

Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V10200760

Udbrud af nephropathia epidemica i Midtjylland

Ina Karstoft Ystrøm¹, Lena Hagelskjær Kristensen¹, Thøger Gorm Jensen^{2,3} & Else Randers¹

1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Hospitalsenhed Midt, 2) Center for Vektorbårne Infektioner og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Forskningsenheden for Klinisk Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V10200760

I Danmark ses en mild variant af hæmoragisk feber med renalt syndrom (HFRS), nephropathia epidemica (NE), som er forårsaget af Puumala-hantavirus. Rødmusen (*Myodes glareolus*) er reservoir for virus, og mennesker smittes ved inhalation af aerosoler fra musens fæces og urin. Smitten kan resultere i såvel mild som alvorlig sygdom med akut nyresvigt. Inkubationstiden er 2-6 uger. Behandlingen er symptomatisk, og prognosen er sædvanligvis god [1]. Langt de fleste danske tilfælde forekommer på Fyn [2]. Der er inden for få måneder registreret fire tilfælde af NE med formodet smitte i et område syd for Silkeborg. Her rapporteres om to patientforløb.



Det geografiske område, hvor fire patienter formodes smittet med Puumala-hantavirus.

SYGEHISTORIER

I. En 44-årig mand blev indlagt efter seks dage varende feber, hovedpine og smerter i kroppen. Der var forhøjet koncentration af C-reaktivt protein (CRP) og trombocytopeni, og primært havde man mistanke om pyelonefritis.

Ved indlæggelsen var der normale nyretal, men patienten udviklede efter tre døgn akut nyresvigt med oliguri og albuminuri. Kreatininniveauet steg til maksimalt 510 $\mu\text{mol/l}$, og en nyrebiopsi viste let interstitiel inflammation. Nyrefunktionen rettede sig spontant og var efter otte uger normaliseret. Patienten havde nogle uger forinden flyttet brændestabler i haven.

II. En 54-årig kvinde blev indlagt efter to uger med utilpashed, kvalme, hovedpine og træthed. Ved indlæggelsen havde hun akut nyresvigt med et kreatininniveau på 899 $\mu\text{mol/l}$. Der blev fundet trombocytopeni, albuminuri på 458 mg/døgn og mikroskopisk hæmaturi. En nyrebiopsi viste akut interstitiel nefritis. Pga. svær uræmi blev der udført en enkelt hæmodialyse. Herpå bedredes nyrefunktionen, og der indtrådte polyuri. Efter fire uger var nyrefunktionen normaliseret. Patienten var inden indlæggelsen fraflyttet en bolig, der var plaget af mus.

Begge patienter var positive for hantavirus-immunglobulin (Ig-G og IgM både ved primær og konfirmatorisk test, hvor man tillige påviste, at antistofferne var rettet mod Puumala-subtypen af hantavirus.

Inden for inkubationsperioden havde patienten i sygehistorie I været et døgn i Sydsverige, og patienten i sygehistorie II havde været nogle timer på et hotel i Nyborg. Det vurderedes, at ingen af patienterne havde haft relevant eksponering i kendte endemiske områder.

DISKUSSION

Vi beskriver to patienter med NE og svær akut nyreinsufficiens. Derudover har vi kendskab til yderligere to tilfælde med akut nyresvigt og positiv hantavirus-IgG og -IgM (Tabel 1). De fire tilfælde er urelaterede, men alle patienterne havde bopæl syd for Silkeborg inden for en afstand af 7 km, hvor de formodes at være blevet smittet med Puumala-hantavirus. Enkelte tilfælde med formodet eksponering i Jylland er tidligere set, men ellers forekommer danske tilfælde af NE primært på Fyn med 15-20 tilfælde årligt. Seropositiviteten i den fynske bestand af rødmus blev undersøgt i 2000 og var 14% [2].

TABEL 1 Relevant klinik og paraklinik for de fire patienter med epidemisk nefropati.

	Patient				Referenceværdi
	I (sygehistorie I)	II (sygehistorie II)	III	IV	
Alder, år	44	54	57	51	
Køn	Mand	Kvinde	Mand	Mand	
Anamnese	Havearbejde, ingen erkendt direkte kontakt	Mus i bolig, håndteret fælder	Mus ved bolig, håndteret fælder	Mus ved bolig, håndteret fælder	
Måned	Maj	Juli	Juli	September	
Sygedage før indlæggelse, n	6	14	7	7	
<i>Ved indlæggelse</i>					
CRP-koncentration, mg/l	145,7	63,9	34,8	57,6	< 8
Trombocyt-koncentration, $\times 10^9/l$	82	180	234	156	145-350
Kreatininkoncentration, $\mu\text{mol/l}$	93	899	713	570	45-90
<i>Højeste kreatininkoncentration</i>					
Værdi, $\mu\text{mol/l}$	510	1.070	783	571	
Registreret på sygedag nr.	11	18	9	8	
Urin-albumin-kreatinin-ratio, mg/g	4.015	9.404	-	815	< 30
Urinhæmoglobinstiks: +, n	1	2	1	+	
Nyrebiopsi	Let interstitiel inflammation, let fokal tubulitis	Akut interstitiel nefritis med eosinofili	-	-	
Hæmodialyser, n	-	1	-	-	

Den præcise patogene mekanisme bag NE er i store træk ukendt. Endoteldysfunktion og øget kapillær permeabilitet er fremtrædende og afspejles i den kliniske tilstand [1]. Det typiske sygdomsforløb er

karakteriseret ved en indledende febril fase med influenzalignende symptomer, hovedpine og flanke-/mavesmerter, hvorefter der i varierende grad indtræder hypotension og oligurisk nyresvigt. Paraklinisk kan der ses let leukocytose, forhøjet CRP-niveau, trombocytopeni og hyponatriæmi. Der forekommer mikroskopisk hæmaturi og markant albuminuri [3]. Trombocytopenien går forud for det akutte nyresvigt [4], og risikoen for progression til svært nyresvigt er relateret til trombocytopeni, albuminuri og forhøjet CRP-niveau. Hæmorrhagiske komplikationer er sjældent betydende. Kreatininniveauet toppe gennemsnitligt på ottendedagen, hvorpå der indtræder en polyurifase fulgt af rekonvalescens [5]. Inden for nogle uger genvindes normal nyrefunktion, og albuminurien forsvinder. Kun få patienter får behov for dialyse i forløbet. Der synes ikke at være sequelae, men en let øget forekomst af hypertension 5-10 år efter NE er beskrevet [1]. De to sygehistorier illustrerer forløbet. Hvis diagnosen stilles, kan yderligere undersøgelser minimeres, og nyrebiopsi er sjældent nødvendig. HFRS med andre subtyper af hantavirus og et alvorligere forløb kan ses efter rejser til Balkan og Asien.

Hvis der blandt midtjyske rødmus er en stigende forekomst af Puumala-virus, kan der forventes flere NE-tilfælde hos mennesker. Diagnosen stilles ved antistofbestemmelse, som evt. kan gentages efter to uger. NE bør overvejes hos patienter med akut nyresvigt og et klinisk og paraklinisk forløb som skitseret. En uddybet ekspositions- og rejseanamnese er central.

KORRESPONDANCE: *Ina Karstoft Ystrøm*. E-mail: ina.karstoft.ystroem@midt.rm.dk

ANTAGET: 23. november 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Outbreak of nephropathia epidemica in Jutland, Denmark

Ina Karstoft Ystrøm, Lena Hagelskjær Kristensen, Thøger Gorm Jensen & Else Randers

Ugeskr Læger 2021;183:V10200760

In Denmark, most cases of nephropathia epidemica (NE) occur on the island of Funen and are caused by the transmission of Puumala hantavirus to humans from the bank vole. This is a case report comprising four cases of NE occurring in close vicinity to Silkeborg, Jutland, where the disease is not usually seen. NE is characterised by increased vascular permeability, and patients present with flu-like symptoms progressing to acute kidney injury. When NE occurs in areas where it has not traditionally been endemic, awareness of the disease is important to ensure proper diagnosis.

LITTERATUR

1. Mustonen J, Outinen T, Laine O et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Auckl)* 2017;49:321-32.
2. Sironen T, Plyusina A, Andersen HK et al. Distribution of Puumala hantavirus in Denmark: analysis of bank voles (*Clethrionomys glareolus*) from Fyn and Jutland. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:37-45.
3. Mantula P, Tietäväinen J, Clement J et al. Flash-like albuminuria in acute kidney injury caused by puumala hantavirus infection. *Pathogens* 2020;9:615.
4. Skarphedinsson S, Thiesson HC, Shakar SA et al. Factors predicting kidney damage in Puumala virus infected patients in Southern Denmark. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2017-21.
5. Latus J, Schwab M, Tacconelli E et al. Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-

induced nephropathia epidemica. Nephrol Dial Transplant 2015;30:245-51.