

Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV) και οι εκδηλώσεις του στην παιδική ηλικία

Γ΄ Παιδιατρική Κλινική (ΑΠΘ) – Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο

Φοιτητές:

Καραλής Κωνσταντίνος
Καρφής Αλέξανδρος
Κέμος Στέφανος

Επιβλέπων καθηγητής:

Κυρβασίλης Φώτιος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Παιδιατρικής Πνευμονολογίας



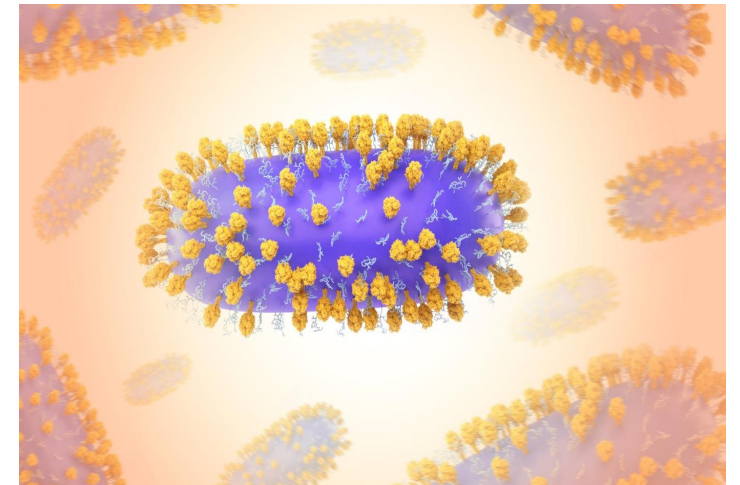
Φεβρουάριος 2023

Περιεχόμενα

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
2. ΙΟΛΟΓΙΑ
3. ΟΞΕΙΑ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ
4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ
5. ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ
6. ΕΜΒΟΛΙΟ
7. RSV ΚΑΙ COVID-19

Εισαγωγή

- Ο Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (Respiratory Syncytial Virus-RSV) προκαλεί λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού
- Το **όνομά** του προέρχεται από τα μεγάλα κύτταρα γνωστά και ως συγκύτια που σχηματίζονται όταν μολυσμένα κύτταρα συντήκονται μεταξύ τους
- Ανήκει στο γένος **Orthopneumovirus**, στην οικογένεια **Pneumoviridae** και στην τάξη **Mononegavirales**



Επιδημιολογία

- Συχνότερη αιτία λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά ηλικίας <5 ετών
- **90%** όλων των παιδιών θα μολυνθούν με RSV στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής τους
- **1,2-1,6%** των βρεφών παγκοσμίως κάθε χρόνο → νοσηλεία από RSV
- **60.000 θάνατοι** νοσηλευόμενων παιδιών <5 ετών ετησίως
- **Κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας** παγκοσμίως σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.

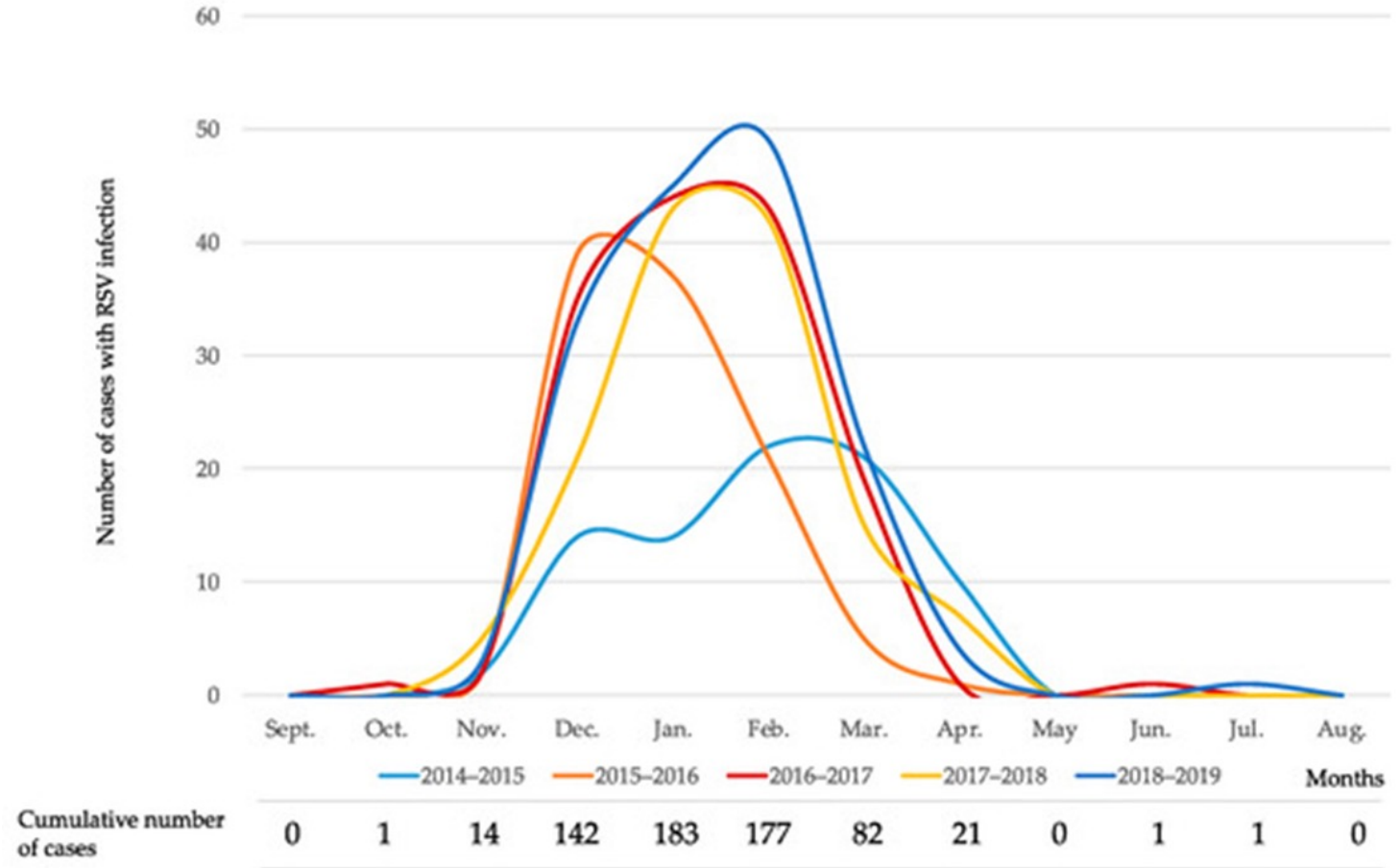
Εποχικότητα

Ποικίλλει ανά τον κόσμο

Εξαρτάται από:

- την εποχή,
- το κλίμα,
- την υγρασία,
- τη θερμοκρασία

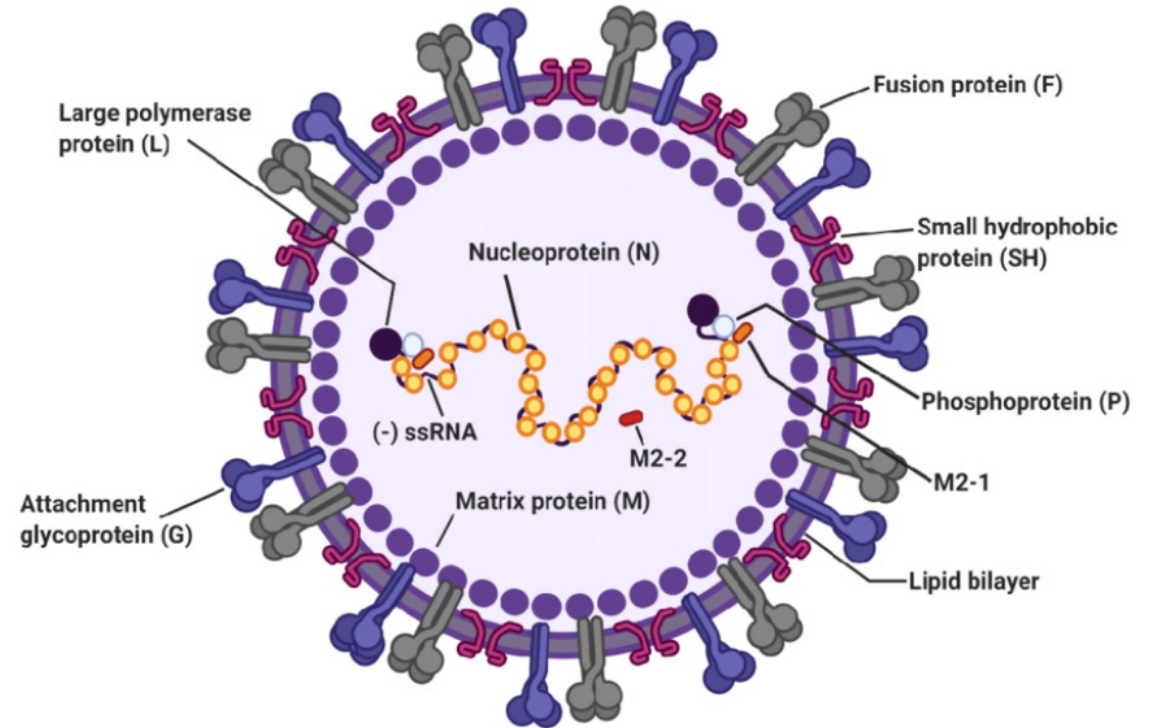
Στην Ευρώπη:
έξαρση το χειμώνα
(Δεκέμβριο, Ιανουάριο)



Barbati, F. et al. *Vaccines* 2020, 8, 15.

- Μονόκλωνο RNA αρνητικής φοράς
- **Πρωτεΐνη L** : η πολυμεράση του RNA
- **Πρωτεΐνη P**: τμήμα του συμπλέγματος μεταγραφής
- **Πρωτεΐνη N**:βοηθα στη διατήρηση της δομής του γονιδιώματος
- **Πρωτεΐνη M** : επενδύει το εσωτερικό του φακέλου του ιικού σωματίου.
- Ο φάκελος περιέχει δυο γλυκοπρωτεΐνες, μια **πρωτεΐνη σύντηξης F** και μια **πρωτεΐνη προσκόλλησης G**

Δομή



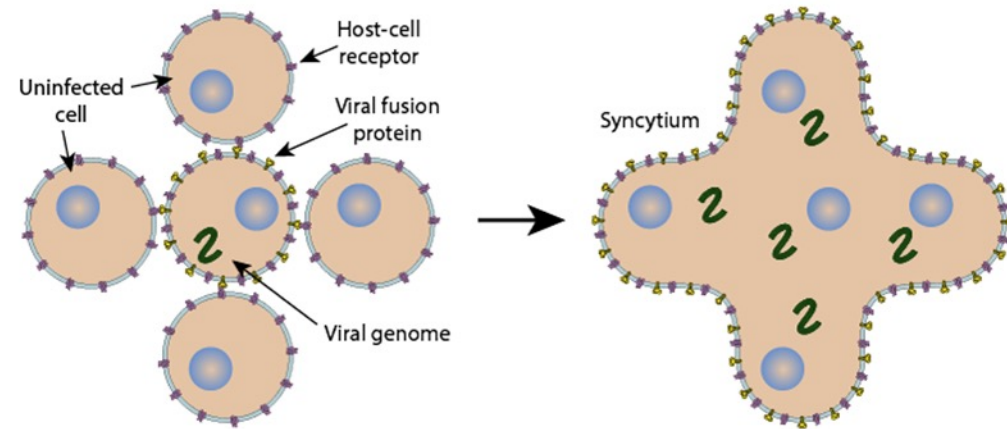
Πρωτεΐνες

G Protein

- 2 μορφές:
- **Μορφή προσδεμένη στο φάκελο**
Σύνδεση του ιικού σωματίου με τα κύτταρα του ξενιστή
- **Η εκκρινόμενη μορφή**
Συνδέεται με εξουδετερωτικά αντισώματα ->εμποδίζει την εξουδετέρωση του ιικού σωματίου από αυτά.

F Protein

- Σύντηξη του ιικού σωματίου με τα host cells
- Συγχώνευση των μολυσμένων κυττάρων με γειτονικά υγιή κύτταρα -> δημιουργία πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων (συγκύτια).



Παθογένεση

Επαφή με τον βλεννογόνο των οφθαλμών, της ρινός ή του στόματος



Επέκταση στα **κροσσωτά κυλινδρικά** επιθηλιακά κύτταρα



Πυροδότηση **φλεγμονώδους αντίδρασης** από τον ξενιστή



Νέκρωση αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων



Πτώση των νεκρών κυττάρων προς το κατώτερο αναπνευστικό



Απόφραξη μικρότερων βρογχιολίων και **εξάπλωση** της λοίμωξης

Οξεία βρογχιολίτιδα από
RSV

Ορισμός

- Σε παιδιά μικρότερα των **2 ετών**, πρόδρομα συμπτώματα ανώτερου αναπνευστικού ακολουθούμενα από αναπνευστική δυσχέρεια και συριγμό

Pediatrics (2014) 134 (5): e1474–e1502.

→ **ΗΠΑ**
ιογενής
βρογχόσπασμος

- Πρώτο επεισόδιο συριγμού μικρότερα των **12 μηνών**
- Συχνότερο παθογόνο → RSV (50-80% νοσηλειών για βρογχολίτιδα σε εποχιακές επιδημίες στην Β. Αμερική)

N Engl J Med 2016;374:62-72.

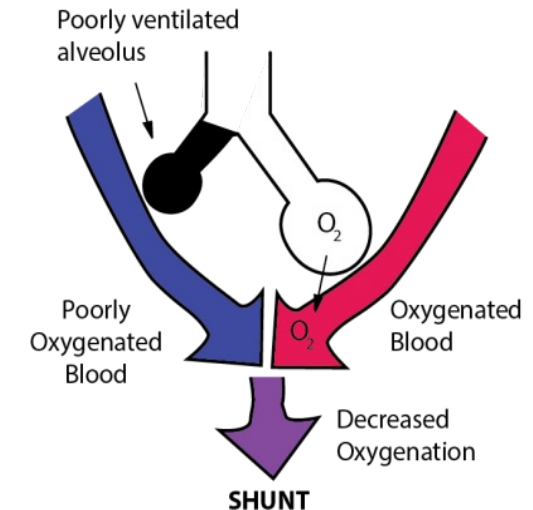
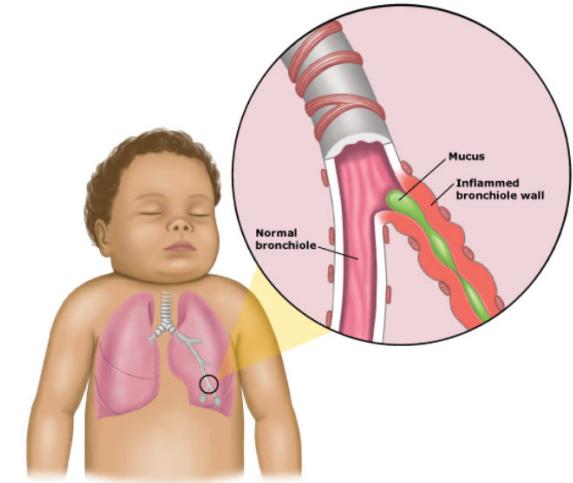
→ **ΕΥΡΩΠΗ**

Παθοφυσιολογία

- Άμεση κυτταροτοξικότητα του RSV + υπέρμετρη ανοσιακή αντίδραση
- Περιβρογχική φλεγμονή , οίδημα, αυξημένη έκκριση βλέννης, νέκρωση επιθηλιακών κυττάρων και βύσματα, μειωμένη λειτουργία κροσσών



- Απόφραξη βρογχιολίων, παγίδευση αέρα και μικροατελεκτασία
- Διαταραχή V/Q, υποξαιμία
- Σύμπτωση αεραγωγών κατά την εκπνοή → μεγαλύτερη απόφραξη → συριγμός



Κλινική εικόνα

- 2-4 μέρες συμπτώματα **ανώτερου αναπνευστικού**: πυρετος, ρινική καταρροή, ρινική συμφόρηση
- Συμπτώματα **κατώτερου αναπνευστικού** → πρώτη εκδήλωση: Σταδιακά επιδεινούμενος **βήχας**
- Ταχύπνοια
- **Σημεία εργώδους αναπνοής**: αναπέταση ρινικών πτερυγίων, εισολκές μεσοπλευρίων και υποχονδρίων
- **Ακροαστικά**: εισπνευστικοί τρίζοντες & εκπνευστικός συριγμός

Κλινική εικόνα

- Δυσκολία στην σίτιση
- Ήπαρ ψηλαφητό
- Σοβαρότερη νόσος: γογγυσμός, εισολκές σφαγής, κυάνωση, αναπνευστική οξέωση
- Άπνοια → πρόωρο σημείο νόσου σε πρόωρα βρέφη <2μήνες ζωής

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση

- **Ηλικία <12 εβδομάδων** (2/3 νοσηλειών τους πρώτους 5 μήνες ζωής)
- Προωρότητα
- Συγγενής Καρδιοπάθεια
- Χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας
- Ανοσοανεπάρκεια
- Έκθεση σε καπνό κατά την ενδομήτρια ζωή

N Engl J Med 2016;374:62-72.

Pediatrics (2014) 134 (5): e1474–e1502.

Διάγνωση

- Διάγνωση ΚΛΙΝΙΚΗ + λήψη ιστορικού
- Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για σοβαρή ασθένεια
- Αν τεθεί διάγνωση κλινικά → ΌΧΙ συστηματικά α/α θώρακος, εργαστηριακές εξετάσεις

Pediatrics. 2014;134(5):e1474–e1502 American Academy of Pediatrics

- ΌΧΙ σε συστηματική βάση : α/α θώρακος, αιματολογικές εξετάσεις, ιολογική εξέταση

O'Brien S et al. Australasian bronchiolitis guideline. *Paediatr Child Health*. 2019;55(1):42-53.

Διάγνωση



Ενδεικτική α/α θώρακος σε βρογχιολίτιδα με
υπεραερισμό και ατελεκτασία ΔΕ άνω και
ΑΡ κάτω λοβου.
Κατάσπαση ημιδιαφράγματος

Αξιολόγηση

- Αξιολογούνται:
 - Γενική Κατάσταση
 - Αναπνευστική συχνότητα
 - Χρήση επικουρικών μυών
 - Κορεσμός
 - Απνοϊκά επεισόδια
 - Σίτιση
- Ήπια, Μέτρια, Σοβαρή Βρογχιολίτιδα
- Ήπια → σπίτι
- Σοβαρή → εισαγωγή

Σοβαρή βρογχιολίτιδα

Αυξανόμενη ευερεθιστότητα/ λήθαργος

έντονη ταχύπνοια

έντονες εισολκές και αναπέταση πτερυγίων ρινός

SpO₂ < 90%

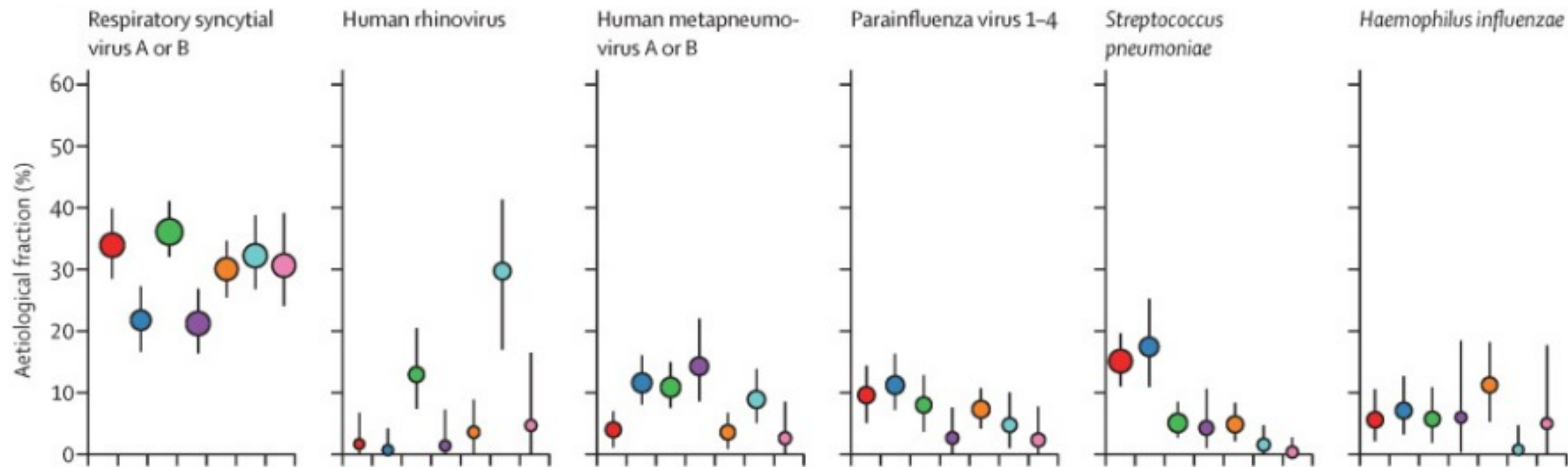
Παρατεταμένη άπνοια/ αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης άπνοιας

Αδυναμία Σίτισης

Αντιμετώπιση

- **Αναπνευστική υποστήριξη:** χορήγηση O₂ όταν SpO₂ παρατεταμένα <92%, διακοπή χορήγησης όταν ≥ 92%
- **Ενυδάτωση:** IV / ρινογαστρικό
- **Φαρμακευτική αγωγή:** β2 αγωνιστές, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, υπέρτονος ορός νεφελοποιημένος, αντιβιοτικά, αντιικά → **δεν συνιστώνται**
- **Αναρρόφηση ρινικών εκκρίσεων:** πιθανώς για διευκόλυνση σίτισης

Πνευμονία από RSV



PERCH Study Group Lancet 2019; 394: 757–79

Παράγοντες κινδύνου εισαγωγής στο νοσοκομείο

Επιδημιολογικοί -Περιβαλλοντικοί

- Άρρεν φύλο
- Ηλικία 0-5 μηνών
- Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο
- Γέννηση Οκτώβρη-Ιανουάριο
- Έκθεση σε καπνό
- Παιδικός σταθμός
- Νεότερα αδέρφια

Κλινικοί - Βιοχημικοί

- Ανοσοανεπάρκεια
- Βακτηριακή συνλοίμωξη
- Αναιμία, θρομβοκυττάρωση
- Συγγενείς δυσπλασίες
- Χρόνιες ιατρικές παθήσεις
- Νοσηλεία κατά τον προηγούμενο μήνα
- Ιστορικό παραμονής στη ΜΕΘ νεογνών κατά τη γέννηση

Σημαντικότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας: **προωρότητα**

Κλινικό σενάριο

Αγόρι 4 ετών με:

- Πυρετό έως 38°C
- Ρινική συμφόρηση
- Βήχα
- Επίμονα επηρεασμένη οξυγόνωση (SaO₂ 88-91 %)
- Λευκά 5400 /mm³
- CRP 15 mg/dL
- Ρινοφαρυγγική αναρρόφηση:
✓RSV test (positive)



Κλινική εικόνα

- Ηλικία **< 5 ετών**, περίοδος ιογενούς επιδημίας, **βραδεία έναρξη συμπτωμάτων**.
- Πρόδρομα σημεία λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού (επώδυνος συνήθως παραγωγικός βήχας, ρινίτιδα).
- Πυρετός **< 38,5°C**, ρίγος.
- Δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξαιμία, εισολκή μεσοπλευρίων διαστημάτων, υπερέκταση του θωρακικού τοιχώματος.
- **Εκπνευστικός συριγμός (wheezing)**.
- Γενικότερα κακουχία, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, ευερεθιστότητα, λήθαργος, κοιλιαλγία, πόνος στο στήθος.
- Ανορεξία, διάρροια, μετεωρισμός = παραλυτικός ειλεός.
- Σε βρέφη με σοβαρή νόσο, κυάνωση, γογγυσμός, αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ακροαστικά ευρήματα

- Αρχικά εντοπισμένοι λεπτοί υγροί ρόγχοι (τρίζοντες).
- Εξέλιξη σε μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα (πύκνωση).
- Σωληνώδες φύσημα και ήχος πλευριτικής τριβής (εξιδρωματική συλλογή).
- Εκπνευστικός συριγμός.

Διάγνωση

- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- **Ακτινογραφία θώρακος**
- Γενική αίματος
- Καλλιέργεια πτυέλων - **PCR ρινοφαρυγγικού δείγματος**
- Ανοσοφθορισμός (DFAs) - δοκιμές ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου (RADTs)
- Οξυμετρία
- Αξονική τομογραφία θώρακος, βρογχοσκόπηση
- Καλλιέργεια πλευριτικού υγρού

Εργαστηριακά ευρήματα

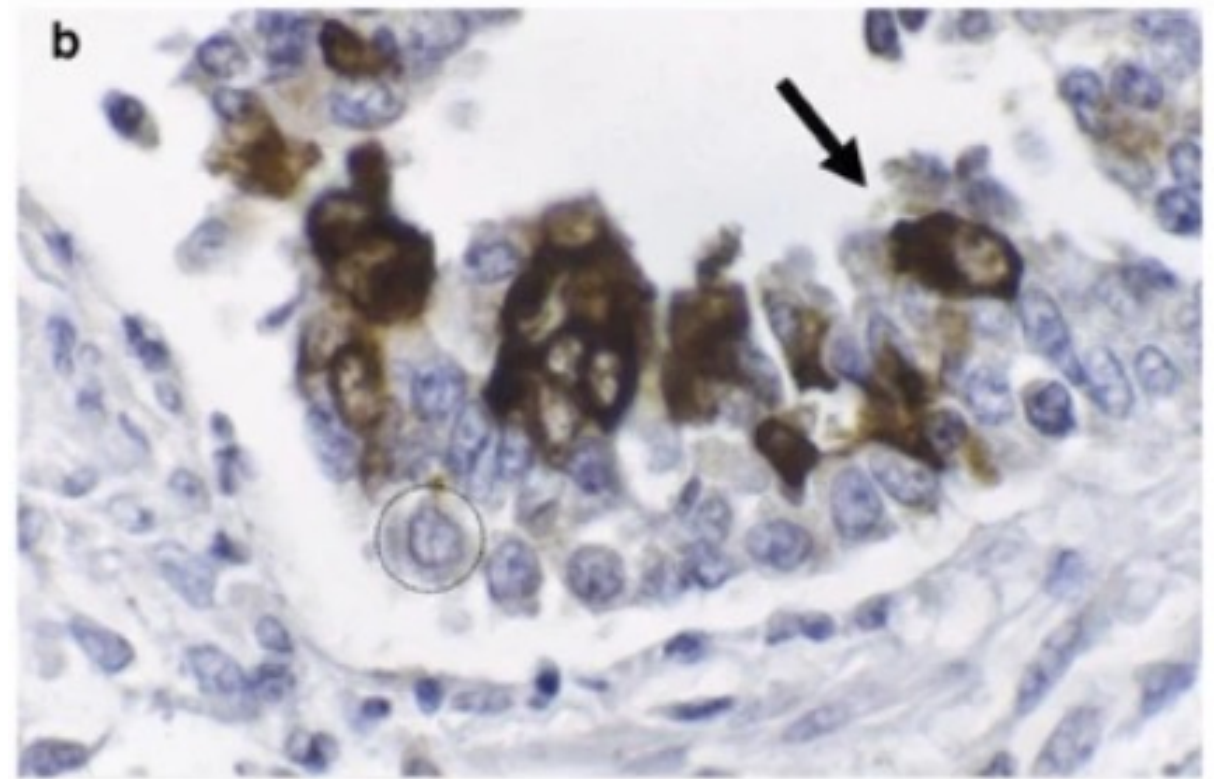
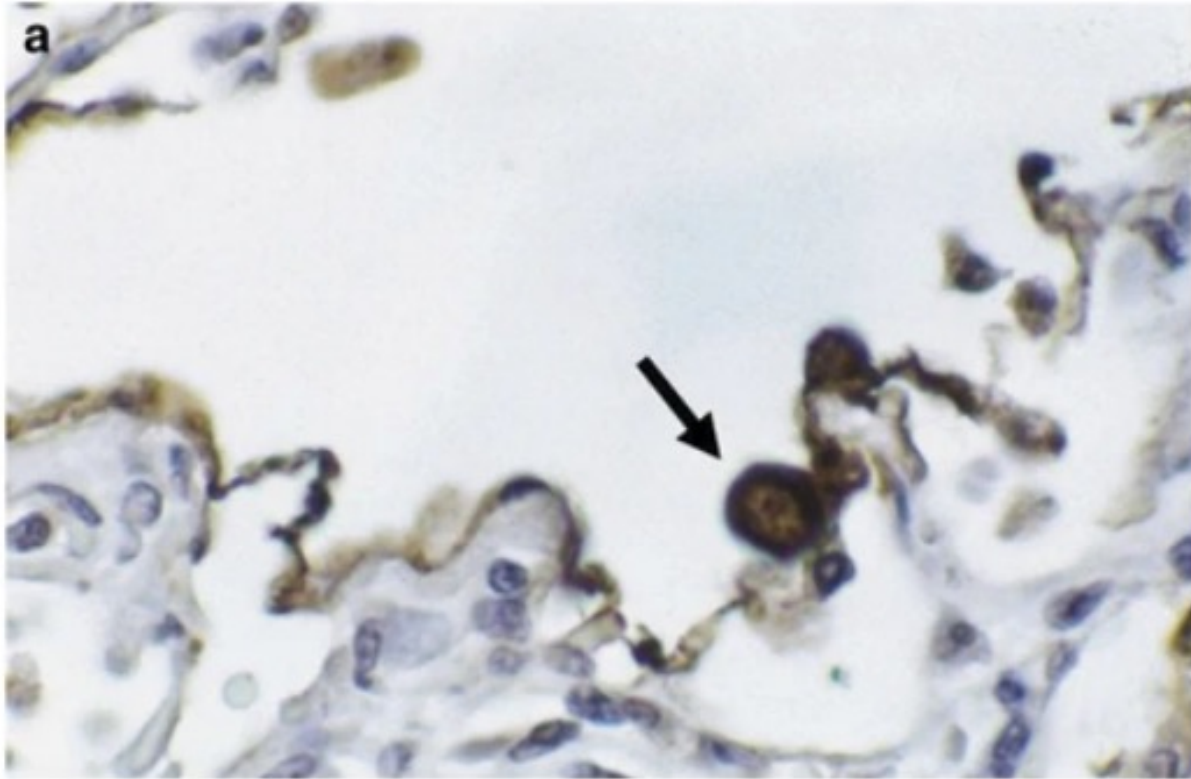
- Λευκά αιμοσφαίρια $<10 \times 10^9 /L$
- Θρομβοκυττάρωση
- Υπονατριαιμία (50%)
- CRP $<20 \text{ mg/L}$
- Προκαλσιτονίνη $<0,1 \text{ } \mu\text{g/L}$

Ακτινολογικά ευρήματα

- Μεμονωμένες **διηθήσεις διάμεσου ιστού**.
- Μικρές υπο-υπεζωκοτικές **πυκνώσεις** χωρίς αεροβρογχογράμματα (συνήθως $< 0,5$ cm), επιπέδωση διαφράγματος.
- Διάχυτη **δικτυο-οζώδης** πάχυνση του διάμεσου ιστού συνήθως **αμφοτερόπλευρα**, με **περιβρογχική**, περιπυλαία αλλά και εστιακή εντόπιση.
- Υπεραερισμός.
- Λοβιακές ή τμηματικές πυκνώσεις σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών.

Ιστολογικά ευρήματα

- **Διάμεση πνευμονίτιδα** με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις.
- Μόλυνση τόσο του **βρογχικού** όσο και του **κυψελιδικού** επιθηλίου.
- Αρχικά παρατηρούνται οίδημα και φλεγμονώδη κύτταρα στο βλεννογόνο των βρόγχων και αργότερα περιβρογχικά και στα μεσολοβίδια διαφράγματα.
- Κυψελιδικά μακροφάγα και μονοκύτταρα, καθώς και CD3 λεμφοκύτταρα.



Johnson, J. et al. Mod Pathol 20, 108–119 (2007).

Συνλοιμώξεις

- **Ιοί:** ρινοϊός, βοκαϊός, αδενοϊός
- **Βακτήρια:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* και *Moraxella catarrhalis*
- Συχνότητα βακτηριακής συνλοίμωξης περίπου 26,3 - 43,6%
- **Άτυπα** (*Mycoplasma*, *Bordetella parapertussis*): 6,8%
- Η βακτηριακή συν-ανίχνευση συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ανάγκη για μηχανικό αερισμό.
- **S. aureus** συσχετίστηκε σημαντικά με εισαγωγή στη **ΜΕΘ**.

Αντιμετώπιση

Υποστηρικτική:

- ✓ Συμπληρωματικό οξυγόνο
- ✓ Επαρκής ενυδάτωση
- ✓ Ρινοφαρυγγικές αναρροφήσεις
- ✓ Αναπνευστική φυσικοθεραπεία
- ✓ Μηχανική αναπνευστική υποστήριξη
- ✓ Ανάπαυση
- ✓ Υγρασία
- ✓ Παρακεταμόλη

Φαρμακευτική:

- ✓ Ριμπαβιρίνη: η μόνη εγκεκριμένη αντιική θεραπεία.
- ✓ Οι αρχικές μελέτες ανέφεραν μείωση του ιικού φορτίου, της ανάγκης για οξυγόνο και της διάρκειας νοσηλείας.
- ✓ Κορτικοστεροειδή αναποτελεσματικά και δεν συνιστώνται.
- ✓ Συστηματικά αντιβιοτικά σε μεγάλη υποψία βακτηριακής συνλοίμωξης.

Προφύλαξη

- Εξαιρετικά μεταδοτικός (**σταγονίδια, επαφή**).
- **Καλή υγιεινή** των χεριών παιδιών και φροντιστών, **εκπαίδευση** φροντιστών σχετικά με τη μετάδοση, περιορισμό της έκθεσης στον **καπνό** του τσιγάρου και αποφυγή **συνωστισμού, απομόνωση, αποκλειστικός θηλασμός** τουλάχιστον για 6 μήνες.
- **Palivizumab**
 - ✓ 5-7% του συνόλου των παιδιών με RSV λοίμωξη.
 - ✓ αποτρέπει εισαγωγές κατά 50%-85% σε πρόωρα βρέφη (32-35w).
 - ✓ πιθανό ρόλο στη μείωση της συχνότητας νοσηλειών και της βαρύτητας της λοίμωξης σε παιδιά με κυστική ίνωση ηλικίας < 2 ετών.

Palivizumab

- Ανθρωποποιημένο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει και εξουδετερώνει την πρωτεΐνη RSV F.
- Εγκεκριμένο για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σε 45 άλλες χώρες σε όλο τον κόσμο.
- Γίνεται γενικά καλά ανεκτό χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Φιαλίδια μιας δόσης 50 mg και 100 mg.
- Συνολικά έως **5 μηνιαίες ενδομυϊκές** ενέσεις σε δόση 15 mg/Kg ΒΣ.
- Πρώτη δόση πριν την έναρξη της σεζόν RSV.
- Πάνω από το 65% των βρεφών υψηλού κινδύνου δεν λαμβάνουν πλήρη αγωγή.
- Αλλαγές πολιτικής AAP και NPA.

Condition	Palivizumab label [4]	AAP 1998 Policy [38]	AAP 2003 Policy [39]	AAP 2009 Policy [7]	AAP 2014, 2019 Policy [53, 54]	NPA 2018 Guidelines [43]
Preterm	All ≤ 35 wGA aged ≤ 6 months at RSV season start	All ≤ 28 wGA aged < 12 months at RSV season start All 29–32 wGA aged < 6 months at RSV season start All 32–35 wGA aged < 6 months at RSV season start with additional risk factors^a	All ≤ 28 wGA aged < 12 months at RSV season start All 29–32 wGA aged < 6 months at RSV season start All 32–35 wGA aged < 6 months at RSV season start with ≥ 2 of 5 risk factors^b	All ≤ 28 wGA aged < 12 months at RSV season start All 29–32 wGA aged < 6 months at RSV season start All 32–< 35 wGA aged < 3 months at or before the RSV season start with ≥ 1 risk factor^c	All < 29 wGA aged < 12 months at RSV season start	All < 28 0/7 wGA aged < 12 months at RSV season start All 28 0/7–32 0/7 wGA aged < 6 months at RSV season start All 32 1/7–35 6/7 wGA with identified risk factors^d
BPD /CL DP	All aged ≤ 24 months at RSV season start requiring medical treatment in past 6 months	All aged < 24 months at RSV season start requiring medical treatment in past 6 months	All aged < 24 months at RSV season start requiring medical treatment in past 6 months	All aged < 24 months at RSV season start requiring medical treatment in past 6 months	All < 32 wGA requiring $> 21\%$ O_2 for at least the first 28 days after birth All aged < 12 months at RSV season start All aged 12–24 months at RSV season start and requiring medications in past 6 months	All aged < 24 months at RSV season start with O_2 requirement at 36 wGA or aged 28 days (all GA), who required medical treatment in past 6 months
HS-CHD	All aged ≤ 24 months at RSV season start	Not recommended	All aged < 24 months at RSV season start	All aged < 24 months at RSV season start	All aged < 12 months at RSV season start	All aged < 24 months at RSV season start unless a waiver from cardiology is obtained

Εμβόλιο

1960: εμβόλιο αδρανοποιημένο με φορμαλίνη ->ενισχυμένη ασθένεια (ERD) με αρκετούς θανάτους.

Μέχρι σήμερα: **κανένα** εγκεκριμένο εμβόλιο.

5 κατηγορίες εμβολίων ανάπτυξη:

1. live-attenuated
 2. protein subunit
 3. vector-based
 4. particle-based
 5. messenger RNA
- Νέες προληπτικές στρατηγικές βρίσκονται υπό ανάπτυξη: μητρικά εμβόλια, mAbs παρατεταμένου χρόνου ημιζωής (Nirsevimab)

Εμβόλιο

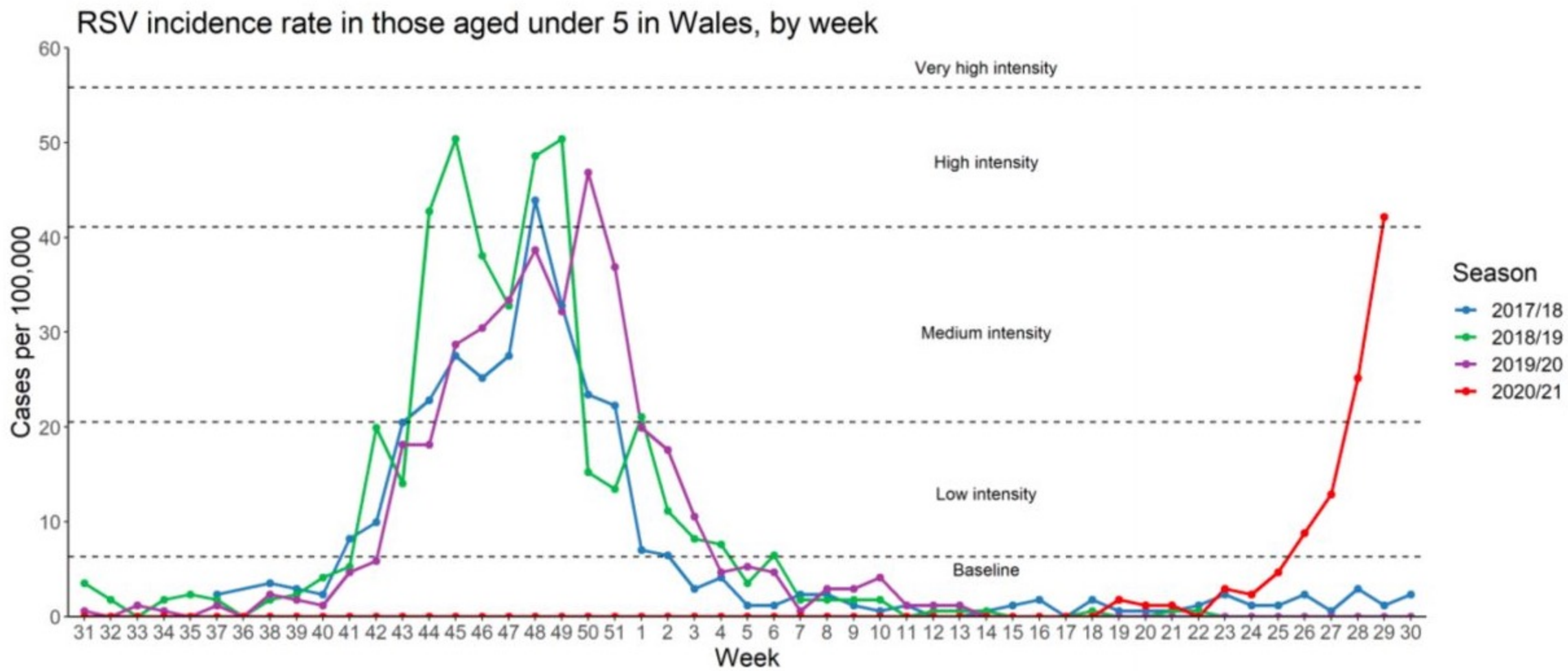
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ:

- Τον **Οκτωβριο του 2022** η GSK ανακοίνωσε ότι το εμβόλιο που ανέπτυξε παρουσιάζει αποτελεσματικότητα 82,6% έναντι στη λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού από RSV
- Τον **Ιανουάριο του 2023** η Moderna ανακοίνωσε ότι το πειραματικό εμβόλιο mRNA-1345 που ανέπτυξε κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) είναι αποτελεσματικό κατά 84%, προλαμβάνοντας τουλάχιστον δύο συμπτώματα, όπως ο βήχας και ο πυρετός, σε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω

Επιδημιολογία του RSV στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19

Επιδημιολογία του RSV σε παιδιά <5 ετών στην Αγγλία από το 2020 και μετά:

- **Μείωση** της ενεργότητας του RSV κατά τη διάρκεια του χειμώνα 2020-2021 (εφαρμογή προληπτικών μέτρων)
- **Κύμα** την καλοκαιρινή περίοδο (χαλάρωση των μέτρων πρόληψης μετάδοσης του SARS-CoV-2)



Συμπερασματικά

- **Συχνότερη αιτία λοίμωξης** κατώτερου αναπνευστικού σε μικρά παιδιά.
- Εκδηλώνεται με **οξεία βρογχιολίτιδα και/ή πνευμονία**.
- Η αντιμετώπιση παραμένει **υποστηρικτική**.
- **Ανοσοπροφύλαξη**: σύσταση σε συγκεκριμένες ομάδες.
- **Εμβόλιο**: στο κοντινό μέλλον.

Βιβλιογραφία

- Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, Heinrichs JH, Manzoni P, Riccò M, Roberts M, Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(4):2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35724340; PMCID: PMC9721445.
- Na'amnih, W., Kassem, E., Tannous, S., Kagan, V., Jbali, A., Hanukayev, E., . . . Muhsen, K. (2022). Incidence and risk factors of hospitalisations for respiratory syncytial virus among children aged less than 2 years. *Epidemiology & Infection*, 150, E45. doi:10.1017/S0950268822000152
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1264-75. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21435708; PMCID: PMC7138033.
- Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Esposito S. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms*. 2020; 8(12):2048. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8122048>
- Chatterjee, A., Mavunda, K. & Krilov, L.R. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther* 10 (Suppl 1), 5–16 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00387-2>
- Lin HC, Liu YC, Hsing TY, Chen LL, Liu YC, Yen TY, Lu CY, Chang LY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, Lai FP. RSV pneumonia with or without bacterial co-infection among healthy children. *J Formos Med Assoc*. 2022 Mar;121(3):687-693. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.012. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34446339.
- Johnson, J., Gonzales, R., Olson, S. et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 20, 108–119 (2007). <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800725>

Βιβλιογραφία

- Rodríguez DA, Rodríguez-Martínez CE, Cárdenas AC, Quilaguy IE, Mayorga LY, Falla LM, Nino G. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar;49(3):269-76. doi: 10.1002/ppul.22781. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23401345; PMCID: PMC4002290.
- O'Brien, Sharon et al. "Australasian bronchiolitis guideline." *Journal of paediatrics and child health* vol. 55,1 (2019): 42-53. doi:10.1111/jpc.14104
- Rogovik AL, Carleton B, Solimano A, Goldman RD. Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Can Fam Physician*. 2010 Aug;56(8):769-72. PMID: 20705882; PMCID: PMC2920777.
- Ralston, Shawn L et al. "Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis." *Pediatrics* vol. 134,5 (2014): e1474-502. doi:10.1542/peds.2014-2742
- Meissner, H Cody. "Viral Bronchiolitis in Children." *The New England journal of medicine* vol. 374,1 (2016): 62-72. doi:10.1056/NEJMra1413456
- Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021 Sep 27;17(14):4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762. PMID: 34671221; PMCID: PMC8495404.
- You Li, Xin Wang, Dianna M Blau. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28; 399(10340): 2047–2064.

Βιβλιογραφία

- Hi Eun Jung ,Tae Hoon Kim, Heung Kyu Lee. Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection. 2020 ; Viruses 12(1):102
- Barbati, F.; Moriondo, M.; Pisano, L.; Calistri, E.; Lodi, L.; Ricci, S.; Giovannini, M.; Canessa, C.; Indolfi, G.; Azzari, C. Epidemiology of Respiratory ... Vaccine Introduction. Vaccines 2020, 8, 15.
- Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. [Updated 2022 Nov 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. Lancet. 2019 Aug 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: Lancet. 2019 Aug 31;394(10200):736. PMID: 31257127; PMCID: PMC6727070.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ