

## Komplikacije influence u djece

### *Influenza-Associated Complications in Children*

Goran Tešović, Lorna Stemberger

Zavod za infektivne bolesti djece

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

**Sažetak** Pandemijska je influenza, kao i sezonska, u većini slučajeva blaga, samoograničavajuća bolest među prethodno zdravom djecom. Komplikacije influence češće se razvijaju u djece s nekim od čimbenika rizika poput astme, prematuriteta, zaostatka u rastu, imunodeficijencija ili drugih kroničnih bolesti. Najčešća među komplikacijama je akutna upala srednjeg uha (engl. acute otitis media, AOM), a od respiratornih infekcija donjih dišnih putova u značajnom se broju javljaju primarne virusne i sekundarne bakterijske upale pluća. U oko 10% djece hospitalizirane zbog infekcije uzrokovane virusom influence javlja se neka od neuroloških komplikacija u obliku febrilnih konvulzija, Guillain-Barréova sindroma (GBS), cerebelitisa, transverznog mijelitisa, encefalitisa povezanog s influencom, odnosno encefalopatije (engl. influenza-associated encephalitis-encephalopathy - IAEE), postinfekcijskog encefalitisa (akutnoga diseminiranog encefalomijelitisa, engl. acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) i drugih manifestacija s neurološkom simptomatologijom. Ostale komplikacije uključuju miozitis koji se češće javlja u djece nego u odraslih bolesnika i većinom ima blag tijek, no opisane su i teške rhabdomiolize s posljedičnim akutnim bubrežnim zatajenjem. Naši rezultati: Uspoređujući osobitosti obolijevanja djece i adolescenata s influencom u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju sezonske i pandemijske influence, uočili smo da od sezonske influence obolijevaju u prosjeku mlađa djeca s nekom od kroničnih bolesti u anamnezi. Kod djece zaražene pandemijskim sojem virusa uočava se više komplikacija na dišnom sustavu, značajno veći broj virusnih i sekundarnih (bakterijskih) pneumonija s potrebom za mehaničkom ventilacijom, kao i veći postotak encefalopatija. Nije dokazana statistički značajna razlika u smrtnosti među ovim skupinama bolesnika, koja je u obje skupine bila niska (0,25% vs 0,9%).

**Ključne riječi:** influenza, pandemijska, sezonska, komplikacije, djeca

**Summary** Pandemic influenza, as well as seasonal, is a mild, self-limiting disease in the majority of cases, especially among previously healthy children. Complications of influenza are more commonly seen in children with risk factors, such as asthma, prematurity, failure to thrive, immunodeficiency or other chronic conditions. The most common respiratory complication is acute otitis media (AOM), and in a notable number of cases primary viral and secondary bacterial pneumonia. Approximately 10% of children hospitalized with influenza have at least one of the neurological complications, such as febrile seizures, Guillain-Barré syndrome (GBS), cerebellitis, transverse myelitis, influenza-associated encephalitis-encephalopathy (IAEE), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), etc. Other influenza complications include myositis that occurs more frequently in children than in adults and usually has a mild course, although severe rhabdomyolysis with acute renal failure has also been described. Our results: Comparing influenza characteristics in children and adolescents hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb during the period of seasonal and pandemic influenza, we have noticed that seasonal influenza occurs on an average in young children with underlying chronic diseases. A higher number of respiratory complications has been observed among children infected with pandemic influenza, and these children had a significantly higher number of viral and secondary (bacterial) pneumonias with the need for mechanical respiratory support, as well as a higher percentage of encephalopathy. No statistically significant difference has been observed in the mortality rate which was low (0.25% vs. 0.9%) in both investigated groups.

**Key words:** influenza, pandemic, seasonal, complications, children

Broj bolničkih pregleda i hospitalizacija zbog akutnih respiratornih ili kardiopulmonalnih bolesti u djece, osobito one mlađe od 2 godine, raste svake zime za vrijeme sezone influence. Bolest uzrokovana virusom influence osobito je teška među djecom s kroničnim bolestima, dok je za prethodno zdravu djecu to u većini slučajeva blaga samoliječiva bolest koja najčešće traje 2-5 dana (1). Izvješća

u vezi s pandemijskom H1N1-influencom (pH1N1) također upućuju na to da je bolest uzrokovana ovim virusom najčešće blaga i nosi malen rizik od hospitalizacije ili smrti među prethodno zdravom djecom (2).

Simptomi blage/uobičajene bolesti uzrokovane virusom influence uključuju vrućicu, glavobolju, kašalj, grlobolju, mialgije te katkad povraćanje i proljev (3). U bolesti uzro-

kovanoj virusom pH1N1 nešto su češće prisutni gastrointestinalni simptomi i gotovo 1/4 bolesnika povraća i ima proljev (4). U djece mlađe od godine dana vrućica i u nekomplikiranih oblika bolesti može potrajati tjedan dana. Ipak, perzistencija vrućice najčešće upućuje na sekundarnu komplikaciju, a to je u male djece najčešće akutna upala srednjega uha (engl. *acute otitis media*, AOM), koja se javlja u 10 do 50% oboljelih. Poremećaj svijesti, dispneja, potreba za nadoknadom tekućine ili kisika, radiološki potvrđena pneumonija ili C-reaktivni protein (CRP) viši od 100, kao i postojanje nekih kroničnih plućnih bolesti (cistična fibroza, fibrozirajući alveolitis, kongenitalni defekti pluća, bronhopulmonalna displazija – BPD) povezani su s lošijim ishodom bolesti (5).

Astma je najčešći rizični čimbenik za obolijevanje od teških/kompliciranih oblika influence među djecom (77-89% sve djece s rizičnim čimbenicima) (1), a slijede je prematurnost pa zaostajanje u rastu (6). U djece s kroničnim bolestima/stanjima poput astme, prirodnih srčanih grešaka, plućne hipertenzije, kronične bubrezne bolesti, kronične bolesti jetre, kronične metaboličke bolesti uključujući dijabetes, hematološke bolesti (maligne bolesti i hemoglobinopatije), psihomotorne retardacije, konvulzivnih poremećaja, neuromuskularnih bolesti, oštećenja/bolesti kralježnične moždine, primarnih i sekundarnih imunodeficijencija i drugih stanja, influenza može imati kompliciran tijek te završiti čak i smrtnim ishodom. Među hospitaliziranom djecom, oko 10% njih zahtijeva prijam u jedinicu intenzivnoga liječenja (JIL), a najčešći su razlozi za prijam u JIL respiracijska nedostatnost te akutni neurološki sindrom (konvulzije, poremećaj svijesti). Smrtnost je među djecom oboljelom od influence znatno manja nego među odraslim bolesnicima i iznosi oko 0,5% od ukupnog broja hospitaliziranih, a najveća je među dojenčadi mlađom od 6 mjeseci, dok se gotovo 70% smrtnih ishoda koji nastaju zbog teškog/kompliciranog oblika influence dogodi u djece mlađe od 5 godina (4, 7). Trombocitopenija i relativna limfopenija rani su prediktori teškog oblika bolesti u djece (8).

Brojne studije upućuju na to da rano liječenje (unutar 48 h od početka bolesti) antivirusnim lijekovima smanjuje vjerojatnost hospitalizacije i smrtnih ishoda zbog pandemijske influence (5, 9).

## Komplikacije influence

### Respiratorne komplikacije

Uz tipičnu manifestaciju – akutna infekcija gornjih dišnih putova, influenza se može prezentirati širokim spektrom respiratornih bolesti poput laringitisa (krupa), traheobronhitisa, bronhiolitisa i pneumonije. Sekundarne bakterijske infekcije kao komplikacija influence javljaju se najčešće u primarno zdrave djece koja su inficirana virusom. Najčešća bakterijska komplikacija u djece s influencom je AOM, koji se težinom kliničke slike ne razlikuje od uobičajenog AOM-a, a od komplikacija na gornjim dišnim putovima relativno je čest i sinusitis. Upala pluća javlja se u 2,4-3,1% izvan

bolničkih i 12-20% hospitaliziranih bolesnika s dokazanom infekcijom virusom influence, dok je 3-16% svih pneumonija kod djece uzrokovano virusom gripe. U djece je to uglavnom blaga bolest s rijetkim fatalnim ishodom (0,7%) i većina djece se nakon preboljele bolesti potpuno oporavi. Osim primarnih virusnih česte su i sekundarne bakterijske upale pluća koje nastaju kao posljedica prethodne infekcije virusom influence, a najčešće su uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonija uzrokovana stafilokokom rijetka je, ali poznata komplikacija, najčešće influence A, a također se češće javlja u prethodno zdrave djece. Stafilokokna upala pluća karakterizirana je teškim kliničkim tijekom, nerijetko kompliciranim razvojem akutne respiracijske insuficijencije i fulminantnih kliničkih slika bolesti s visokom smrtnošću. Neka preliminarna istraživanja pokazuju da bi visoka aktivnost virusa influence ove zime (2011., H1N1) mogla pridonositi povećanom riziku od istodobnih invazivnih bakterijskih infekcija (*S. pyogenes* i *S. pneumoniae*) i infekcija virusom influence u djece i mlađih odraslih (10, 11).

Radiološki obrazac influentne pneumonije u djece je nespecifičan – u oko 50% oboljelih infiltrati su intersticijskoga karaktera, 25% ima infiltrate alveolarnog tipa, dok oko 25% djece ima miješane (intersticijsko-alveolarne) infiltrate. Kao i kod svih komplikacija influence, najčešće oboljevaju najmlađa djeca te ona s astmom u osobnoj anamnezi. Kod djece s astmom i drugim kroničnim plućnim bolestima (kronična plućna bolest dojenčadi, BPD), influenza je poznati etiološki faktor egzacerbacije bolesti. Oko 1/5 djece s influentnom pneumonijom ima bakterijsku koinfekciju, a antibiotsko liječenje potrebno je samo u onih s visokom leukocitozom, povišenom koncentracijom CRP-a ili alveolarnim infiltratom na rendgenogramu (12).

Cirkulirajuća majčina protutijela, bilo stečena prirodnim putem ili cijepljenjem majke za vrijeme trudnoće, mogu smanjiti rizik od bakterijske koinfekcije u djeteta mlađeg od 6 mjeseci. Također, djeca na prirodnoj prehrani dijelom su zaštićena majčinim IgA-protutijelima prenesenim mlijekom (8).

### Neurološke komplikacije

Neurološke komplikacije pojavljuju se u 10% hospitalizirane djece s dokazanom influencom, a tradicionalno se mogu podijeliti na parainfekcijske i postinfekcijske. Javljaju se u obliku *Reyeova sindroma*, *Guillain-Barréova sindroma* (GBS), cerebelitisa, transverznog mijelitisa, encefalitisa povezanog s influencom, odnosno encefalopatije (engl. *influenza-associated encephalitis-encephalopathy* - IAEE), postinfekcijskog encefalitisa (akutnoga diseminiranog encefalomijelitisa, engl. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) te epileptičkih napadaja, a incidencija im je 4 na 100.000 djece na godinu. Epileptički napadaji najčešće su prisutna neurološka komplikacija (77% djece s dokazanom influencom i pridruženim neurološkim simptomima), a javljaju se uglavnom u obliku febrilnih konvulzija koje su razlog prijma u 20% hospitalizirane djece s influencom. Pacijenti u dobi između 6 mjeseci i 4 godine, kao i djeca s postojećim neurološkim/neuromuskularnim

bolestima pod najvećim su rizikom od nastanka ovih komplikacija (3, 13, 14). Postoje sumnje da velik broj neuroloških komplikacija influence ostaje neprepoznat odnosno neprijavljen. Prema procjenama, ukupni letalitet od neuroloških komplikacija iznosi oko 15%, a trajne neurološke posljedice zaostaju u još 15% bolesnika (15, 16).

Pod nazivom "encefalitis odnosno encefalopatija povezana s influencom" (IAEE) krije se niz heterogenih stanja. Među bolesnicima s IAEE mogu se razlučiti tri različite skupine pacijenata, a zajedničko im je svojstvo da svi imaju patološki EEG.

Najblaži oblik IAEE s povoljnim ishodom bolesti "klasična" je influentna encefalopatija koja nastaje na samom početku bolesti i ima uglavnom potpuno uredan likvorski nalaz te katkad pozitivan PCR na influencu iz CSL-a.

Relativno često sreću se i tzv. postinfekcijski encefalitis/encefalopatije koji se javljaju uglavnom u drugom tjednu (7-30 dana) nakon nastanka infekcije influencom u obliku GBS-a ili ADEM-a s varijabilnim oporavkom. Karakterizirani su pleocitozom, proteinorahijom, disfunkcijom HEB-a (hematoencefalna barijera) s intratekalnom sintezom protutijela, karakterističnim demijelinizacijama na MR i tipično uvijek negativnim nalazom PCR-a na virus influence iz likvora (17-20).

Akutna nekrotizirajuća encefalopatija (ANE) brzoprogresivna je encefalopatija koja se pretežno pojavljuje u ranoj fazi bolesti, uglavnom unutar 24-48 sati od početka simptoma influence. To je rijetka, ali iznimno teška komplikacija praćena visokim mortalitetom i čestim trajnim i teškim neurološkim sekvelama u preživjelih. ANE je prvi put opisana u Japanu 1995. godine. Uglavnom se pojavljuje u djece koja su primoinficirana virusom influence. Predloženi dijagnostički kriteriji za ANE uključuju akutni nastanak encefalopatije s konvulzijama, izostanak pleocitoze u cerebrospinalnom likvoru ili porasta koncentracije amonijaka u krvi, simetrične multifokalne lezije mozga (bazalni gangliji, cerebralni tegmentum te periventrikularna i cerebelarna bijela tvar) i isključenje sličnih bolesti (hipoksija, prolongirana hipotenzija, hemolitičko-uremijski sindrom, teške ozljede mozga, intoksikacija, metabolički poremećaji, neurodegenerativne bolesti) u djece s dokazanim virusom influence. Većina objavljenih prikaza bolesnika s ANE opisuje pojavu bolesti u prethodno zdrave djece mlađe od 5 godina (80% slučajeva) (17, 21, 22). U određenom broju slučajeva virus se može izolirati iz CSL-a, a o patogenezi nastanka ove komplikacije postoje brojne teorije. Osim trenutačno možda najvjerojatnije hipoteze o sistemskoj jakoj upalnoj reakciji i hipercitokinemiji, ima nekoliko hipoteza koje zagovaraju diseminaciju virusa putem krvi u mozak. Mortalitet u bolesnika s ANE iznosi oko 30%, a najvažniji prediktori lošeg ishoda bolesti jesu abnormalni jetreni testovi i snižene vrijednosti trombocita, što najvjerojatnije nastaje kao posljedica šoka, multiorganske insuficijencije i diseminirane intravaskularne koagulacije u ovih bolesnika (18, 23-25). Nema specifične terapije za ovu tešku komplikaciju. Suportivna terapija, antivirusna terapija (inhibitori neuraminidaze), pulsne doze metilprednizolona i visoke doze intravenskih imunoglobulina (IVIG) smanjuju mortalitet encefalopatije s 30 na 15% u Japanu (25-27).

## Ostale komplikacije – miozitis

Umjereno, kratkotrajno povišenje koncentracije kreatin fosfokinaze (CPK) često se registrira u djece s influencom. U određenog, malog broja djece javlja se miozitis, još jedna, uglavnom sporadična komplikacija, prvi put opisana 1957. godine. Miozitis je, čini se, češća komplikacija gripe u djece nego u odraslih, a uglavnom je opisan uz infekciju virusom influence B. Iako miozitis pretežno ima blag i samoograničavajući tijek, opisani su slučajevi s teškim i za život opasnim komplikacijama. Predominantne kliničke manifestacije u svih bolesnika jesu jaka bol i osjetljivost mišića listova obih nogu koja se u pravilu javlja kad se klasični simptomi gripe počinju povlačiti, uz mioglobinuriju i bez izuzetno povišene koncentracije CPK u krvi. Klinička slika i ishod većinom su blagi, no u 3% djece razvija se teška rabdomioliza koja je najčešći uzrok renalne insuficijencije u djece inficirane virusom influence. Rabdomioliza je češće opisivana u djevojčica (80%) i uz infekciju virusom influence A (85%). Histopatološki, u ovih je bolesnika češći nalaz nekroza mišića od miozitisa (28). Najčešći pretpostavljeni mehanizmi nastanka miozitisa uključuju direktnu invaziju u mišiće virusom ili imunomno pokrenuto oštećenje. Prvu hipotezu podupiru nalazi *Bova* i sur., *Gambo* i sur. te *Kessler* i sur. koji su izolirali virus iz biopata mišića osoba s miozitisom uzrokovanim virusom influence. Rana pojava miozitisa u tijeku bolesti, kao i nedostatak upalnih infiltrata govore protiv hipoteze koja još nije detaljno istražena, a temelji se na imunomno posredovanom mehanizmu nastanka ove komplikacije (29-32).

Miokarditis i perikarditis, nekoč često opisivani u bolesnika s influencom, posljednjih su desetljeća, osobito među djecom, vrlo rijetka komplikacija (33).

## Naši rezultati

### Materijal i metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka prikupljenih iz medicinske dokumentacije bolesnika mlađih od 18 godina koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu zbog influence i njezinih komplikacija. Promatrana su dva razdoblja: razdoblje sezonske influence u trajanju od 9,5 godina (1. I. 2000. - 30. VI. 2009.) i razdoblje nove, pandemijske H1N1-influence od 1. VII. 2009. do 15. III. 2011. godine. Osobine hospitaliziranih pacijenata u promatranim razdobljima uspoređivali smo kako bismo dobili uvid u eventualne razlike u obolijevanju od sezonske i pandemijske influence u djece i adolescenata.

### Statističke metode

Na prikupljenim podacima napravljena je deskriptivna analiza kojom su određeni frekvencije i postotci bolesnika s pojedinim komplikacijama, dok je za njihovu dob određen prosjek, standardna devijacija te minimalna i maksimalna vrijednost. Razlika u prosječnoj dobi testirana je

t-testom za nezavisne uzorke, a povezanost udjela bolesnika s pojedinim komplikacijama i razdoblja u kojem su podaci prikupljeni testirana je *hi-kvadrat*-testom s *Yatesovom* korekcijom.

## Rezultati

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" (KZIB) od influence smo u razdoblju od 1. I. 2000. do 30. VI. 2009. liječili 759 bolesnika mlađih od 18 godina. 58,4% bilo je muških, a prosječna dob pacijenata bila je 4,9 g. (30 d. – 17 g.). U 265 (34,9%) bolesnika infekcija je dokazana, a u njih 10,6% dokazan je virus influence B. 46/759 (6,1%) djece imalo je neku od kroničnih bolesti/stanja. Šestero je bilo mehanički ventilirano (0,8%), a 2 su bolesnika preminula (0,25%).

U drugom promatranom razdoblju od 1. VII. 2009. do 15. III. 2011. u KZIB od influence smo liječili 215 bolesnika mlađih od 18 godina, od čega je 129 (60,0%) bilo muških. Prosječna dob pacijenata bila je 6,3 godine (4 d. – 17 g.). U 115 (53,4%) bolesnika infekcija je dokazana. Među bolesnicima je njih 13,5% imalo neku od kroničnih bolesti. Šest bolesnika bilo je mehanički ventilirano (2,8%), dok je ukupna smrtnost iznosila 0,9%.

U prvome promatranom razdoblju, 13,3% svih pacijenata s dokazanom influencom imalo je neku od komplikacija na dišnom sustavu. Sukladno podacima iz literature, i u nas se najčešće pojavljivao AOM (7% svih pacijenata), a slijede ga sekundarna (bakterijska) i virusna pneumonija (2,1% i 1,8%).

U drugome promatranom razdoblju, za vrijeme pandemije H1N1-influence, komplikacije na dišnom sustavu imalo je 24,6% pacijenata. Najčešća komplikacija bila je sekundarna (bakterijska) pneumonija (10,7%). Virusnu pneumoniju imalo je čak 9,3% pacijenata, dok je AOM imalo samo 2,3% djece (tablica 1).

Tablica 1. *Influenca u djece i adolescenata – KZIB, komplikacije na dišnom sustavu*

Komplikacija	1. I. 2000. – 30. VI. 2009. broj (%)	1. VII. 2009. – 15. III. 2011. broj (%)
AOM	53 (7,0%)	5 (2,3%)
sekundarna (bakterijska) pneumonija	16 (2,1%)	23 (10,7%)
virusna pneumonija	14 (1,8%)	20 (9,3%)
sinusitis	14 (1,8%)	4 (1,8%)
bronhiolitis	4 (0,5%)	1 (0,4%)
<b>UKUPNO</b>	<b>101 (13,3%)</b>	<b>53 (24,6%)</b>

Od ostalih komplikacija (9,2% ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata u prvom razdoblju) u najvećem su broju djece zabilježene konvulzije (6,7%), dok je miozitis dijagnosticiran kod 12 pacijenata (1,6%). Od 7-ero djece s encefalopatijom, jedno je imalo postinfekcijski oblik bolesti.

U razdoblju pH1N1, od 9,3% djece s nekim od ostalih komplikacija influence, najveći je broj djece imao encefalopatiju (3,3%), a broj djece s konvulzijama (3,2%) bio je tek nešto viši od broja djece s miozitisom (2,8%) (tablica 2).

Tablica 2. *Influenca u djece i adolescenata – ostale komplikacije*

Komplikacija	1. I. 2000. – 30. VI. 2009. broj (%)	1. VII. 2009. – 15. III. 2011. broj (%)
miozitis	12 (1,6%)	6 (2,8%)
konvulzije	51 (6,7%)	7 (3,2%)
encefalopatija	7 (0,9%)	7 (3,3%)
<b>UKUPNO</b>	<b>70 (9,2%)</b>	<b>20 (9,3%)</b>

Od sve djece liječene u Klinici zbog sezonske influence 22,5% imalo je kompliciran tijek bolesti (13,3 + 9,2%), dok je takav tijek imalo čak 33,9% djece s pH1N1-influencom (24,6+9,3%). Na bolesnike s kroničnim stanjima otpada 7,7% bolesnika (6,1% vs 13,5%). Broj bolesnika s vrlo teškim komplikacijama relativno je nizak (MV primijenjena u 0,8%, odnosno 2,8% bolesnika) kod obje skupine bolesnika. Smrtnost je vrlo niska (manja od 0,5%).

Uspoređujući ova dva promatrana razdoblja (tablica 3), tj. bolesnike oboljele od sezonske i pandemijske influence, statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) među grupama uočena je u dobi, postojanju kroničnih stanja, učestalosti jav-

Tablica 3. *Usporedba osobitosti bolesnika sa sezonskom i pH1N1-influencom (2000. – 2009. vs 2009. – 2011.)*

	Sezonska influenza (N=759)	pH1N1 (N=215)	P-vrijednost
dob	4,9 g. (30 d. – 17 g.)	6,3 g. (4 d. – 17 g.)	< 0,001
kronična stanja	46 (6,1%)	29 (13,5%)	0,001
umrli	2 (0,25%)	2 (0,9%)	0,454
virusna pneumonija	14 (1,8%)	20 (9,3%)	< 0,001
bakterijska pneumonija	16 (2,1%)	23 (10,7%)	< 0,001
MV	6 (0,8%)	6 (2,8%)	0,046
ukupno respiratorne komplikacije	101 (13,3%)	53 (24,6%)	< 0,001
konvulzije	51 (6,7%)	7 (3,2%)	0,083
encefalopatija	6 (0,8%)	7 (3,3%)	0,015
miozitis	12 (1,6%)	6 (2,8%)	0,380

Legenda: MV – mehanička ventilacija

ljanja virusnih i bakterijskih pneumonija, ukupnom broju respiratornih komplikacija, potrebi za mehaničkom ventilacijom te javljanju encefalopatije.

Djeca oboljela od sezonske influence bila su u prosjeku mlađa i češće su u podlozi imala neku od ranije poznatih kroničnih bolesti.

Usporedbom s grupom djece oboljele od sezonske influence, kod djece zaražene pandemijskim sojem virusa primijećeno je statistički više komplikacija na dišnom sustavu, značajno veći broj virusnih i sekundarnih (bakterijskih) pneumonija te se u većem postotku javljala potreba za mehaničkom ventilacijom. Također, gledajući ostale kom-

plikacije, među djecom s dokazanom pH1N1-influencom bilo je statistički više encefalopatija nego među oboljelima od sezonske influence. Nije dokazana statistički značajna razlika u smrtnosti među ovim skupinama bolesnika (tablica 3).

#### Zahvala

*Autori zahvaljuju Arijani Pavelić na pomoći oko uređivanja teksta te Kseniji Klasnić na statističkoj obradi podataka.*

## Literatura

1. ERHART LM, RANGEL MC, LU P-J, SINGLETON J. Prevalence and characteristics of children at increased risk for complications from influenza, United States, 2000. *J Pediatr* 2004;144:191-5.
2. DAWOOD FS, FIORE A, KAMIMOTO L, BRAMLEY A, REINGOLD A, GERSHMAN K i sur. Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010;157:808-14.
3. GEFEI FW, WEIZHONG L, KANGSHENG L. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010;23:305-31.
4. REDELMAN-SIDI G, SEPKOWITZ KA, CHIUNG KH, PARK S, STILES J, EAGAN J i sur. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 2010;60:257-63.
5. FARUQUI F, MUKUNDAN D. 2009 pandemic influenza: a review. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:530-53.
6. DAS RR, SAMI A, LODHA R, JAIN R, BROOR S, KAUSHIK S i sur. Clinical Profile and Outcome of Swine Flu in Indian Children. *Indian Pediatr* 2010, u tisku.
7. SACHEDINA N, DONALDSON LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet* 2010;376:1846-52.
8. DAWOOD FS, FIORE A, KAMIMOTO L, NOWELL M, REINGOLD A, GERSHMAN K i sur. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:585-90.
9. ZHAO C, GAN Y, SUN J. Radiographic study of severe Influenza-A (H1N1) disease in children. *Eur J Radiol* 2010, u tisku.
10. ZAKIKHANY K, DEGAIL MA, LAMAGNI T, WAIGHT P, GUY R, ZHAO H i sur. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* infections in England, December 2010 to January 2011. *Euro Surveill* 2011;16: pii 19785.
11. SCABER J, SAEED S, IHEKWEZAU C, EFSTRATIOU A, MCCARTHY N, O'MOORE E. Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill* 2011;16: pii19780.
12. LAHTI E, PELTOLA V, VIRKKI R, RUUSKANEN O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:160-4.
13. NEWLAND JG, LAURICH VM, ROSENQUIST AW, HEYDON K, LICHT DJ, KEREN R i sur. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: Characteristics, incidence and risk factors. *J Pediatr* 2007;150:306-10.
14. GROSE C. The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:253-4.
15. AMIN R, FORD-JONES E, RICHARDSON SE, MACGREGOR D, TELLIER R, HEURTER H i sur. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza. A prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:390-5.
16. WEBSTER RI, HAZELTON B, SULEIMAN J, MACARTNEY K, KESSON A, DALE RC. Severe encephalopathy with swine origin influenza A H1N1 infection in childhood: case reports. *Neurology* 2010;74:1077-8.
17. MORISHIMA T, TOGASHI T, YOKOTA S, OKUNO Y, MIYAZAKI C, TASHIRO M i sur. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-7.

18. FUJIMOTO S, KOBAYASHI M, JEMURA O, IWASA M, ANDO T, KATOH T i sur. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998;352:873-5.
19. MIZUGUCHI M, ABE J, MIKKAICHI K, NOMA S, YOSHIDA K, YAMANAKA T i sur. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-61.
20. MIZUGUCHI M. Acute necrotizing encephalopathy. *Nippon Rinsho* 2011;69:465-70.
21. WEITKAMP JH, SPRING MD, BROGAN T, MOSES H, BLOCH KC, WRIGHT PF. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:259-63.
22. GONZALEZ BE, BRUST DG. Novel influenza A (H1N1) presenting as an acute febrile encephalopathy in a mother and daughter. *Clin Infect Dis* 2009;49:1966-7.
23. WONG AM, SIMON EM, ZIMMERMAN RA, WANG HS, TOH CH, NG SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1919-23.
24. SEO HE, HWANG SK, CHOE BH, CHO MH, PARK SP, KWON S. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* 2010;25:449-53.
25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:773-8.
26. STRAUMANIS JP, TAPIA MD, KING JC. Influenza B infection associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:173-5.
27. JHEE SS, YEN M, ERESHEFSKY L, LEIBOWITZ M, SCHULTE M, KAESER B, i sur. Low penetration of oseltamivir and its carboxylate into cerebrospinal fluid in healthy Japanese and Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3687-93.
28. AGYEMAN P, DUPPENTHALER A, HEININGER U, AEBI C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004;32:199-203.
29. MOULIN F, MIMIEUX C, MARC E, GENDREL D. Post-influenza acute myositis. *Arch Pediatr* 2000;7(Suppl.3):483s-485s.
30. BOVE KE, HILTON PK, PARTIN J, FARRELL MK. Morphology of acute myopathy associated with influenza B infection. *Pediatr Pathol* 1983;1:51-66.
31. GAMBOA ET, EASTWOOD AB, HAYS AP, MAXWELL J, PENN AS. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979;29:1323-35.
32. KESSLER HA, TRENHOLME GM, HARRIS AA, LEVIN S. Acute myopathy associated with influenza A/Texas/1/77 infection. Isolation of virus from a muscle biopsy specimen. *JAMA* 1980;243:461-2.
33. GROSS ER, GANDER JW, REICHSTEIN A, COWLES RA, STOLAR CJ, MIDDLESWORTH W. Fulminant pH1N1-09 influenza-associated myocarditis in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e99-e101.

**Adresa za dopisivanje:**

Doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.  
 Zavod za infektivne bolesti djece  
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
 10000 Zagreb, Mirogojska 8  
 e-mail: goran.tesovic@zg.htnet.hr

**Primljeno/Received:**

30. 5. 2011.  
 May 30, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

7. 6. 2011.  
 June 7, 2011