

Hantavirus jako původce smrtelné hemoragické horečky v České republice

Zelená H.^{1,2}, Rumlerová M.³, Kodras K.⁴, Beroušková P.⁵, Mrázek J.¹, Smetana J.²

¹Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Národní referenční laboratoř pro arboviry

²Univerzita obrany Hradec Králové, Fakulta vojenského zdravotnictví

³Oblastní nemocnice Kladno, Klinická laboratoř

⁴Oblastní nemocnice Kladno, Anesteziologicko-resuscitační oddělení

⁵Oblastní nemocnice Kladno, Oddělení patologické anatomie

SOUHRN

Hantaviry jsou RNA viry z čeledi *Bunyviridae*. Jejich hostiteli jsou živočichové ze třídy savci, z řádu hlodavci (norníci, myšice, hraboši, potkani, křečci), hmyzožravci (rejsci, krtci) a letouni (netopýři). Hantaviry se vyskytují na mnoha místech Evropy, Ameriky, Asie a Afriky. Na území České republiky byl prokázán výskyt 5 druhů hantavirů (Dobrava/Belgrade, Puumala, Tula, Seewis a Asikkala), z nich první 3 mohou způsobit lidská onemocnění. Přestože hantavirové nákazy mohou probíhat velmi závažně, v odborné lékařské veřejnosti nejsou příliš známé a na

možnost této infekce se nemyslí. V práci je popsána kazuistika hantavirové hemoragické horečky s renálním syndromem (HFRS) s fatálním zakončením. Onemocnění u tohoto pacienta probíhalo pod typickým klinickým obrazem, přesto správná diagnóza byla stanovena až post mortem.

KLÍČOVÁ SLOVA:

hantaviry – hemoragická horečka s renálním syndromem – Dobrava/Belgrade

ABSTRACT

Zelená H., Rumlerová M., Kodras K., Beroušková P., Mrázek J., Smetana J.: Hantavirus causing fatal haemorrhagic fever in the Czech Republic

Hantaviruses are RNA viruses of the family *Bunyviridae*. Their hosts are mammals of the orders rodents (voles, rats, mice), insectivores (shrews, moles), and chiroptera (bats). Hantaviruses are present in many areas of Europe, the Americas, Asia, and Africa. In the Czech Republic, the occurrence of five species of hantaviruses has been reported (Dobrava/Belgrade, Puumala, Tula, Seewis, and Asikkala), with the first three of them causing human diseases. Although the course of hantavirus infections

can be very serious, there is a low awareness of these diseases, even among health professionals, and hantavirus is often not considered in the diagnosis. A case history is reported of a patient who developed hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) with fatal outcome. The patient presented with typical clinical signs, but the correct diagnosis was only made at post mortem.

KEYWORDS:

hantaviruses – haemorrhagic fever with renal syndrome – Dobrava/Belgrade

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 66, 2017, č. 3, s. 149–152

ÚVOD

Viry rodu *Hantavirus* patří do čeledi *Bunyviridae*. Jedná se o RNA viry, jejichž genom je rozdělen do 3 segmentů. Rezervoárem jsou drobní savci, u nichž probíhá dlouhodobá bezpříznaková infekce, virus je vylučován močí, trusem a slinami. Člověk se nejčastěji nakazí vdechnutím prachu kontaminovaného jejich exkrementy, nelze vyloučit ani nákazu prostřednictvím kontaminované potravy nebo vody, přímým kontaktem s exkrementy či pokousáním hlodavci. Hantaviry si v prostředí zachovávají infekčnost až po dobu několika týdnů. Hantaviry u lidí způsobují horečnaté onemocnění s různým stupněm závažnosti. Evropské a asijské hantaviry způsobují především postižení ledvin, onemocnění se označuje jako hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS) se smrtností 0,5–12%. Mírnější formou tohoto onemocnění je nephropathia epidemica, jejíž smrtnost dosahuje 0,4%.

Americké hantaviry napadají nejvíce plicní tkáň, onemocnění se nazývá hantavirový kardiopulmonální syndrom (HCPS) a dosahuje smrtnosti 35–50% [1, 2].

EPIDEMIOLOGIE

V současné době je známa přítomnost hantavirů téměř na celém světě – v Evropě, Asii, Africe, Severní i Jižní Americe.

V **Evropě** je znám výskyt 4 druhů hantavirů patogeních pro člověka. Virus Puumala (PUUV) je přítomen především v severní a západní Evropě, jeho rezervoárem je norník rudý (*Myodes glareolus*). Způsobuje u lidí onemocnění ledvin s lehčím průběhem, tzv. nephropathia epidemica. Ve Skandinávii, evropské části Ruska a v Německu je každoročně hlášeno několik tisíc případů infekce PUUV [3].

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Virus Dobrava/Belgrade (DOBV) se vyskytuje v jižní, střední a východní Evropě, jeho rezervoárem jsou myšice rodu *Apodemus*. Vyskytuje se ve 4 genotypech, které se od sebe liší svým hlavním hostitelem, lokalitou výskytu i závažností způsobeného onemocnění. Nejzávažnější průběh mají infekce způsobené genotypem DOBV-Dobrava. Jeho hlavním hostitelem je myšice lesní (*Apodemus flavicollis*), vyskytuje se především na Balkáně a ve střední Evropě. Genotyp DOBV-Sochi se vyskytuje v Rusku v okolí Černého moře, onemocnění má o něco mírnější průběh, přenáší jej myšice zakavkazská (*Apodemus ponticus*). Genotyp DOBV-Kurkino způsobuje onemocnění spíše s lehkým průběhem, rezervoárem je myšice temnopásá (*Apodemus agrarius*), vyskytuje se ve střední a jihovýchodní Evropě. Genotyp DOBV-Saaremaa je považován za nepatogenní pro člověka, vyskytuje se v Pobaltí a jeho rezervoárem je rovněž myšice temnopásá (*Apodemus agrarius*) [4]. Virus Seoul (SEOV) byl nalezen u potkanů na více místech Evropy, a to u volně žijících potkanů i u potkanů ze zájmových chovů, několik případů onemocnění bylo hlášeno u chovatelů potkanů ve Velké Británii, Švédsku a Francii [5].

Virus Tula (TULV) byl donedávna považován za nepatogenní pro člověka, vyskytuje se hojně u hrabošů polních (*Microtus arvalis*) téměř na celém území Evropy. V posledních letech bylo publikováno několik případů symptomatických humánních infekcí virem Tula v České republice, v Německu a ve Francii [6].

V **Asii** je celosvětově nejvyšší výskyt hantavirových infekcí, ročně okolo 11 000 případů je hlášeno v Číně, 400–500 v Koreji. Virus Hantaan (HTNV) je nejčastějším původcem závažných infekcí v Asii se smrtností 1–4%. Rezervoárem je myšice *Apodemus agrarius*. Druhým nejvýznamnějším asijským hantavirem je virus Seoul (SEOV), jehož rezervoárem jsou krysy a potkani [1, 9].

V **Severní a Jižní Americe** je známo více než 30 druhů hantavirů. V Severní Americe je nejvýznamnějším původcem lidských onemocnění virus Sin Nombre (SNV), v Jižní Americe virus Andes (ANDV). Rezervoárem jsou američtí křečci [1].

V posledních 10 letech byla objevena řada nových hantavirů v **Africe**, a to nejen u hlodavců, ale také u hmyzožravců a netopýrů. Jedná se např. o virus Sangassou (SANGV).

HANTAVIRY V ČESKÉ REPUBLICĚ

V České republice se z výše uvedených evropských druhů vyskytují hantaviry DOBV, PUUV, TULV a dále nepatogenní viry Seewis a Asikkala, jejichž hostiteli jsou rejsci. Nejvíce případů hlášených lidských onemocnění v ČR je způsobeno virem DOBV, a to jeho genotypy Dobrava a Kurkino [7].

Do programu EPIDAT pro hlášení infekčních chorob bylo v ČR v období 2006–2016 hlášeno 69 případů hemoragické horečky s renálním syndromem (A98.5), které odpovídají hantavirovým infekcím [8]. Onemocnění jsou hlášena především ze severní a střední Moravy. Případy onemocnění způsobené virem Puumala byly především na jižní Moravě a na jihu Čech. Byl prokázán jediný případ symptomatické infekce virem Tula na severu Moravy.

KLINICKÉ PROJEVY INFEKCE HANTAVIRY

Onemocnění se projevuje jako hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS), nephropathia epidemica (NE) nebo jako hantavirový kardiopulmonální syndrom (HCPS). Obvyklá inkubační doba hantavirových infekcí je 12–16 dní, avšak např. u viru Dobrava může dosáhnout až 6 týdnů [1].

Průběh infekcí vyvolaných evropskými a asijskými hantaviry je různý, od asymptomatických až po fulminantní průběh s fatálním zakončením. Úvodními symptomy jsou horečka se zimnicí a třesavkou, schvácenost, bolest hlavy, svalů a beder, bolest břicha, průjem a zvracení. Charakteristickým časným příznakem je akutní myopie nebo jiná porucha visu. Následuje pokles krevního tlaku, selhání ledvin a rozvoj krvácivých komplikací. V průběhu nemoci mohou být zasaženy i další orgány, např. mozek, hypofýza, srdce, játra, slinivka břišní nebo plíce [1].

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA HANTAVIROVÝCH INFEKČÍ

Z laboratorních parametrů jsou pro hantavirovou infekci charakteristické především významná trombocytopenie, leukocytóza, elevace kreatininu a urey, jaterních transamináz a CRP.

V prvních dnech nákazy můžeme detekovat z krve virovou RNA metodou PCR. Virémie u hantavirových infekcí trvá okolo 5–7 dní, u viru Dobrava až 17 dní. Vhodným materiálem pro přímý průkaz je krevní sérum nebo plazma odebraná v prvních dnech onemocnění. Virovou RNA lze prokázat i ve tkáni plic nebo ledvin. Později lze nákazu diagnostikovat již pouze průkazem protilátek v krvi. Specifické protilátky ve třídách IgG a IgM vyšetřujeme metodou ELISA, nepřímou imunofluorescencí nebo imunoblotem [1, 9].

KAZUISTIKA

Případ se týká 45letého muže, povoláním lesníka v oboře na Kladensku, který v rámci své práce často manipuloval se senem a krmivem, které doplňoval do krmelců pro zvěř, pohyboval se ve skladištích krmiv. V minulosti prodělal klíšťovou encefalitidu a boreliózu, jinak byl zdrav, byl nekuřák. V lednu 2016 se dostavil na LSPP Oblastní nemocnice Kladno pro 3 dny trvající bolesti svalů, kloubů a horečku až 40 °C provázenou zimnicí a třesavkami. Byl mu podán Novalgín i. m. a s doporučením klidového režimu byl odeslán domů.

O dva dny později se opět dostavil do nemocnice s horečkou a bolestí hlavy, navíc si stěžoval na rozmazané vidění a bolesti v kříži. Bylo provedeno neurologické vyšetření, rentgen hrudníku a ultrazvukové vyšetření ledvin bez patologického nálezu. V laboratoři byly zjištěny následující patologické hodnoty: CRP v séru 87 mg/l (norma do 5 mg/l), AST 3,1 μ kat/l (norma do 0,70 μ kat/l), kreatinin v séru 117 μ mol/l (norma 64–104 μ mol/l), trombocyty 61 $\times 10^9/l$ (norma 150–400 $\times 10^9/l$), leukocyty 3,4 $\times 10^9/l$ (norma 4–11 $\times 10^9/l$), glomerulární filtrace – MDRD 0,97 ml/s (norma 1,72–2,38 ml/s). Stav byl zhodnocen jako infekce močových cest s parainfekční či polékovou trombocyto-

pení a hepatopatií. Pacient upřednostnil ambulantní postup, byl mu předepsán Augmentin a odešel domů. Další den dopoledne, tedy 6. den od prvních příznaků, byla volána RZP pro zhoršení stavu, pacient uváděl bolesti hlavy, poruchy vidění a dušnost. Při příjezdu do nemocnice byl při vědomí, ale poté náhle zvrací s příměsí krve, nastává bezvědomí, je provedena urgentní intubace, následuje srdeční zástava a kardiopulmonální resuscitace s obnovením srdečního rytmu. Pacient byl převezen na oddělení ARO v těžkém šokovém stavu. Došlo k další progresi laboratorních hodnot: CRP 107 mg/l, kreatinin v séru 340 $\mu\text{mol/l}$, ALT 4,79 $\mu\text{kat/l}$, AST 9,47 $\mu\text{kat/l}$, GMT 2,53 $\mu\text{kat/l}$, trombocyty $36 \times 10^9/l$, leukocyty $19,6 \times 10^9/l$, glomerulární filtrace – MDRD 0,28 ml/s. Zjištěny patologické hodnoty krevní koagulace: protrombinový čas Quick 25,6 s (norma 9,0–14,0 s), INR 2,22 (norma 0,80–1,20), aPTT 168,4 s (norma 27,0–37,0 s), antitrombin 37 % (norma 80–120 %), trombinový čas 125 s (norma 10,0–24,0 s), fibrinogen 0,93 g/l (norma 1,80–4,20 g/l), D-dimery 24 372 $\mu\text{g/l}$ (norma 0–200 $\mu\text{g/l}$).

Téhož dne na oddělení ARO nastává bilaterální mydriáza bez fotoreakce, šokový stav s hypotenzí 60/30, krvácení z úst a konečníku. Z dýchacích cest a z nazogastrické sondy se odsává hematinový obsah. Byla provedena řada zobrazovacích vyšetření: RTG hrudníku s nálezem atelektázy vpravo, echokardiografie srdce a CT mozku s normálním nálezem, CT břicha a malé pánve s nálezem malého množství volné tekutiny v dutině břišní a prosáknutí perirenálního tuku.

Následujícího dne v časných ranních hodinách nastává zástava oběhu při multiorgánovém selhání včetně rozvinuté diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a těžkého metabolického rozvratu a pacient umírá.

Pitevní nález ukázal katarálně hemoragický zánět průdušek, průdušnice a plicních sklípků s těžkým otokem plic, výpotky v obou pohrudničních dutinách, rozvinutou diseminovanou intravaskulární koagulací s tečkovitými krevními výrony na serózách vnitřních orgánů i endokardu, zbytnění svaloviny levé komory, otok mozku, induraci sleziny, hemoragický výpotek v dutině břišní, celkové překrvení seróz vnitřních orgánů. Jako bezprostřední příčina smrti bylo stanoveno multiorgánové selhání při septickém šoku.

Po úmrtí pacienta byly vzorky sputa, bronchů, plicní tkáně a séra odeslány do Národní referenční laboratoře pro chřipku a nechřipkovou respirační virová onemocnění Státního zdravotního ústavu Praha na vyšetření respiračních virů. Metodou PCR byla ve sputu prokázána slabá pozitivita RNA viru chřipky typu B.

Na základě dodatečně zjištěných informací od pozůstalých bylo vysloveno podezření na možnou hantavirovou infekci. Dodatečně proto bylo ze vzorku séra provedeno vyšetření na průkaz protilátek proti hantavirům metodou ELISA. Protilátky ve třídě IgG i IgM byly pozitivní, indexy positivity IgG 1,80 a IgM 5,48 (pozitivita > 1,1). Sérum, sputum a sekční materiál byly zaslány do NRL pro arboviry Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě. Metodou imunoblot byla potvrzena silná pozitivita protilátek proti viru Dobrava/Belgrade ve třídě IgM a hraniční pozitivita ve třídě IgG. Metodou PCR byla prokázána pozitivita hantavirové RNA ve vzorcích plic, bronchů a séra, sputum bylo negativní. Sekvenční analýzou bylo prokázáno, že se jednalo o nákazu virem Dobrava/Belgrade, genotyp Dobrava.

DISKUSE

Uvedená kazuistika dokumentuje fatální případ hantavirové infekce v České republice. Přestože již v úvodní fázi onemocnění byly kromě horečky přítomny typické varovné příznaky (porucha zraku, lumbalgie) včetně laboratorních parametrů signalizujících počínající poruchu funkce ledvin a trombocytopenii, nebylo za života pacienta o tomto onemocnění uvažováno. Podstatnou informací byla pracovní anamnéza nemocného. Pacientovi byla poskytnuta intenzivní lékařská péče až ve chvíli plně rozvinutého onemocnění s šokovým stavem a diseminovanou intravaskulární koagulací, které nezvratně vyústilo do multiorgánového selhání a smrti během několika málo hodin.

Genotyp DOBV-Dobrava, který byl zjištěn u tohoto pacienta, má na svědomí onemocnění s nejzávažnějším průběhem ze všech evropských hantavirů. Mortalita se podle literárních údajů pohybuje v rozmezí 10–12 %, což je dokonce vyšší číslo než u infekcí vyvolaných virem Hantaan v Asii [4]. Patofyziologické procesy provázející toto onemocnění jsou obdobné jako u septického šoku bakteriálního původu, proto je nákaza na základě klinických projevů a laboratorních ukazatelů zánětu jen obtížně rozeznatelná od bakteriální sepse. Kriticky nemocným s těmito příznaky jsou nasazena širokospektrá antibiotika pro léčbu těžké sepse neznámého původu, avšak pacientům s hantavirovou infekcí nepřinášejí antibiotika žádný profit. Jejich přežití závisí výhradně na včasné a kvalitní intenzivní lékařské péči.

V současné době není pro léčbu hantavirových infekcí schválena žádná kauzální léčba. Experimentálně byla použita aplikace virostatika ribavirinu, který se s úspěchem používá pro léčbu některých RNA-virových nákaz, avšak u pacientů s hantavirovou infekcí byly výsledky nepřesvědčivé. Slibně vypadají experimenty s léčebným využitím antagonisty bradykininového receptoru ikatibantu, který svým účinkem na cévní endotel snižuje patologicky zvýšenou permeabilitu kapilár a potlačuje tím hlavní patogenetický mechanismus hantavirového onemocnění [10].

Zásadním faktorem pro záchranu nemocných je včasná diagnóza a adekvátní podpůrná léčba na oddělení intenzivní péče. Laboratorní diagnostika hantavirové nákazy není obtížná, pokud na ni lékař pomyslí. Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně vzácnou infekci, většina lékařů se s ní nikdy ve své praxi nesetká. Pacient z uvedené kazuistiky se nakazil v oblasti, ze které dosud žádné hantavirové infekce nebyly hlášeny. Z toho vyplývá, že tyto nákazy hrozí i v oblastech, ve kterých výskyt hantavirů dosud není znám. Je třeba si uvědomit, že riziko představuje každá lokalita s výskytem rezervoárových zvířat. Důležité místo v diagnostickém postupu má pracovní a epidemiologická anamnéza upozorňující na možnost kontaktu s hlodavci a jejich exkrementy, které jsou zdrojem této nákazy.

ZÁVĚR

Cílem tohoto sdělení je upozornit na dosud málo známé hantavirové infekce, které jsou sice u nás vzácné, avšak mohou být i velmi závažné a pro pacienta fatální. Jejich zálužnost spočívá v tom, že zpočátku připomínají

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

banální infekci, což může vést k podcenění příznaků a opožděnému poskytnutí adekvátní lékařské péče. Plně rozvinuté onemocnění imituje těžkou bakteriální sepsi, jejíž původce není běžným mikrobiologickým vyšetřením odhalen. Nelze tedy vyloučit, že případů je ve skutečnosti více, aniž by byla stanovena správná diagnóza.

LITERATURA

1. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 2010;23: 412-441.
2. Hiirtqvist M, Klein SL, Ahlm C, et al. Mortality Rate Patterns for Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus. *Emerg Infect Dis*, 2010;16: 1584-1586.
3. Heyman P, Ceianu CS, Christova I, et al. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010. *Euro Surveill*, 2011;16(36): pii=19961. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19961>.
4. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch Virol*, 2013;158: 521-529.
5. Lundkvist Å, Verner-Carlsson J, Plyusnina A, et al. Pet rat harbouring Seoul hantavirus in Sweden, June 2013. *Euro Surveill*, 2013;18(27): pii=20521. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20521>.
6. Reynes J, Carli D, Boukezia N, et al. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Euro Surveill*, 2015;20(50): pii=30095. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917>.
7. Vrbovská V, Chalupa P, Straková P, et al. Onemocnění člověka způsobené hantaviry – stále opomíjené zoonózy? *Epidemiol mikrobiol imunol*, 2015;64: 188-196.
8. EPIDAT: informační systém infekčních nemocí [online]. Praha: Státní zdravotní ústav [cit. 2017-02-20] Available online: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2016-absolute>.
9. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, et al. Hantaviruses – Globally emerging pathogens. *J Clin Virol*, 2015;64: 128-136.
10. Vaheri A, Strandin T, Jaaskelainen AJ, et al. Pathophysiology of a severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Antiviral Res*, 2014;111: 23-25.

Do redakce došlo dne 2. 3. 2017.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Hana Zelená

Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Partyzánské nám. 7
702 00 Ostrava
e-mail: hana.zelena@zuova.cz