

RETROBULBÁRNA NEURITÍDA AKO NEOBVYKLÁ MANIFESTÁCIA HANTAVÍRUSOVEJ INFEKCIE

Novotný R.¹, Mojžešová Z.¹, Beňová K.¹, Jarčuška P.²,
Hudačková J.³, Lešková L.⁴, Novotná Z.⁵

¹Interná klinika FNsP J.A. Reimana v Prešove

²Klinika pre infekčné choroby FNLP a LF UPJŠ
v Košiciach

³Infekčné oddelenie FNsP J.A. Reimana v Prešove

⁴Dialyzačné centrum - Logman a.s. Prešov

⁵Katedra ošetrovatelstva Fakulty zdravotníctva PU
v Prešove

Abstrakt

Opísaný prípad hemoragickej horúčky s retrobulbárnou neuritídou je zriedkavou komplikáciou ochorenia, ktorého pôvodcom sú Hantavírusy z čelade Bunyviridae. Na jar roku 2004 sme zachytili epidemický výskyt hemoragickej horúčky v regióne kraja Prešov s klinickým obrazom dominantne renálneho syndrómu. Očné komplikácie hemoragickej horúčky neboli u ostatných pacientov prítomné. Klinický obraz hemoragickej horúčky môže byť polymorfný s rôznym orgánovým postihnutím (obličky, pečeň, pľúca, CNS). Cieľom kazuistiky je upozorniť na možné neobvyklé klinické prejavy hantavírusového syndrómu.

Kľúčové slová: hemoragická horúčka - retrobulbárna neuritída - hantavírusový syndróm

Abstract

The described case of haemorrhagic fever, with retrobulbar neuritis is a rare complication of the disease caused by Hanta viruses of the family Bunyviridae. In the spring 2004 we recorded the epidemical distribution of haemorrhagic fever in the area of the Prešov region, with a dominant renal syndrome in its clinical symptoms. There were no eye related complications of haemorrhagic fever in other patients. The clinical picture of haemorrhagic fever can be polymorphic with various organ affections (kidneys, liver, lungs, CNS). The purpose of this casuistics is to point out possible unusual clinical symptoms of hantavirus syndrome.

Key words: Haemorrhagic fever - retrobulbar neuritis - hantavirus syndrome

Hemoragická horúčka s renálnym syndrómom je najfrekvencnejšie študovaným typom vírusom indukovanej akútnej intersticiálnej nefritidy. Prvý opis ochorenia pochádza z bývalého Sovietskeho zväzu z r. 1932 z oblasti juhovýchodnej Sibíri, z okolia rieky Amuru a z Mandžuska. Počas kórejskej vojny v rokoch 1951-1953 bol zaznamenaný najväčší výskyt ochorenia, kedybolo medzi americkým personálom opísaných 2070 prípadov a ochorenie dostalo názov kórejská hemoragická horúčka (Findo, 1990). Koncom 70-tych rokov kórejský virológ Lee odhalil vírusový antigén v pľúcnom tkanive myši, lovených v okolí rieky Hantaan, odtiaľ pochádza aj názov vírusu (Sirotin, 1985). V Kórei sa ochorenie vyskytuje

endemicky s výrazne nepriaznivým priebehom. Spolu postihnuté môžu byť i oči, centrálny nervový systém (CNS), hypofýza, štítna žľaza, myokard, perikard, pečeň a pankreas. V Číne sa diagnóza hantavirózy často skrývala pod názvom akútnej hepatitidy s neznámym pôvodom. V juhovýchodnej Číne vírus Hantaan môže okrem hemoragickej horúčky alebo pneumónie vyvolať tiež akútnu hepatitídu (Meng, 1997).

Pod názvom nephropathia epidemica je známy prvý opis ochorenia z európskeho kontinentu zo Škandinávie z r. 1934. Vo Fínsku sa podľa retrospektívnej štúdie pri serologicky potvrdennej epidemickej nefropatii ako vzácne klinické prejavy pozorovali i akútna myokarditída a encefalitída (Mustonen, 1994). Aj v Grécku boli popísané prípady hemoragickej horúčky s obličkovým syndrómom, kedy bola analyzovaná i príčina smrti, krvácanie do mozgu, krvácanie do tráviaceho traktu a nezvládateľný šok. V sledovanom súbore pastierov oviec sa v polovici prípadov ochorenia objavila aj konjunktivitída. V roku 1994 boli v USA hlásené prípady nazvané ako hantavírusový pľúcny syndróm, horúčkovité ochorenie prejavujúce sa rýchle sa rozvíjajúcim respiračným zlyhaním. Úmrtnosť dosahovala 64% (Childs, 1994). V Západnej Európe (Francúzsko, Belgicko, Nemecko, Holandsko) bol dokázaný výskyt zvyčajne ľahko prebiehajúcej hemoragickej horúčky s obličkovým syndrómom spôsobený hantavírusom Puumala. Tento vírus sa vyskytuje aj v Škandinávii a v európskej časti bývalého Sovietskeho zväzu, pričom v porovnaní so Švédskom je priebeh podobný, ale viac krvácajúcich prejavov i život ohrožujúcich komplikácií sa pozoruje na európskom území bývalého ZSSR. Vo Švédsku je úmrtnosť 0,2%. Okrem typických prejavov sú časté i príznaky z oblasti gastrointestinálneho traktu (GIT), poruchy CNS a očné prejavy (*modročervené videnie*). V juhovýchodnej Európe (*Slovensko, Srbsko, Bosna, Albánsko, Grécko*) spôsobujú nefropathiu rôznej závažnosti hantavírusy Hantaan a Dobrava/Belgrade. Výskyt ochorenia v tejto oblasti v posledných rokoch stúpa. (Childs, 1994). V poslednom období sa však ťažké prípady hantavirózy začali vyskytovať i v Nemecku, Škandinávii a v oblasti bývalej Juhoslávie. Ide o nový kmeň serotypu Puumala. Patogenita nového typu je zrejme vyššia ako u dosiaľ izolovaných európskych kmeňov.

Dnešný výskyt hantavirózy je od Tichého oceánu po Severné more vo východo-západnom a od polárneho kruhu po Kórejský poloostrov v severo-južnom smere. Na Slovensku prvá písomná správa pochádza z roku 1955. Ochorenie sa zistilo v okresoch Michalovce, Vranov nad Topľou a Košice vidiek (Plank a kol., 1955).

Popis prípadu

26 ročný pracovník drevárenskej firmy, zdravý, chov domácich zvierat neudáva, avšak kontakt s hlodavcami v práci bol možný, v poslednom období necestoval. Prijatý na Internú kliniku 10.7.2004 pre tri dni trvajúce teploty okolo 39,5°C, s výraznými bolesťami hlavy, triaškou, nechutenstvom, svalovými bolesťami, bez dyzurických ťažkostí, menej močil, moč bol tmavšie sfarbený. Stav bol obvodným lekárom hodnotený ako viróza, užíval antipyretiká.

Pri prijatí dominovali febrility do 39,5°C a bolesti hlavy. Fyzikálny nálež bol v norme. V laboratórnom obraze bola prítomná parenchymatózna hepatálna lézia (AST 3,07 ukat/l, ALT 3,97 ukat/l, tab. 1), nefritický syndróm (v moči chemicky bielk. ++, krv pozit., sediment veľa erytrocytov, 8-10 leukocytov, prítomné baktérie), hypokaliémia (3,41 mmol/l), hypocholesterolémia (2,67 mmol/l), mierna hypertriglycerolémia (1,81 mmol/l) zvýšené zápalové parametre (CRP 73,2 mg/l, sedimentácia 15/30), lymfopenia s monocytózou (lym 10,8%, mono 11,3%), hypoproteinémia s hypoalbuminémiou (celk. bielk. 62,9 g/l, alb. 33,71 g/l), ostatné frakcie elektroforézy bielkovín v norme. Hemokultúra ako i kultivácia z moča boli negatívne. Sonografický nálež vyšetrenia obsahu brušnej dutiny potvrdil hepatosplenomegáliu, nefropatiu bilaterálne s obrazom akútneho renálneho zlyhania. Vzhľadom na pracovnú anamnézu, trombocytopéniu, nefritický syndróm, USG obraz akútneho zlyhania obličiek a anamnestické údaje febrilit s bolesťami hlavy sme realizovali okrem iných aj serologické vyšetrenie na hantavírusy, ktoré bolo s odstupom času vyhodnotené ako pozitívne. Išlo o serotyp Puumala.

V rámci diferenciálnej diagnostiky sme zrelizovali odber na respiračné vírusy, HAV, HBV, leptospirózy, CMV a EBV, antinukleárny a reumatoidný faktor, protilátky proti obličkám, ktoré boli negatívne. Na druhý deň hospitalizácie dochádza k poklesu teplôt, pretrvávajú subfebrility, pacient udáva bolesti hlavy s maximom v temporálnej oblasti a zhoršenie zraku. Realizované očné vyšetrenie suponovalo retrobulbárnu neuritídu. Neurológ hypotézu diagnózy retrobulbárnej neuritídy podporil a vyslovil podozrenie na možný demyelinizačný proces v mozgu. Bola vykonaná diagnostická lumbálna punkcia s negatívnym nálezom. Empiricky sme volili antibiotiká (*amoxicilin-klavulanát*) parenterálne, s hepatoprotektívnou analgeticko-antipyretickou liečbou a korekciou vnútorného prostredia, za súčasnej rehydratácie a bilancie tekutín. Pri tejto liečbe, v priebehu 11-ich týždňov známky hepatálnej lézie (kont. AST 0,54 ukat/l, ALT 1,11 ukat/l, GMT 0,36 ukat/l) i nefritického syndrómu (moč chemicky + sediment negatívny) ustúpili a zápalové parametre sa normalizovali (CRP pod 1 mg/l).

Pre dominujúce bolesti hlavy a poruchu zraku bol pacient na tretí deň hospitalizácie s diagnózou retrobulbárnej neuritídy preložený na očné oddelenie. Neurologickým perimetrickým vyšetrením boli zistené zmeny v zornom poli, bilaterálne rozšírenie slepej škvrny a centrálny výpad vľavo. Magnetická rezonancia infra- a supratentoriálne ložiskový proces nepotvrdila. Nasadená kortikoidná liečba v úvode parenterálne metylprednisolonom, následne perorálne prednisonom 7 týždňov (od 14.7.04 do 27.8.04) v postupne klesajúcich dávkach.

Diskusia

Vírusy z rodu Hantavirus patria do čeľade Bunya-viridae. Vyskytujú sa v prírodných ohniskách. Ich prirodzenými hostiteľmi sú divokožijúce drobné hlodavce. Celoživotná nákaza u týchto zvierat prebieha inaparentne. Vírus vylučujú slinami, močom a stolicou, pričom sa človek infikuje vdýchnutím kontaminovaného prachu alebo hlodavcami znečistenou potravou. K medziliudskému preno-

su nedochádza. Hantavírusy z rôznych regiónov majú vďaka genetickému driftu a selekčným tlakom rozmanité vlastnosti a tak i klinický priebeh môže byť odlišný. V súčasnej dobe poznáme tieto základné serotypy:

- Hantaan vyvolávajúci hemorgickú horúčku s renálnym syndrómom, vyskytuje sa najčastejšie v juhovýchodnej Ázii,

- podobný priebeh vo východnej Európe a na Balkáne vyvolávajú vírusy serotypu Dobrava

- vírusy serotypu Puumala vyvolávajúce epidemickú nefritídu sú rozšírené prakticky po celej Európe,

- celosvetovo, prevažne v mestách, sa vyskytuje serotyp Seoul, vyvolávajúci epidemickú nefritídu.

- v severnej Amerike bol zaznamenaný serotyp Sin nombre vyvolávajúci hantavírusový pľúcny syndróm (Bednar, 1996).

Ochorenie podľa typu rezervoárového zvieratá prebieha v troj- až štvorročných cykloch buď sezónne s dvomi vrcholmi: letným (*od mája do augusta*) a zimným (*od októbra do decembra*), alebo celoročne. V západnej a strednej Európe je priemerná premorenosť serotypmi Puumala a Seoul 1-2%, u profesionálne exponovaných osôb až 10%. Na Slovensku sú hlavnými hostiteľmi hrdziak hôrny, ryšavka tmavopása, ojedinele i ryšavka žltohrdlá.

K nákaze dochádza vdýchnutím infikovaného aerosolu, ojedinele ingesciou alebo porušenou kožou. Najčastejšie bývajú postihnutí mladí muži. Hantavírusy majú výraznú afinitu k výstelkám obličkových tubulov a k endotelu kapilár. Inkubačná doba je priemerne 14 dní. Typické laboratórne nálezy sú trombocytopénia 75%, leukocytóza 50%, pričom výrazná leukocytóza (nad 30 x 10⁹/l) je prognosticky nepriaznivým faktorom, letalita dosahuje vtedy až 41,2%, výskyt imunoblastov v krvi a lymfoidných orgánoch, zvýšený hematokrit, zvýšený kreatinín, proteinúria 94%, hematúria 58%, pyúria 28%, anémia 50% (Mustonen, 1994).

Ochorenie prebieha pod obrazom hemoragickej horúčky s renálnym syndrómom. Klinický priebeh je rozdelený do 5-ich fáz. Febrilná fáza trvá maximálne týždeň. Ide o náhly prudký vzostup horúčky (39-40°C) so zimnicou, triaškou, bolesťami hlavy, svalstva, brucha a drieku. Charakteristické sú poruchy zraku, častá je epistaxa. Typické je začervenanie spojiviek, petechie na mäkkom podnebí. Objavuje sa stále rastúca proteinúria s hematúriou, trombocytopénia aj leukocytóza. V hypotenzívnej fáze, ktorá vzniká v dôsledku poškodenia kapilár, sa bolesť hlavy zmierňuje, objavuje sa úzkosť, nepokoj, zmätenosť, delírium, až kóma, sufúzie a hematómy. V dôsledku intersticiálnej nefritídy ochorenie ďalej prechádza do oligurickej fázy s klinickými i laboratórnymi príznakmi akútneho renálneho zlyhania. Stúpa krvný tlak, hladina urey a kreatinínu, chorého ohrozuje edém mozgu, alebo pľúcny edém pri hypervolémii. Môže dôjsť k zlyhaniu srdca. Pacienti, u ktorých má ochorenie letálny priebeh, v tejto fáze umierajú v 50%. Pri úprave sa objavuje polyúria ako symptóm polyurickej fázy s rizikom deplécie iónov a vody, v klinickom obraze sa objavuje anorexia a únava. Fáza rekonvalescencie môže trvať niekoľko mesiacov. Prechod do chronického štádia nie je známy. Úmrtnosť je až 65% (Bednář, 1996)

Nekropsiou sa zisťujú hemorágie v dreni nadobličiek, pravej predsieni a v črevnej sliznici, nekroza obličkových pyramíd, predného laloka hypofýzy a nadobličiek. V srdcovom svale, slezine a pečeni je mononukleárová infiltrácia (Findo, 1990)

Niektorí autori upozorňujú, že u 15-20% pacientov, najmä po ťažkých formách, sa objavujú známky chronickej pyelonefritidy (Sirotin, 1985). Na ťažší priebeh virózy poukazujú i zmeny v spektre lipidov. Zvýšenie koncentrácie celkových lipidov a triglyceridov, zníženie HDL- cholesterolu v celom priebehu, prebeta- a beta-lipoproteínov vo včasnej a zvýšenie hladiny cholesterolu v neskoršej rekonvalescencii (Kovalskij, 1988)

Epidemická nefropatia môže mať podobný, ale podstatne miernejší priebeh, s typickým náhlým začiatkom choroby s horúčkou, bolesťami chrbtice, celkovou nevoľnosťou, oligúriou až polyúriou. Príznaky z gastrointestinálneho traktu, očné prejavy (*modročervené videnie*) sú tiež časté, krvácavé stavy sú pozorované asi v jednej tretine prípadov a okolo 5% chorých má gastrointestinálne krvácanie alebo príznaky disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Objavuje sa proteinúria a asi v 50% hematúria, v niektorých prípadoch i poškodenie pečenných funkcií. V laboratórnom obraze dominujú zápalové zmeny, koagulopatia, anémia, zvýšenie kreatinínu a aminotransferáz, častá je trombocytopenia. V akútnej fáze je výrazne znížená glomerulárna filtrácia, často pozorujeme tubulárnu dysfunkciu. Špecifická liečba zatiaľ neexistuje. Dochádza k uzdraveniu, zvyčajne do 6-ich mesiacov, občas pozorujeme myokarditídu alebo encefalitídu. Úmrtnosť je 0,2%.

Záver

Prípad 26 ročného pacienta má rysy hantavírusovej infekcie ľahkého typu, vyskytujúceho sa v stredo-európskej oblasti. V rámci nefritického syndrómu sme pozorovali proteinúriu, ale bez laboratórnych známkov akútnej renálnej insuficiencie, dominovala skôr parenchymatózna lézia pečene. V úvode bola prítomná trombocytopenia,

	10.7.2004	11.7.2004	19.7.2004	2.9.2004	28.9.2004
AST (ukat/l)	3,07	1,79	0,54	0,69	0,54
ALT (ukat/l)	3,95	3,13	4,96	1,4	1,11
GMT (ukat/l)	0,71	0,69	2,74	0,4	0,36

Tab. 1

nia, ale bez leukocytózy. Na hantavírusovú infekciu poukazoval tiež náhlý začiatok s horúčkami, triaškou,

myalgiami, lumbalgiami a poruchami videnia, krvácavé prejavy sme nepozorovali. V literatúre sú v priebehu hantavírusového ochorenia uvádzané tieto očné komplikácie: konjunktivitída, fotofóbia, subkonjunktiválne hemorágie, modročervené videnie. U nášho pacienta sme vzhľadom na perimetrickým vyšetrením detegovaný centrálny skotóm konštatovali očné komplikácie v zmysle retrobulbárnej neuritídy. Očný nález v rámci systémového postihnutia dominoval a vyžadoval liečbu kortikoidmi.

Literatúra

1. BEDNÁŘ, M. et al. *Lékařská mikrobiologie*. 1. vydanie. Praha : Marvil, 1996. 558s., s.445-447
2. FIGURNOV, V. et al. Nekotoryje osobennosti tečenija gemoragičeskaj licheradki s počecnym sindromom pri giperlekocitoze. In. *Klin. Med.*, Moskva, 1985, č. 4., s. 111-114
3. FINDO, P. Hemoragická horúčka s renálnym syndromom. In *Lekársky obzor*, 39, 1990, č. 1, s. 41-45
4. CHILDS, J., ROLLIN, P. Emergence of hantavirus disease in th USA and Europe. In *Curr. Opinion infect. Dis.*, 7, 1994, č. 2, s. 220-224
5. KOVALSKIJ, JU. Lipidy krovi i pokazateli pere-kisnogo okislenija lipidov u bolnych gemoragičeskaj li-choradkoj s počecnym sindromom. In *Ter. Arch.*, 60, 1988, č. 6, s. 82-85
6. LEVY, D. Hantavirus pulmonary sysndrom. In *Postgrad. Med.*, 97, 1995, č. 3, s. 127-139
7. MENG, G. et al. High prevalence of hantavirus infection in a group of Chinese patients with acute hepatitis of unknown aetiology. In *J. Viral Hepatitis*, 4, 1997, č. 4, s. 231-234
8. MUSTONEN, J. Nephropathia epidemica in Finland. A retrospective study of 126 cases. In *Scan. J. infect. Dis.*, 26, 1994, č. 1, s. 7-13
9. SETTERGREN, B. Nephropathia epidemica (haemorrhagic fever with renal syndrome) in Scandinavia. In *Rev. Infect. Dis.*, 13, 1991, č. 4., s. 736-744
10. SIAMOPOULOS, K. et al. Outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. In *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 4, 1985, č. 2, s. 132-134
11. SIROTIN, B. Gemoragičeskaja licheradka s počecnym sindromom. In. *Klin. Med.*, Moskva, 1985, č. 6, s. 34-41
12. ZEIER, M. et al. Akutes Nierenversagen durch Hantavirus. Fallbeobachtung in der Bundesrepublik. In *Dtsch. Med. Wschr.*, 111, 1986, č. 6, s. 207-210
13. ZEIER, M. Klinik und Therapie Hantaviirus- Infektion. In *Dtsch. Med. Wschr.*, 115, č. 44, s. 1678-1681