

## Hantavirové infekce

Muranyi W, Babr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3669–3679. Epub 2005, Nov 2.

V přehledovém článku v rubrice „Choroba měsíce“ publikovaném v prosincovém čísle *Journal of the American Society of Nephrology* jsou shrnuty současné poznatky o hantavirové infekci. Hantavirové infekce projevující se v podobě hemoragické horečky s renálním syndromem (HRFS) nebo hantavirového plicního syndromu (HPS) se v posledních letech těší stále větší pozornosti. Novodobá historie hantavirových infekcí se váže k období války v Koreji (1951–1953), kdy se v blízkosti říčky Hantaan objevilo u více než 3 000 vojáků kontingentu Spojených národů horečnaté onemocnění spojené s rozvojem akutního selhání ledvin (ASL), šokovým stavem a přibližně 70% mortalitou. V roce 1978 byl odhalen vyvolávající mikrobiální agens – Hantavirus (Lee, 1978). Do současnosti bylo identifikováno 21 druhů a 30 genotypů Hantaviru.

**Biologie a epidemiologie:** *Morfologie:* Hantavirus se řadí do skupiny *Bunyaviridae*, k jejichž replikaci dochází v cytoplasmě hostitelské buňky a které se skládají ze sférického lipidového obalu, čtyř virových proteinů a tří jednošroubovicových, negativně zaměřených segmentů RNA označených S, M a L, které kódují nukleokapsidový protein (NP), resp. povrchové glykoproteiny G1 a G2 a RNA-dependentní RNA polymerázu. Nukleokapsidový protein, hlavní strukturální protein, vytváří s virovými RNA genomovými segmenty (S, M, L) vrtulovité nukleokapsidové komplexy.

*Hostitel:* Hlavní přirozený rezervoár tvoří myši. Infikovaná zvířata nejeví klinické známky onemocnění. Lidé nepatří mezi přirozené hostitele Hantaviru. K infekci dochází náhodně prostřednictvím aerosolových exkretů (moč, stolice, sliny) hlodavců, které obsahují viry. Nákazou bývají zvýšeně ohroženy osoby, které žijí či pracují v blízkosti infikovaných hlodavců.

*Hantavirové infekce Starého a Nového světa:* Rámcověmu rozdělení na tyto dvě velké skupiny odpovídá výskyt dvou hlavních onemocnění – hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu. Do skupiny hantavirů Starého světa patří především asijské viry Amur virus, Soul virus a HTNV (Hantaan virus) (mortalita až 15 %) a evropské viry Dobrava virus, Tula virus a Puumala virus (PUUV). Puumala virus je nejrozšířenější hantavirový druh v Evropě, který vyvolává onemocnění nephropatia epidemica (NE), mírnější variantu hemoragické horečky s renálním syndromem (mortalita 0,1 %). Hemoragická horečka s renálním syndromem postihuje každoročně asi 200 000 osob, převážně v Asii; v SRN v roce 2004 byl popsán výskyt u 235 osob. První patogenetický Hantavirus ze skupiny Nového světa byl popsán v roce 1990, a následně do současnosti řada

dalších případů. Každoročně bývá postiženo těmito viry přibližně 300 osob pod obrazem hantavirového plicního syndromu, s vysokou mortalitou.

**Klinický obraz nephropatia epidemica, hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu:** Hemoragická horečka s renálním syndromem a lidský plicní syndrom jsou syndromy, které se částečně překrývají. K virémii dochází po iniciální infekci alveolárních makrofágů a život ohrožující příznaky akutní fáze onemocnění jsou primárně navozeny infekcí vaskulárních endoteliálních buněk v plicích a ledvinách a následnou ztrátou bariérové funkce vedoucí ke zvýšené endoteliální permeabilitě. *Nephropatia epidemica* se vyznačuje náhlým vznikem vysokých febrilií, cefaleou, bolestmi břicha a beder. Objevují se přechodné trombocytopenie, krvácení do sítnice, petechie, rash. Hemoragické projevy jsou provázeny příznaky postižení ledvin (oligurické akutní selhání ledvin, proteinurie, hematurie). Po třech dnech rash na trupu vymizí a vyvíjí se polyurie. Vzácně probíhá onemocnění závažněji či s dlouhodobými následky. *Hemoragická horečka s renálním syndromem:* Inkubační období je 7–36 dní, pouze 10–15 % probíhá závažně (mortalita 6–15 %). Pro toto onemocnění je typické systémové postižení drobných cév, které způsobuje různé hemoragické projevy a postižení oběhu. V důsledku hemoragií a infiltrátů v intersticiu ledvin se vyvíjejí hemoragické horečky s renálním syndromem (Beers, 2005). Klinický průběh lze rozdělit na pět fází: febrilní, hypotenzní, oligurické, diuretické a reparační. Dynamika rozvoje onemocnění, jejich šíře i intenzita mohou být pestřejší a závažnější než u nephropatia epidemica. Značná různorodost se týká také renálních projevů onemocnění (tubulointersticiální nefritida, nekrotizující glomerulonefritida, IgA nefropatie). Dlouhodobé následky jsou sice vzácné, avšak mohou zahrnout vznik arteriální hypertenze a chronického selhání ledvin. V řadě případů lze pozorovat extrarenální projevy onemocnění (poruchy zraku, neurologické projevy, křeče, gastrointestinální či plicní projevy).

*Hantavirový plicní syndrom:* V iniciální fázi se objevují chřipkové projevy (febrilie, myalgie, cefalea). Během několika dní se vyvíjejí nekardiální plicní edém a hypotenze. Na plicích oboustranně vznikají infiltráty. Závažně probíhající případy bývají provázeny zvýšenou tvorbou laktátu. Osoby, které přežijí akutní fázi provázenou až 50% mortalitou, se mohou uzdravit během týdne bez jakýchkoli následků. Akutní selhání ledvin je nejčastěji prerenálního původu.

**Patologie:** *Nephropatia epidemica a hemoragická horečka s renálním syndromem:* V tkáni ledvin bývají přítomny intersticiální infiltráty s imunitně aktivními buňkami a intersticiálními hemoragiemi. Nejběžnějším histologickým nálezem bývá akutní tubulointersticiální nefritida. Tubulární buňky obsahují hantavirový anti-



gen (Groen, 1996). *Hantavirový plicní syndrom*: Imuno-histochemické analýzy prokázaly přítomnost virových antigenů v endotelu kapilár plic a dalších orgánů. Cytopatické poškození buněk však chybí. Patologické změny jsou primárně vaskulárního původu. Pneumonitida je běžným nálezem, provázena edémem a dalšími změnami.

**Patofyziologie:** Rozhodujícím mechanismem určujícím závažnost klinického průběhu hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu je zvýšená permeabilita endotelových buněk postižených infekcí, avšak nevykazujících cytopatické změny. Příčinou je patrně interakce mezi virovými a buněčnými proteiny účastnícími se regulace permeability.

**Laboratorní diagnostika:** Stanovení diagnózy se opírá především o klinické a sérologické nálezy. V akutní fázi onemocnění lze detekovat IgM protilátky specifické pro nukleokapsidový protein, které bývají nejvyšší 8. až 25. den infekce.

**Léčba:** Specifická antivirová léčba není v současné době k dispozici. Léčba hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu je založena na podpůrných léčebných opatřeních a symptomatické léčbě (léčba krvácivých projevů, podpora oběhu, léčba plicních a renálních komplikací).

**Prevence:** Prevence spočívá v ochraně před přenosem infekce hlodavci (hygienická opatření, stavební úpravy, eventuálně užití ochranných pomůcek). Imunizace poskytuje pouze relativně krátkodobou a částečnou ochranu.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Hantavirové infekce se řadí mezi tzv. nové infekce. Podle definice ze zprávy amerického Institute of Medicine Emerging Infectious Diseases (EID): Microbial Threats to Health in the United States z roku 1992 jsou „nové infekce ty, jejichž incidence u lidí vzrostla během posledních dvou desetiletí nebo jejichž nárůst hrozí v blízké budoucnosti. Objevují se v důsledku šíření nového agens a rozpoznání infekce, která již byla přítomna v populaci, ale nerozeznána, nebo vzhledem k poznání, že známá nemoc má infekční původ.“ Existují také znovu se objevující infekce, tj. takové, které se opět šíří po nějakém období, kdy jejich incidence byla nízká. Je vysoce pravděpodobné, že hantavirové infekce se vyskytovaly a klinicky projevovaly již v minulosti, nebyly však, až do okamžiku identifikace mikrobiálního agens, spolehlivě rozpoznány.*

*Některé údaje vztahující se k hostitelům Hantaviru nejsou zcela jednoznačné. Je sice nesporné, že hlavním rezervoárem hantavirové infekce jsou hlodavci (myši), avšak je také pravda, že virus byl nalezen i u jiných zvířat (u dobytka, psů, koček atd.). Zda v těchto případech jde o náhodnou infekci či přirozený rezervovár, není dosud jasné. Výskyt jednotlivých druhů Hantaviru úzce koreluje se zeměpisným rozšířením jejich přirozených hostitelů.*

*Pozornost si zasluhuje skutečnost, že s přibývajícím znalostmi o hemoragické horečce s renálním syndromem (HFRS) a hanta-*

*virovém plicním syndromu (HPS) se ukazuje stále více, že oba syndromy se částečně překrývají. Nasvědčují tomu rostoucí počty pozorování o plicním postižení v rámci HFRS a o renálním postižení v rámci HPS. Lze proto předpokládat, že v budoucnu bude popis klinického průběhu obou syndromů více splyvat.*

*Z hlediska patofyziologie nemoci je předmětem zájmu mechanismus, kterým Hantavirus vyvolává zvýšenou permeabilitu endoteliálních buněk. Pozoruhodné je, že faktory přispívající k patogennímu působení jsou specifické pro in vivo situaci a nelze je reprodukovat v in vitro modelech (např. tkáňových kulturách). V současné době se spekuluje o možné úloze celulárního receptoru  $\alpha_v\beta_3$  integrinu, jakožto cílové struktury poškození Hantavirem. Integrin se účastní regulace adhezních interakcí buňka-buňka, agregace trombocytů a udržení vaskulární bariérové funkce. Existují některé doklady o tom, že navázáním hantavirů na  $\alpha_v\beta_3$  integrin dochází k inhibici migrace endoteliálních buněk – zaměřených na  $\beta_3$  integrin a k narušení regulačních dějů vztahujících se k permeabilitě cév (Raymond, 2005).*

*V rámci diagnostiky onemocnění je třeba věnovat mimořádnou pozornost okolnostem a činnostem, které se mohou vztahovat k možné nákaze infikovanými hlodavci. S ohledem na skutečnost, jak obrovskému rozvoji cestování a migračních aktivit – včetně zemí exotických – došlo v posledních letech, stává se možnost nákazy podstatně pravděpodobnější než v minulosti. Kasuistická pozorování o hantavirovém postižení (charakteru hemoragické horečky s renálním syndromem či nephropatia epidemica) byla publikována v odborném domácím tisku. Vzhledem k závažnému průběhu hantavirových infekcí je studován možný terapeutický zásah do replikačního cyklu Hantaviru. Antihantavirový účinek byl pozorován u guanosinového analogu (1-beta-D-ribofuranosyl-1-2-4-triazole-carboxamid) ribavirinu, avšak recentně publikované studie nepotvrdily dřívější optimistické předpoklady o jeho inhibičním účinku v klinické praxi (Chapman, 2002).*

*Závěrem lze shrnout, že nephropatia epidemica, hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirový plicní syndrom představují onemocnění způsobená hantaviry, se kterými se může setkat nefrolog v tradičních endemických oblastech, avšak stále častěji díky rostoucím možnostem cestování a migrace i v oblastech, ve kterých se dříve jejich výskyt nepopisoval. Proto je třeba na hantavirovou infekci pomyslet v případě vývoje typických příznaků, tím spíše, že účinná specifická léčba není k dispozici.*

## Literatura

- Beers MH, et al. Infectious diseases; Viral diseases. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., Indianapolis, Wiley Publishers, 2005.
- Groen J, et al. Hantavirus antigen detection in kidney biopsies from patients with nephropatia epidemica. Clin Nephrol 1996;46:379–383.
- Chapman LE, et al. Ribavirin Study Group. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:293–304.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978;137:298–308.
- Raymond T, et al. Pathogenic hantaviruses bind plexin-semaphorin-integrin domains present at the apex of inactive, bent  $\alpha_v\beta_3$  integrin conformers. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:1163–1168.