

Agnieszka Panasiak, Katarzyna Pancer

ZAKAŻENIA METAPNEUMOWIRUSEM CZŁOWIEKA (HMPV) U MAŁYCH DZIECI

HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) INFECTIONS IN YOUNG CHILDREN

Zakład Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny

STRESZCZENIE

Metapneumowirus człowieka (hMPV) jest jednym z ostatnio odkrytych wirusów. Jest to drugi, po RSV, najczęściej wykrywany wirus, powodujący zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych głównie u niemowląt i dzieci. Zachorowania wywołane przez hMPV zostały zdiagnozowane w wielu krajach na całym świecie u osób w każdym wieku, niezależnie od płci, jednak dzieci poniżej 5 r.ż. są najbardziej podatne na tego typu zakażenia. Częstość zakażeń hMPV wymagających hospitalizacji w tej grupie wynosi 5-10%. Zakażenia wywołane przez hMPV wykrywane są w ciągu całego roku, jednak ich szczyt odnotowuje się w czasie późnej zimy i wczesnej wiosny. Podobny okres nasilenia szerzenia się hMPV i innych wirusów zakażających drogi oddechowe powoduje wystąpienie zakażeń mieszanych. W szeregu badań stwierdzono wysoki odsetek zakażeń mieszanych RSV i hMPV - nawet 60-70%. Zakażenia mieszane hMPV i RSV powodują 10-krotnie wyższe ryzyko umieszczenia dzieci na oddziale intensywnej terapii i podłączenia do wspomaganego oddychania niż zakażenie wywołane jednym czynnikiem etiologicznym. Do innych wirusów wywołujących zakażenia mieszane z hMPV należą m.in.: wirus grypy A i B, adenowirusy, wirusy paragrypy, enterowirusy. Laboratoryjna diagnostyka zakażeń hMPV polega głównie na wykryciu RNA wirusa lub wykrywaniu antygenów wirusowych w próbce.

Słowa kluczowe: *metapneumowirus człowieka, zakażenia oddechowe, diagnostyka laboratoryjna*

ABSTRACT

Human metapneumovirus (hMPV) is a recently discovered respiratory virus. hMPV, the second after respiratory syncytial virus (RSV), is leading cause of upper and lower respiratory tract infections mainly in infants and children. hMPV infections have been reported in many countries in all the world, in patients in every age and gender, but children under 5 years are most likely to be susceptible to infections caused by hMPV. The frequency of hMPV infections require hospitalization in this group is 5-10%. Late winter and early spring is the epidemic peak of hMPV infections in a lot of countries. The similar time of hMPV infections and another respiratory viruses is leading to appear coinfections. Many data reported higher frequency of double coinfections (RSV and hMPV), even 60-70%. This coinfections are responsible for 10-fold increase risk of admission children to a pediatric intensive care unit for mechanical ventilation. INF, AdV, PIV, EV are the other viruses cause coinfections with hMPV. The main laboratory method to diagnose hMPV infections is detect viral RNA and viral antigen in the sample.

Key words: *human metapneumovirus, respiratory tract infections, laboratory diagnostic*

WSTĘP

Zakażenia dotyczące układu oddechowego są jedną z głównych przyczyn zachorowań na świecie. W Stanach Zjednoczonych co roku odnotowuje się zachorowania z objawami zakażeń dróg oddechowych u 4 milionów osób zgłaszających się do gabinetów lekarskich. Mimo, że objawy ze strony układu oddechowego są łatwe do rozpoznania, identyfikacja czynników etiologicznych często przysparza problemów (1,2,3).

Wirusowe zakażenia dróg oddechowych u dzieci stanowią bardzo poważny problem zdrowotny ze względu na ich łatwość rozprzestrzeniania się, powodowanie wysokiej zapadalności i śmiertelności. Zapalenie oskrzelików (bronchiolitis) prowadzące do ostrej niewydolności dolnych dróg oddechowych występuje głównie u noworodków między drugim a szóstym miesiącem życia oraz u małych dzieci poniżej piątego roku życia (3). Wirusy są także głównym czynnikiem etiologicznym zapalenia oskrzeli (bronchitis) i płuc u małych dzieci (1). U starszych dzieci częściej dochodzi do bakteryjnych zakażeń układu oddechowego.

Do wirusów zakażających układ oddechowy należą: RSV (*Respiratory Syncytial Virus*), AdV (*Adenovirus*), PIV (*Parainfluenza virus 1-4*), wirus grypy (*Influenza Virus*, IFV), hRV (Rhinovirus), EV (Enterovirus), hMPV (*Human Metapneumovirus*), BoV (*Bocavirus*), Koronawirusy (CoV-NL3, HCoV HKU1) (tabela I).

Tabela I. Częstość występowania wirusowych infekcji dolnych dróg oddechowych w zależności od wieku.

Table I. The frequency of lower respiratory tract infections by the age group.

Wiek	Odsetek wirusowych zakażeń dolnych dróg oddechowych (wg 1)	Główny czynnik etiologiczny (4,5,6)
< 2 lata	80 – 90	RSV, PIV 3, hMPV
2 – 5 lat	58	PIV 1 i 3, hMPV, RSV, IFV, AdV,
> 5 lat	37	AdV, IFV, RSV
Dorośli	12	IFV, hRV, PIV 1-4. EV

hMPV przyczynia się do wystąpienia dolegliwości zarówno ze strony dolnych (LRTI, *Lower Respiratory Tract Infection*) jak i górnych dróg oddechowych (URTI, *Upper Respiratory Tract Infection*) (2,7,8). Do osób znajdujących się w grupie ryzyka, szczególnie podatnych na zakażenia wywołane przez hMPV, należą wcześniaki, noworodki, niemowlęta, dzieci oraz osoby z osłabionym układem odporności i osoby w starszym wieku (9). Uważa się, że wśród wirusów wywołujących ostre zakażenia dróg oddechowych u noworodków i dzieci hMPV zajmuje drugie miejsce pod względem częstości występowania po RSV (43%)(9). Wprawdzie hMPV wykryty został kilka lat temu, jednak udowodniono, że krążył w populacji co najmniej przez ostatnie

50 lat i dopiero dzięki rozwojowi nowoczesnych metod diagnostycznych został zidentyfikowany. Dowodem na to są badania retrospektywne surowic pobranych w 1958 roku (Holandia) od osób w wieku od 8 do 99 lat, u których stwierdzono obecność przeciwciał dla hMPV (2,10). Ponadto, wirus został również wyizolowany z próbek zebranych ok.10-20 lat przed jego wykryciem w Europie i Kanadzie (7).

CHARAKTERYSTYKA METAPNEUMOWIRUSA CZŁOWIEKA (HMPV)

Metapneumowirus człowieka został odkryty w 2001 r. przez van den Hoogen (11). Wirusa wyizolowano z próbek wydzieliny nośno-gardła pobranych od 28 dzieci (13 niemowląt i 14 dzieci poniżej 5 r.ż.) z objawami zakażenia dróg oddechowych. Próbkę pochodziły z kolekcji zbieranej w ciągu 20 lat. Po odkryciu hMPV w Holandii obecność wirusa wykazano na całym świecie (7,12,13).

Na podstawie organizacji genomu hMPV zaklasyfikowano do rodziny *Paramyxoviridae*, podrodziny *Pneumovirinae*, rodzaju *Metapneumovirus*. hMPV jest blisko spokrewniony z RSV, a także ptasiem pneumowirusem C, który do 2001 roku był jedynym przedstawicielem rodzaju *Metapneumovirus* (7). Jest osłonowym RNA wirusem, a jego genom stanowi ssRNA. Na podstawie sekwencji genomowej i analizie filogenetycznej wirusa, wyróżniono dwie grupy hMPV: A i B (2,9) i cztery podgrupy: A1, A2, B1 i B2 (21), które krążą podczas tego samego sezonu epidemicznego (8,14,15).

OBJAWY I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAKAŻEŃ HMPV

Zakażenia układu oddechowego wywołane przez metapneumowirus człowieka zostały zdiagnozowane we wszystkich grupach wiekowych, jednak najczęściej wykrywano je u małych dzieci. W Finlandii w latach 2000-2001 przebadano 1338 dzieci poniżej 13 roku życia. hMPV został wykryty u 47 dzieci (3,5%), z czego 19-ro dzieci było poniżej 2-go roku życia, a 14-ro miało od 2 do 4 lat. Średni wiek dzieci zakażonych hMPV wyniósł 3 lata. Około 80% zdiagnozowanych przypadków wystąpiło u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Częstość występowania zakażeń wywołanych przez hMPV była dwukrotnie wyższa u dzieci poniżej drugiego roku życia niż u dzieci w wieku między drugim a piątym rokiem życia, oraz 10-cio krotnie wyższa niż u dzieci powyżej 9 roku życia (16). Szereg badań, przeprowadzonych na całym świecie, potwierdził wysoką podatność niemowląt i małych dzieci na zakażenia metapneumowirusem

człowieka. W Korei wśród przebadanych 295 dzieci w wieku poniżej 5 roku życia, 26 (15,8%) było zakażonych hMPV (17), w Brazylii spośród 205 przebadanych dzieci między 4 a 11 rokiem życia (średni wiek 2,7 lat) u 5 stwierdzono zakażenie hMPV (18). Podobne wyniki uzyskano także w Japonii (19), USA (3), Francji (14) i Niemczech (12) (tabela II).

W badaniach seroepidemiologicznych wykonanych w krajach leżących na różnych kontynentach (Holandia, Japonia, Izrael) wykazano obecność przeciwciał przeciwko hMPV u dzieci w grupie wieku 5-10 lat. Udowodniono, że odsetek dzieci, u których stwierdzono obecność przeciwciał jest wyższy w grupie dzieci powyżej drugiego roku życia niż u dzieci w wieku 6-24 miesiące (7).

Z badań wynika, że objawy kliniczne zakażenia hMPV u dzieci są podobne do powodowanych przez zakażenia RSV (12,13). Stwierdzono jednak, że zakażenie hMPV rzadziej wymaga hospitalizacji dzieci niż zakażenia wywołane przez RSV, ponadto czas hospitalizacji jest krótszy (24). Wyniki badań sugerują, że u dzieci uprzednio zdrowych hMPV powoduje zachorowania z łagodniejszymi objawami. U dzieci chorych, jedynie w dwóch przypadkach: ostrej leukemii limfoblastycznej i ostrej infekcji układu oddechowego (wiek 7 miesięcy oraz poniżej 5 r.ż.), uznano, że zakażenie hMPV było przyczyną śmierci dzieci. Chociaż nie zostały przeprowadzone badania patologiczne, które potwierdziłyby zakażenie hMPV jako główną przyczynę śmierci, fakt braku wykrycia innych patogenów w powyższych przypadkach przeważa za tym rozpoznaniem (7).

Zakażenie hMPV powoduje wystąpienie objawów zarówno ze strony górnych jak i dolnych dróg oddechowych (9). W przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez hMPV obserwuje się najczęściej: gorączkę, katar, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, rzadko zapalenie spojówek (8). Do najczęściej obserwowanych objawów zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez hMPV należą: zapalenie oskrzelików, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, świszczanie oddechowe (2,9,16,20,19). Udowodniono także udział tego wirusa w nasileniu astmy u dzieci (7). Badania przeprowadzone we Francji wykazały, że w następstwie zakażenia hMPV występuje większe nasilenie objawów astmy aniżeli wskutek zakażeń RSV (14).

W przebiegu zakażenia hMPV na ogół nie jest zalecane leczenie przeciwwirusowe. Obecnie trwają badania nad określeniem mechanizmów patogenności hMPV i poszukiwaniu skutecznych preparatów przeciwwirusowych. Uważa się, że aktywność przeciwwirusowa rybawiryny przeciwko hMPV jest podobna do aktywności przeciw RSV. Dotychczas nie opracowano jeszcze szczepionki przeciwko hMPV. Trwają badania na modelach zwierzęcych m.in. ze szczepionką zawierającą żywy rekombinowany wirus paragrypy z genem kodującym białko F hMPV. Wstępne badania wykazały indukcję swoistych dla hMPV przeciwciał po podaniu szczepionki u zwierząt (2).

Tabela II. Częstości zakażeń wywoływanych przez hMPV u dzieci.

Table II. The frequency of hMPV infections in children.

Państwo	Rok badań	Wiek pacjentów	Liczba badanych	Odsetek HMPV +	Mieszane zakażenia	Poz. piśm.
Kalifornia	1982-2001	Średni wiek 2,4 lata	1532	118/2384 (5%)	Bd	8
Finlandia	2000-2001	< 13 lat	1338	47 (3,5%)	8	16
Korea	2000-2005	≤ 5 lat	515	24 (4,7%)	17	20
USA	2001-2002	< 5 lat	296	19 (6,4%)	2	3
Cape Town (Afryka Połudn.)	2001-2003	< 3 lat	413	17 (4,1%)	Bd	21
Australia	2001-2004	3 miesiące – 93 lata (78,1% < 5 lat)	10 025	707 ogółem 7,1% · <18 r.ż- 7,4%, · <5 r.ż – 650 (91,9%)	48	15
Peru	2002-2003	<1-89 lat	420	12 (2,9%)	Bd	22
USA	2002-2004	<2 - > 18 lat	3740	202(5,4%)	57	23
Francja	2002 -2004	< 3 lata	931	56 (6%)	5	14
Szwecja	2003-2005	< 10 lat	212	22(10%)	4	13
Iran	2005	0-12 miesięcy	124	68(54,4%)	Bd	9
Brazylia	2006-2007	1 miesiąc - 15 lat	205	5 (2,4%)	3	18
Japonia	2005-2006	5 – 10 lat	185	41 (22,2%)	4	19
Korea	2007-2008	< 5 lat	296	26 (8,8%)	Bd	17

Bd – brak danych

SEZONOWOŚĆ ZACHOROWAŃ WYWOŁANYCH PRZEZ hMPV

Około 70-80% zakażeń wywoływanych przez hMPV odnotowuje się w miesiącach późno-zimowych i wczesno-wiosennych, od grudnia do maja, z których około 30-40% przypada na marzec i kwiecień (USA) oraz luty-kwiecień (Korea). Z badań wynika, że szczyt zakażeń wywołanych przez hMPV częściowo pokrywa się z okresem występowania zakażeń RSV i grypy, jednak najwyższy odsetek zakażeń oddechowych wywołanych przez metapneumowirus człowieka przypada około dwa miesiące po szczycie zachorowań wywołanych przez RSV i grypę (2,8). W wielu krajach zakażenie hMPV było diagnozowane w ciągu całego roku, z niskim poziomem wykrywalności w czasie późnej wiosny, lata i jesieni. Ponadto w Austrii zaobserwowano mniejszą liczbę zakażeń hMPV w okresie, kiedy dominują zachorowania wywołane przez wirus grypy (24).

ZAKAŻENIA MIESZANE

Podobna pora roku nasilenia zakażeń hMPV i innych wirusów zakażających drogi oddechowe powoduje wystąpienie koinfekcji. W badaniach Greensilla (25) przeprowadzonych u niemowląt wykazano obecność zakażenia mieszanego hMPV i RSV u 70% badanych, a dzieci te wymagały intensywnej opieki pediatrycznej oraz podłączenia do respiratora (12). Inni badacze zaobserwowali, że równoczesne zakażenie wirusami hMPV i RSV powoduje 10-krotnie wyższe ryzyko umieszczenia dzieci na oddziale intensywnej opieki pediatrycznej i konieczności zastosowania oddechu wspomaganego (7,26). Niektórzy autorzy wskazują, że hMPV znacznie częściej wykrywany jest w zakażeniach mieszanych niż jako pojedynczy czynnik zakażenia (13). W wielu krajach również zdiagnozowano zachorowania mieszane wywołane przez hMPV oraz inne wirusy takie jak: grypy A i B, AdV, PIV, Enterowirusy (3,15,16,19,26). Zakażenie hMPV zostało także zdiagnozowane u pacjentów z SARS w Kanadzie i Hong Kongu (7). W każdym przypadku mieszanego zakażenia wirusowego przebieg choroby u dzieci był cięższy i dzieci częściej hospitalizowane.

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ hMPV

Laboratoryjna diagnostyka zakażeń wywołanych przez hMPV polega na:

1. wykryciu antygenów hMPV w materiale klinicznym
2. wykryciu materiału genetycznego wirusa w próbce materiału klinicznego
3. izolacji wirusa

Ze względu na bliskie pokrewieństwo hMPV z RSV i możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych nie jest obecnie dostępny komercyjny test umożliwiający oznaczanie poziomu swoistych dla hMPV przeciwciał w surowicy krwi.

Wykrywanie antygenów wirusowych w próbce materiału klinicznego wykonywane jest najczęściej z zastosowaniem znakowanych fluoresceiną swoistych dla hMPV przeciwciał (tzw. metodą immunofluorescencji bezpośredniej, DFA). Jak wszystkie badania wykonywane techniką DFA wymagają one dużego doświadczenia laboratoryjnego. Ostatnio pojawił się na rynku również zestaw immunoenzymatyczny do wykrywania antygenów hMPV. Jest on niestety znacznie droższy niż test DFA. Antygenów wirusowych można poszukiwać w wydzielinach dróg oddechowych, a najczęściej w aspiratach z nosogardła, w wymazach z gardła oraz nosa.

W tym samym materiale klinicznym można także poszukiwać genetycznego materiału wirusa. Najczęściej stosuje się techniki oparte o amplifikację fragmentu genomu, a pierwszym etapem jest przepisanie RNA na DNA w procesie odwrotnej transkrypcji (czyli RT-PCR). Badania mogą być wykonywane metodą tzw. klasycznego RT-PCR lub Real-Time RT-PCR. Projektowane startery mogą obejmować geny kodujące nukleoproteinę (N), matrix (M), polimerazę (L), oraz białka fuzyjne (F), białko G i P. Dobór starterów decyduje o możliwości wykrywania i/lub różnicowania ludzkich metapneumowirusów. Najbardziej konserwatywnym regionem jest fragment kodujący białko N. Należy pamiętać, że ze względu na wysoką zmienność genetyczną RNA wirusów możliwe jest uzyskanie wyniku ujemnego RT-PCR, mimo wyizolowania hMPV z próbki. Jednak obecnie najczęściej opisywaną w piśmiennictwie metodą wykrywania zakażenia hMPV są badania RT-PCR (czyli PCR z etapem odwrotnej transkrypcji), a ze względu na znacznie krótszy czas badania oraz wyższą czułość w większości publikacji prezentowane są wyniki badań uzyskanych techniką Real-Time PCR (różniącą się od klasycznego PCR głównie techniką uwidaczniania produktu). Mimo wysokiej czułości tej metody możliwe jest uzyskanie ujemnego wyniku przy jednoczesnym wyizolowaniu wirusa lub dodatnim wyniku DFA. Jak wspomniano wcześniej dobór starterów determinuje swoistość testu czyli, jak wiele z krążących w populacji ludzkiej hMPV zostanie wykrytych tym testem.

Izolacja hMPV z próbki jest metodą czasochłonną i trudną. Do izolacji hMPV stosowano linie komórkowe: MDCK, LLC-MK2 (22), Vero, A549 (27). Izolacja wirusa hMPV jest metodą wymagającą dłuższego cza-

su, nawet 3-4 tygodnie. Po inokulacji próbki do linii komórkowej prowadzone są mikroskopowe obserwacje wystąpienia cytopatycznego efektu (CPE), który widoczny jest dość późno, bo po 7-21 dniach od zakażenia (22). Efekt cytopatyczny w wyniku zakażenia hMPV jest niestety mało specyficzny i zależy od zastosowanej linii komórkowej. Równolegle do obserwacji mikroskopowych można także poszukiwać genomu wirusa metodą RT-PCR w płynie z nad zakażonej linii komórkowej. Mimo długiego czasu koniecznego do izolacji wirusa metoda ta uważana jest za tzw. złoty standard laboratoryjnej diagnostyki zakażeń hMPV, ze względu na możliwość izolowania i identyfikowania bardzo szerokiego spektrum wirusów, nie wykrywanych innymi metodami. Jednakże, izolacja wirusa z zastosowaniem linii komórkowej jest możliwa jedynie wtedy, gdy w badanej próbce występują zakaźne cząstki wirusa. Jest to możliwe wówczas, gdy próbka materiału klinicznego została pobrana odpowiednio wcześniej po wystąpieniu objawów choroby (do 4 dni) oraz była przechowywana i transportowana w odpowiednich warunkach. Ponadto zbyt późne pobranie próbki materiału klinicznego, przechowywanie go w złych warunkach (tj. takich, w których możliwa jest aktywność RNAaz) może spowodować degradację genomu wirusa i przewagę cząstek defektywnych - wówczas możliwe jest jednak wykrycie antygenów wirusowych.

PODSUMOWANIE

hMPV jest jednym z wielu wirusów powodujących zakażenia dróg oddechowych. Mimo, że część zakażeń hMPV przebiega bezobjawowo, w większości przypadków zachodzi konieczność hospitalizacji, szczególnie w przypadku zakażeń mieszanych u małych dzieci. Najbardziej narażone na działanie wirusa są dzieci poniżej 5 roku życia. Diagnostyka zakażeń wywołanych przez ten wirus przysparza wielu problemów, jest trudna i opiera się głównie na badaniach molekularnych. Badania te umożliwiają szybkie wykrycie zakażenia oraz równoczesne prowadzenie diagnostyki różnicującej od innych etiologicznych czynników zakażeń dolnych i górnych dróg oddechowych (np. Multi-PCR). Wykonując badania diagnostyczne w kierunku zakażeń dróg oddechowych metodami opartymi o amplifikację genomu należy jednak pamiętać o istniejących ograniczeniach tej metody – mimo bardzo wielu zalet.

PIŚMIENNICTWO

- Hammond S, Chenever E, Durbin J.E. Respiratory infections in infants and children. *Ped Develop Path* 2007;10:172-180.
- Kahn Jeffrey S. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol* 2006;19(3):546-557.
- Esper F, Boucher D, Weibel C. Human metapneumovirus infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003;111(6):1407-1410.
- Tang LF, Wang TL, Tang HF, Chen ZM. Viral pathogens of acute lower respiratory tract infection in China. *Indian Pediatrics* 2008;45:971-975.
- Minosse C, Selleri M, Zaniratti M.S, i in. Frequency of detection of respiratory viruses in the lower respiratory tract of hospitalized adults. *J Clin Virol* 2008;42:215-220.
- Ren L, Gonzalez R, Wang Z, i in. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* 2009; (w druku)
- Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:301-308.
- Williams J.V, Wang C.K, Yang C.F, i in. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. *JID* 2006;193:387-395
- Arabpour M, Samarbafzadeh AR, Makvandi M, i in. The highest prevalence of human metapneumovirus in Ahwaz children accompanied by acute respiratory infections. *Indian J Med Microbiol* 2008;26(2):123-6.
- Wilczyński J, Litwińska B. Metapneumovirus człowieka – nowo opisany wirus zakażający układ oddechowy. *Przegl Epidemiol* 2004;58:325-33.
- 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.
- König B, König W, Arnold R, i in. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4632-35.
- Koetz A, Nilsson P, Linden M, i in. Detection of human coronavirus NL63, human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children with respiratory tract infections in south-west Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1089-1096.
- Manoha C, Espinosa S, Aho S-L. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007;38:221-226.
- Sloots T.P, Mackay I.M, Bialasiewicz S. Human metapneumovirus, Australia, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12(8):1263-66
- Heikkinen T, Österback R, Peltola V. Human metapneumovirus infections in children. *Emerg Infect Dis* 2008;14(1):101-106.
- Chun J.-K, Lee J.-K, Kim H.-S i in. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009.(Published online:04 February 2009)
- Albuquerque M.C.M, Pena G.P.A, Varella R.B. Novel respiratory virus infections in children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009;Vol.15, No.5:806-808.

19. Kaida A, Kubo H, Goto K. Co-infection of human metapneumovirus with adenovirus or respiratory syncytial virus among children in Japan. *Microbiol Immunol* 2007;51(7):679-683.
20. Choi E H, Lee H J, Kim S J. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:585-92.
21. Morrow B.M, Hatherill M, Smuts H.EM, i in. Clinical course of hospitalized children infected with human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 2006;42:174-178.
22. Gray G.C, Capuanco A.W, Setterquist S.F, i in. Human metapneumovirus, Peru. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):347-350.
23. Agapov E, Sumino K.C, Gaudreault-Keener M, Stroch G.A, i in. Genetic variability of human metapneumovirus infection: evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J Infect Dis* 2006;193:396-404.
24. Larcher C, Jeller V, Fischer H, Huemer H,P. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalized children in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:681-686
25. Greensill J, McNamara P.S, Dove W, i in. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-375.
26. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008;42:268-272.
27. Wang S.-M, Liu C.-C, Wang H.-C, i in. Human metapneumovirus infection among children in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1221-1224.

Otrzymano : 29.05.2009r.

Zakwalifikowano do druku:

Adres Autorki:

Mgr Agnieszka Panasik

Zakład Wirusologii

Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-

-Państwowego Zakładu Higieny

Ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

Tel. (22) 54-21-308

e-mail: apanasik@pzh.gov.pl