

## „Mišja groznica“ – hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom – prikaz slučaja

### „Mouse fever“ – hemorrhagic fever with renal syndrome – case report

Mirna Molnar, Goranka Petriček, Ljiljanka Jurković

#### Sažetak

U ovom članku prikazan je slučaj prethodno zdravog 42-godišnjeg drvosječe koji je obolio od hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom (HVBS) ili epidemijske nefropatije. Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom akutna je infektivna bolest uzrokovana hantavirusima, a glavni rezervoar su glodavci (riđa voluharica i miševi). U Hrvatskoj postoje dva tipa hantavirusa: Puumala i Dobrava-Belgrade. Puumala virus je najčešći oblik hantavirusa u našoj zemlji. Uzročnik je blagog i srednje teškog oblika HVBS. Čovjek se najčešće zarazi udisanjem aerosola koje sadržavaju virus ili drugim kontaminiranim izlučevinama (mokraćom, stolicom, slinom) inficiranih glodavaca. Osnovna značajka HVBS je oštećenje bubrežne funkcije različitog stupnja sve do bubrežnog zatajenja. Česti simptomi su vrućica, glavobolja, bolovi u leđima i bolovi u trbuhu. Dobrava-Belgrade tip virusa uzrokuje težu kliničku sliku s krvarenjima, plućnim

i neurološkim simptomima. Tijek HVBS može se podijeliti u pet faza, a to su: febrilna, hipotenzivna, oligurijska, poliurijska i rekonvalescentna faza. Ne postoji specifično liječenje za HVBS, stoga je vrlo važna rana dijagnostika i adekvatno simptomatsko liječenje.

**Ključne riječi:** hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom, obiteljska medicina

#### Summary

PA case of previously healthy 42-year-old woodman who suffered from haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), also called epidemic nephropathy, is presented. Haemorrhagic fever with renal syndrome belongs to emerging infections. It is caused by hantaviruses. Those viruses are transmitted to humans by rodents, bank vole and mice being the main reservoirs. Two types of hantaviruses are identified in Croatia:

---

Mirna Molnar, dr. med. specijalizant obiteljske medicine, Dom zdravlja Sisak, Ordinacija obiteljske medicine, Josipa Marića 2, Hrvatska Kostajnica

Doc. dr. sc. Goranka Petriček, dr. med., spec.obit.med., Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra za obiteljsku medicinu, Zagreb; Dom zdravlja Zagreb-Centar, Ordinacija obiteljske medicine, Siget 18a, Zagreb

Prim. Ljiljanka Jurković, dr. med., specijalist opće medicine, Specijalistička ordinacija opće medicine dr. Ljiljanka Jurković, Kauzlarićev prilaz 7, Zagreb

**Adresa za kontakt:** Mirna Molnar, dr. med., e-mail: mirna.molnar78@gmail.com

Puumala virus and Dobrava-Belgrade virus. Puumala virus is the most frequent hantavirus in our country. It causes mild to moderate form of HFRS. People are infected by inhaling aerosolised virus particles shed through urine, faeces or saliva. The main characteristic of HFRS is renal dysfunction or renal failure with rare haemorrhagic manifestations. Other frequent symptoms are fever, headache, backpain and gastrointestinal symptoms. Dobrava-Belgrade type of virus causes more severe disease with bleedings, pulmonary symptoms and neurological complications. The course of HFRS is divided into five stages: febrile, hypotensive, oliguric, diuretic and convalescent phase, but these phases are not always clinically evident. There is no specific antiviral therapy. Therefore, it is very important that family physicians working in the regions where HFRS usually occurs, have it in mind in cases of patients with sudden onset of fever or flu-like symptoms.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, family medicine

## Uvod

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) je zoonoza koja se najčešće prenosi na ljude u direktnom kontaktu s mišolikim glodavcima ili njihovim izlučevinama, odnosno udisanjem prašine ili aerosola koji sadrži uzročnike (rida voluharica, žutogrlji miš, štakor, šišmiš) (1,2). Izloženost glodavcima i njihovim izlučevinama osnovni je preduvjet za obolijevanje od HVBS. Čovjek se može zaraziti unosom uzročnika kroz usta putem nečistih ruku ili kontaminirane hrane i pića, udisanjem onečišćene prašine, direktnim kontaktom putem oštećene kože ili ugrizom zaražene životinje. Ne prenosi se sa čovjeka na čovjeka (2). Bolest se često javlja u epidemijama, nakon blage zime koja pogoduje najezdi glodavaca. U takvim godinama pojavljuje se veći broj oboljelih, te se nazivaju mišjim godinama (u Hrvatskoj 1995., 2002., 2012., 2014). Na području grada Zagreba 2017. godine bilježi se veći broj

oboljelih od HVBS (2). Najčešće obolijevaju šumski radnici, izletnici, poljoprivrednici, tj. ljudi koji se zbog prirode svog posla ili hobija često nalaze na mjestima gdje obitavaju glodavci. HVBS u Hrvatskoj se pojavljuje svugdje osim u priobalju (3). Uzrokuju ju hantavirusi. U Hrvatskoj se pojavljuju dva tipa hantavirusa: Puumala i Dobrava-Belgrade (3,4). Osnovni patofiziološki poremećaj u HVBS je oštećenje kapilara u različitim organima koji rezultira povećanjem permeabilnosti te hiperemijom, edemima, hipotenzijom i hemoragijama (3). Najznačajnija karakteristika bolesti je akutno bubrežno zatajenje. U težim oblicima bolesti pojavljuju se krvarenja u različitim organima (epistakse, hematomi, melena, hematohezije), nakupljanje tekućine u retroperitonealnom i pleuralnom prostoru i šok (5). Inkubacija obično traje od jednog do dva tjedna (2). Tijek bolesti obično se dijeli u pet faza:

1. Febrilna faza počinje naglo s visokom temperaturom, zimicama i tresavicama. Prisutna je i glavobolja, bolovi u mišićima, osobito u lumbalnom području, hiperemija konjunktiva, lica i vrata. U laboratorijskim nalazima pojavljuje se trombocitopenija, proteinurija i eritrociturija. Ova faza traje tri do sedam dana.
2. Hipotenzivna faza traje jedan do dva dana. Karakterizira ju pad krvnog tlaka i početno zatajenje bubrega. U blažim oblicima bolesti ova faza se ne registrira. Rastu koncentracije ureje i kreatinina, pojavljuje se i leukocitoza.
3. Oligurijska faza nastupa početkom drugog tjedna bolesti. Prisutna je zatajenje bubrega s oligurijom sve do anurije, a pojavljuju se i hemoragije. Urea i kreatinin dosežu najviše vrijednosti. Zbog poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita nastupaju oštećenja središnjeg živčanog sustava (dezorijentacija, somnolencija, epileptični napadaji) i pluća (pleuralni izljev, plućni edem).
4. Poliurijska faza karakterizirana je izlučivanjem velikih količina urina (do 12 litara u 24 sata). Može potrajati i dva tjedna.

5. Rekonvalescentnu fazu obilježava normalizacija krvnog tlaka i bubrežnih funkcija. Izlječenje je obično potpuno (3). Smrtni ishodi zabilježeni su u oko 0.1 do 0.4% slučajeva infekcije s Puumala virusom, a kod Dobrava virusa smrtnost je do 12% (5).

Puumala virus češći je uzročnik HVBS u Hrvatskoj. Uzrokuje blaži oblik bolesti karakteriziran visokom temperaturom, bolovima u mišićima i trbuhu, glavoboljom s prolaznom renalnom insuficijencijom, bez hemoragijskih manifestacija (3,4). Bolesnici kod kojih je uzročnik Dobrava-Belgrade genotip virusa češće su hipotenzivni, imaju više vrijednosti kreatinina, izraženiju trombocitopeniju i češće im je potrebna hemodijaliza (4). Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Bolesnik s visokom temperaturom, crvenilom lica i prsnog koša, trombocitopenijom i znacima zatajenja bubrega trebao bi pobuditi sumnju na HVBS. Dijagnoza se potvrđuje serološki i bazirana je na činjenici da je Puumala virus najčešći uzročnik HVBS. IgM protutijela, a ponekad i IgG protutijela prisutna su već u prvim danima infekcije (4,5). Liječenje HVBS je simptomatsko. Osobitu pažnju treba posvetiti održavanju homeostaze vode i elektrolita. U oligurijskoj fazi liječenje ima naglasak na liječenju akutne bubrežne insuficijencije. Važna je stroga kontrola kalija zbog prijeteće hiperkalijemije. U poliuričnoj fazi bitno je voditi brigu o tome koliko bolesnik izlučuje urina, da bi nadoknada tekućine i elektrolita bila adekvatna, te se izbjegla dehidracija i šok (6). Cijepljenje protiv HVBS pridonijelo je smanjenju pojave HVBS u mnogim azijskim zemljama (7). U Republici Hrvatskoj cjepivo protiv HVBS nije registrirano. Prevencija je najvažnija u borbi protiv širenja HVBS. Potrebno je izbjegavati dodir s potencijalno kontaminiranim aerosolom uvijek kad za to postoji mogućnost. Infekcija se često pojavljuje nakon boravaka ili čišćenja ostava, štala ili drvarnica u kojima žive glodavci. Pri takvim aktivnostima preporučljivo je koristiti maske (1).

## Prikaz bolesnika

TB, 42 godine star, javio se u ordinaciju obiteljskog liječnika zbog povišene temperature do 40°C, pojačanog znojenja, zimice i tresavica te bolova u mišićima, posebice leđima. Navedeni simptomi započeli su prije pet dana. Prije tri dana pregledan je na Hitnoj medicinskoj pomoći te mu je preporučen azitromicin od 500 mg dnevno kroz tri dana koji je popio, ali nije osjetio poboljšanje. Od noćas ima i bolove u trbuhu. Danas je imao jednu stolicu, rjeđe konzistencije, bez primjesa krvi i sluzi. Slabije mokri. Appetit mu je loš. U obitelji i bližoj okolini nitko nema ovakve simptome.

Bolesnik i njegova obitelj godinama su u skrbi kod istog obiteljskog liječnika. Dosad nije teže bolovao i ne koristi trajnu terapiju. Povremeno se žali na križobolju. Prije tri godine odstranjen mu je žučni mjehur. Ne puši, alkohol konzumira prigodno. Alergije na lijekove negira.

Živi sa suprugom, dva sina i roditeljima u kući u Hrvatskoj Kostajnici. Imaju domaće životinje (pse, mačke, svinje, ovce, kokoši). Radi kao sjekač motornom pilom u lokalnoj Šumariji. Roditelji boluju od arterijske hipertenzije, a sestra od kroničnog gastritisa.

Kliničkim pregledom utvrđena je povišena tjelesna temperatura od 38°C. Jedan sat prije pregleda popio je tabletu ibuprofena od 600 mg. Bolesnik je pri svijesti, kontakt se s njim lako uspostavlja i održava. Koža na vratu i prsištu je zacrvenjena. Ždrijelo je hiperemičnih nepčanih lukova, jezik je obložen. Vratni limfni čvorovi su palpabilni, veličine oko 1 cm u promjeru, bezbolni i pomični. Nad plućima auskultatorno je obostrano čujan produžen ekspirij, bez drugih auskultacijskih fenomena, frekvencije disanja 12 u minuti. Srčana akcija je ritmična, tonovi su jasni, šumovi se ne čuju. Arterijski tlak je 130/80 mmHg, puls 80 u minuti. Abdomen je mekan, ispod razine prsnog koša, na palpaciju diskretno bolan u epigastriju, negativnog Blumbergova znaka, čujne peristaltike. Jetra i slezena ne palpiraju se uvećane. Lumbalna

sukusija obostrano je bezbolna. Ekstremiteti su simetrični, bez edema. Pulzacije perifernih arterija su palpabilne. Neurološki status je uredan, bez ispada i lateralizacija. Meningealni znaci su negativni.

Bolesnik je upućen na hitnu laboratorijsku obradu kojom je utvrđena snižena vrijednost hemoglobina (129 g/l), trombocitopenija ( $110 \cdot 10^9/l$ ) i leukocitoza ( $11.5 \cdot 10^9/l$ ), uz povišenu vrijednost kreatinina (140  $\mu\text{mol/l}$ ), ureje (11.8 mmol/l) i CRP (120 mg/l). Šećer u krvi i jetreni enzimi bili su u referentnim intervalima. U sedimentu urina utvrđena je proteinurija i 10 do 20 eritrocita. Temeljem kliničke slike i rezultata laboratorijskih pretraga postavljena je radna dijagnoza HVBS te je bolesnik upućen na bolničko liječenje na infektološki odjel Opće bolnice Sisak. Bolesnik je otpušten nakon sedmodnevne hospitalizacije tijekom koje je liječen simptomatski sa serološki potvrđenom dijagnozom HVBS uzrokovane Puumala virusom.

## Rasprava

Poznavanje epidemiološke slike za područje obitavanja osiguranika za koje skrbi iznimno je važno u radu obiteljskog liječnika u cilju pravovremenog prepoznavanja simptoma, dijagnosticanja i liječenja bolesti. Iako su prirodna žarišta HVBS u RH u Lici, Slavoniji, Međimurju i Moslavini, možemo reći da prirodna žarišta nisu ni malobrojna ni ograničena i da je zapravo cijela Hrvatska osim uskog priobalnog područja i otoka, prirodno žarište ove bolesti (2). Većem riziku od obolijevanja od HVBS izloženi su ljudi koji najčešće radi svojeg posla borave u šumi te dolaze u opetovan ili dugotrajan, izravan ili posredan dodir s malim divljim glodavcima (na primjer šumski radnici, lovci, poljoprivrednici). Dijagnoza HVBS se postavlja na osnovi epidemiološke anamneze o izloženosti glodavcima, kliničke slike, laboratorijskih nalaza koji upućuju na ovu bolest (trombocitopenija, povišena vrijednost serum-

skoga kreatinina i ureje, proteinurija, hematurija), a potvrđuje se serološkim i molekularnim dijagnostičkim metodama. Ne postoji specifična antivirusna terapija za hantavirusne infekcije, a liječenje je simptomatsko (8). U ovom članku prikazan je bolesnik, po zanimanju drvosječa koji živi na selu, koji se u ordinaciju svog obiteljskog liječnika javio zbog vrućice i općeg algičnog sindroma. Kliničkim pregledom nije pronađen uzrok njegovim tegobama te je upućen na hitnu laboratorijsku obradu. Nalazima laboratorijskih pretraga utvrđena je trombocitopenija, povišene vrijednosti kreatinina, ureje i CRP, te proteinurija i mikrohematurija u sedimentu urina. S obzirom na podatke epidemiološke anamneze o radu u šumariji i životu na selu (moguća izloženost glodavcima), nalaze laboratorijskih pretraga i kliničkoj slici općeg algičkog sindroma i crvenila kože vrata i prsišta, postavljena je radna dijagnoza HVBS i bolesnik je upućen na bolničko liječenje na infektološki odjel. Dijagnoza HVBS u ordinaciji liječnika obiteljske medicine nije jednostavna obzirom da bolesnici obično dolaze u febrilnoj fazi bolesti s nespecifičnim simptomima poput vrućice, tresavice i bolova u mišićima, a bez izraženih renalnih simptoma i hemoragija. Sumnju na HVBS u područjima gdje se ona pojavljuje moraju pobuditi pozitivna epidemiološka anamneza o izloženosti glodavcima uz specifično crvenilo lica i vrata te laboratorijski nalazi koji upućuju na ovu bolest (trombocitopenija, porast vrijednosti kreatinina i ureje, proteinurija i mikrohematurija u sedimentu urina kao znaci oštećenja bubrežne funkcije). Bolesnika je u većini slučajeva potrebno hospitalizirati. Kako specifičnog liječenja nema, važno je pomno pratiti razvoj bolesti uz učestale kontrole laboratorijskih nalaza (hematokrita, eritrocita, trombocita, elektrolita, ureje i kreatinina) i vitalnih parametara (tlak, puls, diureza). Opisani bolesnik otpušten je nakon sedmodnevne hospitalizacije tijekom koje je liječen simptomatski. Zatajenje bubrega nije se razvilo što je u skladu sa, u literaturi opisanim, blažim tijekom Puumala virusne infekcije, koja je serološki potvrđena u ovog bolesnika (9). Naime,

pri infekcijama uzrokovanim virusom Puumala češće se susreće blaži oblik bolesti, a tijekom se obično odvija samo u dvije faze. Prva je febrilna, na nju se nadovezuje druga faza s bubrežnim simptomima, dok su hemoragijske manifestacije rijetke i blage.

## Zaključak

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom akutna je potencijalno teška bolest. Obzirom da u Republici Hrvatskoj nije registrirano cjepivo za HVBS te ne postoji specifično liječenje, vrlo je važno rano dijagnosticirati bolest i bolesnika uputiti na bolničko liječenje u cilju praćenja vitalnih funkcija i provođenja simptomatskog liječenja. Važna je i javnozdravstvena edukacija stanovništva o mogućnostima prevencije bolesti – održavanje higijene ruku, zaštita hrane, pića i osobnih stvari od dosega glodavaca te korištenje zaštitnih maski i rukavica prilikom poslova gdje se diže prašina. Liječnici koji rade u područjima u kojima se pojavljuje ova zoonoza kod susreta s pacijentom s visokom temperaturom sa ili bez renalnih i hemoragijskih simptoma trebali bi diferencijalno dijagnostički razmotriti HVBS.

## Literatura

1. Reil D, Rosenfeld UM, Imholt C, Schmidt S, Ulrich RG, Eccard JA et al. Puumala hantavirus infections in bank vole populations: host and virus dynamics in Central Europe. *BMC Ecol.* 2017;17(1):9.
2. “Mišja groznica,- hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom. *Novosti.* Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar; 2017. Dostupno na: <http://www.stampar.hr/hr/misja-groznica-hemoragij-ska-vrucica-s-bubreznim-sindromom> (4. rujan 2017.)
3. Vrhovac B i sur. *Interna medicina.* 3. promj. dop. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str. 1515 -7.
4. Krautkramer E, Nusshaq C, Baumann A, Schafer J, Hofmann J, Schnitzler P et al. Clinical characterization of two severe cases of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantaviruses Puumala and Dobrava- Belgrade genotype Sochi. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):675.
5. Geurtsvan Kassel CH, Goeijenbier M, Verner-Carlsson J, Litjens E, Bos WJ, Pas SD et al. Two clinical cases of renal syndrome caused by Dobrava/Saaremaa hantaviruses imported to the Netherlands from Poland and Belarus 2012-2014. *Infect Ecol Epidemiol.* 2016;6:30548. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730112/> (4. rujan 2017.)
6. Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. *Specijalna klinička infektologija.* 8.popr. dop. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. Str. 380-1.
7. Haemorrhagic fever with renal syndrome. Geneva: World Health Organization; 2011. Dostupno na: [http://www.who.int/biologicals/vaccines/haemorrhagic\\_fever/en/](http://www.who.int/biologicals/vaccines/haemorrhagic_fever/en/) (27. lipanj 2017.)
8. Krajinović V, Cvetko Krajinović L. Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom. *Medix.* 2012;18(100):263-6.
9. Porter RS, Kaplan JL. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 19th ed. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp and Dohme Corp.; 2011. Str. 1433-4