

Štirinajstletno dekle s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom

Prikaz primera /
Case report

A fourteen-year-old girl with haemorrhagic fever with renal syndrome

Špela Urankar Brvar, Maja Arnež,
Simona Bizjak Vojinovič

Izvleček

Leta 2021 smo se v Sloveniji soočili z izbruhom hantavirusnih okužb, ki povzročajo hemoragično mrzlico z renalnim sindromom. Pri otrocih je bolezen redka. V prispevku prikazujemo štirinajstletno dekle s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, ki jo je povzročil virus Puumala.

Ključne besede: hemoragična mrzlica z renalnim sindromom, hantavirusi, virus Puumala, otroci.

Abstract

In 2021, Slovenia faced an outbreak of hantavirus infection, which causes haemorrhagic fever with renal syndrome. In children, haemorrhagic fever with renal syndrome is rare. In this article, we present a 14-year-old girl with haemorrhagic fever with renal syndrome, which was caused by Puumala virus.

Key words: haemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus, Puumala virus, children.

Uvod

Okužbe s hantavirusi so zoonoze. Naravni gostitelji za viruse hemoragičnih mrzlic so glodavci, ki izločajo virus v slini, seču in iztrebkih. Na človeka se okužba prenese z vdihovanjem aerosolov, ki vsebujejo viruse (1–3).

V literaturi zasledimo dva klinična sindroma, ki sta posledica okužbe s hantavirusi: hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, ki jo v Evropi povzročata virus Puumala in virus Dobrava, v Aziji virus Hantaan in virus Seul, ter hantavirusni pljučni sindrom v Ameriki, ki ga povzročata virus Sin Nombre in virus Andov (2,3).

Hemoragična mrzlica z renalnim sindromom ali mišja mrzlica, ki jo povzročata virus Puumala in virus Dobrava, je endemična tudi v Sloveniji (3). Inkubacijska doba je relativno dolga, lahko celo 6 tednov (2).

Okužba je lahko brezsimptomna. Klinično jasna bolezen je lahka, zmerno težka ali težka in se v 1 % konča z ledvično odpovedjo in smrtjo (3,4). Otroci redko zbolejajo z mišjo mrzlico (2,5), potek bolezni pa je pri njih običajno lažji (5,6).

V prispevku predstavljamo štirinajstletno dekle s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom z značilno klinično sliko in zmerno težkim potekom, ki jo je povzročil virus Puumala.

Prikaz primera

Predhodno zdravo štirinajstletno dekle je akutno zbolelo šest dni pred sprejemom na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana s stopnjujočo se utrujenostjo. Tretji dan bolezni je dobila vročino 38,5 °C. Četrty dan bolezni je imela mrzlico, vročino 40 °C, potenje in glavobol za očmi, ki se je stopnjeval ob premikanju zrkel. Telesno je bila slabše zmogljiva. Na dan sprejema je bruhalo, odklanjala hrano in tekočino ter suho pokašljevala. Ob globokem vdihu je navajala bolečino v

prsnem košu. Opazila je zgoščen urin, starši pa pomodrelost prstov in ustnic.

Štiri dni pred začetkom bolezni je bila doma izpostavljena hišnemu prahu zaradi prenavljanja hiše. Tri dni pred začetkom bolezni je bila na kmetiji na Štajerskem, kjer je bila v stiku z domačimi živalmi in mišjimi iztrebki. Pet mesecev pred sprejemom je prebolela covid-19.

Ob sprejemu je bila neprizadeta, blebda in blago izsušena. Navajala je glavobol za zrkli, slabost, vrtoglavico in bolečino v prsnem košu ob globokem vdihu. Pri kliničnem pregledu so bile opazne pordele očesne veznice in palpatorna bolečina pod desnim rebrnim lokom. Izmerili smo naslednje vitalne znake: srčni utrip 110/min, saturacija 100 %, krvni tlak 115/76 mm Hg, telesna temperatura 37,8 °C. V ostalem je bil klinični status v mejah normale.

V laboratorijskih izvidih je imela povišano serumsko koncentracijo C-reaktivnega proteina in trombocitopenijo. Celokupno število levkocitov, rdeča krvna slika, kreatinin in sečnina so bili normalni (Tabela 1). Prejemala je infuzijo fiziološke raztopine in paracetamol. Tretji dan hospitalizacije (9. dan bolezni) je prišlo do porasta serumske sečnine in kreatinina. Zaradi naraščanja vrednosti dušičnih retentov in morebitne potrebe po dializnem zdravljenju zaradi akutne ledvične okvare smo dekle 5. dan hospitalizacije premestili na Klinični oddelek za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Prejemala je podporno zdravljenje s parenteralno hidracijo in antipiretiki. Ledvična funkcija se je 9. dan hospitalizacije (15. dan bolezni) normalizirala. Dializnega zdravljenja ni potrebovala. Prebolela je hemoragično mrzlico z renalnim sindromom.

Z mikrobiološkimi preiskavami smo pri dekletu potrdili okužbo z virusom Puumala. V krvi smo neposredno z verižno reakcijo s polimerazo dokazali hantavirusno RNK. Posredno smo dokazali tudi prisotnost specifičnih protiteles IgM proti virusu Puumala. Mikrobiološke preiskave za viruse Haantan, Dobrava, klopni meningo-

encefalitis, EBV in CMV ter bakterijo *Anaplasma phagocytophilum* in brucelo so bile negativne. Negativni sta bili tudi urinokultura in hemokultura.

Razpravljanje

Epidemiologija

V Sloveniji hemoragično mrzlico z renalnim sindromom povzročata dva virusa: virus Dobrava, ki ga prenaša rumenogrla miš, in virus Puumala, ki ga prenaša rdeča gozdna voluharica (3,4,7,8). Okužene živali izločajo virus v slini, urinu in blatu, ki so vir okužbe pri ljudeh (3). Okužba se pojavlja sezonsko spomladi, poleti in zgodaj jeseni. Okužbi so najbolj izpostavljeni odrasli, predvsem gozdni delavci in kmetje zaradi narave svojega dela (2,6). V Sloveniji je prijava hemoragične mrzlice z renalnim sindromom zakonsko obvezna. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) so prijavljeni primeri iz vseh predelov države (3). Prevladuje zahodni del Slovenije. Večino prijavljenih primerov povzroča virus Puumala (10). Okužbo z virusom Puumala smo dokazali tudi pri naši bolnici. Inkubacijska doba je praviloma 2–4 tedne (7), pri naši bolnici pa je bila krajša. Epidemiološke podatke o mišji mrzlici v Sloveniji prikazujemo na Sliki 1 (11).

V prvih sedmih mesecih leta 2021 so pri nas laboratorijsko potrdili 510 primerov bolezni, od tega 14 (2,7 %) pri bolnikih, mlajših od 15 let, kar je več kot prejšnja leta (10). O povečanem številu okužb poročajo tudi drugod po Evropi. K povečanju števila okužb verjetno pripomorejo mile zime, ki omogočajo večje preživetje naravnih gostiteljev virusa (6,7). Naša bolnica se je verjetno okužila med počitnicami na kmetiji z vdihavanjem aerosola, ki je vseboval izločke okuženih miši.

Patogeneza in patofiziologija

Patogeneza hemoragične mrzlice z ledvičnim sindromom, ki jo povzročata virus Puumala in virus Dobrava, je

še vedno slabo poznana (7). Osnovna patološka sprememba je žilna endotelna disfunkcija, za katero sta značilna povečanje žilne prepustnosti in posledična okvara ledvic (7,12).

Klinična slika

Pri okužbi z virusom Puumala ima približno 30 % okuženih tako težko klinično sliko, da obiščejo zdravnika (7). Približno 1 % bolnikov s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom umre (13). Pri otrocih ima bolezen praviloma lažji potek kot pri odraslih. Simptomi in znaki bolezni so nespecifični. Bolniki imajo glavobol, bolečine v mišicah, povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu in slabost. Klinično jo težko razlikujemo od drugih okužb (2,5,6). Pri odraslih se bolezen začne akutno z visoko vročino, splošno oslabelostjo in glavobolom, ki je lokaliziran retrobulbarno (7,12).

Klasična hemoragična mrzlica z renalnim sindromom, ki jo prikazujemo na Sliki 2, poteka v petih fazah – vročinski, hipotenzivni, oligurični, poliurični in rekonvalescentni (12,14).

Pri težki klinični sliki se lahko posamezne faze med seboj prekrivajo, pri blažjem poteku pa je lahko katera izmed faz odsotna (4–6). Hemoragične manifestacije, kot so konjunktivalne krvavitve, so pri okužbi z virusom Puumala redke (7).

V vročinski in hipotenzivni fazi bolezni laboratorijsko ugotavljamo trombocitopenijo ob normalnem, povečanem ali zmanjšanem celokupnem številu levkocitov v krvi, v oligurični fazi pa povišani serumski koncentraciji sečnine in kreatinina in lahko patološki urinski izvid (proteinurija, hematurija, nenormalen sediment) (4,6,12).

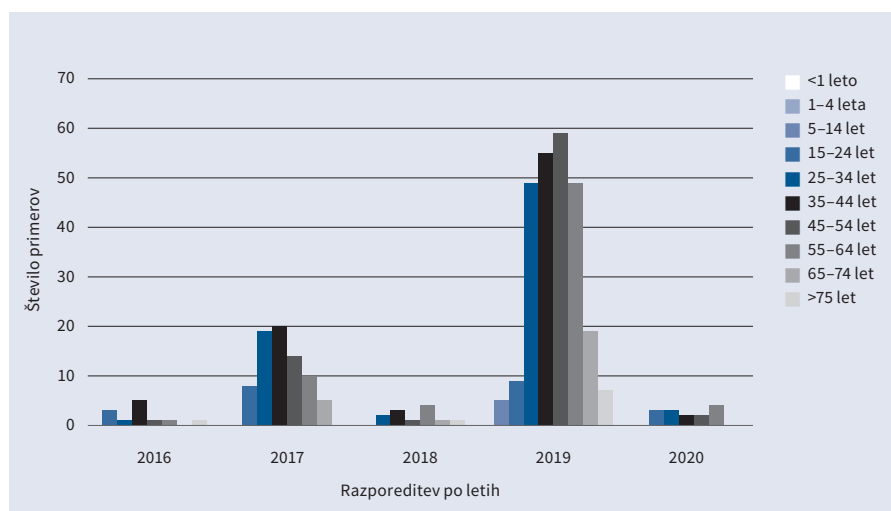
Pri naši bolnici je bil potek bolezni zmerno težak in z akutno ledvično okvaro, ki smo jo laboratorijsko ugotovili 9. dan bolezni in se je 15. dan bolezni ob podpornem zdravljenju popravila. Ob sprejemu je imela trombocitopenijo brez klinično jasnih krvavitev.

Dan bolezni	Levkociti (10 ⁹ /l)	Trombociti (10 ⁹ /l)	CRP (mg/l)	Sečnina (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)
7. dan	8,7	34	84	5,3	67
8. dan	8,8	42	72	6,1	63
9. dan	8,2	50	98	12,7	196
10. dan	10,0	77	107	15,3	261
11. dan	8,8	120	69	20,0	409
12. dan	8,3	218	41	20,0	443
14. dan	7,2	310	17	9,7	144
15. dan	8,1	423	6	5,6	76

TABELA 1. LABORATORIJSKI IZVIDI KRVI PRI BOLNICI S HEMORAGIČNO MRZLICO Z RENALNIM SINDROMOM.

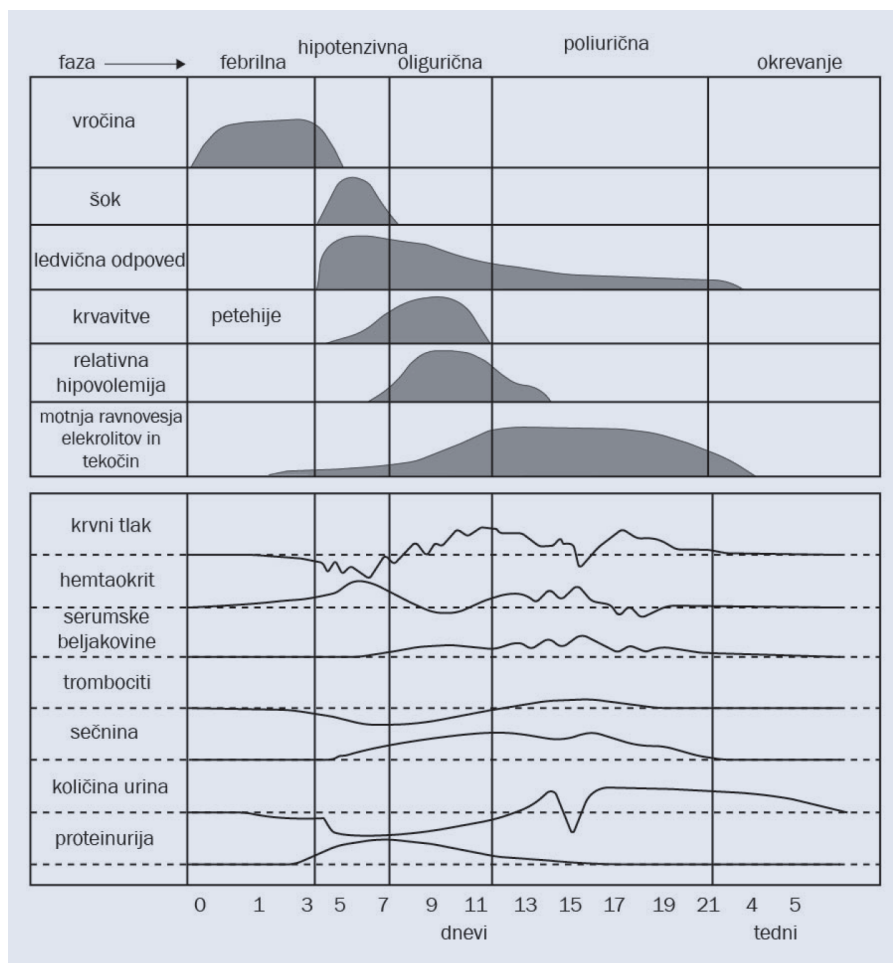
TABLE 1. LABORATORY BLOOD RESULTS IN A PATIENT WITH HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME.

Legenda: Referenčne vrednosti: levkociti (4,5–11,4 × 10⁹/l); trombociti (150–410 × 10⁹/l); CRP (do 5 mg/l); sečnina (2,8–7,5 mmol/l), kreatinin (44–97 μmol/l).



SLIKA 1. POJAVNOST HEMORAGIČNE MRZLICE Z RENALNIM SINDROMOM V SLOVENIJI GLEDE NA STAROST V OBDOBJU 2016–2020.

FIGURE 1. FREQUENCY OF HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN SLOVENIA ACCORDING TO AGE IN THE PAST FIVE YEARS (11).



SLIKA 2. KINIČNI POTEK KLASIČNE HEMORAGIČNE MRZLICE Z RENALNIM SINDROMOM (14).
 FIGURE 2. CLINICAL COURSE OF CLASSIC HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (14).

Diferencialna diagnoza

Pri otrocih je mišja mrzlica lahko podobna drugim infekcijskim boleznim, kot so gripa, meningitis, leptospiroza, bruceloza in anaplazmoza (15). Diferencialno diagnostično moramo misliti tudi na druga stanja z akutno ledvično okvaro in trombocitopenijo oz. petehijami, kot so bolezni iz skupine trombotičnih mikroangiopatij (hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura) in vaskulitisi (Henoch-Schönleinova purpura, sistemski eritematozni lupus).

Diagnosticiranje

Diagnoza hemoragična mrzlica z renalnim sindromom temelji na epidemiološki anamnezi, tipičnih kliničnih manifestacijah in rezultatih mikrobioloških preiskav (4). Okužbo lahko potrdimo posredno s serološkimi testi. Encimsko-immunska metoda (ELISA) in indirektna imunofluorescenca (IFT) za določanje specifičnih serumskih protiteles za virus Puumala in virus Dobrava imata visoki občutljivost (94,1 % oz. 91 %) in specifičnost (95,1 % in 98 %). Okužbo neposredno potrdimo z dokazom virusne RNK v krvi bolnika z verižno reakcijo s polimerazo po reverzni transkripciji (RT-PCR) 7–10 dni po začetku bolezni (15).

Pri naši bolnici smo okužbo s hantavirusom potrdili neposredno z dokazom virusnega genoma v krvi z metodo RT-PCR. Da preboleva okužbo z virusom Puumala, smo dokazali posredno s prisotnostjo specifičnih ELISA-IgM in protiteles IgG v krvi bolnice.

Zdravljenje

Za zdravljenje bolnikov s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom nimamo učinkovitih specifičnih zdravil. Pomembno je podporno zdravljenje, kot sta dajanje antipiretikov ter skrb za tekočinsko, elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnovesje ter nadzor uremije (4,6). Zelo pomembno je, da skrbimo, da bolnik ni v katabolnem stanju, torej za ustrezno energijsko kritje. Če

z opisanimi konzervativnimi ukrepi ne uspemo nadzorovati tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja ter uremije, je včasih potrebno nadomestno zdravljenje z eno od dializnih metod (7).

Našo bolnico smo zdravili podporno. Prejemala je antipiretik paracetamol in hidracijo z intravensko fiziološko raztopino. Dodatka drugih elektrolitov, diuretikov ali dializnega zdravljenja ni potrebovala. Ledvična funkcija se je ob konzervativnih ukrepih normalizirala.

Napoved izida bolezni

Napoved izida hemoragične mrzlice z renalnim sindromom je odvisna od vrste povzročitelja. V Sloveniji je pri okužbi z virusom Dobrava bolj neugodna kot pri okužbi z virusom Puumala. Otroci, ki so okuženi z virusom Puumala, redko potrebujejo intenzivno zdravljenje. Pri večini bolnikov se ledvična funkcija ob podpornih ukrepih v nekaj dneh popravi (5,6,13). Pri hemoragični mrzlici z renalnim sindromom, ki jo povzroča virus Puumala, redko pride do kronične ledvične bolezni (12).

Preprečevanje

Glede na naravne gostitelje virusa in način prenosa je eden najpomembnejših preventivnih ukrepov zatiranje glodavcev (uporaba pasti, deratizacija) v človeških bivališčih in njihovi okolici ter skrb za ustrezno higieno, med delom ali preživetjem prostega časa v naravi pa skrb za ustrezno zaščito (10,12).

Zaključek

Predstavili smo štirinajstletno dekle z zmernotežkim potekom hemoragične mrzlice z renalnim sindromom. Pomembno je, da na bolezen pomislimo. Pri diagnosticiranju so v pomoč epidemiološki podatki (stik z glodalci, sezona bolezni), klinični simptomi in znaki (vročina, očesni glavobol, konjunktivitis), laboratorijske nepravilnosti (trombocitopenija, povišani

dušični retenti) in mikrobiološke preiskave. Pomembno je pravočasno podporno zdravljenje. Opozoriti želimo na možnost okužbe s hantavirusi tudi pri otrocih.

Literatura

1. Ferres M, Vial P. Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(1): 70–5.
2. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Balovneva M, Klempa B, Kruger DH. Severe hantavirus disease in children. *J Clin Virol* 2018; 101: 66–8.
3. Kraigher A, Frelih T, Korva M, Avsic T. Increased number of cases of haemorrhagic fever with renal syndrome in Slovenia, January to April 2012. *Euro Surveill* 2012; 17(21): 20176.
4. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1.
5. Huttunen NP, Mäkelä S, Pokka T, Mustonen J, Uhari M. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2011; 405–10.
6. Zhang L, Ma Q, Zhang Y, Sun B, Zhao L. Analysis of misdiagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and literature review. *BMC Nephrology* 2019; 20: 383.
7. Heyman P, Vaheri A, Ludkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(2): 205–17.
8. Koren N, Grilc E, Blasko M, Avsic T, Kraigher A. An increase in reported cases of haemorrhagic fever with renal syndrome in Slovenia in early 2008. *Euro Surveill* 2008; 13(17): 18846.
9. Vapalhati O, Mustonen J, Lundkvist A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (10): 653–61.
10. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/tedensko-spremljanje-hemoragicne-mrzlice-z-renalnim-sindromom-hmrs/>.
11. Podatki, posredovani s strani statistične pisarne NIJZ.
12. Avsic Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; 21: 6–16.
13. Dusek J, Pejcoch M, Kolsky A, Seeman T, Nemeč V, Stejskal J et al. Mild course of Puumala nephropathy in children in an area with sporadic occurrence Hantavirus infection. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(12): 1889–92.
14. Černoša J, Saletinger J. Leptospiroza in mišja mrzlica. Infektološki simpozij 2019 - zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani 2019: 199–207.
15. Mattare S, Guzman C, Figuwiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2015; 13: 939–46.

Špela Urankar Brvar, dr. med.
(kontaktna oseba / *contact person*)
Zdravstveni dom Domžale,
Domžale, Slovenija
e-naslov: spela.urankar1@gmail.com

izr. prof. dr. Maja Arnež, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Simona Bizjak Vojinovič, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelelo / *received*: 5. 4. 2022
sprejeto / *accepted*: 19. 10. 2022

Urankar Brvar Š, Arnež M, Bizjak Vojinovič S. Štirinajstletno dekle s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom. *Slov Pediatr* 2022; 29(3):154–158. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-3-06>.