

Hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS) imitující hemolyticko-uremický syndrom (TTP/HUS) – diferenciálně diagnostický oříšek

MUDr. Jiří Orság

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Čtyřiatřicetiletý, dosud zcela zdravý muž se dostavil začátkem srpna 2012 na chirurgickou ambulanci spádové nemocnice pro bolesti břicha provázené dyspeptickým syndromem a subfeбриemi. Začátek potíží datoval nemocný dva dny předtím, kdy se z plného zdraví objevily náhle vodnaté průjmy (3–4/den) se zvracením a paralelně i bolesti břicha v epigastriu a mezogastriu s teplotami do 38 °C. Pacient si nebyl vědom žádné dietní chyby, negoval požití hub, alkoholu či drog. Negoval rovněž změny v množství či charakteru moči. Další potíží, na kterou si stěžoval, byla nově vzniklá porucha vizu. Klinicky byl nemocný schvácený, při palpačním vyšetření břicha byla zaznamenána výrazná bolestivost v pravém mezogastriu a hypochondriu charakteru peritoneální iritace. Při laboratorním vyšetření dominovala v krevním obraze leukocytóza ($25,7 \times 10^9/l$) a těžká trombocytopenie ($10 \times 10^9/l$), z ostatních nálezů bylo zachyceno mírné zvýšení CRP (48,5 mg/l), zjištěny známky renální insuficience (kreatinin 213 $\mu\text{mol/l}$, urea 14,6 mmol/l, GF dle MDRD 0,41 ml/s/1,73 m²), hepatopatie (ALT 2,6 $\mu\text{kat/l}$, AST 5,4 $\mu\text{kat/l}$) a koagulopatie (INR 1,79, aPTT 72,1 s, antitrombin 3 52 %). Při vyšetření moči byla semikvantitativně zjištěna proteinurie 3+, dále přítomnost glukózy a ketolátek při absenci závažnější leukocyturie či erytrocyturie (leukocyty 13/ μl , erytrocyty 11/ μl). Sonografické vyšetření břicha verifikovalo akutní akalkulózní cholecystitidu a přítomnost volné tekutiny v dutině břišní. Ledviny byly popisovány jako normálně velké, bez dilatace kalichopánvičkových systémů. Byla stanovena pracovní diagnóza jako podezření na náhlou příhodu břišní se septickým stavem a sekundární koagulopatií a pacient byl neprodleně přeložen na vyšší pracoviště do FN Olomouc. Bezprostředně po transferu se zdravotní stav nemocného začal progresivně zhoršovat. Nastoupila kvantitativní porucha vědomí (sopor), zvažovaný neuroinfekt ale nebyl potvrzen (CT mozku bez patologického nálezu, neurologicky bez známek ložiskové léze CNS, pacient ameningeální, oční vyšetření bez patologie). Pro bližší ozřejnění dominujícího břišního nálezu doplněno CT břicha, kde prokázáno masivní prosáknutí peritoneálního i retroperitoneálního prostoru s přítomností ascitu, dále zjištěny známky akalkulózní cholecystitidy a edematózní pankreatitidy a zjištěno ztlustění stěny tenkého střeva i tračníku. Vedlejším nálezem byly oboustranné pleurální výpotky. Od chirurgické revize bylo ustoupeno a pacient byl hospitalizován na JIP interního pracoviště k došetření stavu. Zde dochází rychle k progresi oligoanurického selhání ledvin s nutností hemodialýzy a rozvíjí se i šokový stav při syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a globální respirační insuficience při bilaterálních významných fluidothoraxech s nutností přechodné umělé plicní ventilace a bilaterální hrudní drenáže. Rentgenologicky byla rovněž prokázána konsolidace plicního parenchymu nevylučující zánětlivé

změny. Laboratorně v dalším průběhu přetrvávala neutrofilní leukocytóza a trombocytopenie, nově byla zjištěna anémie s průkazem schistocytů a s retikulocytózou, bez přítomnosti další laboratorních atributů hemolýzy. Přetrvávaly nízké koncentrace CRP. Vzhledem ke klinické symptomatologii (neurologický deficit, trombocytopenie s konjunktivální hemoragií, nález schistocytů s retikulocytózou, renální selhání a hepatopatie) byla zvažována diagnóza hemolyticko-uremického syndromu a zahájena léčba plazmaferézami. Nicméně průběh ani laboratorní nález nebyl pro TTP/HUS zcela typický. Ve stolici ani krvi nebyla prokázána *Escherichia coli*. Klíčovým vodítkem pro další postup se stal epidemiologický údaj o kamarádovi nemocného, se kterým často pobývali v pronajaté zahradě s vyšším výskytem hlodavců (myšice temnopásé) a který byl nedávno na našem pracovišti léčen pro sérologicky prokázanou hantavirovou infekci s renálním selháním. Při znalosti těchto okolností byl proveden cílený odběr krve na průkaz hantavirů, kdy byla sérologicky (protilátky proti IgG i IgM) i molekulárně geneticky (PCR) u pacienta prokázána infekce hantavirem typu Dobrava při vyloučení jiných potenciálních infekčních činitelů. Celkově byl stav diagnosticky uzavřen jako hemoragická horečka s renálním syndromem při infekci hantavirem typu Dobrava, komplikovaný SIRS s orgánovým selháním (ledviny, oběh, respirační systém) a konkomitantní akalkulózní cholecystitidou. Při komplexní terapii včetně plazmaferéz a hemodialýz se stav pacienta progresivně zlepšil, došlo k plnému návratu vědomí, restituci renálních funkcí a také k normalizaci počtu trombocytů. Pacient je nadále sledován ve spádové nefrologické ambulanci.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Hantavirovým infekcím projevujícím se klinicky hemoragickou horečkou s renálním syndromem (HFRS) nebo hantavirovým plicním syndromem (HPS) je věnována stále větší pozornost. Původcem onemocnění je hantavirus ze skupiny Bunyaviridae, jenž získal své jméno podle korejské říčky Hantaan, kde byl poprvé popsán v souvislosti s horečnatým onemocněním s renálním selháním, jímž byli postiženi vojáci OSN v období Korejské války (1951–1953). Jde o obalené RNA viry, jejichž přirozeným rezervoárem jsou myši a hlodavci (myšice, norníci). Člověk je infikován nejčastěji vdechnutím aerosolu s exkrety hlodavců (moč, stolice, sliny), které obsahují viry. Přenos ale může nastat i přímým poraněním zvířetem (kousnutí). Ohroženi jsou zejména lidé žijící či pracující v blízkosti infikovaných hlodavců.

Dle typů vyvolávajících virů a dle klinického průběhu se hantavirové infekce tradičně dělí na hantavirové infekce Starého a Nového světa. Tomu odpovídá výskyt dvou hlavních onemocnění – HFRS či mírnější formy epidemické nefropatie a HPS. Do skupiny hantavirů Starého světa řadíme asijské viry Amur virus, Seoul virus a Hantaan virus a evropské viry Tula virus, Dobrava virus a Puumala virus. Nicméně v současné době se zdá, že toto striktní dělení ztrácí na významu, neboť pozorování dokládají schopnost euroasijských typů virů vyvolávat jak HFRS, tak HPS (Rasmuson et al., 2011). Oba syndromy se navíc mohou částečně překrývat.

Patogeneticky dochází po iniciálním stadiu infekce alveolárních makrofágů k virémii s infekcí endoteliálních buněk s následnou

ztrátou jejich bariérové funkce vedoucí ke zvýšené endoteliální permeabilitě. Výsledkem je masivní extracelulární únik tekutin s rozvojem edému, ascitu a pleurálního či perikardiálního výpotku. Vzhledem k závažnosti těchto klinických projevů bylo cílem porozumět patofyziologii vzniku endoteliální dysfunkce při kontaktu s hantavíry. V současné době je uznávána úloha celulárního receptoru $\alpha_3\beta_3$ integrinu jakožto cílové struktury poškozené hantavírem. Integrin se účastní regulace adhezních mezibuněčných interakcí, agregace trombocytů a udržení vaskulární bariérové funkce. Hantavíry vazbou na $\alpha_3\beta_3$ integrin blokuje jeho funkci, a inhibují tak migraci endoteliálních buněk, čímž dochází k narušení dějů důležitých pro udržení permeability cév, zejména odpovědi na cirkulující vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Uspadňují také navázání cirkulujících trombocytů na povrch endotelu, což se projeví konsumpční trombocytopenií s následnými krvácivými projevy, hlavně v podobě petechií, intraretinální a intrakonjunktivální hemoragie (Gavrilovskaya et al., 2012).

Klinický průběh onemocnění HFPS lze obvykle rozdělit do pěti fází: febrilní, hypotenzní, oligurické, diuretické a reparační. Kromě postižení vlastních ledvin lze často pozorovat rozmanité extrarenální projevy onemocnění (poruchy zraku, neurologické projevy, křeče, gastrointestinální příznaky), které mohou v první fázi kontaktu s nemocným klinickému obrazu dominovat, jak tomu bylo i u pacienta zmíněného v této kasuistice. Krvácivé projevy s výraznou trombocytopenií za současné přítomnosti renálního selhání a neurologických příznaků mohou při vstupním vyšetření imitovat hemolyticko-uremický syndrom.

Pro diferenciální diagnostiku proto platí, že je především potřeba na možnost hantavírové infekce myslet. Zásadní je v tomto ohledu pečlivý odběr často podceňované epidemiologické anamnézy, zejména ve vztahu k možnému kontaktu s hlodavci. Laboratorně lze v akutní fázi onemocnění prokázat IgM protilátky specifické pro nukleokapsidový protein a dále lze detekovat RNA virus v krvi pomocí molekulárně biologických metod (real-time-PCR).

Pokud jde o léčebné možnosti, specifická terapie dosud neexistuje. Antivirotikum ribavirin při i.v. podání v časně fázi infekce má určitou schopnost snížit tíži renální insuficience a procento oligurických nemocných (Rusnak et al., 2009), nicméně výsledky provedených studií vyznívají spíše kontroverzně (Huggins et al., 1991; Chapman et al., 2002). V poslední době se spekuluje o možnosti využití protilátky proti VEGF receptoru 2, pazopanibu, bránící rozvoji zvýšené cévní permeability navozené hantavíry (Gorbunova et al., 2011). Základem léčebných opatření však zůstává symptomatická terapie včetně překlenutí renálního selhání eliminačními metodami.

Závěrem lze shrnout, že s hantavírovými onemocněními se můžeme stále častěji setkávat i v naší republice. Proto je třeba na ně pomyslet při vývoji typických příznaků (akutní renální selhání, známky zvýšené vaskulární permeability, trombocytopenie s krvácivými komplikacemi, GI příznaky) a pátrat po epidemiologických souvislostech. V diferenciální diagnostice hantavírové infekce může být, zejména v počátku onemocnění, obtížné odlišení od hemolyticko-uremického syndromu.

Literatura

- Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, et al. 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.
- Gavrilovskaya I, Huggins JW, Hsiang CM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119–1127.
- Gorbunova EE, Matthys V, et al. The role of the endothelium in HPS pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Adv Virol* 2012;2012:467059. doi: 10.1155/2012/467059
- Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, et al. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol* 2011;85:2296–2303.
- Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, et al. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:685–690.
- Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 2009;81:68–76.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653–661.