

Kemirgen temas öyküsü olmayan bir olguda Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom

Hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome case who did not have any history of contact with a rodent

Taliha Karakök¹, Neşe Demirci², Salih Cesur¹, Cemal Bulut¹, Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Sami Kınıklı¹, Ali Pekcan Demiröz¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kastamonu Dr.Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kastamonu, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.04.2016

Kabul Tarihi: 09.09.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.293324

Öz

Hantavirüs ülkemizde bazı bölgelerde görülebilen zoonotik bir enfeksiyondur. Hantavirüs, Bunyaviridae ailesinde yer alan segmenter yapıda RNA virüsüdür ve Hantavirüsün coğrafi olarak farklı dağılım gösteren çok sayıda alt tipi bulunmaktadır. Hantavirüslerin doğadaki başlıca rezervuarı fare ve sıçan gibi çeşitli kemirgenlerdir. Virus bu kemiricilerin idrar veya dışkıyla çevreye atılır. İnsanlara bulaşma yolları gıdalara bulaşmış virusun ağız yoluyla alınması veya çevreye bulaşmış virüs içeren tozların solunum yoluyla alınmasıyla olur. Virüsü taşıyan kemirgenin insanı ısırması sonucu da hastalık bulaşabilmektedir. Kemirgenle temas olasılığı yüksek olan çiftçiler, hayvancılıkla uğraşanlar, liman işçileri gibi meslek grupları enfeksiyon açısından risk grubunda yer alır. Bu yazıda Kastamonu ilinde hayvancılık ve ormancılıkla uğraşan, kemirgen teması olmayan 33 yaşında erkek olguda böbrek fonksiyon testlerinde hafif bozuklukla seyreden Hantavirüs enfeksiyonunu bildirilmiştir. Olguda trombositopeni, transaminaz testlerinde yükseklik, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, proteinüri olması nedeniyle başlangıç ayırıcı tanıda Kırım Kongo kanamalı ateşi ve leptospiroz düşünülmüştür. Olgunun tanısı ELISA testiyle Hantavirüs IgM ve IgG pozitif saptanması ile konmuş, başlangıçta yüksek olan kreatin değerleri ve transaminaz değerleri semptomatik tedavi sonrasında normal değerlerine gelmiş, proteinürisi ve trombositopenisi de düzelmiştir.

Sonuç olarak; Hantavirüs enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerden gelen, Hantavirüs renal sendromla uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan olgularda kemirgen teması öyküsü olmasa bile Hantavirüs enfeksiyonu akla gelmeli ve tanıya yönelik testler istenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hantavirüs, hemorajik ateş, renal sendrom, klinik seyir

Abstract

Aim: Hantaviruses, a genus of the Bunyavirus family are enveloped viruses with a genome that consists of RNA segments. The genus has several subtypes causing infection in different regions. Rodents such as rats are the natural reservoir for Hantaviruses. People can become infected with these viruses after exposure to aerosolized urine, droppings, saliva of infected rodents or food contaminated with these infectious materials. Infected rodent bites of a person is another transmission way. Individuals who work with live rodentlike farmers, long, shoremen, foresters have high risk of infection. Here, we report a 33 year-old male farmer who lived in a village of Kastamonu and did not have any history of direct contact with a rodent. The infection of our patient was characterized by mild deterioration in kidney function tests. Indifferential diagnosis, it is thought that Crimean-Congo haemorrhagic fever and leptospirosis may also be the causes of thrombocytopenia, elevations in liver enzymes, abnormal kidney function test results of the case. Hantavirus renal syndrome diagnosis was confirmed by Hantavirus IgM and IgG positivity with ELISA and abnormal laboratory tests improved after symptomatic treatment.

Consequently; Hantavirus infections should be thought when symptoms and laboratory tests are compatible with infection for patients in living endemic areas even if no history of rodent contact and specific tests for final diagnosis must be performed.

Keywords: Hantavirus, haemorrhagic fever, renal syndrome, clinical course

Giriş

Hantavirüs Bunyavirüs ailesinde yer alan kemirgenler aracılığı ile insanlara bulaşarak hemorajik ateşle birlikte renal sendrom ve Hantavirüs pulmoner sendrom olmak üzere iki farklı klinik tablo şeklinde seyredabilen viral bir zoonotik enfeksiyondur.

Hantavirüs kemirgenlerin idrar ve dışkılarında uzun süre bulunabilir ve kemirgenin sekresyonları ile kontamine olmuş partiküllerin solunması, kemirgenin ısırması veya kemirgenin kontamine ettiği gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla insanlara bulaşabilir. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar da bildirilmiştir [1-4].

Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom (HFRS)'a neden olan virüsler Hantaan, Seul, Dobrava (Belgrad) ve Puumala virüsleri iken, Hantavirüs pulmoner sendroma neden olan virüsler ise Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, Black Creek Canal, Bayou ve New York-1'dir.

Hantavirüs renal sendrom kliniğinin mortalite oranı %6-15 iken pulmoner sendromun mortalite oranı daha yüksektir (%30). Hantavirüs enfeksiyonlarının tanısı serolojik testlerden ELISA ve IFA testleri veya revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile konmaktadır [1-3].

Bu yazıda renal yetmezlik, karaciğer transaminaz değerlerinde yükseklikle seyreden Kastamonu ilinden gelen bir hemorajik ateş Hantavirüs renal sendrom olgusu sunulmuştur.

Olgu

Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan, 33 yaşında bilinen bir hastalığı olmayan erkek hasta ateş, baş ağrısı, mide bulantısı ve bulanık görme şikayeti ile Kastamonu Devlet Hastanesi'ne başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde Hb:12.3 g/dL, lökosit: 7510.106/L, trombosit: 90.000.106/L, AST: 30 U/L, ALT: 67 U/L, LDH: 330 IU/L, CK: 677 U/L, BUN: 29 mg/dL, Cre: 2,26 mg/dL, albumin (Alb): 2,9 g/dL, total bilirubin (T. bil): 0,26 mg/dL, direkt bilirubin (D. bil): 0.15 mg/dL, hemostaz testleri normal ve tam idrar tetkikinde dört lökosit ile proteinüri saptanmış. Hasta ateş etiyolojisi araştırılmak üzere servise yatırılmış ve ultrasonografide nefritle uyumlu bulgu saptanan hastaya 2 g/gün seftriakson tedavisi başlanmıştır. Hastadan KKKK'ya yönelik istenen KKKK polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi negatif olarak rapor edilmiştir. Takiplerinde kreatin değeri 2,7 mg/dL'ye yükselen ve ateşi gerilemeyen hasta Hantavirüs enfeksiyonu ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Anamnezinde hastanın bilinen bir hastalığı, sürekli kullandığı bir ilaç, yakın zamanda seyahat öyküsü ve aile bireylerinde benzer semptomları olan kimse olmadığı, sadece sigara kullandığı öğrenildi. Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan hastanın ormancılıkla uğraştığı ve büyükbaş hayvan beslediği öğrenildi. Kendi hayvanları dışında ormanda herhangi bir kemirgen bir hayvanla temas öyküsü yoktu. Sistemik sorgulamada, ilk başvuru anında bir kez

burun kanaması ve koyu renkli idrar yapma şikayetlerinin olduğu ve bu semptomlarının geçtiği öğrenildi. Kliniğimize yatışında ateş, baş ağrısı, bulantı, halsizlik, sık idrara çıkma şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere idi. Ateşi 38,8 °C, TA: 110/70 mm/Hg, Nabız: 94/dk idi. Sistemik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; Hb:12.8 g/dL, lökosit sayısı: 8300.106/L, trombosit: 239.000.106/L, AST: 155 U/L, ALT:164 U/L, LDH: 519 IU/L, CK: 149 U/L, BUN:51 mg/dL, Cre:2,1 mg/dL, Alb:3,4 g/dL, T. bil: 0.3 mg/dL D. bil: 0.1 mg/dL ve hemostaz testleri normal olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde eritrosit ve lökosit görülmedi ve proteinüri saptanmadı. Hastanın başvuru anındaki tetkikleri ile kıyaslandığında karaciğer enzimlerinde ve trombosit değerlerinde artış saptandı. Proteinürisi ise negatifleşmişti. Hastadan alınan kan örneğinde ELISA testi ile Hantavirüs-IgM ve IgG pozitif olarak saptandı. Hastanın geldiği dış merkezde başlanan seftriakson tedavisi 7. gün kesildi, takiplerinde ateşi olmayan, şikayetleri gerileyen ve laboratuvar değerleri normale dönen hasta taburcu edildi.

Tartışma

Hemorajik ateş Hantavirüs renal sendrom, epidemik nefropati, Kore hemorajik ateşi gibi isimlerle de isimlendirilen, grip benzeri semptomlarla başlayıp şok, kanama ve renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen klinik bir tablodur. Hemorajik ateş renal sendromun bazı formları hafif seyirli olup epidemik nefropati olarak isimlendirilir ve bu forma sıklıkla Puumala virüs neden olur. Hafif seyirli bu formu İskandinav ülkeleri, eski Sovyetler Birliğinin Batı bölgelerinde ve Avrupa kıtasında görülür. Ağır seyirli formuna Hantaan, Seul ve Dobrava virüsleri neden olur ve bu formu Kore ve Balkan ülkelerinde görülür [1,2].

Ülkemizde Hantavirüse bağlı klinik olgular ilk olarak 2009 yılında Bartın ilinde görülen salgın esnasında bildirilmiştir. Bu salgında 25 Hantavirüs renal sendromlu olgunun 12'sinde tanı doğrulanmış olup, hastaneye yatan olgularda mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir [5]. Bu salgından sonra ülkemizden İstanbul'dan 5, Sivas'dan 3, Ordu, Giresun ve Kastamonu illerinden 2'ser, Ankara ve Bursa illerinden birer olmak üzere toplamda 16 olgu bildirilmiş, Bartın iliyle birlikte toplam olgu sayısı 28 olarak rapor edilmiştir [2,7-14].

Hastalığın inkübasyon süresi 2 haftadır. Hafif formu

sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik formunda ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, sırt ve orbitada ağrı görülebilir. Hastalığın ilk 3 veya 4. gününde subkonjunktival hemoraji, yumuşak damak ve gövdede peteşi görülebilir [1,2]. Yüzde diffüz kızarıklık güneş yanığını andırır ve olguların büyük kısmında görülebilir. Olgularda rölatif bradikardi, geçici hafif hipotansiyon görülebilirken çok az bir kısmında şok da görülebilir. Sıklıkla 4. günden sonra renal yetmezlik gelişir. Olgularda döküntü hafiflerken poliüri gelişebilir ve birkaç haftadan sonra düzelir. Proteinüri, hematüri, pyüri, ödem, elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları ve diyalizi gerektiren böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilir. Santral sinir sisteminde hastalarda mental, nadiren de nöbet ve ciddi nörolojik bulgular görülebilir. Pekçok sistemi içeren ciddi komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar içerisinde; meningoensefalit, jeneralize nöbet, Guillain-Barre sendromu, mesane paralizisi bildirilmiştir [1,2,6].

Olgumuz daha önce Hantavirüs vaka bildirimini yapıldığı, kemirgen popülasyonunun yoğun olduğu ormanlık bir bölge olan Kastamonu ilinden gelmişti Olgumuzda başlangıç yüksek ateş, baş ağrısı, burun kanaması ve koyu renkte idrar yapma yakınmaları mevcutken, daha sonra ateş, baş ağrısı, pollaküri yakınmaları mevcuttu. Olgumuzda böbrek yetmezliğinin ve hemorajilerin görülmemesi hafif seyir gösteren Puumala virüsün etken olabileceğini düşündürmüştür, ancak virüs tiplendirmesi yapılmadığından etken virüsü belirleme imkanımız olmamıştır. Ancak ülkemizde Bartın ilinde görülen salgında saptanan olguların Puumala alt tipi olduğu saptanmıştır. Ülkemizde bildirilen olguların çoğunluğunu Puumala alt tipinin oluşturduğu bildirilmiştir [2,4].

Hantavirüs renal sendrom olgularında tanı serolojik testler (ELISA veya IFA) veya polimeraz zincir reaksiyonu ile konur. Sunduğumuz olguda tanı ELISA ile Hantavirüs IgM ve IgG pozitifliği ile konmuştur [1-4].

Ateş, kanama eğilimi olan ve böbrek yetmezliği gelişen olgularda Hantavirüs renal sendromdan şüphelenmek gerekir. Olgularda lökositoz, trombositopeni, albuminüri, hematüri, transaminaz değerlerinde hafif yükseklik, kreatin fosfokinaz değerinde artış görülebilir. Trombositopeni düzeyi mortaliteyle ilişkilidir [2,15,16].

Sunduğumuz olguda böbrek fonksiyon testlerinde hafif bozulma (Cre: 2,26 mg/dl), transaminaz değerlerinde

yükseklik (AST:155 U/L, ALT:164 U/L), trombositopeni ve proteinüri mevcuttu. Olgumuzda hayvancılıkla uğraşma öyküsü olması ve laboratuvar testlerinde trombositopeni ve transaminaz değerlerinde yükseklik olması nedeniyle ön tanıda başlangıçta KKKA düşünülmüş ancak KKKA PZR testinin negatif saptanması ve böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluğun artış eğiliminde olması nedeniyle hemorajik ateş Hantavirüs renal sendromdan şüphelenilmiştir. Sünbül ve ark. [17]. Kırım Kongo Kanamalı ateş ve leptospiroz ile karışan iki Hantavirüs olgusu bildirmişlerdir. Hastaların tanısı immünofluoresans antikor (IFA) ile immünglobulin (Ig) G ve IgM pozitifliği ile konmuştur. Kaya ve ark. [7] Giresun ilinde ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyon testleride bozukluk olan 50 ve 55 yaşlarında iki erkek olguda Hantavirüs enfeksiyonu bildirmişlerdir. Olgulardan biri şifa ile taburcu olurken diğer olgu hemodiyaliz tedavisine rağmen progresif seyretmiş ve kaybedilmiştir. Olgularda başlangıçta ayırıcı tanıda KKKA ve leptospiroz düşünülmüş ancak bu iki hastalığa yönelik tanısal testlerin negatif çıkması üzerine Hantavirüs yönünden araştırılmıştır. Olguların tanısı IFA yöntemi ve immunoblot testleriyle konmuştur.

Olgumuzda anamnezde kemirgen teması öyküsünün olmaması, klinik bulgularının hafif seyir göstermesi, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve trombositopenisinin takiplerinde kendiliğinden düzelmesi nedeniyle ilginçtir. Olgumuzda kemirgen teması öyküsü olması nedeniyle olası bulaş yolları; kemirgen sekresyonları ile kontamine olmuş partiküllerin solunması veya kemirgenin kontamine ettiği gıdaların ağız yoluyla alınması olabilir.

Özkan ve ark. [14] İstanbul'da akut böbrek yetmezliği ile seyreden biri Puumala virüs alt tipi, diğeri Dobrava suptipine bağlı iki Hantavirüs olgusu bildirmişlerdir. Olguların birinin daha önceden Bartın iline diğerinin ise Giresun iline seyahat ettiği bildirilmiştir. İki olgunun tanısı da Hantavirüs IgM ve IgG pozitifliği ile konmuştur. Olgular destek tedavisiyle tamamen iyileşmiştir.

Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom olgularında ölüm diüretik fazda sekonder volüm kaybı, elektrolit bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilir. İyileşme sıklıkla 3-6 hafta arasında olur bazen 6 aya kadar uzayabilir. Genel olarak mortalite oranı %6-15 arasında değişir, çoğunlukla ağır formlarında görülür. Rezidüel renal disfonksiyon Balkanlarda görülen şiddetli formları dışında nadiren görülür. Tedavisi

hemodiyaliz ve destek tedavisinden oluşur. Antiviral ilaç olarak intravenöz ribavirin uygulanabilir. Özellikle diüretik fazda hemodiyalizi de içeren destek tedavisi hayati öneme sahiptir [1,2,4].

Sunduğumuz olguda hemodiyaliz gereksinimi olmaksızın böbrek fonksiyon testleri düzelmiş ve ribavirin tedavisi uygulanmamıştır.

Hantavirüs enfeksiyonunda prognozu etkileyen faktörler; virüs tipi, genetik faktörler, demografik özellikler, humoral immün yanıtın yeterliliği, klinik ve laboratuvar bulgularıdır.

Mortalite oranı enfeksiyonun geliştiği Hantavirüs tipine göre farklılık gösterir. Örneğin Puumala tipinde mortalite oranı düşükken, Dobrava tipinde mortalite oranı %15'in üzerindedir. Mortalite oranı ileri yaş hastalarda, santral sinir sistemi hemorajisi olanlarda, sekonder enfeksiyonu olanlarda ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gelişenlerde enfeksiyonu olanlarda yüksektir [2,4,15,16].

Sunduğumuz olgu destek tedavisiyle tamamen iyileşmiş, böbrek fonksiyon testleri ve trombositopenisi düzelmiştir. Olgumuzda mortalite gelişmemesinin nedeni mortaliteyle ilişkili ciddi seyirli hemorajik ateş renal sendroma neden olan bir Hantavirüs subtipi enfeksiyonu olması, hastanın yaşının genç olması, santral sinir sistemi kanaması ve DİK olmaması gibi risk faktörlerinin olmamasından kaynaklanabilir.

Sunduğumuz olguda olduğu gibi Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom sadece ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi hafif bir klinik tabloya ek olarak laboratuvar bulgularında böbrek fonksiyon testleri, transaminaz değerlerinde bozukluk ile seyredebilir. Başlangıçta klinik bulguların ağır seyretmemesi bu hastaların başlangıçta KKKA gibi ön tanımlarla gözden kaçmasına neden olabilir. Hastalık ağır kanama ve nefrite yol açarak mortal seyredebileğinden, özellikle endemik bölgelerde hastalarda kemirgen teması öyküsü olmasa bile ateş, böbrek fonksiyon testleri ve transaminaz değerlerinde yükseklik saptanan olgularda Hantavirüs enfeksiyonu ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Sonuç olarak, Hantavirüs enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerden gelen, Hantavirüs renal sendromla uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan olgularda kemirgen teması öyküsü olmasa bile bu enfeksiyon ön tanıda akla gelmeli ve tanıya yönelik gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Craig R. Pringle. Overview of Arbovirus, Arenavirus, and Filovirus infections. Merckmanuel, <http://www.merckmanuals.com>.
2. Okay G. Hantavirüs Infection in Turkey. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2014; Special Issue 1:50-53.
3. Cesur S, Ünverdi S, Çiftçi A, ve ark. Ankara ve Kırıkkale İllerindeki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirüs Seroprevalansının Araştırılması. *Klimik Dergisi* 2012;25:103-6.
4. Çelebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klimik Derg*. 2011;24:139-49.
5. Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Searegion of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveillance* 2009;14.
6. Lu-XiZoua, Mao-JieChen , Ling Sun. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;43:95-100.
7. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, et al. Hantavirus infection: two case reports from a province in the Eastern Black Sea Region, Turkey. *MikrobiyolBul* 2010;44:479-87.
8. Çakır D, Çelebi S, Korukluoğlu G, Bozdemir ŞE, Çetin BŞ, Hacımustafaoğlu M. Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome by Hantavirus. *Ankem Derg* 2012;26:198-202.
9. Atalay YO, Dere K, Şen H, Küçükodacı Z, Önem Y, Özkan S. Hantaviral Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: A case report and review. *Yoğun Bakım Derg* 2012; 10:210-6.
10. Öncül A, Koçulu S, Çağlayık DY, Uyar Y. Hantavirus infection with a mildcourse in a patient from Giresun province: A case report. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:209-14.
11. Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y. Hanta-virüs infection in Istanbul, Turkey. *EmergInfect Dis* 2011;17:303-4.
12. Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, et al. Hemorrhagic Fever with renal syndrome: Two case reports. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:35-9.
13. Gözel MG, Engin A, Elaldı N, Bakır M, Dökmetaş İ, Uyar Y. First cases of hemorrhagic fever with renal syndrome from the Middle Anatolia Region of Turkey and the first case of Hantavirus and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus co-infection in a patient. *TurkKlin J Med Sci* 2013;33:224-8.
14. Özkan O, Tükek T, Yıldız E, Velioglu EA, Gürsu M, Öztürk S. Hantavirus infections and renal manifestations: case report and update. *Turk Neph Dial Transpl* 2013; 22:129-32.
15. Kaya S, Prognostic factors in Hantavirus infections. *Mikrobi-yol Bul* 2014;48:179-87.
16. Uğur K, Yılmaz G, Volkan S, Sökel S, Kaya S, Köksal İ, Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2:155-9.
17. Sünbül M, Yılmaz H, Çetinkaya H, et al. Two cases of Hanta-virus infection in Crimean-Congo hemorrhagic fever endemic region. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2:117-20.

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad. Cebeci-Ankara, Türkiye
İletişim: E-mail: scesur89@yahoo.com