

Hantavirüs İnfeksiyonları ve Böbrek Tutulumu: Olgu Sunumu ve Güncelleme

Hantavirus Infections and Renal Manifestations: Case Report and Update

ÖZ

Hantavirüsler, Bunyaviridae ailesinden zarflı RNA virüsleridir. İnsanlarda başlıca hemorajik ateşli renal sendrom ve hantavirus kardiyopulmoner sendrom olarak iki farklı tipte hastalığa yol açarlar. Avrupa'da sık olarak bildirilmesine rağmen ülkemizde şimdiye kadar batı Karadeniz bölgesinden 12, Giresun'dan 2, İstanbul'dan 1 vaka bildirilmiştir. Ateş, trombositopeni, akut böbrek hasarı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda hantavirüs infeksiyonu da akla gelmelidir. Burada, güncel bilgiler eşliğinde, ön planda akut böbrek hasarı (ABH) ile başvuran 2 vaka sunumu ile bu hastalık hakkında ülkemizdeki farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hantavirus, Böbrek, Türkiye

ABSTRACT

Hantaviruses are enveloped RNA viruses from the Bunyaviridae family. These pathogens are associated with two different and severe illnesses; hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus cardiopulmonary syndrome. Although frequently reported in Europe, until now only 12 cases from the western Black Sea region, 2 from Giresun, 1 from Istanbul have been reported in Turkey. In patients presenting with fever, thrombocytopenia and acute kidney injury (AKI), hantavirus infection should be considered in the differential diagnosis. Our aim is to discuss 2 cases presenting with AKI in the light of updated literature information and increase awareness about this disease in our country.

KEY WORDS: Hantavirus, Kidney, Turkey.

GİRİŞ

Hantavirüsler, Bunyaviridae ailesinden zarflı RNA virüsleridir. Hantavirüs ailesinin Hantaan, Puumala, Seoul, Dobrava, Sin Nombre ve Andes gibi alt tipleri vardır (1). İnsanlarda başlıca hemorajik ateşli renal sendrom ve hantavirus kardiyopulmoner sendrom olarak iki farklı tipte hastalığa yol açarlar (2). Her yıl Çin'den 16.000-100.000 civarında, Avrupa'dan da onbinlerce vaka bildirilmektedir. Çin'de etken Seoul virüsü iken Avrupa'da genellikle Puumala ve Dobrava virüslerine rastlanır ve bunlar hemorajik ateşli renal sendroma yol açarlar (1). Amerika kıtasında ise hantavirus kardiyopulmoner sendroma neden olan Sin Nombre ve Andes virüslerine rastlanır (3). Avrupa'da sık olarak bildirilmesine rağmen ülkemizde

şimdiye kadar batı Karadeniz bölgesinden 12, Giresun'dan 2, İstanbul'dan 1 vaka bildirilmiştir (4-6). Hantavirüsler, virüs taşıyan partiküllerinin inhalasyonu veya enfekte dışkı, idrar ve sekresyonları ile temas yoluyla bulaşır. Hantavirüs enfeksiyonları genellikle aşikar belirti ve semptomlara neden olur. Hantavirüslerin doku tutulumu; kalp, böbrek, akciğer ve lenfoid organların vasküler endotelinde görülür. Endotel hücrelerindeki beta-3 integrinler aracılığı ile hücrelere girerek vasküler bütünlüğün ve damar geçirgenliğinin bozulmasına yol açarlar. Ateş, trombositopeni, akut böbrek hasarı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda hantavirüs infeksiyonu da akla gelmelidir. Burada, güncel bilgiler eşliğinde, ön planda akut böbrek hasarı (ABH) ile başvuran 2 vaka sunumu ile

Oktay ÖZKAN¹
Tufan TÜKEK²
Esra YILDIZ²
Ebru AYÖZTÜRK VELİOĞLU²
Meltem GÜRSU¹
Savaş ÖZTÜRK¹

- 1 Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- 2 Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 11.04.2012

Kabul Tarihi: 17.06.2012

Yazışma Adresi:

Oktay ÖZKAN

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel : 0 212 529 44 00

E-posta : ozkano2000@yahoo.com

bu hastalık hakkında ülkemizdeki farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

OLGU 1

Otuz beş yaşında, erkek, İstanbul'da güvenlik görevlisi olarak çalışıyor. Üç gün önce 39°C ateş, halsizlik, yaygın vücut ağrısı şikayetleriyle gittiği doktor, üst solunum yolu infeksiyonu tanısı ile sefazolin ve parasetamol tedavisi vermiş. Ancak genel durumu bozulan ve ishal (kansız, müküssüz) şikayeti de eklenen hasta, acil polikliniğine başvurmuş. Arteriyel kan basıncı 80/60 mmHg, üre 116 mg/dl, kreatinin 3,9 mg/dl bulunması üzerine izotonik sodyum klorür ile sıvı replasmanı başlanarak kliniğimize sevk edilmiş. Oldukça şiddetli karın ve bel ağrıları dikkat çekici olan hastanın ağrısı kaba, künt ve yaygındı. Fizik muayenesinde düşük görünümde, şuuru açık, koopere, arteriyel kan basıncı 110/70 mmHg, nabız dakika sayısı 110/ritmik idi. Orofarenksde submukozal hemorajik alanlar vardı. Aksiller vücut ısısı 36,4 °C idi. Batında defans vardı, ancak rebound yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. İlk gelişindeki laboratuvar sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Ultrasonografisinde böbrek boyutları normal, parenkim ekojenitesinde hafif artış vardı. Akciğer ve ayakta direkt batın grafileri, elektrokardiyografi, serum amilaz düzeyi normal sınırlardaydı. Cerrahi konsültasyonunda akut batın düşünülmüdü.

Hastada ateş, bulantı, kusma, lökositöz, CRP yüksekliği, piyüri olması akut piyelonefrit, Gram negatif sepsise bağlı septik bir tablo olabileceğini düşündürdü. İdrar ve kan kültürleri alındıktan sonra seftriakson başlandı. Ayrıca ishal ile başlayıp, ABH gelişmiş olan hastada trombositopeni, LDH yüksekliği olması hemolitik üremik sendromu akla getirirse de periferik yaymasında fragmente eritrosit görülmedi. ABH ile birlikte, ateş ve miyalji olması, ayrıca transaminaz ve kreatin kinaz yüksekliği saptanması nedeniyle leptospirozis de ayırıcı tanıda düşünüldü ancak serolojik incelemesi negatif sonuçlandı.

Yatışının ilk gününde ancak tramadol ile hafifleyen ağrıları üç gün boyunca devam etti. Gelişinde hemoglobin (Hb) 17,4g/dl, hematokrit (Htc) %51,9 olması ve takibinde mikroskopik hematürisi dışında kanama bulgusu olmamasına rağmen Hb 11 g/dl, Htc % 34,1'e gerilemesi kapiller sızıntı sendromunun bir göstergesi olarak değerlendirildi. Proteinürisi 1 g/gün bulundu. Üç gün boyunca izotonik NaCl infüzyonu ile hemodinamisi stabil tutulmasına rağmen oligürik seyretti. Bacaklarında ödem gelişti. Ürenin 214 mg/dl, kreatininin 8,45 mg/dl'ye yükselmesi, bulantı ve kusmalarının artması üzerine hasta hemodiyalize alındı. Bu arada idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadığı öğrenildi. CK, AST, ALT normale döndü, trombosit: 86.000/µL, lökosit: 9.110 /µL olarak izlendi.

Hastada 3 günlük ateşli dönem sonrası ani hipotansiyon ve şok gelişmesi, bu dönemde kapiller sızıntı ile uyumlu olarak hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yüksek saptanması, trombositopeni, mikroskopik hematüri, proteinürisinin ve

şiddetli bel ve karın ağrılarının olması tablonun bir hantavirüs infeksiyonu olabileceğini akla getirdi ve serolojik testler için kan gönderildi. İki seans hemodiyaliz sonrası hastanın idrar miktarı arttı. Sıvı-elektrolit desteği ve ağrıları nedeniyle tramadol tedavisine devam edildi. Yatışının sekizinci gününde üre: 42 mg/dl, kreatinin: 1,7 mg/dl bulundu, ağrıları kalmadı ve hastaneden çıkarıldı. Bir hafta sonraki kontrolünde biyokimya, hemogram ve idrar bulguları normaldi.

OLGU 2

Otuz altı yaşında erkek hasta, İstanbul'da bir konfeksiyon atölyesinde çalışmakta. Dört gün önce başlayan ateş, halsizlik, baş ağrısı şikayetlerinin artması ve şikayetlerine karın ağrısı, yaygın kas ağrısı, ishal, kusma, idrar miktarında azalma eklenmesi üzerine acil polikliniğine başvurmuş.

Tablo I: Olguların laboratuvar verilerinin sunumu.

	Olgu 1	Olgu 2
İdrar tahlili:		
Dansite	1010	1041
Protein	+++	++++
(g/gün)	1	3,3
Sediment:		
Eritrosit	11	77
Lökosit	9	4
Hemogram ve Biyokimya		
Lökosit: /µL	17.300	24.230
Hemoglobin: g/dl	17,4	18,9
Hematokrit: %	51,9	53,2
Trombosit: /µL	40.000	16.200
Üre: mg/dl	117	78
Kreatinin: mg/dl	4,4	1,86
Total bilirubin: mg/dl	0,63	0,15
Direkt bilirubin: mg/dl	0,16	0,06
Albümin: g/dl	3,2	2,8
AST: U/L	132	54
ALT: U/L	47	28
CK: U/L	2.783	668
LDH: U/L	748	397
Amilaz: U/L	49	35
Sedimentasyon hızı: mm/saat	19	7
CRP: mg/dl (0-0,8)	10,6	10,2

Fizik muayenede düşük görünümde, göz kapakları şiş, arteriyel kan basıncı 80/60 mmHg, batin derin palpasyonda hassas, defans pozitif, pretibial ödemi mevcuttu. İlk gelişindeki laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Cerrahi konsültasyonunda akut batin düşünülmedi. Şiddetli baş ağrısı nedeniyle çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde patoloji saptanmadı. Periferik yaymasında fragmente eritrosite rastlanmadı. Ultrasonografide böbrek boyutları normal, ekojenitelerinde hafif artış ve batında serbest sıvı saptandı. Akciğer grafisinde sağda plörezi izlendi. Proteinürisi 3,3 g/gün olarak saptandı. Hastaya izotonik NaCl verilerek hidrate edildi, hemodinamisi stabil hale getirildi. Hemogramında; Hb 11,8 g/dl, Htc %33,1'e geriledi. Derin trombositopenisi nedeniyle trombosit süpsansiyonu verildi. Şiddetli ağrıları için parasetamol, tramadol parenteral olarak uygulandı. Bunlara rağmen yatışının dördüncü gününde üre: 169 mg/dl, kreatinin: 5,3 mg/dl'ye kadar yükseldi. Ertesi gün poliüri gelişti, trombosit ve lökosit değerleri normale geldi, ancak serum albümini 2,4 g/dl'ye kadar geriledi. Hastanın ağrıları da azaldı. Aldığı-çıkardığı sıvı ve elektrolit takibine devam edildi, azotemisi gerilerken, proteinürisi azaldı, serum albümini yükseldi. Genel durumu da iyileşen hasta, yatışının dokuzuncu günü 1,5 mg/dl kreatinin düzeyi ile taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrolünde üre: 40 mg/dl, kreatinin: 1,1mg/dl, idrar tetkiki normaldi.

İlk hastamızın serumunda indirekt immüno Floresans hantavirüs pozitif, Puumala pozitif, ELISA IgG ve IgM hantavirüs ve Puumala için pozitif sonuçlanmıştır. İkinci vakamızın serumunda hantavirüs immüno blot testi Dobrava tipi için IgM ve IgG pozitif saptanmıştır.

TARTIŞMA

Hantavirüsler, aerosolize virüs partiküllerinin inhalasyonu veya infekte kemirgenlerin dışkı, idrar ve sekresyonları ile temas yoluyla bulaşır. Kemirgen vektörler fare, sıçan, tarla fareleri olabilmektedir. İnsandan insana bulaş nadirdir. Laakkonen ve ark. (7), 2004 yılında Rize, Trabzon ve İzmir Bölgelerinde yakaladıkları vahşi 330 kemirgende serolojik viral patojen çalışması yapmışlardır. Altmış beş tarla faresinin dördünde (biri İzmir, üçü Trabzon'dan) Puumala virüse karşı antikor saptamışlardır. Ayrıca Avrupa ve Balkanlar'da da hantavirüs enfeksiyonları yoğun olarak bildirilmektedir.

Hantavirüs enfeksiyonlarında klinik tablo asemptomatik veya bizim vakalarımızda da olduğu gibi ateş, akut batin düşündürecek şiddette ciddi karın ağrısı, yaygın kas ağrıları, ishal, trombositopeni, hematüri, belirgin proteinüri, pretibiyal ödem, plörezi ve diyaliz gerektiren ABH şeklinde oldukça gürlütlü de olabilir. Spesifik antiviral tedavisi yoktur, destek tedavisi önerilmektedir. Kore'de aşısı geliştirilmiştir ancak koruyuculuğu henüz şüphelidir. Hantavirüs enfeksiyonunda vasküler endotel hasarı ve böbreklerde sitokinler ile diğer humoral faktörlerin tübüler ve interstisyel hasarı sonucu akut tübülointerstisyel nefrit gelişir. Sıklıkla belirgin proteinüriye

rağmen ışık mikroskopisinde bulgular hafif mononükleer hiperselülarite ve mesangial proliferasyon şeklindedir. İmmünohistokimyasal incelemede bazen glomerüllerde immüno globulin ve kompleman birikimi görülebilir (3). Hayatta kalan hastalarda renal fonksiyonlar tipik olarak düzelir.

Ertek ve ark. (4) Ocak-Mayıs 2009 tarihleri arasında Zonguldak ve Bartın bölgelerinde hemorajik ateşli renal sendrom şüpheli 25 vakadan 12'sinde hantavirüs indirekt immüno Floresans ve immüno blot testlerini Puumala tipinde pozitif bulmuş, iki vakanın da test yapılamadan öldüklerini bildirmişlerdir. Her iki hastamız da İstanbul'da yaşamakta ve risk grubunda (ormancı, madenci, avcı vb.) olmasalar da ilk vakamızın 2 hafta önce Bartın'a, ikinci vakanın da 5 hafta önce Giresun'a gittiği öğrenilmiştir. Bulaş ile semptomların başlangıcı arasındaki süre 1 ile 6 hafta arasında olabildiği göz önüne alındığında bulaşın bu şehirlerde olma ihtimali yüksektir. Nitekim Giresun'dan 2, İstanbul'dan 1 vaka bildirilmiş ve Dobrava tipinde olan bu üç vakadan ikisi kaybedilmiştir. Bizim her 2 vakamız da yakın takip ve destek tedavileriyle şifa ile sonlanmışlardır. Amerika kıtasında bulunan Hantavirüs tipleri (Sin Nombre, Andes Virus, vb.) ile oluşan hantavirüs kardiyopulmoner sendrom enfeksiyonunun fatalitesi yüksektir (%30 civarında). Avrupa ve Asya'da bulunan Hantaan ve Dobrova tipleri ile oluşan hemorajik ateşli renal sendromda klinik daha ağır seyirlidir ve mortalite oranı % 5-10 arasındadır. Avrupa'da yaygın olarak bulunan Puumala tipinde daha da hafif seyreder ve mortalite % 0,1 civarındadır (1,8-11).

Sonuçta bildirim zorunlu olan bu enfeksiyonların ülkemizde nefrologlarca daha iyi bilinmesi ve tanısı için laboratuvar imkanlarının artırılması ile halk sağlığı açısından ülkemizdeki gerçek yaygınlığının saptanması mümkün olacaktır.

Teşekkür: Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı'ndan Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK ve Dr. Yavuz UYAR'a yardımcıları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Hjelle B: Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. Uptodate 2012. Version 4.0. <http://www.uptodate.com>
2. Çelebi G, Sözen M: Hantavirus infections in Turkey. Flora 2009; 14 (4): 145-152
3. Appel G B, Mustonen J: Renal involvement with hantavirus infection (hemorrhagic fever with renal syndrome). Uptodate 2012. Version 4.0. <http://www.uptodate.com>
4. Ertek M, Buzgan T: An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea Region of Turkey, January-May 2009. Euro Surveill 2009; 14(20). pii: 19214
5. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I: Hantavirus infection: Two case reports from a province in the Eastern Blacksea Region, Turkey. Mikrobiyol Bul 2010; 44 (3): 479-487

6. Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, Caglayik DY, Ozkan S, Gorenek L: Hantavirus infection in Istanbul, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (2): 303-304
7. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, Blasdell K, Plyusnina A, Niemimaa J, Karataş A, Plyusnin A, Vaheeri A, Henttonen H: Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis* 2006; 42 (3): 672-676
8. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O: A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (2): 412-441
9. Simpson SQ, Spikes L, Patel S, Faruqi I: Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24 (1): 159-173
10. Hjelle B: Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Uptodate 2012. Version 4.0. <http://www.uptodate.com>
11. Çelebi G: Hantavirüs infeksiyonları. *Klinik Gelişim* 2010; 23 (3): 40-44