

Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: İki olgu sunumu

Hemorrhagic fever with renal syndrome: Two case reports

Pınar ÖNGÜRÜ¹, Sevim YILMAZ¹, Eragül AKINCI¹, Burcu ÖZDEMİR¹, Ayşe BUT¹, Arzu YETKİN¹, Hürrem BODUR¹

ÖZET

Hantavirüsler Bunyaviridae ailesine ait olup insanlarda iki tip enfeksiyona neden olmaktadır: Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA) ve hantavirüs kardiyopulmoner sendrom (HKPS). Ülkemizde ilk kez 2009 yılında görülen RSKA; akut başlangıçlı renal yetmezlik, hipotansiyon, kanama ve damar geçirgenliğindeki artma ile seyreden bir hastalıktır. Kliniğimize Kastamonu'nun kırsalından ateş, baş ve göz ağrısı, karın ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık şikayeti ile başvuran iki hastada ateş, trombositopeni, kreatinin ve C-reaktif protein yüksekliği saptanmıştır. Hastaların ayırıcı tanısında geldikleri bölge nedeni ile Kırım-Kongo kanamalı ateşi, leptospirozis ve RSKA düşünülmüştür. Hastalarda serum anti-hantavirüs IgM indirekt immünfloresan testi (IFA) ve hantavirüs immunblot testi pozitif saptanmıştır. Takiplerinde genel durumları düzelen hastalar şifa ile taburcu edilmiştir. RSKA ülkemizde sıklıkla Karadeniz Bölgesinde görülmesine rağmen daha önce Kastamonu'dan bildirilen olgu mevcut değildir. Kırsal alandan gelen hastalarda ani gelişen ateş, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği durumlarında RSKA ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır.

Anahtar Sözcükler: Hantavirus, Bunyaviridae enfeksiyonları, renal sendrom

ABSTRACT

Hantavirus, a member of the family Bunyaviridae, causes two types of infection in humans: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS). HFRS, first reported in Turkey in 2009, is related with renal insufficiency, hypotension, bleeding and increase in vascular permeability. Two patients were admitted from Kastamonu with fever, abdominal pain, headache, eye pain, weakness and decrease in appetite. Fever, thrombocytopenia, elevated creatinine and CRP were detected. Crimean-Congo hemorrhagic fever, leptospirosis and HFRS were considered in the differential diagnosis. In the sera of patients, anti-hantavirus IgM (detected with indirect immunofluorescent antibody (IFA) test) and hantavirus immunoblotting assay were positive. In their follow-up, patients recovered from their illness and were discharged. In Turkey, although cases of HFRS were usually reported in the Black Sea region, there was not any case reported from Kastamonu province. HFRS should be considered in the differential diagnosis of cases referred from rural parts of our country with presentation of rapid onset fever, thrombocytopenia and acute renal insufficiency.

Key Words: Hantavirus, Bunyaviridae infections, renal syndrom

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Pınar ÖNGÜRÜ

Ankara Numune Eğitim ve Arşt.Hast., 2.Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik.Kliniği, ANKARA

Tel : +90 312 508 48 42

E-posta / E-mail : pinaronguru@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 16.12.2010

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2011

GİRİŞ

Hantavirüsler, Bunyaviridae ailesine ait olup zoonotik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hantavirüs tiplerinden Hantaan, Puumala, Dobrava ve Seul virüsleri renal sendromla seyreden kanamalı ateş (RSKA)'e yol açarken, Sin Nombre virüs ve Sin Nombre benzeri virüsler özellikle Amerika'da yüksek mortalite ile seyreden Hantavirüs kardiyopulmoner sendromdan sorumludurlar. İnsanlara bulaşma genellikle enfekte kemiricilerin çıkartılarından oluşan aerosollerin solunum yolu ile alınmasıyla olmaktadır (1, 2).

RSKA'ya yol açan Hantavirüs'un Hantaan ve Dobrova tipleri ile oluşan enfeksiyonların mortalite oranı % 5-10 arasındadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa'da daha sık görülen Puumala tipi ile oluşan enfeksiyonlar ise daha hafif seyirli olup mortalite oranı yaklaşık % 0,1'dir (1-3).

Hastalığın klinik görünümü virüs tipine göre değişkenlik gösterir. Tipik RSKA ateş, akut başlangıçlı renal yetmezlik, hipotansiyon, kanama ve damar geçirgenliğindeki artma ile ilişkilidir. RSKA'nın hafif formuna neden olan Puumala virüsü ateş, baş-sırt-karın ağrısı, konjunktival hemoraji ve damakta peteşiler gibi hafif şiddette kanama bulguları ile seyredebilir, şiddetli klinik bulgular nadirdir (< % 0,1) (2). Dobrava virüsü ise orta şiddette RSKA'ya neden olmaktadır (4).

Ülkemizde ilk kez laboratuvarında doğrulanmış hantavirüs enfeksiyonu, 2009 yılı şubat ayında Zonguldak-Bartın bölgesinde yaşayan hastalarda tespit edilmiş olup bu virüsün Puumala subtipine ait olduğu saptanmıştır (5). Daha önce Kastamonu çevresinde Hantavirüs enfeksiyonunun saptanmaması nedeni ile Kastamonu'nun birbirine komşu olmayan iki farklı ilçesine bağlı köylerden gelen iki RSKA olgusu sunulmuştur.

OLGU 1:

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, hastaneye yatışından beş gün önce başlayan ateş, baş ağrısı, göz çevresinde ağrı, karın ağrısı, eklem ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık şikâyetleri ile 2010 yılı haziran ayında dış merkeze başvurmuş, burada sinüzit düşünülerek antibiyotik başlanmıştır. Şikâyetlerinde düzelme olmaması üzerine Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısı ile hastanemize yönlendirilmiştir. Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan hasta çiftçilik ile uğraşmaktadır. Kliniğimize yatışında yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, ateşi 37,5°C, kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 88/dk, dalak ve karaciğer kot altında 1-2 cm ele gelmektedir. Hastanın laboratuvar bulgularında lökosit 8.500/mm³ (normal: 4.400-11.300/mm³), % 58 PNL (normal: % 50-70), % 28 lenfosit (% 20-44), hemoglobin 12,5 g/dl (normal: 14-17,5 g/dl), trombosit 67.000/mm³ (normal: 150.000 - 450.000/mm³), C- reaktif protein (CRP) 3,9 mg/dl (normal <1 mg/dl), üre 69 mg/dl (normal: 10-50 mg/dl), kreatinin 3,1 mg/dl (normal: 0,6-1,3 mg/dl), aspartat amino transferaz (AST) 21 IU/L (normal:13-41 IU/L), alanin amino transferaz (ALT) 25 IU/L (normal: 10-40 IU/L), laktat dehidrogenaz (LDH) 215 IU/L (normal: 98-192 IU/L) olarak saptanmıştır. Diğer biyokimyasal parametreleri normaldir. 24 saatlik idrarda mikroprotein 1234 mg (normal: 50-100 mg), mikroalbumin 718 mg (normal: 0-30 mg) ve kreatinin 766 mg (normal: 800-2.000 mg) tespit edilmiştir.

Yapılan abdominal ultrasonografisinde karaciğer ve dalak mid-klavikular kenarda sırasıyla 163 mm, ve 151 mm ölçülmüştür. Bilateral böbrekler normal boyutta, parankim eko şiddeti sağ böbrekte grade II, sol böbrekte grade I artmıştır. Diğer abdominal yapılar normaldir. Serumda KKKA virüsü RNA PCR testi negatif, *Leptospira* IgM negatif saptanmıştır.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB), Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü (SHAM), Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı'na gönderilen serumda IFA (Hantavirüs Mosaic-1, Euroimmun, Germany) ile test edilen Hantavirüs IgM antikorları $\geq 1/100$ titrede pozitif gelmiş, sonuçlar immunoblot testi (Euroimmun, Germany) ile doğrulanmıştır.

Hastanın takiplerinde serum kreatinin düzeyi 3,6 mg/dl'ye kadar yükselmiş, ancak hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Hastaneye yatışının üçüncü gününde ateşi düşen hasta yatışının altıncı günü lökosit, trombosit ve kreatinin değerleri normale gelmesi üzerine taburcu edilmiştir.

OLGU 2:

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, ani başlayan ateş, öksürük, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, göz ve baş ağrısı şikâyetleri ile 2010 yılı haziran ayında bir sağlık kurumuna başvurmuş burada antibiyotik başlanmıştır. Hastanın şikâyetlerinin düzelmemesi ve trombositopeni saptanması üzerine KKKA ön tanısı ile hastanemize sevk edilmiş ve kliniğimize yatırılmıştır. Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan hasta çiftçilik ve hayvancılık ile uğraşmaktadır.

Kliniğimize yatışında yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, ateşi 38,5°C, kan basıncı 100/60 mmHg, nabızı 88/dk, periorbital ödem, konjunktival ve orofaringeal hiperemi saptanmıştır. Diğer fizik muayene bulguları normaldir.

Hastanın laboratuvar bulgularında izole trombositopeni (trombosit 35.000/mm³), serumda albumin 25 g/L (normal: 35-50 g/L), sodyum (Na) 133 mmol/L (normal: 135-145 mmol/L), potasyum (K) 3,2 mmol/L (normal: 3,5-5,1 mmol/L), üre 31 mg/dl (normal: 10-50 mg/dl), kreatinin 1,45 mg/dl (normal: 0,6-1,3 mg/dl), CRP 7,8 mg/dl (normal: <1 mg/dl), aPTT 34 sn (normal: 20-34 sn), INR 1,37 (normal: 0,9-1,14), PT 16,2 sn (normal: 10,4 - 13,4 sn) saptanmıştır.

Takiplerinde üre ve kreatinin değerleri yükselmiş, yatışının birinci günü görme bulanıklığı gelişmiştir. Hastanın yapılan göz muayenesinde akut miyopi saptanmıştır. Yatışının üçüncü günü ishali başlayan hastanın gayta mikroskopisi normaldir. Serum albumini 21 g/L'ye kadar düşmesi üzerine albumin replasmanı yapılmıştır. Takiplerinde damlama tarzında burun kanaması gelişmiştir. Yatışının dördüncü gününde oligüri gelişen hastanın 24 saatte aldığı sıvının 3.500 cc iken çıkardığı idrar miktarının 500 cc olduğu saptanmıştır. Bu dönemde serum kreatinin düzeyi 5,8 mg/dl'e yükselmiş olup 24 saatlik idrarda mikroprotein 3.060 mg (normal: 50-100 mg), mikroalbumin 2.070 mg (normal: 0-30 mg) ve kreatinin 738 mg (normal: 800-2.000 mg) tespit edilmiştir.

Yapılan abdominal ultrasonografisinde bilateral böbrek boyutları artmış (sağ böbrek 13x6x6 cm, sol böbrek 13x6,5x6 cm), konturları düzenli, parankim ekosu grade 2 artmış, parankim kalınlıkları artmış olup sağda 16 mm, solda 17 mm saptanmıştır.

Serumda KKKA virüsü RNA PCR testi ve Leptospira IgM negatif saptanmıştır. RSHMB, SHAM Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen serumda IFA ile test edilen Hantavirüs IgM antikorları $\geq 1/100$ titrede pozitif gelmiş, sonuçlar immunoblot testi ile doğrulanmıştır. Yatışının dördüncü gününden itibaren ateşi yükselmemiş, kreatinin değeri beşinci günden itibaren düşmeye başlamıştır. Görme bozukluğu spontan düzelen hasta yatışının dokuzuncu günü şifa ile taburcu edilmiştir.

Her iki hastadan da serokonversiyonu göstermek amacı ile kontrol IgG gönderilmemiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizde hantavirüs enfeksiyonu ilk kez 2009 yılı Şubat ayında Zonguldak-Bartın bölgesinde tespit edilmiş olup Puumala subtipine ait olduğu saptanmıştır (5). Daha sonra 2010 yılında bildirilen iki hantavirüs

enfeksiyonu Giresun ilinde yaşamaktadır. Bu olgular Dobrava subtipine ait olup ülkemizden bildirilen bu subtipteki ilk olgulardır (6). En son 2010 yılında İstanbul'da saptanan bir hantavirüs enfeksiyonunun da Dobrava subtipine ait olduğu ve hastanın hastaneye yatışının ikinci gününde eks olduğu bildirilmiştir (7). Türkiye'de hastalığın renal formu görülmekte olup Hantavirus Kardiyopulmoner Sendrom (HKPS) henüz bildirilmemiştir. Burada sunulan her iki olgu da daha önce bildirimi yapılmayan Kastamonu ilinde oturmaktadır. Her iki olgunun yaşadıkları köyün birbirleri ile epidemiyolojik olarak herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Ülkemizde laboratuvar ortamında doğrulanmış ilk hantavirüs enfeksiyonu 2009 yılında saptanmasına rağmen bu tarihten önce de olguların var olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Batı Ege bölgesinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında 231 olgunun 10 (% 4,3)'unda IFAT yöntemi ile Hantavirüs IgG pozitifliği saptanmıştır (8). RSHMB tarafından yapılan, sonuçları henüz yayınlanmamış çalışmada da Bartın bölgesinde seroprevalans % 5,2 saptanmıştır (9). Avrupa'daki seroprevalans çalışmalarında ise bu oranın yaklaşık % 6-9 arasında olduğu bildirilmiştir (3).

RSKA'nın inkübasyon dönemi 7-36 gün arasındadır. RSKA'da görülen patolojik değişiklikler damar geçirgenliğindeki artış sonucunda gelişen hematokrit artışı ve serum proteinlerinde yükselme ile ilişkilidir. Hantavirüsün neden olduğu renal yetmezlik genellikle vasküler endotel hasarı ile sitokinlerin neden olduğu renal tübüler ve interstisyel değişiklikler sonucu gelişmektedir. En sık tanımlanan renal hastalık akut interstisyel nefrittir (10). Burada sunulan hastalarda 24 saatlik idrarda kreatinin ve mikroalbumin düzeyi yükselmiş; böbrek ultrasonografisinde böbrek boyutları ve parankim ekosunda artma saptanmıştır. Kreatinin düzeyindeki yükselmenin devam etmemesi ve diyaliz ihtiyacı gelişmemesi nedeni ile renal biyopsi yapılmamıştır.

RSKA'da özellikle konjunktival kanamalara bağlı olarak akut myopi gibi görme problemleri oluşabilmektedir (2). Hantavirüs enfeksiyonunda yapılan iki çalışmada akut miyopi sıklığı % 24 ve % 38 saptanmıştır (11,12). Burada sunulan ikinci olguda akut miyopi saptanmış, kısa sürede spontan düzelmiştir.

RSKA'nın esas tedavisi destek tedavisidir. Sıvı ve elektrolit replasmanı, gereğinde diyaliz ihtiyacının sağlanması, oksijen ve kan basıncının stabil tutulması ve sekonder enfeksiyonların önlenmesi hayat kurtarıcıdır. Halen Amerikan "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylı spesifik antiviral tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Mortalite oranı Puumala virüs'ta < %1 olup akut renal yetmezliğin en önemli prognostik parametreleri arasında trombositopeni (< 60.000/mm³) vardır (13). Hastalığı geçirenler genellikle sekelsiz iyileşmesine rağmen kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon nadiren görülebilmektedir (2). Finlandiya'da 3-7 yıl önce RSKA geçiren 46 hastanın, seronegatif sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada daha yüksek glomeruler filtrasyon hızı ve filtrasyon fraksiyonu; daha sık proteinüri ve daha yüksek sistolik kan basıncı saptanmıştır (14). Sunulan ikinci olgunun trombosit sayısı 35.000/mm³'e düşmesine rağmen prognozunda kötüleşme olmamış, tüm biyokimyasal parametreleri normale dönerek şifa ile taburcu edilmiştir.

Hantavirüs enfeksiyonunun daha mortal seyreden KKKK'dan ve antibiyotik tedavisine ihtiyaç gösteren leptospirozdan ayırımı önemlidir. Kastamonu'dan gelen iki olguda da geldikleri bölge ve klinikleri nedeni ile öncelikle KKKK düşünülmesinin en önemli nedeni, KKKK'nın 2002 yılından beri endemik olarak görülmesine rağmen hantavirüs enfeksiyonlarına sadece iki yıldır tanı konulabiliyor olmasıdır. Diğer bir neden ise her iki enfeksiyonun da trombositopeni ve kanamalarla seyreden zoonoz olmasıdır. Ayırıcı tanıda düşünülen diğer bir hastalık olan leptospiroz

da ateş ve üre-kreatinin yüksekliği ile seyrettiği için RSKA ile sıklıkla karışabilmektedir. Hem leptospiroz, hem de hantavirüs enfeksiyonlarında idrar, feçes ve tükürük gibi fare çıkartıları ile temas, en önemli bulaşma kaynağıdır. Epidemiyolojik ve klinik olarak birbiri ile kesişen her üç hastalığın ayrımı önemli olup bunun için sıklıkla daha kolay ve ucuz olan serolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Hastalık için en önemli bulaşma yolu kemiriciler ile temastır. Özellikle virüs ile kontamine aerosollerin inhalasyonu, virüs ile kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi veya hasarlanmış deri ve mukozadan virüsün direkt inokulasyonu ile bulaşma olmaktadır. Karadeniz ve Ege Bölgesindeki kırsal alanlardan toplanan kemirici örneklerinde yapılan sürveyans çalışmasında Trabzon ve İzmir’de yakalanan 65 *Microtus* cinsi farenin dördünün serumunda IFA yöntemi ile Puumala tipi hantavirüs antikorları

saptanmıştır. Fakat seropozitif farelerin hiçbirinde PCR pozitifliği tespit edilmemiştir (15).

Hantavirüs enfeksiyonlarının mortal seyredebilmesi ayrıca tedavisinde spesifik antiviral ajanların bulunmaması nedeni ile hastalıktan korunma çok daha önemlidir. Korunmada virüs ile kontamine kemirici çıkartıları ile temasın önlenmesi önemlidir. Bunun için özellikle hastalığın endemik görüldüğü bölgelerde enfeksiyon için riskli grupta olan kişiler (kırsal alanda yaşayanlar, çiftçiler, orman çalışanları, askeri personel gibi) hastalık konusunda bilgilendirilmeli, kemiricilerle mücadele için eğitimler verilmeli, yaşanılan evlerin ve yakın çevrenin farelerden arındırılması sağlanmalıdır (1,2).

Sonuç olarak; özellikle endemik bölgeden gelen, ani gelişen ateş, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği kliniği olan hastalarda RSKA ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Köksal F. Hantavirüsler. Klinik Mikrobiyoloji (9. Baskı), Ankara: Atlas Kitabevi, 2008; 1501-09.
2. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. J Am Soc Nephrol, 2005;16(12): 3669-79.
3. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. Lancet Infect Dis, 2003; 3(10): 653-61.
4. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Yunicheva YV, Morozov VG, Okulova NM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. Emerg Infect Dis, 2008; 14(4): 617-25.
5. Çelebi G, Sözen M. Türkiye’de Hantavirüs enfeksiyonları. Flora, 2009; 14: 145-52.
6. 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): 479-87.
7. Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, et al. Hantavirus infection in İstanbul, Turkey, Emerg Infect Dis, 2011; 17(2): 303-04.
7. Kavukçu S, Türkmen M, Salman Ş, Soylu A, Çamsan T. Ege bölgesinde Hantavirüs ile ilişkili nefropati riski nedir? Türk Nefrol Diyal Transplant Derg, 1997; 3-4: 131-35.
9. Ertek M, Buzgan T. Refik Saydam National Public Health Agency; Ministry of Health, Ankara, Turkey. An outbreak caused by hantavirüs in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009, Euro Surveill, 2009; 14(20): 1-2.
10. Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2008; 19(9): 1653-58.
11. Colson P, Damoiseaux P, Brisbois J, Duvivier E, Levecque P, Roger JM, et al. Epidemic of hantavirüs disease in Entre-Sambre-et-Meuse: year 1992-1993. Clinical and biological aspects. Acta Clin Belg, 1995; 50(4): 197-06.
12. Strady C, Jaussaud R, Remy G, Penalba C. Hantavirüs infections, Presse Med, 2005; 34(5): 391-99.
13. Rasche FM, Uhel B, Krüger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirüs infections. Emerg Infect Dis, 2004;10(8): 1420-25.
14. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, et al. Renal function and blood pressure five years after puumala virüs-induced nephropathy. Kidney Int, 2000; 58(4):1711-18.
15. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Öktem MA, Blasdel K, Plyusnina A, Niemimaa J, et al: Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents, J Wild Dis, 2006; 42(3): 672-76.