

# Hantavirusni plućni sindrom

---

**Kačan, Dino**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:156929>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dino Kačan  
HANTAVIRUSNI PLUĆNI SINDROM  
Diplomski rad

Rijeka, 2021. g.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dino Kačan  
HANTAVIRUSNI PLUĆNI SINDROM  
Diplomski rad

Rijeka, 2021. g.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana... u... , pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med.

2. prof. dr. sc. Biserka Trošelj Vukić, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med.

Rad sadrži 25 stranica, 0 slika, 0 tablica, 15 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Ivici Paviću, dr. med. na nesebičnoj podršci, potpori i izdvojenom vremenu. Hvala Vam na prenesenom znanju i mnogim savjetima koji su mi umnogome olakšali izradu ovog diplomskog rada. Bila mi je iznimna čast imati Vas za mentora!

Ovim se putem zahvaljujem i svim djelatnicima Medicinskog fakulteta u Rijeci na trudu, pomoći i poticaju da uspješno dovršimo naše studijsko obrazovanje i postanemo kvalitetni liječnici i ljudi spremni pružiti pomoć potrebitima.

Hvala mojim prijateljima na svim stvorenim uspomenama kroz ovih šest godina koje će zauvijek ostati lijep i neizbrisivi trag mojeg sjećanja.

Za kraj ono najvažnije, želim reći kako ne postoji riječ niti riječi kojima bih se mogao zahvaliti svojoj majci Julijani, bratu Roku, bakama i djedovima i cjelokupnoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i vjerovanju u moj uspjeh. Bez njihove podrške ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Veliko HVALA svima!

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	3
3.1 Definicija.....	3
3.2 Povijest.....	3
3.3 Etiologija.....	4
3.4 Epidemiologija.....	6
3.5 Patogeneza.....	9
3.6 Klinička slika.....	10
3.7 Dijagnostika.....	11
3.8 Diferencijalna dijagnoza.....	13
3.9 Liječenje.....	14
3.10 Profilaksa.....	15
4. RASPRAVA.....	17
5. ZAKLJUČAK.....	20
6. SAŽETAK.....	21
7. SUMMARY.....	22
8. POPIS LITERATURE.....	23
9. ŽIVOTOPIS.....	25

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

- HPS- hantavirusni plućni sindrom  
SNV- Sin Nombre Virus  
RNK- ribonukleinska kiselina  
ARDS- akutni respiratorni distress sindrom  
SAD- Sjedinjene Američke Države  
CDC- od eng. Center for Disease Control and Prevention  
HGBS- hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom  
L- od eng. large  
M- od eng. medium  
S- od eng. small  
GCP- glikoproteinski prekursor  
RNP- ribonukleoprotein  
NYV- New York Virus  
BAYV- Bayou Virus  
BCCV- Black Creek Canal Virus  
MNGV- Monongahela Virus  
ANDV- Andes Virus  
ARAV- Araraquara Virus  
LANV- Laguna Negra Virus  
TNF- $\alpha$ - od eng. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
IL-6- interleukin 6  
IL-1- interleukin 1  
IL-12- interleukin 12  
IL-4- interleukin 4  
IL-5- interleukin 5  
TNF- $\beta$ - od eng. Tumor Necrosis Factor  $\beta$   
Th1- T helper 1  
Th2- T helper 2  
NO- dušični oksid  
IFN- $\gamma$ - interferon  $\gamma$   
IFN- $\alpha$ - interferon  $\alpha$   
APTV- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

LL- laterolateralno

AP- anteroposteriorno

RTG- rentgenski

HCPS- od eng. Hantavirus Cardiopulmonary Sindrome

ECMO- od eng. Extracorporeal Membrane Oxigenation

LDH- laktat dehidrogenaza

AST- asparat aminotransferaza

IgM- imunoglobulin M

IgG- imunoglobulin G

RT- PCR- od eng. Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

cDNK- komplementarna deoksiribonukleinska kiselina

BSL-3- od eng. Biosafety Level 3

BSL-4- od eng. Biosafety Level 4

JIL- jedinica intenzivnog liječenja



## 1.UVOD

Hantavirusni plućni sindrom (HPS) je rijetka, ali po život opasna bolest koju karakteriziraju plućni edem, hipoksija i hipotenzija (1). Uzročnik su Hantavirusi, iz reda *Bunyaviridae*, jednostrukih RNK - virusa koji imaju segmentirani genom (2). HPS se geografski veže uz područje Sjeverne i Južne Amerike, te ga uzrokuju tzv. "hantavirusi Novog svijeta" (3). Postoji više podvrsta hantavirusa koji uzrokuju HPS, od kojih je daleko najučestaliji Sin Nombre Virus (SNV). Hantaviruse prenose vektori, i to glodavci, u kojima virus uzrokuje kroničnu infekciju. Čovjek se zarazi najčešće inhalacijom aerosola koji sadrži ekskrate fecesa ili urina glodavaca inficirane hantavirusima. U plućima virus uzrokuje snažnu aktivaciju imunološkog sustava što dovodi do poremećaja vaskularne permeabilnosti i posljedično do razvoja plućnog edema praćenog respiratornom insuficijencijom i kardiogenim šokom. Iako bolest nije tako česta, karakterizira ju relativno visoki mortalitet, koji kod najučestalijeg virusa SNV može biti čak do 50 % (4).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je prikazati najnovija dostignuća i saznanja u svezi s HPS-om. Iako bolest nije geografski vezana za područje Europe, pa tako i Hrvatske, zbog današnje globalne prometne povezanosti, kao i zbog činjenice kako Hantavirusi imaju pandemijski potencijal te rasprostranjenosti vektora preko kojih virus inficira ljude, postoji mogućnost pojave izoliranih slučajeva HPS-a i u državama gdje HPS nije endemičan, pa tako i na našim prostorima.

### 3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1 Definicija

Hantavirusni plućni sindrom je teška bolest uzrokovana hantavirusima, jednostrukim RNK-virusima iz reda *Bunyaviridae*. Bolest karakteriziraju vrućica, uz brzi razvoj plućnog edema, hipoksije, hipotenzije te kardiogenog šoka, uz visoku smrtnost (2).

#### 3.2 Povijest

HPS je relativno nova bolest. Prve spoznaje o novom virusu koji uzrokuje bilateralnu pneumoniju s razvojem akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) otkrivaju se u proljeće 1993. godine. Na jugozapadu Sjedinjenih Američkih Država (SAD), u regiji Four Corners, pojavila se do tada nepoznata respiratorna bolest, koja je uglavnom pogađala mlade i zdrave ljude. Karakterizirali su je simptomi nalik na gripu, uz opće loše stanje i febrilitet, s brзом progresijom bolesti, razvojem plućnog edema, kardiogenog šoka i smrti. Prvi slučaj odnosio se na devetnaestogodišnjeg, do tada zdravog mladića, koji je osjetio dispneju, bolove u mišićima i groznicu. U prilog njegovom do tada dobrom zdravlju govori i činjenica kako je on bio aktivni sportaš maratonac. Nakon što mu ordinirana simptomatska terapija, pacijent je upućen na kućno liječenje, da bi mu se nakon nekoliko dana stanje rapidno pogoršalo, te je mladić preminuo uslijed obostranog plućnog edema (5). Kroz idućih nekoliko tjedana pojavili su se dodatni slučajevi u istoj regiji koji su motivirali stručnjake iz američkog Centra za kontrolu bolesti (CDC) da detaljnije pokušaju otkriti uzrok ove nove bolesti. Na koncu, uspješno je izoliran do tada nepoznati tip hantavirusa. Virus je prvotno nazvan Muerto Canyon virus, što je kasnije promijenjeno u Sin Nombre Virus (SNV), koji je i danas uzročnik najvećeg broja slučajeva HPS-a.

Hantavirusi su poznati od ranije. Prve spoznaje ovih virusa iz reda *Bunyaviridae* sežu u 1950-te, kad su američki vojnici u Korejskom ratu masovno obolijevali od bolesti karakterizirane vrućicom na koju se nadovezalo zatajenje funkcije bubrega. Kasnije se ispostavilo da se radi o drugoj vrsti bolesti uzrokovanoj tzv. hantavirusima Starog svijeta, a to je hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom (HGBS). Ono što je posebno zanimljivo u slijedu otkrića uzročnika nove bolesti HPS-a, je da su znanstvenici krenuli proučavati uzorke plućnog tkiva od pacijenata koji su ranije preminuli od ARDS-a, kojem se nije mogao utvrditi uzrok. Zapanjujuća je bila činjenica kako su u tkivu od nekih pacijenata uspješno izolirali SNV, što je potvrdilo da je bolest postojala i puno ranije nego je otkrivena. Tako je najraniji slučaj HPS-a povezan s 38-godišnjim muškarcem iz grada Utaha koji je preminuo uslijed ARDS-a još 1959. godine (6). HPS iako teška, nije tako učestala bolest. Tome svjedoči i činjenica kako je u 25 godina od epidemije u regiji Four Corner u SAD-u zabilježeno manje od 800 slučajeva. Za sve slučajeve je zajedničko da su se javljali na zapadu Države, i to uglavnom u ruralnim domaćinstvima, što je i u skladu s epidemiologijom same bolesti i ovisnosti o glodavcima kao vektorima virusa (5).

### 3.3 Etiologija

HPS uzrokuju hantavirusi, iz roda Hantavirusa te porodice *Bunyaviridae*, koja sadrži više od 300 virusa koji mogu inficirati kralježnjake, beskralježnjake i biljke. To su emergentni RNK virusi koji u ljudi uzrokuju dvije bolesti, HGBS i HPS. Općenito, hantavirusi se tradicionalno dijele na hantaviruse Starog i Novog svijeta. Hantavirusi Starog svijeta su odgovorni za HGBS, a hantavirusi Novog svijeta za HPS. Iako se hantavirusi razlikuju po vrsti bolesti koju uzrokuju, zajednički im je sličan životni ciklus kao i slična organizacija nukleinskih sekvenci. Hantavirusi imaju trodjelni genom sastavljen od tri jednolančana negativno polarizirana RNK segmenta. RNK segmenti prema veličini se dijele i imenuju u veliki (L), srednji (M) i mali (S).

Veličina svakog pojedinog se temelji na veličini genoma izraženoj u kilobazama (kb). Tako L segment sadrži 6,5 do 6,6 kb, M segment 3,7 do 3,8 kb, a S segment 1,8 do 2,1 kb. Isto tako, svaki RNK segment kodira različite proteine. Tako L segment kodira L protein. M segment kodira glikoproteinski prekursor (GCP). Taj protein se prenamjenjuje translacijom u dva glikoproteina G<sub>1</sub> i G<sub>2</sub>, čija je uloga raspoznati receptore na ciljnim stanicama, a isto tako oboje su mjesta djelovanja neutralizirajućih antitijela. S segment kodira tzv. N protein koji sudjeluje u inkapsidiranju genomske RNK. Kod hantavirusnih genoma sva tri segmenta su visokokonzervirani na terminalnim nukleotidnim sekvencama, što im omogućuje formiranje stabilnih struktura nalik na ukosnicu. Segmentirani genom je umetnut u lipidnu ovojnici čime se formira virusna čestica sferičnog oblika promjera od 80 do 120 nm, a na površini strše glikoproteini veličine 5 do 10 nm (2). Ukupna veličina RNK genoma za SNV iznosi 12.317 nukleotida (7). Hantavirusi mogu inficirati različite stanice, od endotelnih, epitelnih, preko makrofaga do limfocita. U prvome koraku dolazi do prijanjanja virusnih glikoproteina na receptore smještene na površini stanice domaćina. Istraživanja upućuju na to da se virusni glikoproteini vežu na površinske receptore domaćina, integrine i to  $\beta 1$  i  $\beta 3$  integrin. U patogenezi važniju ulogu imaju  $\beta 3$  integrini jer njih koriste patogeni tipovi hantavirusa koji uzrokuju HPS. Ipak, pretpostavlja se da ta dva integrina nisu jedini površinski proteini koji imaju ulogu u inficiranju domaćinske stanice, s obzirom da stanice bez  $\beta 3$  integrina također mogu biti inficirane hantavirusima (7). Hantavirus u stanicu može ući preko apikalne ili bazolateralne membrane. Nakon početne interakcije između receptora na površini domaćinske stanice i virusnih glikoproteina, virus ulazi u stanicu endocitozom (1). Nakon endocitoze virion formira rani endosom, iz kojeg promjenom pH nastaje kasni endosom. Iz kasnog endosoma se oslobađaju virusni ribonukleoproteini (RNP) (8). Nakon toga slijedi transkripcija komplementarne RNK iz virusne RNK pomoću početnica dobivenih iz domaćinske stanice. Potom slijede translacija mRNK u virusne proteine, replikacija i umnažanje virusne RNK,

uklapanje s N proteinom, transport do Golgijevog aparata, te sklapanje svih virusnih komponenti na plazmatskoj membrani u zreli virion koji izlazi iz domaćinske stanice egzocitozom ili se spontano oslobađa lizom stanice domaćina (1,7).

### 3.4 Epidemiologija

Tradicionalna podjela hantavirusa na one Staroga i Novoga svijeta temeljena je na geografskoj raspodjeli i prirodnom staništu njihovih vektora, tj. glodavaca. Zanimljivo je kako se hantavirusi, za razliku od ostalih pripadnika *Bunyaviridae*, ne prenose putem artropoda. Važno je napomenuti kako se svaka vrsta hantavirusa prenosi putem jedne ili nekoliko bliskih vrsta vektora. Uglavnom se radi o vrstama glodavaca koje su u određenom geografskom području najbrojnije, a time i najdominantnije, čime virus osigurava konstantan rezervoar (3). Tome u prilog govore i longitudinalne studije koje su temeljene na hipotezi dilucijskog efekta koja je pretpostavila kako veći broj različitih vrsta glodavaca na nekom području smanjuje prevalenciju patogena (7). Tako hantavirusi Novog svijeta, uzročnici HPS-a, svoj rezervoar pronalaze u glodavcima iz podporodice *Sigmodontinae*, u kojima hantavirusi ne izazivaju aktivnu infekciju kao kod ljudi, već asimptomatsku kroničnu infekciju. Kako je ranije rečeno, najčešći uzročnik HPS-a na području Sjeverne Amerike je SNV. Njegov rezervoar su glodavci vrste *Peromyscus maniculatus*, koji se zove jelenski miš. Ta vrsta glodavaca je široko rasprostranjena diljem SAD-a i Kanade, često obitava u blizini kuća, a nerijetko zalazi i u same kuće (2). Osim SNV, na području Sjeverne Amerike postoji još nekoliko vrsta hantavirusa koji isto mogu uzrokovati HPS. To su New York Virus (NYV), kojeg prenose glodavci iz vrste *Peromyscus leucopus*, Bayou Virus (BAYV), kojeg prenose glodavci iz vrste *Oryzomys palustris*, Black Creek Canal Virus (BCCV) kojeg prenose glodavci iz vrste *Sigmodon hispidus* te Monongahela Virus (MNGV), kojeg prenose glodavci iz vrste *Peromyscus maniculatus nubiterrae* (1). Na području Južne Amerike najčešći uzročnik HPS-a u Argentini, Čileu i

Urugvaju je Andes Virus (ANDV). On se prenosi glodavcima vrste *Oligoryzomys longicaudatus*. Posebna značajka ovog virusa je u tome što je do sada jedini hantavirus kod kojeg je dokazan prijenos s čovjeka na čovjeka (2). Na području Brazila značajan je Araraquara Virus (ARAV), kojeg prenose glodavci iz vrste *Necromis Lasiurus*. U Paragvaju je zastupljen Leguna Negra Virus (LANV), kojeg prenose glodavci iz vrste *Calomys laucha*. Na području Srednje Amerike, najčešći uzročnik HPS-a je Choclo virus, kojeg prenose glodavci iz vrste *Oligoryzomys fulvescenes*. Posebno zanimljiv je Oran virus, kojeg prenose glodavci iz vrste *Oligoryzomys longicaudatus*, na području sjeverne Argentine, koji se veže za pojavu HPS-a u područjima bogatima poljima šećerne trske (1). Visoke temperature zraka, kakvima obiluje Južna Amerika, uz prenamjenu prirodne vegetacije u agrikulturna zemljišta, kao što su polja šećerne trske, mogu dovesti do povećanja rezervoara glodavaca za hantaviruse, iako za sad ne postoji jasno razumijevanje toga procesa. Rezultati istraživanja provedenog 2017. godine u Brazilu pokazuju kako rizik od HPS-a uslijed povećanja površina bogatih šećernom trskom iznosi 20 %, a uslijed povećanja temperature zraka uzrokovane globalnim zatopljenjem, dodatnih 31 % (9). Epidemiološki, najveći faktor rizika za obolijevanje od HPS-a je izloženost glodavcima. Posebno je bitna izloženost ljudi u radnim uvjetima ili u domaćinstvu. Virus se prenosi aerosolom koji sadrži ekskrate fecesa ili urina glodavaca inficirane hantavirusom. Iz tog razloga, rizičnim se smatraju radovi u prostorijama koje su dugo vremena zatvorene, a koje mogu sadržavati izlučevine glodavaca (7). Tome u prilog govori slučaj prethodno zdrave 26-godišnje Kanađanke, koja je preminula unutar 24 sata od prijema u bolnicu uslijed ARDS-a, a tek nakon detaljno uzete epidemiološke anamneze je potvrđeno da je djevojka otprilike dva tjedna prije nastupa simptoma čistila staru garažu i napomenula kako je primijetila veliku količinu mišjeg izmeta u njoj (10). Pretpostavlja se kako više od 50 % HPS-a nastaje zbog izloženosti virusu u okolini doma ili u domu, 10 % na radnom mjestu, 5 % tijekom rekreacijskih aktivnosti, a ostatak ili kombinacijom nekog od navedenih faktora, ili nepoznatim

mehanizmom (1). Za razliku od HGBS-a, HPS nije tako česta bolest, ali u usporedbi s HGBS-om ima znatno viši postotak smrtnosti, čak 35 do 40 % (11). Tako u dvadesetogodišnjem periodu od 1994. do 2014. na području Sjeverne Amerike je potvrđeno 624 slučaja HPS-a u SAD-u i još 109 slučajeva na području Kanade. Većina od njih je uzrokovana SNV-om (4). U SAD-u većina slučajeva HPS-a do 2017. godine javljaju se na zapadu Države. Tako više od 70 % svih slučajeva HPS-a se javljaju na području država Novi Meksiko (109 slučajeva), Kolorado (104 slučaja), Arizona (77 slučajeva), Kalifornija (63 slučaja), itd. (1). Na južnoameričkom kontinentu većina slučajeva je uzrokovana ANDV-om. Tako je u Argentini između 1995. godine i 2017. godine potvrđeno 1243 slučaja HPS-a, a u Brazilu od 1993. do 2007. 884 slučaja HPS-a. Zanimljivo kako je samo tijekom 2013. u Brazilu potvrđeno 1600 slučajeva HPS-a. Još se značajne brojke bilježe na području Čilea, i to 786 slučajeva HPS-a između 1995. i 2012. (4). Brazil ima najveću stopu smrtnosti (39,7%) od HPS-a od svih država u kojima se javlja ova bolest. Tako u usporedbi s Brazilom SAD imaju stopu smrtnosti od 36 %, Kanada 30 %, a Paragvaj samo 11,3 %. Iako slučajevi u kojima od HPS-a obolijevaju djeca nisu tako česti, ipak je neosporno dokazano kako i djeca mogu razviti slične kliničke manifestacije HPS-a kao kod odraslih. Zanimljiva je studija u Brazilu koja je napravljena na modelu države Mato Grosso, u kojoj su posebno veliku incidenciju obolijevanja od HPS-a imala djeca. Upravo u toj državi, u kojoj postoji velika zastupljenost agrikulturnih aktivnosti, postoje i dva genotipa cirkulirajućih hantavirusa koji doprinose visokoj prevalenciji HPS-a i na taj način djeca lakše mogu doći u kontakt s izlučevinama glodavaca. Ipak je dokazano kako djeca mlađa od 4 godine obolijevaju puno rjeđe od starije djece, što se pripisuje činjenici kako su djeca u toj dobi bolje čuvana i nadzirana od strane roditelja ili skrbnika (12).



### 3.5 Patogeneza

HPS nastaje kompleksnim slijedom interakcija između hantavirusa i imunskog sustava, što rezultira snažnim odgovorom imunskog sustava i posljedičnom promjenom vaskularne permeabilnosti. Tako nastaje plućni edem praćen hipotenzijom, zatajenjem respiracije i kardiogenim šokom (7). Uzročnik u čovjeka ulazi inhalacijom aerosola koji sadrži hantaviruse. On se odlaže u alveolama ili terminalnim bronhiolima (1). U plućima početna interakcija se odigrava između  $G_1$  i  $G_2$  površinskih glikoproteina hantavirusa i njegovih ciljnih stanica. Ciljne stanice mogu biti endotelne stanice, makrofagi ili trombociti. One posjeduju  $\beta_3$  integrinske receptore na površini stanične membrane. U njima hantavirus se može replicirati što dovodi do odgovora imunskog sustava. Aktivacija makrofaga i CD8 limfocita T je naročito značajna jer oni mogu sekrecijom proupalnih citokina u konačnici uzrokovati teški oblik HPS-a i smrtni ishod. Posebno su značajni faktor tumorske nekroze alfa ( $TNF-\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) i interleukin-1 (IL-1) koje izlučuju makrofagi, a koji u konačnici mogu uzrokovati teški HPS i smrtni ishod. CD4 limfociti T, koji se još nazivaju pomoćničkim limfocitima T (Th) nakon što prepoznaju antigene hantavirusa diferenciraju se u dvije podskupine, i to pomoćničke limfocite 1 (Th1) i pomoćničke limfocite 2 (Th2). Th1 stanice izlučuju interferon gama ( $IFN-\gamma$ ) i faktor tumorske nekroze beta ( $TNF-\beta$ ) koji su odgovorni za imunitet posredovan stanicama. To izlučivanje je kontrolirano preko interleukina 12 (IL-12). Th2 stanice izlučuju interleukin 4 (IL-4) i interleukin 5 (IL-5). Smatra se kako visoke razine IL-6 koreliraju s težinom kliničke slike i mortalitetom. IL-6 ima depresivni učinak na funkciju miokarda i pridonosi razvoju hipotenzije i kardiogenog šoka. Visoke razine IL-6 koreliraju negativno s vrijednosti arterijskog krvnog tlaka, te pozitivno s razinama dušičnog oksida (NO), koji ima vazodilatacijski učinak, i pridonosi nastanku hipotenzije, Th1 imunski odgovor je ključan za uklanjanje virusa, iako i sam djeluje imunopatogeno što može pogoršati HPS. Tako se visoke razine  $TNF-\beta$  povezuju s hipotenzijom i hemokoncentracijom (7). Invazija endotelnih stanica

potiče produkciju interferona alfa (IFN- $\alpha$ ), koji može biti uzrok prodromalnim simptomima HPS-a. Smatra se kako replikacija hantavirusa u endotelnim stanicama plućnih krvnih žila nema direktni citopatski učinak, već oštećenje nastaje kombinacijom virusne replikacije i odgovora imunskog sustava. Plućni edem nastaje zbog povećanja vaskularne permeabilnosti uzrokovane pojačanom produkcijom TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i NO (1).

### 3.6. Klinička slika

Period inkubacije za HPS može iznositi između 9 i 33 dana, u prosjeku od 14 do 17 dana (7). Bolest se može razlučiti u 4 stadija: to su febrilna prodromalna faza, kardiopulmonalna faza, diuretska faza i faza konvalescencije (10). HPS obično počinje prodromalnim simptomima: vrućica ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ ), mialgije, glavobolja ili mučnine kroz nekoliko dana. Moguća je i pojava abdominalnih bolova, dijareje ili bolova u leđima (1,7). Na temelju podataka skupljenih iz 70 slučajeva HPS-a u Brazilu, bolest najčešće počinje vrućicom (79 %), mialgijom (60 %) i općim osjećajem slabosti (21 %). U laboratorijskim nalazima primjetno je postupno pogoršanje trombocitopenije (trombociti  $<150.000/\text{mm}^3$ ) (7). Nakon prodromalne faze slijedi kardiopulmonalna faza za koju je karakterističan iznenađan nastup bilateralnog plućnog edema, dispneje, hipoksije, hipotenzije i tahikardije (1). U slučaju infekcije s ANDV-om i ARAV-om u južnoameričkim državama i SNV-om, BAYV-om i BCCV-om u sjevernoameričkim državama, opisani su i simptomi akutnog zatajenja bubrega i miozitisa (7). Kod najtežih slučajeva nekardiogeni plućni edem i hipotenzija napreduju prema kardiogenom šoku i razvoju metaboličke acidoze, uslijed čega veliki broj pacijenata završava fatalno. Iz razloga da se naglasi važnost kardiogenog šoka u HPS-u mnogi autori ovaj sindrom nazivaju hantavirusni kardiopulmonalni sindrom (prema engl. HCPS). Tome je razlog činjenica kako veći broj pacijenata premine uslijed kardiogenog šoka, a ne uslijed zatajenja respiracije (4). Pacijenti s blažim oblikom HPS-a u ovoj fazi uglavnom dobro podnose bolest uz simptomatsku

terapiju kisikom. Pacijenti s težim oblikom HPS-a obično u vrlo kratkome vremenskom periodu, od svega nekoliko sati, napreduju prema kardiogenom šoku. Smrtnost je u ovoj fazi velika, i iznosi od 50-70 % (1). U odsustvu mogućnosti liječenja bolesnika s ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO), većina pacijenata umire u roku 24 do 48 sati. Takvi pacijenti zahtijevaju neodgodivu intubaciju i agresivnu potporu vazoaktivnom terapijom, npr. dobutaminom i opreznom nadoknadom volumena tekućine. Pacijenti koji prežive kardiopulmonalnu fazu, nakon otprilike prvog tjedna bolesti ulaze u treću fazu, a to je diuretska faza. U toj fazi dolazi najčešće to brzog oporavka pacijenata, uslijed čega se oni pacijenti koji su bili intubirani ekstubiraju i skidaju s ECMO uređaja. Nakon nje slijedi četvrta faza bolesti, tzv. faza konvalencije. Ona je obilježena postupnim oporavkom respiratorne funkcije, povratkom snage i normalizacijom laboratorijskih nalaza u smislu korekcije trombocitopenije. Karakteristično je to da popratni simptomi u vidu umora, slabosti i poremećaja plinskih difuzijskih kapaciteta u plućima može zaostati mjesecima, pa čak i godinama do potpunog oporavka (4).

### 3.7 Dijagnostika

Na HPS valja posumnjati u slučaju razvoja neobjašnjivog obostranog plućnog edema ili sumnje na ARDS u odrasle osobe koji se ne povezuje s nekim od poznatih uzroka za tu bolest u području endemičnom za HPS (2). Pacijentu je potrebno otvoriti venski put, te uzeti uzorke krvi za laboratorijske pretrage, izmjeriti krvni tlak, puls, broj respiracija u minuti i saturaciju arterijske krvi kisikom (sat O<sub>2</sub>). Fizikalnim nalazom nakon perioda prodroma može se utvrditi vrućica, suhi kašalj, progresivna dispneja, tahipneja (broj respiracija u minuti iznad 20), tahikardija (frekvencija pulsa iznad 100 otkucaja u minuti) i obično blaža hipotenzija. Auskultacijom pluća obostrano se mogu čuti hropci, koji upućuju na razvoj nekardiogenog edema pluća. Simptomi od strane gornjeg dišnog sustava su obično odsutni (13). Od

laboratorijskih nalaza u vrijeme prijema pacijenta, ili par dana nakon, može se uočiti povišenje hematokrita, leukocitoza ponekad sa skretanjem ulijevo, ili samo nešto od toga dvoje, blaga trombocitopenija, produljeno aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (APTV), blago povišeni aspartat aminotransferaza (AST) ili laktat dehidrogenaza (LDH), a blago sniženi albumini u serumu. Razmaz periferne krvi može pokazati atipičnu limfocitozu ili nezrele stanice mijeloidne loze. U slučajevima u kojima je zahvaćen bubreg moguće su povišene vrijednosti kreatinina i ureje, iako ne tako visoko kao što je to u slučaju HGBS-a (2). Idući korak u postavljanju dijagnoze je rendgenska (RTG) snimka grudnog koša u anteroposteriornoj (AP) i laterolateralnoj (LL) projekciji. RTG snimka u otprilike jedne trećine pacijenata pri prijemu u bolnicu pokazuje znakove obostranog plućnog edema, dok u gotovo većine pacijenata unutar 48 sati od prijema u bolnicu na RTG snimci se mogu vidjeti znakovi intersticijskog edema. Također dvije trećine pacijenata će razviti na RTG snimci grudnog koša bibazilarne ili perihilarne opacifikacije s određenim stupnjem pleuralne efuzije (1). Za definitivnu potvrdu HPS-a, uz dosad navedene simptome i znakove, promjene u krvnoj slici i promjene vidljive RTG snimkom grudnog koša, potrebno je uraditi i neku od specifičnih pretraga za dokazivanje hantavirusa. Smatra se da je zlatni standard u dijagnostici HPS-a serološko određivanje protutijela specifičnih za hantavirus. Ta su protutijela imunoglobulini klase M (IgM) ili G (IgG). IgM i IgG protutijela su prisutna u gotovo svih pacijenata oboljelih od HPS-a u vrijeme prijema u bolnicu (2). Serološka pretraga se najčešće radi indirektnim enzimski povezanim imunosorbentnim testom (ELISA) (7). Osim serologije, pomoću koje dokazujemo prisustvo protutijela specifičnih za antigene hantavirusa, što spada u indirektnu metodu, HPS možemo dokazati i direktnim načinom, tj. dokazom genoma hantavirusa u tkivu oboljele osobe (10). Pri tome se možemo koristiti dvjema metodama. Jedna je lančana reakcija polimeraze pomoću reverzne transkriptaze (RT-PCR), metoda u kojoj se RNK prepisuje u komplementarnu DNK (cDNK) uz pomoć enzima reverzne transkriptaze. Zatim ta cDNK služi

kao kalup za amplifikaciju segmenta RNK. Tako možemo dokazati prepisivanje virusnih gena u tkivu domaćina (14). Pomoću metode RT-PCR virus se u perifernoj krvi može otkriti i do dva tjedna prije pojave simptoma HPS-a, iako je to izuzetno rijetko jer većina pacijenata dolazi u bolnicu u trenutku kad već imaju manifestni HPS (3). Antigeni hantavirusa se mogu potvrditi i imunohistokemijskim metodama. Treba istaknuti kako je izolacija virusa iz kliničkih uzoraka pacijenta moguća, ali u praksi teško izvediva. Jedan od razloga leži u činjenici da za to treba vremena, a pacijenti u visokome postotku pri hospitalizaciji već budu u kardiopulmonalnoj fazi bolesti iz koje se značajan broj bolesnika ne uspije izvući i nažalost premine uslijed razvoja kardiogenog šoka (10). Drugi razlog leži u tome što je za izolaciju hantavirusa potreban laboratorij visoke razine sigurnosti, i to minimalno laboratoriji biosigurnosne razine 3 (BSL-3), što nije realno za očekivati da ih većina bolnica posjeduje (7).

### 3.8 Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno-dijagnostički HPS nije lako razdvojiti od nekih drugih bolesti. Tako će kliničaru kao početni putokaz prema dijagnozi osim anamnestičkih podataka o boravku u endemičnim područjima za HPS i podataka o mogućem bliskom kontaktu s glodavcima, najviše pomoći rapidno pogoršanje stanja pacijenta i napredovanja prema kardiogenom šoku. Često se HPS zaprimi pod radnom dijagnozom bakterijske upale pluća, ali nemogućnost poboljšanja pacijentovog stanja nakon primjene antibiotika širokog spektra treba pobuditi sumnju da se ne radi o bakterijskoj upali pluća. Osim bakterijskih upala pluća, diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze i neke druge atipične upale pluća koje mogu imati u nekih pacijenata osobito težak tijek, ali te dileme se najbolje rješavaju specifičnom PCR dijagnostikom pomoću koje iz pacijentovih uzoraka izoliramo gene uzročnika, čime je dijagnoza potvrđena. ARDS obilježava iznenadni nastup dispneje s obostranim nekardiogenim edemom pluća i omjerom  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  nižim od 300. Teško ga je razdvojiti od HPS-a prema kliničkoj prezentaciji te treba tražiti uzrok

koji je doveo do prezentacije ARDS-a, a on može biti višestruki, od sepse, teških infekcija do ozljeda plućnog parenhima itd. (1).

### 3.9 Liječenje

Liječenje HPS-a je u osnovi potporno. Takvi pacijenti u principu zahtijevaju hospitalizaciju u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) (1). S obzirom da pacijenti najčešće u trenu hospitalizacije već budu u kardiopulmonalnoj fazi, njihovo zdravstveno stanje se rapidno pogoršava. Terapija se zasniva na pažljivoj intravenskoj nadoknadi tekućine u svrhu preveniranja razvoja šoka, primjeni vazokonstriktora za korekciju hipotenzije i ventilatornoj potpori za korekciju hipoksemije i tahidispneje (10). Često i unatoč kvalitetnoj prethodno navedenoj potpornoj terapiji, gotovo trećina pacijenata umire unutar prvih 48 sati. Respiratorna insuficijencija je obično brza i dramatična, kroz svega nekoliko sati. Takvi pacijenti se moraju intubirati i mehanički ventilirati. ECMO je rezerviran za pacijente s najtežom kliničkom slikom kod kojih ne postoji poboljšanje unatoč svim prethodno navedenim potpornim mjerama te intubaciji i mehaničkoj ventilaciji (1). Procedura ECMO-a može drastično poboljšati stopu preživljenja, ako je primijenjena na vrijeme. Bitan faktor je i izvježbanost osoblja za takve situacije, čemu u prilog govori podatak iz Sveučilišne bolnice Novi Meksiko gdje je postotak oporavljenika u najtežim slučajevima nakon primjene ECMO-a iznosio i do 70 % (10). Osim potporne terapije, zasada ne postoji kauzalni oblik liječenja koji bi djelovao na sam hantavirus. Upravo je to područje od velikog interesa za znanstvenike koji pokušavaju pokusima na laboratorijskim životinjama simulirati učinak lijeka na bolesnike. Postoji više lijekova koji bi potencijalno mogli pokazati djelotvornost u liječenju HPS-a, ali trenutno ne postoji ni jedan lijek koji posjeduje dozvolu za korištenje u kauzalnoj terapiji HPS-a. Antivirusni lijek ribavirin testiran je u pacijenata oboljelih od HPS-a koji su se nalazili u kardiopulmonalnoj fazi. Nažalost, kod pacijenata u ovoj fazi se pokazao apsolutno neučinkovitim, iako postoje dokazi

kako je primijenjen u laboratorijskim uvjetima kod pokusnih životinja intranazalno zaštitio hrčke od letalnog oblika HPS-a i to primijenjen unutar 14 dana od inficiranja životinja ANDV-om. Osim ribavirina, testiran je i favipiravir. To je derivat pirazina koji je u *in vitro* uvjetima pokazao efikasnost protiv *Bunyaviridae*. U *in vivo* uvjetima favipiravir je pokazao zaštitni efekt u infekciji hrčaka i s SNV-om i s ANDV-om, na način da je peroralna primjena lijeka dva puta na dan u dozi 100 mg/kg/dan smanjilo prisutnost virusne RNK u krvi i u tkivu pluća. Slično kao i s ribavirinom, i ovdje je učinak u kardiopulmonalnoj fazi zanemariv. U Čileu se pokušalo tretirati pacijente visokim dozama metilprednizolona intravenski u cilju smanjenja razvoja kardiogenog šoka i mortaliteta. Ipak nakon detaljnijih testova, opet je dokazano kako ni kortikosteroidi u kardiopulmonalnoj fazi HPS-a nemaju značajniji učinak na tijek bolesti. Terapijske mogućnosti liječenja HPS-a mogle bi biti proširene nakon što su nedavna istraživanja pokazala kako rekombinantna monoklonska protutijela izolirana iz seruma pacijenata koji su preživjeli HPS uzrokovan ANDV-om, pružaju zaštitu pokusnim životinjama zaraženima ANDV-om. Pasivni prijenos neutralizirajućih protutijela, izvršen kod tih životinja trećeg i sedmog dana od intranazalne inokulacije ANDV, spriječio je letalan ishod infekcije (15). Bharadwaj i suradnici su pretpostavili kako mjerenje titra neutralizirajućih protutijela može korelirati s tijekom i prognozom same bolesti. Potvrdilo se da pacijenti koji su pri prijemu u bolnicu imali niže razine neutralizirajućih protutijela su češće imali težu kliničku sliku i češće završavali fatalno. S druge strane, pacijenti s višim titrom neutralizirajućih protutijela su češće imali blagu formu HPS-a (4).

### 3.10 Profilaksa

Profilaksu HPS-a možemo podijeliti na preekspozicijsku i postekspozicijsku. Preekspozicijska profilaksa se zasniva na smanjenju mogućnosti dolaska u kontakt s aerosolom ekskreta glodavaca koji u sebi može sadržavati hantaviruse. Tako su studije u SAD-u pokazale kako

čišćenje okućnice i posebno zatvorenih prostora tipa garaža i spremišta, koji mogu biti infestirani glodavcima predstavlja najveći rizik. Uz to rizične su i agrikulturalne aktivnosti i veći broj manjih sisavaca u kućnom okruženju. Prevencija mora biti orijentirana na sigurno uklanjanje ekskreta glodavaca, dezinfekciju i smanjenje broja glodavaca u kućnom okruženju. Pri tome ključ leži u javnoj edukaciji ljudi o HPS i o opasnostima koje infestacija njihovih domova glodavcima može nositi (10). Trenutni problem postekspozicijske profilakse je u činjenici da u ovome trenutku ne postoje cjepiva odobrena od strane regulatornih tijela koja bi bila dostupna za primjenu u borbi protiv HPS-a. Razlog tome leži u činjenici kako sama masovna proizvodnja hantavirusa zahtijeva laboratorije najviše razine sigurnosti, i to BSL-4, te je i dalje upitna djelotvornost cjepiva prema hantavirusima. Ipak, trenutno veći broj laboratorija radi na pronalasku efikasnog cjepiva za HPS, pa se možemo nadati kako ćemo u dogledno vrijeme imati mogućnosti i tog vida imunoprofilakse, posebno u endemičnim područjima za HPS. Osim cjepiva, i postekspozicijska primjena monoklonskih protutijela pokazuje potencijal za primjenu kod ljudi. Postekspozicijski prijenos seruma primata vrste *rhesus macaques*, koji su posjedovali protutijela protiv M segmenta ANDV-a, zaštitio je hrčke od smrtnog ishoda, čak i kad je primjenjena 5 dana nakon ekspozicije ANDV-u (4).



#### 4. RASPRAVA

HPS je rijetka, ali po život opasna bolest uzrokovana hantavirusima te endemski vezana za područje Južne i Sjeverne Amerike (1). Hantavirusi su skupina virusa iz porodice *Bunyaviridae*, jednostrukih RNK virusa, te ih prikladno dijelimo na „hantaviruse Starog svijeta“ koji uzrokuju HGBS i „hantaviruse Novog svijeta“ koji uzrokuju HPS i koji se geografski veže uz područje Sjeverne i Južne Amerike (2). Na području Sjeverne Amerike najčešći uzročnik HPS-a je SNV, a na području Južne Amerike ANDV. Hantaviruse prenose vektori, i to glodavci, u kojima virus uzrokuje kroničnu infekciju. Čovjek se zarazi najčešće inhalacijom aerosola podrijetlom iz urina ili fecesa glodavaca kontaminiranih hantavirusima (7). HPS u oboljelih ljudi izaziva tešku kliničku sliku. Bolest tipično ide u četiri faze. Uglavnom počinje prodromalnim periodom u trajanju nekoliko dana u vidu febriliteta, mialgije, malaksalosti, groznice, povraćanja ili proljeva, na koji se iznenada i često dramatično nadovezuje druga faza bolesti, kardiopulmonalna, koja se očituje progresivnom i teškom tahidispnejom, tahikardijom, hipotenzijom i hipoksijom, koji u velikog broja bolesnika napreduju prema razvoju respiratorne insuficijencije i kardiogenog edema pluća, uslijed čega veliki broj bolesnika završi fatalno. Bolesnici koji prežive kardiopulmonalnu fazu prelaze u treću fazu, diuretsku, koja je obilježena naglim poboljšanjem zdravstvenog stanja bolesnika. Četvrta faza je faza konvalescencije, u kojoj pacijenti mogu biti tjednima i mjesecima, a kod velikog broja pacijenata zaostanu trajne posljedice na plućima u vidu fibroze, koja ih napravi invalidima (10). Da bi se naglasila važnost kardiogenog šoka u HPS-u danas se ovaj sindrom sve češće naziva HCPS. Tome je razlog činjenica kako veći broj pacijenata premine uslijed kardiogenog šoka, a ne uslijed zatajenja respiracije (4). Dijagnostika same bolesti nije jednostavna, često se bolesnici prime u JIL pod slikom ARDS-a ili obostrane pneumonije, i tek nakon nereaktivnosti pacijenta na širokospektralne antibiotike i rapidno pogoršanje prema

kardiogenom šoku se pomisli na HPS (2). U laboratorijskim nalazima se može vidjeti progredirajuća trombocitopenija, povišenje hematokrita, leukocitoza ponekad sa skretanjem ulijevo, ili samo nešto od toga dvoje, blaga trombocitopenija, produljeni APTV, blago povišeni AST i/ili LDH, a blago sniženi albumini u serumu. Razmaz periferne krvi može pokazati atipičnu limfocitozu ili nezrele stanice mijeloidne loze. Fizikalnim nalazom nakon perioda prodroma može se utvrditi vrućica, suhi kašalj, progresivna dispneja, tahipneja, tahikardija i obično blaža hipotenzija. Auskultacijom pluća obostrano se mogu čuti hropci, koji upućuju na razvoj nekardiogenog edema pluća (1). Simptomi od strane gornjeg dišnog sustava su obično odsutni (13). Potrebno je svakako napraviti RTG snimku grudnog koša u AP i LL projekciji, pri čemu se tipično pronalaze znakovi obostranog plućnog edema (1). Za definitivnu potvrdu dijagnoze HPS-a je potrebno napraviti neku od izravnih ili neizravnih metoda dokaza hantavirusa. Smatra se da je zlatni standard u dijagnostici HPS-a serološko određivanje hantavirus specifičnih protutijela IgG i IgM razreda. Ta su protutijela prisutna u gotovo svih pacijenata oboljelih od HPS-a u vrijeme prijema u bolnicu. Osim serologije, pomoću koje dokazujemo prisustvo protutijela specifičnih za antigene hantavirusa što spada u indirektnu metodu, HPS možemo dokazati i direktnim načinom, tj. dokazom gena hantavirusa u tkivu oboljele osobe (3). Pri tome se možemo koristiti dvjema metodama. Jedna je RT-PCR metoda, a druga je imunohistokemijska metoda (10). Liječenje HPS-a je zasada isključivo potporno: korekcija hipovolemije pažljivom nadoknadom tekućine, korekcija hipotenzije vazopresorima te korekcija respiratorne insuficijencije ventilatornom potporom (1,10). Uglavnom se pacijenti zaprimaju u bolnicu kada su već u kardiopulmonalnoj fazi i brzo napreduju prema razvoju kardiogenog šoka pa je takve pacijente potrebno intubirati i započeti mehaničku ventilaciju uz sve prije opisane potporne mjere. Pacijenti koji imaju najtežu prezentaciju HPS-a su često refraktorni na sve nabrojano, pa je za njih indicirana uporaba ECMO uređaja (1). ECMO uređaj drastično poboljšava izgled pacijenata za preživljavanjem (10). Osim potporne terapije,

zasada ne postoji kauzalni oblik liječenja koji bi djelovao na sam hantavirus. Upravo je to područje od velikog interesa za znanstvenike koji pokušavaju *in vitro* i *in vivo* pokusima simulirati učinak lijeka na bolesnike. Postoji više lijekova koji bi potencijalno mogli pokazati djelotvornost u liječenju HPS-a, ali trenutno ne postoji ni jedan lijek koji posjeduje dozvolu za korištenje u kauzalnoj terapiji HPS-a (15). Profilaksa HPS-a je iznimno važna u područjima endemičnima za tu bolest. Tako se preekspozicijska profilaksa temelji na smanjenju mogućnosti dolaska u kontakt s aerosolom porijekla ekskreta glodavaca koji u sebi može sadržavati hantavirus. Studije u SAD-u pokazale kako čišćenje okućnice i posebno zatvorenih prostora tipa garaža i spremišta, koji mogu biti infestirani glodavcima, predstavlja najveći rizik. Zato je važno podići javnu svijest o opasnosti kontakta s glodavcima u neposrednoj okolini domova, u područjima endemičnima za HPS. Postekspozicijska profilaksa je zasada tema istraživanja jer trenutno ne postoji ni jedno cjepivo odobreno od nadležnih institucija za uporabu protiv HPS-a, dok je i primjena imunoglobulina nakon potvrde infekcije isto tema istraživanja, iako za oboje postoje optimistični stavovi u vezi skorog razvoja istih (4).

## 5. ZAKLJUČAK

HPS je teška bolest, endemična za područje Južne i Sjeverne Amerike s visokom stopom smrtnosti. Bolest nije česta, ali uglavnom zahvaća mlade i zdrave osobe s visokom stopom smrtnosti i do 50 % . Danas se bolest sve češće označava kao HCPS da bi se naglasila važnost kardiogenog šoka u patogenezi bolesti. HPS uzrokuju „hantavirusi Novog svijeta“ i to SNV najčešće u Sjevernoj Americi te ANDV u Južnoj Americi. Bolest počinje prodromima karakteriziranim febrilitetom, mialgijama i malaksalošću na što se nadovezuje progresivna tahidispneja, hipotenzija, tahikardija i hipoksija. Bolest često brzo progredira prema respiratornoj insuficijenciji i kardiogenom šoku i često završi fatalno. Terapija je suportivna i temelji se na korekciji hipovolemije, hipotenzije i hipoksije, često s mehaničkom ventilacijom te upotrebom ECMO uređaja, koji drastično poboljšava preživljenje najtežih pacijenata. Bolest nije endemična za područje Europe, ali treba ju imati u vidu kao potencijalnu mogućnost u putnika povratnika iz područja endemičnih za HPS. Zbog globalizacije, danas je moguće unutar kratkog perioda proputovati s jednog kraja planete na drugi, pa uvijek postoji mogućnost importiranja nekog izoliranog slučaja i u naše krajeve.

## 6. SAŽETAK

HPS je rijetka, ali po život opasna bolest koju karakteriziraju plućni edem, hipoksija i hipotenzija (1). Uzročnici HPS-a su hantavirusi, skupina jednostrukih RNK virusa iz porodice *Bunyaviridae* (2). Hantavirusi za svoj prijenos trebaju vektore, i to glodavce, u kojima uzrokuju kroničnu asimptomatsku infekciju. Čovjek se zarazi inhalacijom aerosola koji sadrži ekskrate glodavaca inficiranih hantavirusima (7). Period inkubacije može trajati različito dugo, obično od 14 do 17 dana. HPS obično počinje s prodromalnim simptomima: vrućica ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ ), mialgije, glavobolja ili mučnine kroz nekoliko dana. Na to se nadovezuje dramatično pogoršanje praćeno tahipnejom, dispnejom, hipotenzijom i tahikardijom. U toj fazi bolesti velik broj pacijenata umire zbog nezaustavljivog napredovanja bolesti prema kardiogenom šoku. Bolesnici koji prežive, u trećoj fazi bolesti obično se naglo oporavljaju, iako posljedice bolesti mogu zaostati mjesecima pa i godinama (10). Danas se HPS sve češće označava kao HCPS da bi se naglasila važnost kardiogenog šoka u patogenezi bolesti (4). HPS se dijagnosticira na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i nekim od metoda dokazivanja prisutnosti hantavirusa (10). Liječenje HPS-a je potporno, i uključuje nadoknadu tekućine, korekciju hipotenzije vazopresorima i korekciju hipoksije i dispneje ventilatornom potporom. Završni korak u terapiji može biti primjena ECMO uređaja koji drastično poboljšava izgleda za preživljenje (1,10).

Ključne riječi: glodavci, hantavirus, hantavirusni plućni sindrom, kardiogeni šok, plućni edem

## 7. SUMMARY

HPS is a rare but life-threatening disease characterized by pulmonary edema, hypoxia and hypotension. The causative agents of HPS are hantaviruses, a single stranded RNA viruses from the *Bunyaviridae* family. Hantaviruses need vectors for transmission, and their vectors are rodents, in which they cause chronic asymptomatic infection. Man becomes infected by inhalation of an aerosol containing excreta of the origin of urine or feces of rodents infected with hantavirus. The incubation period can last differently, usually from 14 to 17 days. HPS starts with prodromal symptoms like high fever ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ ), myalgia, headache or nausea. This is followed by a dramatic deterioration accompanied by tachypnea, dyspnea, hypotension and tachycardia. At this stage, a large number of patients die due to the unstoppable progression of the disease towards cardiogenic shock. Patients who survive, in the third stage usually recover sharply, although the consequences of the disease can last for months and years. Today, HPS is increasingly designated as HCPS to highlight the importance of cardiogenic shock in disease pathogenesis. HPS is diagnosed by clinical imaging, laboratory findings and some of the methods of proving the presence of hantavirus. HPS treatment is supportive, and includes fluid reimbursement, vasopressor hypotension correction and correction of hypoxia and dyspnea with ventilatory support. The most difficult patients need to be intubated, and the final step in therapy may be the use of an ECMO device that drastically improves the chances of survival.

Keywords: hantavirus, hantavirus pulmonary syndrome, cardiogenic shock, pulmonary edema, rodents

## 8. POPIS LITERATURE

1. Moore RA, Griffen D. Hantavirus Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Internet]. [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513243/>
2. Dolin R, California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, Hantavirus Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers U: Bennett J, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Vol. 2. Elsevier; c2019. p. 2169-76.
3. Cvetko-Krajinović L. Molekularna epidemiologija hantavirusa. Infektološki glasnik [Internet]. 2007 [pristupljeno 09.06.2021.];27(3):123-129. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/23638>
4. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. Antiviral Res. 2008;78(1):162–9. [Internet]. [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810485/>
5. Van Hook CJ. Hantavirus pulmonary syndrome—the 25th anniversary of the Four Corners outbreak. Emerg Infect Dis. 2018;24(11):2056–60. [Internet]. [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199996/>
6. CDC - History of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) - Hantavirus [Internet]. Cdc.gov. 2020 [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/hantavirus/outbreaks/history.html>
7. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):412–41. [Internet]. [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863364/>
8. Khan A, Khan M, Ullah S, Wei D-Q. Hantavirus: The next pandemic we are waiting for? Interdiscip Sci. 2021;13(1):147–52. [Internet]. [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826498/>
9. Prist PR, Uriarte M, Fernandes K, Metzger JP. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(7):e0005705. [Internet.] [citirano 9.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519001/>

10. Drebot MA, Jones S, Grolla A, Safronetz D, Strong JE, Kobinger G, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: An overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention. *Can Commun Dis Rep.* 2015;41(6):124–31. [Internet.] [citirano 9.6.2021.] Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864423/>
11. López R, Pérez-Araos R, Salazar Á, Ulloa AL, Vial C, Vial PA, et al. Hemodynamic and pulmonary permeability characterization of Hantavirus cardiopulmonary syndrome by transpulmonary thermodilution. *Viruses.* 2019;11(10):900. [Internet.] [citirano 9.6.2021.] Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832621/>
12. Terças-Trettel ACP, Melo AVG de, Bonilha SMF, Moraes JM de, Oliveira RC de, Guterres A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in children: case report and case series from an endemic area of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e65. [Internet.] [citirano 9.6.2021.] Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6907412/>
13. Viral infections of the lung and respiratory tract [Internet]. Mhmedical.com. [cited 2021 Jun 9]. Available from:  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=81199467&bookid=1344>
14. Kiseline N. Molekularno-biološke metode u patologiji [Internet]. Uniri.hr. [cited 2021 Jun 9]. Available from:  
[https://www.medri.uniri.hr/files/NASTAVA/PATOLOGIJA/NASTAVNO\\_GRADIVO/Molekularne\\_metode\\_u\\_patologiji.pdf](https://www.medri.uniri.hr/files/NASTAVA/PATOLOGIJA/NASTAVNO_GRADIVO/Molekularne_metode_u_patologiji.pdf)
15. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of Hantavirus disease. *Viruses.* 2019;11(7):610. [Internet.] [citirano 9.6.2021.] Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669544/>



## 9. ŽIVOTOPIS

Dino Kačan je rođen 23.11.1993. godine u Zadru. Osnovnu školu Valentina Klarina završava u Preku na otoku Ugljanu, nakon čega upisuje Medicinsku školu Ante Kuzmanića u Zadru, smjer medicinska sestra/medicinski tehničar. Nakon završetka Srednje škole upisuje Studij sestrinstva na Sveučilištu u Zadru, te nakon završene dvije godine se odlučuje na upis medicinskog fakulteta. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisuje 2015. godine. Tijekom studija sudjeluje kao pasivni sudionik na Kongresu hitne medicine. Aktivno se koristi engleskim jezikom.