obolenja. Pri pacientih z respiratorno odpovedjo in s smrtnim izidom je pri eni seriji bolnikov mediana razvoja dispneje znašala 5 dni (razpon od 1-16) (Chotpitayasunondh 2005). Nenormalni izvid radiografije prsnega koša zajema intersticijsko infiltracijo, krpaste lobarne infiltrate različnih oblik (na enem lobusi, več lobusov, unilateralne ali bilateralne). Radiografske spremembe se razvijajo do difuznih bilateral motnih senc, s kliničnimi znaki podobnimi ARDS (Chotpitayasunondh 2005). V poročilu iz Vietnama, so glavne radiofotografske nenormalnosti razširjene bilateralne infiltracije, lobarni kolaps, fokalna konsolidacija in zračni bronhogrami. Pri vseh pacientih je tekom hospitalizacije prišlo do dramatičnega poslabšanja radiografskih izvidov. Pri eni seriji bolnikov je mediana obdobja med pojavom vročine in ARDS, znašala 6 dni (razpon 4-13) (Chotpitayasunondh 2005). Tekom mehanične ventilacije lahko nastane pnevmotoraks (Hien 2004). Plevralni izlivi niso redkost.

Obstajajo navzkrižne informacije glede povezanosti dejavnikov tveganja z resnostjo bolezni in s fatalnim izidom. V epidemiji v Hong Kongu l. 1997, so dejavniki povezani z resnostjo bolezni, zajemali starejšo življenjsko dobo, pozno hospitalizacijo, prizadetost spodnjih dihal in nizko število skupnih levkocitov ali limfopenijo na sprejemu (Yuen 1998). V tem poročilu so pacienti pod 6 leti starosti zboleli za samopozdravljivim akutnim respiratornim obolenjem, ki ga je spremljala vročina, rinoreja in bolečine v žrelu. Za razliko od tega, so nedavne okužbe s ptičjim virusom H5N1 povzročale visoke stopnje umrljivosti pri dojenčkih in pri majhnih otrocih (Chotpitayasunondh 2005). Število prijavljenih je premajhno, da bi lahko razumeli, kaj je za te razlike odgovorno, lokalni dejavniki - to je čas od pojava simptomov in sprejetja v bolnišnico – ali pa dejavniki virulence virusa. Ker se v zadnjih desetih letih sevi H5N1 razvijajo (Webster 2006), lahko ima tudi klinična slika okužbe človeka za ptičjo gripo, v tem času različne značilnosti.

Izgleda, da je stopnjevanje težke okužbe s H5N1 različno, od težke oblike bolezni ugotovljene tekom prejšnjih pandemij gripe. Nihče od pacientov, s težko obliko iz Hong Konga (Yuen 1998) in iz Vietnama (Hien 2004), ni imel dokazov sekundarne bakterijske pljučnice. To bi kazalo, da je smrtni izid povzročen z zajetno primarno virusno pljučnico. Ta značilnost spominja na pandemijo iz l. 1918 in je patogenost lahko povzročena zaradi "citokinskega viharja " (Barry 2004).

Literatura

1. Agyeman P, Duppenthaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. Infection 2004; 32: 199-203. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15293074

2. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). Emerg Infect Dis 2004; 10: 1321-4. http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/04-0415.htm
3. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. Arch Intern Med 1982; 142: 85-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7053739
4. Barrett MJ, Hurwitz ES, Schonberger LB, Rogers MF. Changing epidemiology of Reye syndrome in the United States. Pediatrics 1986; 77: 598-602. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=3960627
5. Barry JM. 1918 Revisited: Lessons and suggestions for further inquiry. In: The threat of pandemic influenza: are we ready? The National Academies Press, Washington, D.C., 2005. Free full-text at http://www.nap.edu/books/0309095042/html
6. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza a virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. Clin Infect Dis 2002; 34: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11807683
7. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis 2000; 181: 344-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10608786 - Free full-text at http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v181n1/990819/990819.html
8. CDC 1986- Centers for Disease Control 1986. Toxic shock syndrome associated with influenza - Minnesota. MMWR 1986;35:143-4. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000695.htm
9. CDC 1997 - Centers for Disease Control. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 1204-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9414153 - Free full-text at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050459.htm
10. CDC 2005- Centers for Disease Control. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005; 54 (RR08): 1-40. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm
11. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin Infect Dis 2002; 34: Suppl 2: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11938498 - Free full-text at http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html
12. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, Wand PJ, Chesney RW. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. JAMA 1981; 246: 741-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7253137
13. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet 2002; 360: 1831-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12480361
14. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9. Free full-text at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm
15. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet 1998; 351: 472-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9482438 - http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673697112120/fulltext
16. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. Pediatr Infect Dis 1984; 3: 218-21. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=6377255

17. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. N Engl J Med 2005; 352: 686-91. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15716562 - Free full-text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686
18. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. Clin Infect Dis 2001; 32: 1784-91. Epub 2001 May 16. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11360221
19. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 1356-61. http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356
20. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. J Infect Dis 1981; 144: 433-41. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=6273473
21. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. Arch Intern Med 2003; 163: 165-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12546606 - Free Free full-text at http://archinte.ama-assn.org/cgi/cont ent/full/163/2/165
22. Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, et al. Aspirin and ReyeŽs syndrome. JAMA 1983; 249: 3177. http://amedeo.com/lit.php?id=6854845
23. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350: 1179-88. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14985470 - Free full-text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/12/1179
24. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 129-49. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11148006 - Free full-text at http://cmr.asm.org/cgi/content/full/14/1/129
25. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 95-8. http://www.jmii.org/content/abstracts/v37n2p95.php
26. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 415-22. Epub 2005 Jan 10. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15668866 - Free full-text at http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v40n3/34270/34270.html
27. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis 1999; 180: 1763-70. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10558929 - Free full-text at http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n6/990415/990415.html
28. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. J Infect Dis 1995; 172: 1352-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7594676
29. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. The time-course study. Chest 1991; 100: 1235-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=1935277
30. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. Lancet 1996; 348: 901-2.
31. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001; 161: 441-6. Free full-text at http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/161/3/441

32. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. JAMA 1987; 257: 1053-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=3806893
33. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, Webster RG. Influenza B virus encephalitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 898-900. http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv28p898PDF
34. Monto AS, Ross HW. The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function and chronic symptoms. Am J Epidemiol 1978; 107: 57-64. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=623090
35. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000; 160: 3243-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11088084 - Free full-text at http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/160/21/3243
36. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002; 35: 512-7. Free full-text at http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v35n5/011461/011461.html
37. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 304-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14600576
38. Oba K, Nishihara A, Okamura K, et al. Two cases of acute myositis associated with influenza A virus infection in the elderly. J Nippon Med Sch 2000; 67: 126-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10754602 - http://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/67/2/67_126/_article/-char/en
39. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. Lancet. 1999;354:916-7.
40. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 76-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11791108
41. Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. Ann Intern Med 1982; 96: 875-80. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7091960
42. Ryan-Poirier K. Influenza virus infection in children. Adv Pediatr Infect Dis 1995; 10: 125-56. http://amedeo.com/lit.php?id=7718204
43. Saah AJ, Neufeld R, Rodstein M, et al. Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. Arch Intern Med 1986; 146: 2353-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=3778069
44. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. Nat Med 2002; 8: 950-4. Epub 2002 Aug 26. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12195436
45. Skiest DJ, Kaplan P, Machala T, Boney L, Luby J. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. Int J STD AIDS 2001; 12: 646-50. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11564331
46. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. J Clin Virol 2003; 26: 307-15. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12637080
47. Starko KM, et al. ReyeŽs syndrome and salicylate use. Pediatrics, 1980;66:859-864. Free full-text at http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/102/1/S1/259
48. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. Chest 1997; 112: 591-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9315789 - Full text: http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/112/3/591.pdf

49. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. Clin Infect Dis 1993; 17: 43-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=8353244
50. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. JAMA 1982; 247: 3089-94. http://amedeo.com/lit.php?id=7077803
51. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. Emerg Infect Dis 2006; 12: 3-8. Free full-text at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm
52. WHO 20051223. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. 23 December 2005. Accessed at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_12_23/en/ind ex.html
53. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467-71. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9482437 - Free full-text at http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext