

ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

Dra. Lizette Montejano-Elías.<sup>1</sup>  
Dr. Daniel E. Noyola.<sup>1,2\*</sup>

**1** Departamento de Pediatría,  
Hospital Central "Dr. Ignacio  
Morones Prieto" San Luis Potosí,  
México.

**2** Departamento de Microbiología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de  
San Luis Potosí,  
San Luis Potosí, México.

## \*Correspondencia

Dr. Daniel E. Noyola.  
Departamento de Microbiología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de San  
Luis Potosí. Avenida Venustiano  
Carranza 2405. Col. Los Filtros.  
San Luis Potosí, S.L.P. México  
78210.  
Tel. (52) 444-826-23-45 ext. 534.  
Fax. (52) 444-826-23-51; e-mail:  
dnoyola@uaslp.mx

Infecciones por metapneumovirus humano  
en pacientes pediátricos

## RESUMEN

Con base en una revisión reciente de la literatura, el presente trabajo ofrece una aproximación al tema de las infecciones por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos. Explica de manera sucinta los aspectos epidemiológicos de este agente y los mecanismos fisiopatológicos que interviene en el desarrollo de la infección, así como las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Además, se mencionan las herramientas con las que se cuenta actualmente para su diagnóstico y hace una revisión del tratamiento y de las medidas más adecuadas desde el punto de vista preventivo.

**Palabras clave:** infecciones bacterianas, metapneumovirus humano, pediátricos.

## ABSTRACT

Based on recent review of literature, the present dissertation offers an approximation to subject matter of infections by human metapneumovirus in pediatric patients. This document explains clear and concise this agent epidemiologic aspects and physiopathologic mechanisms that interfere with the infection development, as well as disorder's clinic expressions. Further, reference is made to the tools available today for diagnosis and a review of the treatment and measures more suited from the prevention point of view.

**Key words:** bacterial infections, human metapneumovirus, pediatrics

## Introducción

Existe evidencia de la presencia de infecciones por metapneumovirus humano (hMPV) en el ser humano desde hace más de 40 años. Sin embargo, fue en el año 2001 cuando se reportó este agente viral por primera vez, ya que con los métodos de cultivo viral tradicionales resultaba difícil su aislamiento.<sup>1</sup> En su reporte inicial, van den Hoogen y colaboradores detectaron la presencia de anticuerpos contra hMPV en 100% de los sujetos mayores de ocho años de edad estudiados. Además, aislaron el virus en 28 muestras de secreciones respiratorias de niños. A partir de su descubrimiento en Holanda, se ha demostrado la distribución mundial de este agente infeccioso a través de diversos estudios epidemiológicos.<sup>2-17</sup>

El hMPV es un RNA virus, miembro del género *Metapneumovirus*, de la subfamilia *pneumovirinae*, familia *paramyxoviridae*. Presenta similitud genómica con los pneumovirus aviar de los serotipos A, B, C, y D que causan infección en pavos y que también forman parte del género *Metapneumovirus*.<sup>1</sup> Experimentalmente, el hMPV causa infección de vías aéreas en macacos, pero aparentemente no suele afectar otras especies fuera del humano.<sup>18</sup> Además de pertenecer a la misma familia que el virus sincicial respiratorio (VSR), el hMPV presenta características clínicas y epidemiológicas similares a éste.

El genoma de hMPV codifica diversas proteínas e incluye los siguientes genes: gen N (nucleoproteína), gen P (fosfoproteína), gen M (proteína de matriz), gen F (proteína de fusión), gen G (glicoproteína de adhesión) y el gen L (polimerasa).<sup>19</sup> Se han identificado

dos líneas genéticas clasificadas como tipos A y B;<sup>20</sup> éstos se han dividido a su vez en dos subtipos cada uno: A1, A2 y B1, B2. En este sentido, el análisis genotípico de diferentes cepas con base en el gen N, ha mostrado resultados similares a los observados a través del estudio de las secuencias del gen P de hMPV.<sup>21</sup> Hasta el momento no se han observado grandes variaciones en los subtipos circulantes en diferentes años o distintas regiones del mundo. Sin embargo, aún hacen falta estudios adicionales en los que se determinen las secuencias de los diferentes genes para poder definir con mayor precisión la variabilidad estacional y geográfica de hMPV.

## Epidemiología

A partir de su descripción en el 2001, se han efectuado estudios en todos los continentes que describen el comportamiento del virus. Las infecciones por hMPV suelen observarse durante el invierno y la primavera. Aunque, cabe señalar, existen algunas diferencias en los hallazgos reportados en diferentes países. En la mayoría de los reportes, los meses del año en que predomina la actividad de hMPV son entre enero y abril. Sin embargo, existen algunos reportes en que este virus ha mostrado su actividad pico en prácticamente cualquier mes del año.

Las infecciones por hMPV suelen adquirirse durante los primeros años de vida. La mayoría de las infecciones respiratorias por hMPV en pacientes pediátricos ocurren en niños menores de dos años y un porcentaje significativo de los casos de infecciones de vías respiratorias inferiores se presentan en lactantes menores de un año.<sup>22,23</sup> Por ejemplo, en el estudio de Williams y col., la mitad de los niños con infección por hMPV fueron menores de seis meses.<sup>24</sup> En otro estudio, la mediana de la edad en pacientes con infección respiratoria aguda fue de 11.5 meses, significativamente mayor que aquella en pacientes con infección por VSR (mediana tres meses); además, en ese mismo estudio, 31% de los pacientes tenían antecedente de prematuridad.<sup>25</sup>

Aún no está claro el lugar que ocupa este agente en importancia en comparación con otros virus respiratorios. No obstante, se puede afirmar que el hMPV es una de las causas principales de infección respiratoria en la edad pediátrica, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios. En el **Cuadro 1**, presentamos algunos estudios en los que se reporta la frecuencia de detección de hMPV en relación con otros agentes infecciosos virales. En el estudio que se llevó a cabo en niños hospitalizados en la ciudad de San Luis Potosí, México, encon-

**Cuadro 1. Frecuencia de detección de metapneumovirus humano y otros virus respiratorios en pacientes pediátricos.**

Virus respiratorio	Estudio (autor principal y referencia)												
	Bosis <sup>9</sup>	Dollner <sup>5</sup>	Freymuth <sup>6</sup>	García García <sup>14</sup>	Jartti <sup>36</sup>	König <sup>38</sup>	Laham <sup>35</sup>	McAdam <sup>22</sup>	Mullins <sup>25</sup>	Noyola <sup>28</sup>	Peiris <sup>13</sup>	van den Hoogen <sup>37</sup>	Williams <sup>24</sup>
Virus sincial respiratorio	143/1505 (9.5%)	36/236 (15.2%)	243/758 (32%)	73/200 (36.5%)	80/293 (27.3%)	1122/3369 (33.3%)	46/116 (39.6%)	307/2377 (12.9%)	125/668 (18.7%)	193/558 (34.6%)	47/587 (8%)	126/685 (18%)	103/687 (15.08%)
Rinovirus		20/236 (8.4%)			71/293 (24.2%)							28/685 (4%)	
Adenovirus		18/236 (7.6%)	8/758 (1.05%)	28/200 (14%)	15/293 (5.1%)			28/1619 (1.7%)			18/587 (3.1%)	8/685 (1.1%)	28/687 (4.07%)
hMPV	42/1505 (2.7%)	50/236 (21.1%)	19/336 (5.6%)	18/200 (9%)	12/293 (4.09%)	2/620 (0.3%)	22/116 (18.9%)	58/1257 (4.6%)	26/668 (3.8%)	34/323 (10.5%)	32/587 (5.5%)	48/685 (7%)	49/248 (19.7%)
Parainfluenza		12/236 (5.08%)	9/758 (1.18%)		13/293 (4.4%)	360/3369 (10.6%)	20/116 (17.2%)	49/2377 (2.06%)	45/668 (6.7%)	15/558 (2.7%)	29/587 (5%)	18/685 (2.6%)	58/687 (8.4%)
Influenza	230/1505 (15.2%)	13/236 (5.5%)	58/758 (7.6%)	11/200 (5.5%)	7/293 (2.3%)	133/3369 (3.9%)	19/116 (16.3%)	48/1619 (2.9%)	23/668 (3.4%)	13/558 (2.3%)	47/587 (8%)	18/685 (2.6%)	32/687 (4.6%)
Coronavirus			10/758 (1.3%)		4 / 293 (1.3%)								
Picornavirus (rinovirus o enterovirus)			38/758 (5.01%)										
Enterovirus					72/293 (24.5%)								

tramos a hMPV como el segundo agente infeccioso más común; detectado en 6.1% de los niños menores de tres años con infección respiratoria.<sup>26</sup>

Estudios realizados en distintas partes del mundo reportan incidencias de infección por hMPV variables. En Nueva Zelanda, se estudiaron 75 niños menores de cinco años hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis; 5.3% de las muestras de lavados nasofaríngeos resultaron positivas para hMPV.<sup>27</sup> Además, se estudiaron 188 niños menores de seis años con diagnóstico de neumonía, entre los que se detectó la presencia del virus en sólo 2.7%. Maggi y col. investigaron la frecuencia de infecciones causadas por hMPV en Italia entre junio del 2000 y mayo del 2002; al respecto, de 90 niños menores de dos años que ingresaron con diagnóstico de infección respiratoria aguda, 23 (25.5%) resultaron positivos para hMPV.<sup>28</sup> La variabilidad en la incidencia de infección por hMPV en los distintos estudios, puede ser debido a la variación que año con año presenta el patrón de infección por este virus, más que por la variación geográfica. Así lo evidenciaron Falsey y col. en un estudio de adultos a lo largo de dos años, en el que se encontró una diferencia significativa en la incidencia de infección por hMPV entre las dos temporadas invernales. Durante el primer año de estudio, la presencia de hMPV se detectó en 1.5% de los sujetos estudiados, comparado con 7% en el segundo año.<sup>29</sup> También Maggi y col. observaron diferencias en la incidencia de infección por hMPV durante el estudio que llevaron a cabo durante tres años consecutivos; ellos documentaron la presencia de hMPV en 37% de los pacientes estudiados en el año 2000, 3% en el año 2001 y 43% en el año 2002.<sup>27</sup> En Brasil, en un reporte que incluyó dos temporadas consecutivas, se observó gran discrepancia en la frecuencia de detección de este virus; mientras que en la primera temporada, 24% de los casos estudiados fueron positivos, en el 2003, no se detectó ni un solo caso.<sup>30</sup>

## Fisiopatología

Estudios realizados en macacos demuestran que la replicación del virus solamente se lleva a cabo en las vías respiratorias superiores e inferiores, principalmente en las células epiteliales ciliadas, y en mucha menor proporción, en los neumocitos tipo I. También se ha confirmado su presencia en macrófagos, pero no su replicación dentro de estas células.<sup>18</sup> En infección severa por hMPV, se puede observar daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y focos de apariencia similar a bronquiolitis obliterante con neumonía organizada; característica similar a la que pudiera observarse en infecciones por otros agentes virales.<sup>31</sup>

No se ha reportado la existencia de hMPV en otro tejido fuera de las vías respiratorias, con excepción del caso de un

lactante de 14 meses con encefalitis fatal, en quien se detectó la presencia de hMPV en tejido cerebral y pulmonar mediante RT-PCR durante la autopsia.<sup>32</sup>

Aparentemente la infección por hMPV no estimula inmunidad completa contra la reinfección. Williams y col. demostraron la presencia de infección recurrente por hMPV en tres pacientes.<sup>24</sup> Existen reportes de otros casos de reinfección en lactantes inmunocompetentes y con inmunidad alterada.<sup>33,34</sup> Este efecto puede ser debido, ya sea a una inmunidad incompleta o a la propia heterogeneidad del virus. Se ha sugerido que la presencia de anticuerpos neutralizantes protege con mayor eficacia contra infecciones por hMPV del mismo tipo que contra aquellas causadas por hMPV de otro tipo.<sup>20</sup>

La información relacionada a los mediadores inmunes que se producen en respuesta a infecciones por hMPV es limitada. Laham y col. compararon los niveles de IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 $\beta$  en secreciones respiratorias de pacientes con infección por hMPV, VSR e influenza, encontrando que existían niveles significativamente menores de IL-12, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en el grupo de sujetos infectados con hMPV comparado con aquellos con infección por el VSR.<sup>35</sup> Los niveles de estas citocinas observados en los grupos de pacientes con infección por hMPV e influenza fueron similares. Los niveles de IL-6 e IL-8 fueron significativamente menores en el grupo de infección por hMPV comparado con aquellos con infección por VSR e influenza. No se observó diferencia en las concentraciones de IL-10 entre los tres grupos. Además se compararon las concentraciones de interleucinas entre pacientes con hMPV que requirieron hospitalización y pacientes ambulatorios, sin encontrar diferencia en los niveles de ninguna de ellas. Por el contrario, Jartti y col. observaron niveles elevados de IL-8 en muestras de aspirado nasofaríngeo de pacientes con infecciones por hMPV.<sup>36</sup> La interpretación de estos resultados aún no es clara, pero puede tener un papel importante en las manifestaciones clínicas que acompañan a la infección por hMPV.

## Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por hMPV reportadas hasta el momento se asocian a manifestaciones clínicas. Van den Hoogen y colaboradores, en el 2003, reportaron la presencia de hMPV en sólo 0.3% de los sujetos estudiados sin síntomas de infección respiratoria.<sup>37</sup> En otro estudio, se evaluaron 400 niños sin síntomas respiratorios; no se detectó la presencia de hMPV en ninguno de ellos.<sup>1</sup>

Clínicamente la infección por hMPV puede ser indistinguible de aquella causada por el VSR, influenza o parainfluenza. Las manifestaciones clínicas incluyen infección de vías aéreas superiores (tos, rinorrea, fiebre, odinofagia y otitis media) e infecciones de vías aéreas inferiores, incluyendo bronquiolitis, neumo-

nía y exacerbación de asma. Los síntomas más comunes reportados en pacientes con infección por hMPV se presentan en el **Cuadro 2**. En el estudio realizado en San Luis Potosí, los datos clínicos más comunes entre los 34 casos positivos para hMPV fueron dificultad respiratoria (100%) y tos (97.1%), seguidos de rinorrea (75.8%) y fiebre (73.5%). La bronquiolitis es de las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con infección por hMPV. En un estudio realizado en Argentina en lactantes, se reportó a las sibilancias como el hallazgo clínico más frecuente (59%).<sup>35</sup> La presencia de neumonía también se reporta en muchos pacientes hospitalizados con infección por hMPV. En el estudio de Maggi y col., que incluyó niños menores de dos años, 61% de los niños con hMPV desarrollaron neumonía.<sup>27</sup>

Los sujetos con infecciones por hMPV pueden cursar con coinfecciones, principalmente con el VSR. Algunos autores refieren que los pacientes con coinfecciones cursan con infecciones de mayor severidad, por lo que requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos y apoyo ventilatorio. En un estudio realizado

por Konig y col. en niños menores de tres años, 15 de 85 niños que requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos tuvieron coinfección de hMPV con otros virus, principalmente VSR y parainfluenza.<sup>38</sup> Greensill y col. estudiaron 30 lactantes menores de un año de edad con bronquiolitis severa por VSR que requirieron apoyo ventilatorio y encontraron que 70% de los pacientes cursaban además con infección por hMPV.<sup>39</sup> Los mismos autores encontraron resultados muy similares en un estudio subsecuente en el que 72% de los lactantes con infección respiratoria estudiados en la unidad de cuidados intensivos tenían coinfección con hMPV y VSR; sólo 28% tenía infección por VSR como único agente.<sup>40</sup> En otro estudio de pacientes con infección por hMPV llevado a cabo en Canadá, 16.7% requirió ventilación mecánica.<sup>41</sup> Por otro lado, Lazar y col. no observaron la presencia de coinfección con hMPV en niños con infección severa causada por VSR.<sup>42</sup> La presencia de coinfecciones por VSR y hMPV probablemente se deba a que las epidemias de ambos agentes suelen presentarse durante la misma época del año.

**Cuadro 2. Hallazgos clínicos en pacientes pediátricos con infección por metapneumovirus humano.**

Datos clínicos	Estudio (Autor principal, número de casos con infección por metapneumovirus humano y referencia)															
Síntomas y signos	Bastien (n=56) <sup>7</sup>	Boivin (n=12) <sup>10</sup>	Bosis (n=35) <sup>9</sup>	Cuevas (n=19) <sup>15</sup>	Dollner (n=50) <sup>5</sup>	Ebihara (n=57) <sup>43</sup>	Esper (n=53) <sup>23*</sup>	Esper (n=16) <sup>2</sup>	Kashiwa (n=16) <sup>12</sup>	Laham (n=22) <sup>35</sup>	Mullins (n=26) <sup>25*</sup>	Noyola (n=34) <sup>26</sup>	Peiris (n=32) <sup>13</sup>	van den Hoogen (n=25) <sup>37</sup>	von Linstow (n=9) <sup>17*</sup>	Williams (n=49) <sup>24</sup>
Fiebre	57%	91.7%	80%	79%	86%	96.5%	77.4%	63%	100%		73%	73.5%	100%	61.1%	75%	52%
Tos	54%	75%		100%	90%	96.5%	67.9%	69%	100%	77%	92%	97%	90%	72%	100%	90%
Rinorrea	27%	33.3%		95%	44%	91.2%	64.2%	69%	100%	100%		75.8%		80%	100%	88%
Odinofagia		8.3%				33.3%										
Disnea		83.3%			80%	26.3%					81%	100%		28%		
Sibilancias		50%	25.7%	47.4%	56%	47.7%	51%	50%	75%	59%			28.1%	24%		52%
Estertores						64.9%			100%				56.3%		11.1%	8%
Infiltrados en radiografía						22.8%	27.8%				39%			33.3%	40%	
<b>Diagnóstico</b>																
Otitis media aguda		25%	11.4%			15.8%			25%		15.4%		12.5%			37%
Bronquiolitis	13%	58.3%	11.4%		48%	36.8%					23%	64.7%	9.4%			59%
Infección de vías aéreas superiores						26.3%										
Bronquitis	4%		8.6%			22.8%										
Neumonía	18%	66.7%	11.4%		34%	14%				14%	23%	33%	36%			8%
Exacerbación de asma			14.3%			8.8%					26.9%		18.8%			14%
Croup			8.6%									2.9%				18%

\* Estudios en que no se utilizó el mismo número de sujetos como denominador para todas las características clínicas reportadas.



## Diagnóstico de laboratorio

Aunque el hMPV ha estado circulando cuando menos 40 años en la población, la dificultad en su aislamiento en cultivo es la razón por la que recientemente se identificara su existencia. Este virus requiere de adición de tripsina a las líneas celulares habituales para su crecimiento *in vitro*. La replicación del virus suele ser más lenta comparada con los virus conocidos y la formación de sincicios es menor a la observada en cultivos de VSR. Pueden ser necesarios hasta 14 días de incubación para observar el efecto citopático de hMPV en cultivos en líneas celulares específicas, como la LLCMK2.

La RT-PCR en tiempo real ha demostrado ser el método de laboratorio con mayor sensibilidad para la detección de hMPV. En un estudio realizado en Japón, se reportó el aislamiento de hMPV en siete de 22 muestras en que se detectó su presencia mediante RT-PCR.<sup>43</sup> Se han descrito múltiples ensayos moleculares para la detección de este virus. El gen de hMPV que parece estar más conservado y, por lo tanto, posiblemente sea el más apropiado para la detección mediante técnicas de RT-PCR, es el de la nucleocápside.<sup>44</sup> Recientemente se ha sugerido que la detección del gen P pudiera ofrecer mayor sensibilidad para la detección del virus, en particular las cepas del tipo B.<sup>21</sup> Se requieren más estudios para determinar el o los genes que ofrecen la mayor sensibilidad para la detección de este agente.

Una alternativa para el diagnóstico de la infección por hMPV es la inmunofluorescencia con la utilización de anticuerpos monoclonales, ya sea para la detección directa en secreciones respiratorias o para su uso en combinación con cultivos celulares. Aunque la sensibilidad diagnóstica de estos métodos es menor a la que ofrece la RT-PCR, éstos pudieran brindar una alternativa para el diagnóstico rápido.<sup>45,46</sup>

Varios grupos de investigación han desarrollado ensayos para el diagnóstico serológico de infección por hMPV a través de la detección de IgA, IgM e IgG. Falsey y col. determinaron la presencia de anticuerpos contra hMPV en 984 adultos durante episodios de infección respiratoria en Rochester, NY.<sup>29</sup> En total, 52 sujetos (5.3%) mostraron evidencia serológica de infección aguda; 48% de los que resultaron positivos por serología tuvieron confirmación mediante RT-PCR, mientras que no hubo ninguna muestra positiva mediante RT-PCR en pacientes negativos por serología. En otro estudio realizado por Ebihara y col. de 26 pacientes en que se identificó la presencia de hMPV por RT-PCR en secreciones nasofaríngeas, 22 tuvieron anticuerpos IgM positivos durante la fase aguda de la enfermedad.<sup>43</sup>

## Tratamiento y prevención

El tratamiento de las infecciones por hMPV es sintomático y de sostén. Se ha reportado que la ribavirina tiene actividad antiviral *in vitro* en contra de hMPV.<sup>47</sup> Sin embargo, se des-

conoce el efecto de este medicamento como tratamiento en pacientes con infección por este virus. Se han desarrollado modelos animales para el estudio de la fisiopatología y prevención de las infecciones por hMPV. Existen ya algunos candidatos potenciales de vacunas para la prevención de las infecciones por hMPV. No obstante, se requerirá aún de más tiempo, así como de estudios preclínicos y clínicos apropiados antes de contar con estos medicamentos para su uso.

## Referencias

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
2. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello R, Khan J. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003;111:1407-10.
3. Takao S, Shimozone H, Kashiwa H, Shimazu Y, Kukuda S, Kuwayama M, Miyazaki K. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory diseases associated with human metapneumovirus in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:127-9.
4. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Trallero E. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:602-3.
5. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:436-40.
6. Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Etteradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, Guillois B. Presence of the new human metapneumovirus in french children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:92-4.
7. Bastien N, Ward D, Van Caesele P, Brandt K, Lee SHS, McNabb G, Klisko B, Chan E, Li Y. Human metapneumovirus infection in the canadian population. *J Clin Microbiol* 2003;41:4642-6.
8. Rao BL, Gandhe SS, Pawar SD, Arankalle VA, Shah SC, Kinikar AA. First detection of human metapneumovirus in children with acute respiratory infection in India: a preliminary report. *J Clin Microbiol* 2004;42:5961-2.
9. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, Crovari P, Osterhaus ADME, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75:101-4.
10. Boivin G, De Serres G, Coté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, Bergeron MG, Déry P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:634-40.
11. Nissen MD, Mackay IM, Withers SJ, Siebert DJ, Sloots TP. Evidence of human metapneumovirus in australian children. *Med J Austr* 2002;176:188.
12. Kashiwa H, Shimozone H, Takao S. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:80-2.
13. Peiris JSM, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, Chiu SS. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628-33.
14. García-García ML, Calvo RC, Martín del Valle F, López HMR, Casas FI, Díaz-Delgado R, Pérez-Breña P. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr* 2004;61:213-8.

15. Cuevas LE, Ben Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart A. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1626-8.
16. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41:3043-5.
17. Von Linstow M-L, Larsen HH, Eugen-Olsen J, Koch A, Winther TN, Meyer A-M, Westh H, Lundgren B, Melbye M, Høgh B. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004;36:578-84.
18. Kuiken T, van den Hoogen B, van Riel DAJ, Laman JD, van Amerongen G, Sprong L, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004;164:1893-900.
19. Van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002;259:119-32.
20. Van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, Cane PA, Forleo-Neto E, de Swart RL, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004;10:658-66.
21. Mackay IM, Bialasiewicz S, Waliuzzaman Z, Chidlow GR, Fegredo DC, Laingam S, Adamson P, Harnett GB, Rawlinson W, Nissen MD, Sloots TP. Use of the P gene to genotype human metapneumovirus identifies 4 viral subtypes. *J Infect Dis* 2004;190:1913-8.
22. McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA, Cole SE, Offermann JT, Riley AM, Lieu TA. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004;190:20-6.
23. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004;189:1388-96.
24. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004;350:443-50.
25. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, Iwane M, Anderson LJ. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004;10:700-5.
26. Noyola DE, Alpuche-Solis AG, Herrera-Díaz A, Soria-Guerra RE, Sánchez-Alvarado J, López-Revilla R. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol* 2005;54:969-74.
27. Werno AM, Anderson TP, Jennings LC, Jackson PM, Murdoch DR. Human metapneumovirus in children with bronchiolitis or pneumonia in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2004;40:549-51.
28. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S, Lanini L, Andreoli E, Ragazzo V, Pistello M, Specter S, Bendinelli M. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41:2987-91.
29. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003;187:785-90.
30. Serafino RL, Gurgel RQ, Dove W, Hart CA, Cuevas LE. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus in children over two seasons with a high incidence of respiratory infections in Brazil. *Ann Trop Paediatr* 2004;24:213-7.
31. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, Trulock EP, Pfeifer JD, Ritter JH, Gaudreault Keener M, Storch GA, Holtzman J. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis* 2005;192:1052-60.
32. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, Scheibner B, Matz B, Bindl L, Born M, Viazov S, Wikesmann A, Knöpfle G, Roggendorf M, Simon A. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg Infect Dis* 2005;11:467-70.
33. Ebihara T, Endo R, Ishiguro N, Nakayama T, Sawada H, Kikuta H. Early reinfection with human metapneumovirus in an infant. *J Clin Microbiol* 2004;42:5944-6.
34. Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002;8:976-78.
35. Laham FR, Israele V, Casellas JM, García AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ, Hauer D, Thumar B, Name MI, Pascual A, Taratutto N, Ishida MT, Balduzzi M, Macarone M, Jackli S, Passarino R, Gaivironsky RA, Karan RA, Polack NR, Polack FP. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 2004;189:2047-56.
36. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo R, Osterhaus ADME, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1393-4.
37. van den Hoogen B, van Doornum GJJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beber WEP, de Groot R, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003;188:1571-7.
38. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Foster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004;42:4632-5.
39. Greensill J, McNamara P, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart A. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.
40. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
41. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Coté S, Peret TCT, Erdman DD, Anderson LJ. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330-4.
42. Lazar I, Weibel C, Dziura, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 2004;7:1318-20.
43. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Hara M, Takahashi Y, Kobayashi K. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004;42:12632.
44. Coté S, Abed Y, Boivin G. Comparative Evaluation of Real-Time PCR Assays for Detection of the human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:3631-5.
45. Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent-antibody test. *J Clin Microbiol* 2005;43:1138-41.
46. Landry M, Ferguson D, Cohen S, Peret TCT, Erdman DD. Detection of human metapneumovirus in clinical samples by immunofluorescence staining of shell vial centrifugation cultures prepared from three different cell lines. *J Clin Microbiol* 2005;43:1950-2.
47. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60:51-9.