

Revijalni članak

H1N1 PNEUMONIJA

Ana Mandraš¹, Branislav Mojsić¹, Vera Sabljak²,
Dejan Marković^{2,3}, Saša Ignjatijević⁴,
Nevena Kalezić^{2,3}

¹ Institut za majku i dete “Dr Vukan Čupić”, Beograd

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

⁴ Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš

H1N1 PNEUMONIA

Ana Mandraš¹, Branislav Mojsić¹, Vera Sabljak²,
Dejan Marković^{2,3}, Saša Ignjatijević⁴,
Nevena Kalezić^{2,3}

¹ Institute for mother and child health care “dr Vukan Čupić”

² Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

³ School of Medicine University of Belgrade

⁴ Department of Emergency Medical Treatment Niš

Sažetak. Prvi slučaj infekcije novim influenza A virusom svinjskog porekla zabeležen je u martu 2009. godine u Meksiku, i u roku od 3 meseca infekcija se proširila na ostatak sveta te je Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Do avgusta 2010. godine je obolelo oko 19 000 bolesnika širom sveta. Pneumonija je jedna od najčešćih i najvažnijih komplikacija influenza infekcije i javlja se kao primarno virusna pneumonija, može se komplikovati bakterijskom superinfekcijom a nekada se može javiti simultano sa bakterijskom infekcijom pluća. Većina obolelih ima blagu do umereno teško kliničku sliku, međutim, influenza A H1N1 pneumonija može biti fatalna kod veoma mladih (ispod 5 godina) i starijih bolesnika sa postojećim kardiopulmonalnim komorbiditetom.

Cljučne reči: influenza A H1N1, epidemija, pneumonija

Summary. First case of novel H1N1 influenza A virus infection was documented on March 2009. in Mexico and spread around the world in three months obligating WHO to declare global pandemic. By August 2010 19 000 people around the world was infected. Pneumonia is the commonest complication of influenza A H1N1 infection and can present itself as viral pneumonia, influenza pneumonia simultaneous with bacterial infection and can be complicated with subsequent bacterial infection. Majority of patients have mild to moderate illness, but, H1N1 pneumonia can be fatal in young patients (under 5 years) and in elderly with cardiopulmonary comorbidity.

Key words: influenza A H1N1, epidemic, pneumonia

Uvod

U 20. veku, svetska populacija bila je 3 puta izložena pandemiji influence: H1N1 1918. godine, H2N2 1957. godine i H3N2 1968. godine. H1N1 influenza A se ponovo pojavila 1977. godine da bi zajedno sa H3N2 kružila kao „sezonski grip“. Novi influenza A H1N1 koji se pojavio 2009. godine je nastao kombinovanjem jednog ptičijeg, jednog humanog i dva svinjska virusna soja.¹

Prvi slučaj infekcije novim influenza A virusom svinjskog porekla zabeležen je u martu 2009. godine

u Meksiku, i u roku od 3 meseca infekcija se proširila na ostatak sveta te je Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Do avgusta 2010. godine je obolelo oko 19 000 bolesnika širom sveta.² Većina zabeleženih slučajeva influence je odlikovala blaga do umerena klinička slika, dok je manji broj obolelih imao težu kliničku sliku praćenu komplikacijama.^{3,4,5} Pneumonija je jedna od najčešćih i najvažnijih komplikacija influenza infekcije i javlja se kao primarno virusna pneumonija, može se komplikovati bakterijskom superinfekcijom a nekada se može javiti simultano sa bakterijskom infekcijom

pluća.

Mikrobiologija virusa influence

Influenca virus pripada porodici Orthomyxoviridae, sferičnog je oblika i prekriven lipidnom opnom ćelijske membrane domaćina. Ortomiksoviride su RNA virusi čiji RNA virioni nemaju aktivnost mRNA, te zavise od nuklearne funkcije domaćinske ćelije, uključujući i aktivnost RNA polimeraze II za transkripciju gena. U zavisnosti od nukleokapsidnog antigena razlikujemo influenza A, B i C virus. Subtipizacija influenza A virusa izvršena je na osnovu površinskih glikoproteina, hemaglutinina (HA) i neuroaminidaze (NA). Hemaglutinin je glikoprotein omotača koji sadrži virusni receptor odgovoran za vezivanje za ćeliju domaćina. Hemaglutinini podležu manjim i većim antigenim mutacijama dovodeći do rearanžmana između hemaglutini-kodirajućih RNA segmenata životinjskih ili humanih virusa („antigenic drift and shift“) i ova osobina je odgovorna za izazivanje epidemije. Neuraminidaza je uključena u oslobađanje viriona iz inficirane ćelije, i iako je podložna mutacijama, njen antigeni rearanžman nije odgovoran za nastanak epidemije.⁶ Do sada je identifikovano 16 različitih HA i 9 NA subtipova. Samo 3 HA – H1,H2,H3 i 2 NA- N1, N2 subtipovi izazivaju epidemiju influence kod ljudi.⁷

Influenca A virus je široko rasprostranjen u prirodi, primarni rezervoar su ptice, dok su ostali domaćini konji, svinje i ljudi. Humani influenza A virus se replikuje u respiratornom epitelu ljudi, dok ptičiji i u respiratornim i u gastrointestinalnim epitelnim ćelijama.^{6,7} Svinjski grip, influenza A (H1N1) virus se sastoji od različitih genetskih elemenata svinjske, humane, ptičije i Evroazijske vrste influenza A (H1N1).^{6,7}

Epidemiologija

Influenca A (H1N1) virus ulazi u ljudski organizam preko mukoza orofarinksa, nosa i konjunktiva. Prenosi se direktnim ili indirektnim kontaktom – inhalacijom raspršenog aerosola kašljanjem, kihanjem ili tokom govora i dodirivanjem zaraženih površina, dakle preko prljavih ruku. Virus influence ostaje živ i aktivan na niskoj temperaturi u uslovima niske vlažnosti na neporoznim površinama.^{6,7,8} Najveća incidenca humane influenza infekcije je u februaru na severnoj hemisferi odnosno junu i

julu na južnoj hemisferi. Epidemija Influence A se karakteriše naglim porastom broja obolelih od akutne respiratorne infekcije. Inkubacioni period je oko 2 dana u proseku, najčešće 1-5 dana. Tokom inicijalne faze bolesti koncentracija virusa u respiratornim ćelijama je velika te je otuda i velika kontagioznost imajući u vidu hipersekreciju mukoze i inhalacioni put širenja infekcije. Usled potentne mogućnosti menjanja antigenih osobina, tj „antigenog šifta“, u populaciji se svakih 6-10 godina javlja epidemija influence. Kontaktom sa novonastalim sojevima, tj. vrstama influence, izložene su sve uzrasne grupe, uključujući i one koje nisu bile izložene virusu nikada (deca). Za razliku od epidemije koja se dešava u zimskim mesecima, pandemija može da nastane bilo kada tokom godine i brzo se širi interkontinentalno.

Influenca A infekcija (i H1N1) se takođe može manifestovati kao nozokomijalna. U tom smislu zdravstveni radnici mogu predstavljati značajan izvor infekcije.

Klinička slika

Klinička slika influenza A (H1N1) infekcije je obično blaga do umerena i kada se tako ispolji klinički ne može da se razlikuje od infekcija izazvanih drugim respiratornim virusima. Karakteriše se visokom temperaturom, kašljem, nazalnom sekrecijom, mijalgijama, glavoboljom, umorom. U manjem broju slučajeva, influenza može imati težak klinički tok, komplikovati osnovnu bolest i izazvati pneumoniju.

U studiji sprovedenoj u Meksiku, mestu pojave prvog slučaja influence A H1N1 2009. godine, koja je sprovedena od marta do aprila 2009. godine zabeleženo je ukupno 2155 slučajeva pneumonije. Incidenca je iznosila 71% u odnosu 32% u periodu bez epidemije kod bolesnika starosti 5-59 godina što predstavlja značajnu promenu morbiditeta.⁹ Visoko rizične grupe za komplikovan klinički tok, pa samim tim i za nastanak pneumonije su trudnice, bolesnici stariji od 65 godina, deca mlađa od 5 godina, bolesnici sa hroničnim bolestima kao što su: HOBP, kardiovaskularne bolesti, neurološke, hematološke i hronične bolesti jetre, zatim hronična bubrezna insuficijencija, dijabetes melitus i gojaznost.¹⁰ Influenca A H1N1 je pokazala svoj „pandemijski potpis“ odnosno, najfatalniji slučajevi se dešavaju kod malđih, zdravih adultnih bolesni-

ka.^{11,12}

Teška i komplikovana H1N1 pneumonija se karakteriše naglim početkom, i nije uobičajeno da se ova virusna pneumonija lako pomeša sa drugim virusnim pneumonijama. Bolesnici se obično sećaju naglog početka, odnosno tačnog momenta nastajanja bolesti. Pneumonija je praćena porastom telesne temperature preko 39°C, suvim kašljem, mijalgijama, umorom i slabošću, dispnejom, bukalnom cijanozom i cijanozom noktiju. Mogu se javiti konjuktivalne sufuzije i vrlo retko hemoptizije. Kod influenza A (H1N1) pneumonije često je i prisustvo gastrointestinalnih tegoba koje se prezentuju kao mučnina, povraćanje i/ili dijareja. U influenza H1N1 pneumoniji, u akutnoj fazi bolesti dolazi do destrukcije i deskvamacije respiratornog epitela disajnih puteva, edema i kongestije submukoze. Može doći do nekroze zida malih bronhija praćene peribronhijalnim krvarenjem i inflamacijom. Patohistološki supstrat izuzetno teške infekcije je nekroza bronha, tromboza kapilara i malih krvnih sudova, intersticijalni edem, formiranje inflamatornog infiltrata, hijalinih membrana, hemoragija i edem u alvolama kao i difuzno alveolarno oštećenje.¹³ Pojava purulentnog sputuma i produktivnog kašlja ukazuje na superponiranu bakterijsku infekciju.

Zbog težine kliničke slike i razvoja komplikacija kao što su sekundarna bakterijska infekcija, respiratorni distres sa refraktornom hipoxemijom, sepsa i septički šok, akutna bubrežna insuficijencija, kardiovaskularna disfunkcija, brzo i tačno postavljanje dijagnoze je od velike važnosti.¹

Dijagnoza

Dijagnoza influenza A (H1N1) pneumonije se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza, Rtg pluća i izolacijom virusa iz respiratornog epitela.

Pored pomenute kliničke slike, laboratorijska dijagnostika podrazumeva hematološke i biohemijske pretrage iz uzorka krvi bolesnika. U krvnoj slici obolelih nespecifični nalaz je relativna limfopenija i/ili leukopenija sa trombocitopenijom i javlja se kod najvećeg broja obolelih adultnih bolesnika, kod dece je češći nalaz limfocitoza. Smatra se da je nalaz nespecifične limfopenije koja se ne može drugačije dokazati „pečat“ H1N1 pneumonije. Nalaz atipičnih limfocita nije odlika H1N1 infekcije, mada se atipični limfociti mogu naći kod obolele dece.^{14,15}

Relativna limfopenija može prezistirati duže vreme i pojedini autori smatraju da stepen i trajanje limfopenije može imati izvestan prognostički značaj. Trombocitopenija se ne javlja izolovano u H1N1 pneumoniji već udružena sa limfopenijom. Biohemijski pokazatelji H1N1 pneumonije su povišen nivo kreatininfosfo kinaze (CPK), mada neki bolesnici mogu imati rabdomiolizu, laktat dehidrogenaze (LDH) i serumskih transaminaza (AST,ALT).

Pošto virusna pneumonija zahvata plućni intersticijum, kao manifestacija oštećenja pluća javlja se poremećaj difuzije kiseonika i hipoksemija te se alveolo-arterijski gradijent (A-a gradijent) povećava. Što je duži i veći stepen hipoksemije (A-a gradijent > 35) to je pneumonija teža i potencijalno može rezultovati letalnim ishodom.¹⁴

Virus influence se nalazi u respiratornom epitelu tako da se za virusnu izolaciju koristi nazofaringealni bris ili „washing“. Uopšteno, veća koncentracija virusa se može naći u nazalnom sekretu nego u orofaringealnom sekretu. Influenca A ima citopatogeni efekat u alveolarnim makrofagima i pozitivan je u 50% kultura 3 dana nakon inokulacije a 90% 5 dana nakon inokulacije.¹⁶ Dijagnostički test izbora je RT-PCR na uzorku brisa nazofarinksa, orofarinksa ili uzorka bronhoskopski uzetog iz donjih disajnih puteva.¹⁷

Radiološka dijagnostika podrazumeva rentgen pluća i kompjuterizovanu tomografiju (CT) pluća. Radiografija pluća je obično prva „imidžing“ dijagnostika koja se sprovodi za postavljanje dijagnoze respiratornih bolesti. Takođe, veliki broj bolesnika se podvrgava i CT – u pluća kada postoji visoka sumnja na pneumoniju u prisustvu normalnog ili nejasno definisanog, tj, „sumnjivog“ rentgenskog snimka pluća.

Najčešći nalaz na rentgenskom snimku pluća su bilateralna mrljasta zasenčenja (opacitet) plućnog intersticijuma sa malim ili bez pleuralnih efuzija, ukoliko je u pitanju samo virusna pneumonija. Ukoliko imamo simultanu bakterijsku infekciju, na radiografiji pluća će biti dominantna fokalna segmentna ili lobarna zasenčenja sa rapidnom kavitacijom. Influenca pneumonija naknadno komplikovana bakterijskom će se pokazati radiografski kao fokalni segmentni ili lobarni infiltrat (senka) bez kavitacije sa/bez konsolidacije parenhima i sa/bez pleuralnih efuzija. Kompjuterizovana tomografija pluća (sa visokom rezolucijom), kao što je već rečeno, služi za postavljanje dijagnoze onda kada ra-

diografijom ne možemo dobiti precizne odgovore kao i u slučaju procene komplikacija ili dokazivanja superinfekcije.¹⁸ Najčešća prezentacija promena na CT - u pluća predstavljena je poljima konsolidacije, opaciteta „peščanog stakla“ i pleuralnim efuzijama.^{1,18}

Osim detekcije promena u plućima, radiološka dijagnostika i sledstveni nalazi mogu pomoći u predikciji kliničkog toka, što su pojedini autori i dokazali. U studiji, sprovedenoj na 179 bolesnika koja je imala za cilj da dokaže prediktivnu vrednost inicijalne radiografije pluća na klinički ishod došlo se do zaključka da zahvaćenost 4 ili više zona pluća ima senzitivnost 60% i specifišnost 94% za predikciju potrebe za mehaničkom ventilatornom potporom. Površina ispod krive (AUC) je bila 0,8 (95% CI 0,58 – 1,0, p 0,031).¹⁹ Nicolini i sar.su došli do sličnih rezultata logističkim regresionim modelom. Ovim istraživanjem je pokazano da je multilokalna bilateralna distribucija i visok RTG (Opravil) skor direktno koreliraju sa težinom bolesti. Takođe je pokazano da visokom nivou LDH i nizak kiseonični indeks direktno koreliraju sa težinom promena u plućima.¹

Na Tabeli 1 je prikazana klinička slika i dijagnostičke karakteristike teške influenza A pneumonije.

Diferencijalno dijagnostički problem za influenza A H1N1 pneumoniju predstavljaju infekcije izazvane citomegalovirusom, adenovirusom, RSV-om, H5N1 infekcijom (ptičiji grip), SARS, HHV 6 i 8, Q groznica, tifusna groznica, hepatitis... Od neinfektivnih bolesti dijagnostički problem može biti sarkoidoza, limfom, kortikosteroidna terapija, citotoksični lekovi, SLE, imunodeficijencije uopšte, bubrežna insuficijencija, mijastenija gravis, konstruktivni perikarditis, trikuspidna regurgitacija, akutne pankreatitis..

U cilju postavljanja precizne dijagnoze influenza A H1N1 pneumonije i brzog započinjanja terapije, Univerzitetaska bolnica Vintorp Univerziteta (Winthorp - University Hospital Infectious Disease Division) je konstrusala dijagnostički scoring sistem. Ovaj scoring sistem se primenjuje na odraslim bolesnicima koji imaju influencu sa suvim kašljem, telesnom temperaturom većom od 39°C, radiografijom pluća bez fokalnih segmentnih ili lobarnih infiltrata i negativan dijagnostički test za sve ostale moguće virusne uzročnike CAP a to su: CMV;SARS,HPS,RSV, metapneumovirus, parainfluenca, adenovirusi. Komponente scoring sistema i ključ za tumačenje dati su u Tabeli 2.²⁰

Tabela 1. Klinička slika i dijagnoza teške influenza A pneumonije

Patogen	Influenca A	Influenca A PLUS S.aureus (MSSA/CA-MRSA) CAP	Influenca A komplikovana S.pneumonie/H. influenzaeCAP
Klinička slika CAP	Subakutna/akutna	akutna	Influenca koju sledi klinički oporavak (5-7)dana praćen razvojem CAP
Simptomi	Jake mijalgije (vrat, leđa),umor, retroorbitalni bol,suv kašalj (± blage hemoptizije), dispneja ± pleuralni bol	Isto kao influenza PLUS hemoptizije, produktivan kašalj, purulentni sputum ± pleuralni bol	5-7 dana nakon influence, povišena telesma temperatura i produktivan kašalj/ purulentan sputum ± pleuralni bol
Znaci	Povišena temperatura,sufuzije konjunktiva,dispneja (± cijanoza), nema pukota	Isto kao influenza PLUS lokalizivani pukoti ± konsolidacija	Lokalizivani pukoti ± konsolidacija
Laboratorija	Hipoxemija (A-a gr > 35) relativna limfopenija, trombocitopenija ± leukopenija, <u>sputum</u> : leukociti sa normalnom florom ili bez flore	Isto kao influenza PLUS leukocitoza, <u>sputum</u> : leukociti sa G+ kokama u klasterima	Minimalna ili odsutna hipoksemija(A-a gr < 35), leukocitoza, <u>sputum</u> : leukociti sa G+ kokama u parovima ili G - bacili
Rtg pluća	Bez infiltrata – početak, Bilateralna mrljasta zasenčenja - kasnije, bez ili sa pl. efuzijom	Fokalni segmentni ili lobarni infiltrati SA rapidnom kavitacijom < 72 sata	Fokalni segmentni/lobarni infiltrati BEZ kavitacije ± konsolidacije ± pleuralne efuzije

Preuzeto iz: Cunha BA. Pneumonia essentials 3rd ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett; 2010.

Tabela 2. Dijagnostički scoring sistem za odrasle bolesnike

Odrasle osobe sa influenza-like bolešću i pridruženim suvim kašljem, $t > 39^{\circ}\text{C}$ i Rtg pluća bez fokalnih infiltrata i negativnim testovima na ostale virusne patogene	
KLJUČNI KLINIČKI NALAZ:	
- Teška mijalgija	+5
- Relativna limfopenija	+5
- Povišena CPK (bez drugog objašnjenja)	+3
- Povišene serumske transaminaze (AST ili ALT)	+2
- Trombocitopenija	+5
NALAZ KOJI NE GOVORI U PRILOG PNEUMONIJE:	
- Relativna bradikardija	-5
- Leukopenija bez relativne limfopenije ili trombocitopenije	-2
- Atipični limfociti	-1
- Povišeno serumsko gvožđe	-5
- Hipofosfatemija	-3
UKUPNO	Max: 20
Verovatno influenza H1N1 pneumonija	>15
Sumnjiva H1N1 influenza pneumonija	10-15
Malo verovatna H1N1 pneumonija	< 10

Preuzeto i adaptirano iz: Cunha BA et al. Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). Heart Lung 2009;38:534-538.

Terapija

Terapija influenza A H1N1 pneumonije podrazumeva primenu antivirusnih lekova zanamivira i oseltamivira. Do sada je pokazano da je oseltamivir najefikasniji za većinu sojeva svinjskog H1N1 gripa.²¹ Može se primenjivati per os, ili intravenski kod težih bolesnika. Terapija traje 5 dana, u težim slučajevima 10 dana. Ukoliko se H1N1 pneumonija javi simultano ili se komplikuje sa bakterijskom pneumonijom neophodno je započeti anti biotsku terapiju shodno pretpostavljenom uzročniku. Osim osnovne terapije usmerene ka infektivnom izazivaču, bolesnika je neophodno adekvatno hidrirati, sprovesti terapiju pridruženog komorbiditeta, ukoliko postojio, obezbediti dovoljan kalorijski dnevni unos, sprovesti oksigenoterapiju a u težim slučajevima respiratornog pogoršanja obezbediti neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilatornu potporu kao i ekstra korporealnu membransku oksigenaciju.

Zaključak

Većina obolelih ima blagu do umereno teško kliničku sliku i uglavnom prolazi bez potrebe za specifičnim antivirusnim lekovima. Međutim, influenza A H1N1 pneumonija može biti fatalna kod veoma mladih (ispod 5 godina) i starijih bolesnika sa postojećim kardiopulmonalnim komorbiditetom. Pravovremena dijagnostika, uz pomoć predloženih dijagnostičkih vodiča skraćuje vreme započinjanja lečenja i utiče na smanjenje mortaliteta. Takođe, veoma važnu ulogu u uslovima epidemije ima prevencija diseminacije uzročnika te je neophodno strogo se pridržavati preporuka epidemioloških timova.

Literatura

1. Nicolini A. et al. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(3):120-127
2. World Health Organisation: Pandemic (H1N1) 2009-update 112 (EB/OL). http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/. Accessed october 13, 2009
3. Gilsford A. et al., on behalf of the working group pandemic influenza A (H1N1)v. Influenza A (H1N1)v. in Germany : the first 10 000 cases. *Euro Surveill.* 2009;14(34):1-4
4. Dawood FS, et al. Novel swine origin influenza A (H1N1) Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15
5. Miller E, et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010;361:1100-34
6. Arthur G. Johnson et al. *Virology*. In: Arthur G. Johnson et al. *Microbiology and Immunology*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2002;121-172
7. Debre R et al. Influenza: clinical features. In: Debre R et al. *Clinical virology: the evaluation and management of human viral infections*. Philadelphia: WB Saunders;1970:507-515
8. Atmar RL. Influenza viruses. In: Murray PR et al. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press;2007:1340-1347
9. Chowell G et al. Severe respiratory disease with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;360:2605-2615
10. Marjani M et al. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Tanaffos.* 2010;9:8-14
11. Sym D et al. Seasonal, avian and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother* 2009;43:2001-2011
12. Cunha BA et al. The clinical diagnosis of severe viral influenza A. *Infection* 2008;36:92-93
13. Taubenberger JK. et al. The pathology of influenza virus infection. *Annu Rev Pathol* 2008;3:499-522
14. Mollura DJ et al. Imaging findings in fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OVI) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-1493.
15. Cunha BA. *Pneumonia essentials*. 3rd ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett;2010
16. Kilbourne ED. *The influenza viruses and influenza*. Orlando (FL): Academic press; 1975.
17. Gordon SM. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cleve Clin J med.* 2009;76:577-582
18. Henzler T et al. Image findings of patients with H1N1 virus pneumonia and acute respiratory failure. *Acad. Radiol.* 2010;17:681-685
19. Aviram G. Et al. H1N1 influenza: Initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010;255:252-259
20. Cunha BA et al. Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza -like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). *Heart Lung* 2009;38:534-538
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:433-435