

## Novel Influenza A (H1N1) Infection in Immunocompromised Patients

Kwan Yong Seo, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Yu Kyung Kim, M.D., Won Kil Lee, M.D., and Kyung Eun Song, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

**Background** : Since April 2009, novel influenza A (H1N1) infection is spreading throughout the world. This infection might be fatal for immunocompromised patients who are at a potentially high risk of developing infectious complications. We investigated the detection rate and features of H1N1 infection in immunocompromised patients.

**Methods** : Between August 2009 and February 2010, we examined 8,112 subjects, including 390 immunocompromised patients, for H1N1. Swab samples were taken from the nose and throat of the participants. Real-time PCR was performed to identify H1N1 viral genes.

**Results** : Positive results were obtained in 2,953/8,112 (36.4%) subjects and 46/390 (11.8%) immunocompromised patients. H1N1 was identified in 8.7% patients with solid cancer, 12.9% patients with hematologic malignancy, 16.7% patients with chronic renal disease, and 14.5% patients with kidney transplantation. The mean cycle threshold (Ct) value of PCR was significantly lower ( $P<0.05$ ) in patients with hematologic malignancy as compared to that in patients with chronic renal disease and control subjects. Four patients died due to respiratory complications.

**Conclusions** : The detection rate of H1N1 was significantly lower in immunocompromised patients than in other patients. The Ct value of patients with hematologic malignancy was significantly lower than that of other immunocompromised patients and control subjects. (*Korean J Lab Med* 2010;30:388-93)

**Key Words** : Novel influenza A (H1N1), Immunocompromised patient, Ct value

### 서 론

돼지로부터 유래된 신종인플루엔자 A (H1N1)는 2009년 4월에 처음 보고[1]된 이래 급격하게 전세계로 확산되었고, 마침내 6월에 세계보건기구에서는 21세기에 처음 세계적으로 유행하는 질병으로 선포하였다[2].

신종인플루엔자 감염의 증상은 계절인플루엔자와 일반적으로 비슷하지만 18세 미만의 소아나 65세 이상의 노인 환자, 비만, 만성폐질환, 심장질환 등의 기저질환을 가지고 있는 환자, 임신부, 면역기능저하환자 등에서 증상이 더 심해지거나 사망

할 수 있다고 보고되었다[3-5]. 특히 HIV 감염자, 장기이식환자, 조혈모세포이식환자, 혈액투석을 받는 만성신장질환자, 항암화학요법이나 스테로이드 치료를 받는 환자 등 면역기능이 저하된 환자에서는 인플루엔자의 감염률이 훨씬 높아지고 하기도(下氣道)질환으로 진행하며 사망에 이르는 등, 그 영향이 치명적일 수 있다[6, 7].

우리나라에서도 전국적인 유행을 일으키며 각종 매체를 통해 전국민의 관심의 대상이 되었지만, 아직은 신종인플루엔자 감염을 진단하는 방법을 소개하거나 비교하는데 그치는 연구들이 많고 전체적인 감염률이나 환자의 임상적 비교에 대한 보고는 드물다. 특히 면역기능이 저하된 환자들에서의 감염률이나 경과에 대한 보고는 국내에서 찾아볼 수 없었다. 이에 저자들은 신종인플루엔자 검사가 의뢰된 환자들 가운데 면역기능이 저하된 환자들에서의 신종인플루엔자 검사의 양성률과 특징을 조사하였다.

Received : March 29, 2010  
Revision received : June 8, 2010  
Accepted : July 21, 2010

Manuscript No : KJLM10-054

Corresponding author : Kyung Eun Song, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National  
University School of Medicine, 101 Dongin-dong 2 ga, Jung-gu,  
Daegu 700-422, Korea  
Tel : +82-53-420-5278, Fax : +82-53-426-3367  
E-mail : kesong@knu.ac.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

## 재료 및 방법

### 1. 대상

2009년 8월부터 2010년 2월까지 신종인플루엔자 검사가 의뢰된 총 8,112명의 검체 중에서 면역기능이 저하된 고형암환자 195명, 혈액암환자 62명, 만성투석환자 78명, 신장이식환자 55명의 감염빈도와 특성을 조사하였다.

### 2. 방법

신종인플루엔자 감염이 의심되는 환자의 코와 목에서 면봉으로 검체를 채취하여 바이러스 수송배지(BD Universal Viral Transport, Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, USA)에 넣어 4°C에서 보관하였고 대부분 24시간 이내에 검사하였다. 자동핵산추출기(*ExiPrep*<sup>TM</sup>16, Bioneer Co., Daejeon, Korea)를 이용하여 배지 200  $\mu$ L로부터 바이러스 RNA를 추출하였다.

본 연구에서는 실시간역전사중합효소연쇄반응법(실시간 PCR 검사)으로 검사하였다. 하나의 검체에서 신종인플루엔자와 계절인플루엔자 A를 동시에 감별하기 위해 전용키트(AccuPower<sup>®</sup> New Influenza A Real-Time RT-PCR kit, Bioneer Co.)내에 포함되어 있는 H1N1 premix strip과 Inf A premix strip에 각각 환자 RNA 5  $\mu$ L를 분주하였다. Premix strip에는 primers, dual-labeled fluorogenic (TaqMan<sup>®</sup>, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) probe, DNA polymerase, dNTPs와 안정제가 포함되어 있다. 이들을 *Exicycler*<sup>TM</sup> 96 Real-Time Quantitative Thermal Block (Bioneer Co.)을 이용하여 실시간 PCR 검사를 시행하였다. 내부 양성대조물질, 신종인플루엔자 양성대조물질, 계절인플루엔자 A 양성대조물질과 음성대조물질도 환자 RNA와 같은 방법으로 검사하였다. 결과는 *Exicycler*<sup>TM</sup> 96 analysis program (Bioneer Co.)으로 분석하였다. 계절인플루엔자와 신종인플루엔자에 공통적인 M2 유전자와 신종인플루엔자에 특이적인 H1 유전자에서 둘 다 양성으로 나오면 신종인플루엔자 감염으로 확진하였다. 본 연구에서는 정량분석을 하지 않고 정성분석을 하였으므로 간접적으로 바이러스의 양을 상대적으로 비교할 수 있는 cycle threshold (Ct) 값을 각 군에서 조사하였다.

검사 양성률의 비교는 카이제곱 검정을 하였고 Ct 값의 비교는 ANOVA를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 신종인플루엔자 검사 양성률

2009년 8월부터 2010년 2월까지 의뢰된 총 8,112명 가운데 2,953명이 신종인플루엔자 검사 양성으로 36.4%의 양성률을 보였다. 이 중에서 면역기능이 저하된 환자는 390명이었고 그 중 46명이 양성으로 11.8%의 양성률을 보여 전체 환자에서의 양성률에 비해 유의하게 낮았다. 고형암환자 가운데 8.7%, 혈액암환자 중 12.9%, 혈액투석을 받는 만성신장질환자 중 16.7%, 신장이식환자 중 14.5%가 양성이었다(Table 1). 검사 양성률을 연령별로 비교해 보면 전체 환자군과 면역 기능이 저하된 환자군에서 18세 미만은 각각 50.0%, 17.5%, 18-64세는 각각 33.6%, 14.7%, 65세 이상은 각각 11.9%, 4.2%으로 연령에 따라 양성률의 차이를 보였고( $P<0.001$ ) 모든 연령대에서 면역 기능이 저하된 환자군에서 전체 환자군 보다 낮은 양성률을 보였다.

면역기능이 저하된 환자 중 검사 결과 양성인 46명의 남녀 비는 1:1이었고, 연령별로 살펴보면 18세 미만의 소아는 7명, 18-64세가 34명, 65세 이상은 5명이었다. 내원 당시에 가장 흔한 임상 증상은 고열이었으며 기침, 가래, 근육통, 인후통, 콧물 등을 호소하였다(Table 2).

### 2. 각 환자군에서 Ct 값 비교

각 군의 Ct 값을 비교해 보면, 고형암환자에서는  $26.8 \pm 3.8$ , 혈액암환자  $21.7 \pm 3.9$ , 혈액투석을 받는 만성신장질환자  $29.1 \pm 3.5$ , 신장이식환자  $26.6 \pm 6.7$ 이었다. 또한 신종인플루엔자 환자 중에서 기저질환이 없는 환자 50명을 대조군으로 하여 Ct 값을 비교하였다. 대조군은 면역기능이 저하된 환자군과 나이, 성별을 맞추어 선정하였는데 이들의 남녀 비는 1:1이었고, 연령

**Table 1.** Detection rate of novel influenza A (H1N1) virus in suspected patients

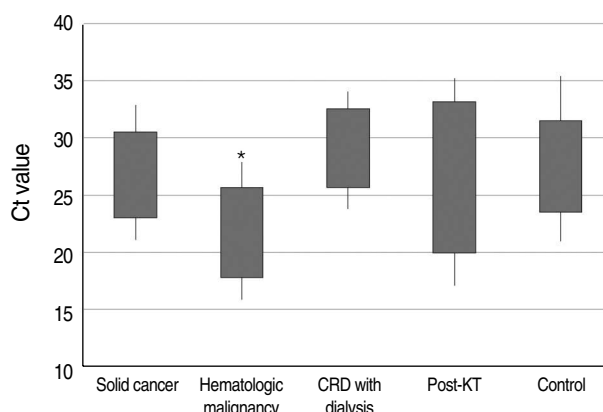
	N of patients examined	N of patients with positive result (%)
Total patients	8,112	2,953 (36.4)
Immunocompromised	390	46 (11.8)*
Solid cancer	195	17 (8.7)
Hematologic malignancy	62	8 (12.9)
CRD with dialysis	78	13 (16.7)
Post-KT	55	8 (14.5)

\* $P<0.0001$ .

Abbreviations: CRD, chronic renal disease; KT, kidney transplantation.

**Table 2.** Characteristics of 46 immunocompromised patients infected with novel influenza A (H1N1) virus

Characteristics	N of patients (%)
Sex	
Male	23 (50)
Female	23 (50)
Age	
≤ 18	7 (15.2)
19-64	34 (73.9)
≥ 65	5 (10.9)
Clinical Manifestations at first visit	
Fever	35 (76.1)
Cough	35 (76.1)
Sputum	24 (52.2)
Myalgia	16 (34.5)
Sore throat	12 (26.1)
Rhinitis	12 (26.1)
Headache	9 (19.6)
Dyspnea	5 (10.9)
General weakness	4 (8.7)

**Fig. 1.** Comparison of cycle threshold (Ct) values of real-time PCR. \*Significantly lower than CRD with dialysis and control ( $P<0.05$ ). Abbreviations: CRD, chronic renal disease; KT, kidney transplantation.**Table 3.** Characteristics of deceased patients with novel influenza A (H1N1) infection

Patients	Underlying disease	Age	Sex	Ct values	Fatal complication	Days from H1N1 diagnosis to death
1	End stage renal disease	51	F	35.2	Acute hypoxic respiratory failure due to pneumonia	14
2	End stage renal disease	68	M	31.6	Septic shock due to pneumonia	3
3	AML	1	M	20.9	Septic shock due to pneumonia	24
4	NK cell lymphoma	55	F	15.9	Brain hemorrhage, fungal pneumonia	4

Abbreviation: Ct, cycle threshold.

별로는 18세 미만의 소아는 9명, 18-64세 35명, 65세 이상 6명이었다. 대조군의 Ct 값은  $27.5 \pm 4.0$ 으로 혈액암환자의 Ct 값이 혈액투석을 받는 만성신장질환자나 대조군에 비해 유의하게 낮아 바이러스의 양이 상대적으로 많음을 알 수 있었다( $P<0.05$ ) (Fig. 1).

### 3. 예후

면역기능이 저하된 환자군에서 신종인플루엔자에 감염된 대부분의 환자들은 항바이러스 치료에 반응하여 회복하였고 4명이 사망하였다. 이들은 혈액투석을 받는 만성신장질환자 2명, 급성골수성백혈병환자 1명, NK세포 림프종환자 1명 등이었다 (Table 3).

## 고 찰

인플루엔자 바이러스에 대한 면역반응은 매우 복잡하고 광범위하다[8]. 일단 감염이 되면 초기에 인터페론이 증가하여 바이

러스의 생산을 감소시키고 제거를 증진시키는데, 특히 세포성 면역는 CD8 T 세포의 세포독성 작용으로 바이러스의 제거에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 체액성면역에서도 면역글로불린 A는 상기도, 면역글로불린 G는 하기도에서 중요한 역할을 하는데[8] 이들 항체의 수치가 감염에 대한 저항성이나 기도 내에서 바이러스의 복제를 제한하는 것과 관련이 있다[9]. 면역기능이 저하된 환자에서는 인플루엔자의 감염률이 높을 뿐만 아니라 바이러스의 배출이 지속되고[10] 하기도 질환으로 진행하며[11] 인공호흡기에 의존하게 되어 마침내 사망에 이르는 등 심각한 합병증을 초래할 수 있다.

2009년을 뒤흔든 신종인플루엔자 감염에 대해서 국내의 감염률이나 환자의 임상적 양상에 대한 보고는 아직 완전하지 않고 특히 중환자실에 장기 입원한 환자나 면역기능이 저하된 환자에서의 감염률이나 경과에 대한 보고는 찾아볼 수 없어 외국의 보고를 참고로 하였다.

혈액암이나 고형암환자에 대한 인플루엔자 감염의 보고를 보면, 조혈모세포이식환자에서 일반적으로는 인플루엔자의 감염률이 0.2-2.8%로 낮지만 유행시기에는 23-29%의 높은 감염률

을 보인다고 하였고[6, 12], 고형암환자에서는 21-33%의 감염률을 보고하여[6] 저자들의 결과보다 더 높았다. 그러나 Redelman-Sidi 등[13]이 2009년 5월에서 6월 사이 뉴욕시의 신종인플루엔자 감염 대유행에서 조사한 바로는, 혈액암환자 167명을 검사하여 17%인 29명에서 양성, 고형암환자 226명 중 7%인 16명에서 양성으로 진단되어 저자들의 결과와 비슷한 양성률을 보였다. 저자들의 결과에서 전체 환자에 비해 면역기능이 저하된 환자에서 양성률이 낮은 이유로는, 가족들이나 의료진에 의해 증상을 보이는 신종인플루엔자 환자들로부터 일찍 격리되는 등 노출의 기회를 줄이고 항바이러스제제로 초기에 치료하여 바이러스의 배출을 감소시킨 결과라고 생각된다. 또한 신종인플루엔자 감염이 전 세계적인 이슈가 된 현실에서 면역 기능이 저하된 환자들의 경우 신종인플루엔자 감염이 더 치명적일 수 있다는 정보를 접한 후, 경미한 증상만으로도 검사를 남용하여 검사 양성률이 낮아졌을 것이라 추측된다. 이에 대해서는 앞으로 국내 다른 의료기관들의 연구 결과가 보고되면 비교해 볼 필요가 있다고 생각된다.

Kunisaki 등[6]이 암환자에서 과거 인플루엔자 감염의 예후에 대해 조사한 결과 11-33%의 높은 치명률을 보고하였으나, Redelman-Sidi 등[13]은 암환자 중 신종인플루엔자 감염 양성자 45명 가운데 사망자가 한 명도 없어 조혈모세포이식을 포함한 암치료로 인한 면역기능 저하가 나쁜 예후를 야기하는 중요한 위험인자는 아니라고 주장하였다. 또한 다른 증례보고에서도 혈액암환자의 항암치료나 조혈모세포이식, 신장이식 등의 면역기능저하 상태가 신종인플루엔자 감염 환자를 사망에 이르게 하는 위험인자가 되지는 못한다고 하였다[14-16]. 저자들의 연구에서는 면역기능이 저하된 신종인플루엔자 감염 환자 46명 중 42명은 항바이러스 치료로 회복하였으나 4명이 사망하여 8.7%의 사망률을 보였고 기저질환이 없는 신종인플루엔자 환자들에서는 사망자가 한 명도 없었다. 이와 같이 면역기능이 저하된 환자군에서 비교적 높은 사망률을 보인 것은 46명 중 21명이 입원 치료를 받을 정도로 환자 상태가 좋지 않아 급속도로 합병증이 진행되었기 때문이었다. 면역기능이 저하된 환자 중에서 사망한 환자들은 혈액투석을 받는 만성신장질환자 2명, 급성골수성백혈병환자 1명, NK세포 림프종환자 1명 등이었는데, 앞으로 좀 더 많은 환자들을 대상으로 조사해 볼 필요가 있다고 생각되었다.

다른 면역기능저하 환자에 대한 보고를 보면, 인체면역결핍 바이러스(HIV) 감염자에서는 신종인플루엔자의 감염률이 상대적으로 낮다고 하였는데[7] 본 연구에서도 신종인플루엔자 감염 환자 중에서 HIV 감염자는 없었다. 또한 중환자실에 입원한 환

자들을 대상으로 한 보고에 의하면, 캐나다에서는 대유행시기인 2009년 4월부터 8월 사이에 중환자실에 입원한 168명의 신종인플루엔자 감염자 중 20%가 코르티코스테로이드 사용으로 인해 면역기능이 저하된 환자들이었으며 17.3%인 29명이 사망하였고[17], 미국에서는 2009년 4월에서 6월까지 272명의 대상환자 중 25%가 중환자실에 입원하였고 이 중 7%가 사망하였다[3]. 산모에서는 신종인플루엔자 감염으로 인해 심한 폐렴과 호흡부전의 위험성이 증가하며 산모의 고열과 심한 저산소증 때문에 태아의 이환율도 심각한 것으로 알려져 있다[7]. 다음 연구에서는 중환자실 환자 및 임신부들에 대한 신종인플루엔자 감염양상을 조사해 보는 것도 의미가 있는 일이라 생각된다.

신종인플루엔자의 감염을 검사하는 방법으로는 선별검사로 신속항원검사와 직접형광검사가 있고, 확진 검사로 전통적 역전사 PCR검사, 실시간 PCR검사, 염기서열분석과 바이러스 배양검사 등이 있다[18, 19]. 신속항원검사는 현장검사로 유용하지만 민감도가 낮아 음성 결과가 나와도 신종인플루엔자 감염을 배제할 수가 없다는 단점이 크고, 직접형광검사는 신속항원검사에 비해 양성예측률, 음성예측률이 모두 높지만 검사자의 훈련이 필요하고 민감도가 낮아서 역시 음성인 검체에 대해 PCR로 확인이 필요하다[20]. 바이러스 배양검사 또한 시간이 오래 걸리고 특별한 시설과 인력이 필요한 단점이 있다. 현재 우리나라에서는 실시간 PCR검사가 많이 이용되고 있는데 저자들의 경험에서도 민감도가 높고 검사시간도 짧아 환자 진단에 큰 도움이 되었다.

Ct 값을 이용해 간접적으로 바이러스의 양을 비교한 결과 저자들의 연구에서는 46명의 신종인플루엔자 검사 양성인 면역기능저하 환자와 기저질환이 없이 검사 양성인 환자들 사이에 유의한 차이가 없었다. Redelman-Sidi 등[13]의 보고에서는 혈액암환자군과 고형암환자군의 viral load를 비교하였는데 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 본 연구에서도 유사한 결과를 보였다. 하지만 혈액투석을 받는 만성신부전환자군과 기저질환이 없는 양성환자 군에 비해 혈액암환자군의 Ct 값이 유의하게 낮게 나타났는데, 저자들은 혈액암환자군의 대부분이 백혈병 환자들이고 이들은 수적이나 기능적으로 다른 질환에 비해 백혈구의 기능이 저하되어 바이러스 감염 시 viral load가 더 높게 나타나고 따라서 Ct 값이 낮게 측정된 것으로 추측하였다. 실시간 PCR검사를 시행함에 있어 정량분석을 하지 않았으므로 바이러스의 양에 대해 더욱 정확한 자료를 얻지 못한 것이 아쉬웠지만, 본 연구에서 사용한 검체는 환자의 코와 목에서 면봉으로 채취하여 일정하게 바이러스 수송배지에 넣어 4°C에서 보관하고 대부분 24시간 이내에 검사하였으며 자동핵산추출기를 이용

하여 바이러스 RNA를 추출하였기에 실시간 PCR 검사에 사용된 바이러스 RNA의 양이 일정하다고 볼 수 있으므로 Ct 값으로 비교한 것에 큰 무리가 없다고 생각되었다.

저자들의 연구 결과, 2009-2010년도에 발생한 면역기능저하 환자에서 신종인플루엔자 검사의 양성률은 전체 검사 의뢰자에 비해 유의하게 낮았고, Ct 값도 유의한 차이가 없었다. 그러나 사망률은 높아 신종인플루엔자의 감염에 있어서 면역기능의 저하가 치명적인 위험인자가 될 수 있음을 알 수 있었다.

## 요 약

**배경 :** 신종인플루엔자는 2009년 4월에 처음 보고된 이래 급격하게 전세계로 확산되었다. 면역기능이 저하된 환자에서는 인플루엔자의 감염률이 훨씬 높아지고 하기도질환으로 진행하며 사망에 이르는 등, 그 영향이 치명적일 수 있다. 이에 저자들은 신종인플루엔자 검사가 의뢰된 환자들 가운데 면역기능이 저하된 환자들에서의 신종인플루엔자 검사의 양성률과 특징을 조사하였다.

**방법 :** 2009년 8월부터 2010년 2월까지 총 8,112명의 환자에서 신종인플루엔자 검사가 의뢰되었으며, 이 중에서 면역기능이 저하된 390명의 감염빈도와 특성을 살펴보았다. 환자의 코와 인두에서 면봉으로 검체를 채취하여 실시간역전사중합효소연쇄반응법으로 검사하였다.

**결과 :** 신종인플루엔자 검사가 의뢰된 총 8,112명 가운데 2,953명(36.4%)이 양성이었고 이 중에서 면역기능이 저하된 환자 390명에서는 46명(11.8%)이 양성으로 고형암환자의 8.7%, 혈액암환자 12.9%, 혈액투석을 받는 만성신장질환자 16.7%, 신장이식환자 14.5%가 양성이었다. 각 군에서 Ct 값을 비교해 보면, 혈액암환자의 Ct 값이 혈액투석을 받는 만성신장질환자나 대조군에 비해 유의하게 낮아 바이러스의 양이 상대적으로 많음을 알 수 있었다( $P<0.05$ ). 면역기능이 저하된 환자 중에서 신종인플루엔자에 감염된 대부분의 환자들은 항바이러스 치료에 반응하여 회복하였고 4명이 사망하였다.

**결론 :** 면역기능저하 환자에서 신종인플루엔자 검사의 양성률은 전체 검사 의뢰자에 비해 유의하게 낮았다. 혈액암환자의 Ct 값은 전체 면역기능저하 환자와 대조군에 비해 유의하게 낮았다.

## 참고문헌

- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-

- gin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:467-70.
- Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en) (Updated on Jun 2009).
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009;361:1935-44.
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:941-7.
- Kunisaki KM and Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis 2009;9:493-504.
- Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. Crit Care Med 2010;38:e52-7.
- Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. Am J Med 1997;102:2-9.
- Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. J Clin Microbiol 1986;24:157-60.
- Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Kroes AC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. J Infect Dis 2009;199:1435-41.
- Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-87.
- Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. Clin Infect Dis 2004;39:1300-6.
- Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, Park S, Stiles J, Eagan J, et al. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. J Infect 2010;60:257-63.
- Seiter K, Nadelman RB, Liu D, Ahmed T, Montecalvo MA. Novel

- influenza A (H1N1) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2010;28:e27-9.
15. Kharfan-Dabaja MA, Velez A, Richards K, Greene JN, Field T, Sandin R. Influenza A/pandemic 2009/H1N1 in the setting of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a potentially catastrophic problem in a vulnerable population. *Int J Hematol* 2010;91:124-7.
16. Watcharananan SP, Suwatanapongched T, Wacharawanichkul P, Chantratitaya W, Mavichak V, Mossad SB. Influenza A/H1N1 2009 pneumonia in kidney transplant recipients: characteristics and outcomes following high-dose oseltamivir exposure. *Transpl Infect Dis* 2010;12:127-31.
17. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
18. Gordon SM. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cleve Clin J Med* 2009;76:577-82.
19. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191-5.
20. Kapelusznik L, Patel R, Jao J, Patel G, Daefler S, Labombardi V, et al. Severe pandemic (H1N1) 2009 influenza with false negative direct fluorescent antibody assay: case series. *J Clin Virol* 2009;46:279-81.