

Nya aspekter på patogenesen vid hantavirusinfektioner

Systemsjukdom med generell kärlpåverkan

Hemorragisk feber med renalt syndrom (HFRS) och hantavirus pulmonary syndrome (HPS) är två hantavirusorsakade akuta febersjukdomar, med njur- respektive lungpåverkan som dominerande organmanifestation. Gemensamma patogenetiska drag är vasodilatation och kärlläckage.

Studier av nephropathia epidemica, den skandinaviska formen av HFRS, har visat att den akuta sjukdomsfasen utöver njurpåverkan och trombocytopeni också inbegriper lungförändringar, med den alveolo-kapillära membran som sannolikt säte för skadan.

Förändringarna liknar principiellt dem vid HPS och förstärker intrycket av systemsjukdom med generell kärlpåverkan. Cytokiner och andra lösliga inflammationsmediatorer har kunnat associeras med dessa kärlförändringar.

Hantavirus är höljeförsedda RNA-virus som ger persisterande infektion hos gnagare. Fylogenetiskt har hantavirus utvecklat parallellt med gnagarna, och varje hantavirus har en strikt association till sin art av gnagare. Värddjuret härbärgerar virus utan att visa tecken på sjukdom. Överföringen av hantavirus till människa sker huvudsakligen

genom inandning av damm från gnagarsekret. Någon vektorburen överföring av dessa zoonotiska agens har inte påvisats.

Hemorragisk feber med renalt syndrom (HFRS)

Fram till omkring 1990 var hemorragisk feber med renalt syndrom (HFRS) den enda kända hantavirusorsakade sjukdomen, vars förekomst är begränsad till Asien och Europa. Hittills har fyra olika serotyper av hantavirus knutits till HFRS. Den allvarligaste formen med en dödlighet av 5–10 procent är koreansk hemorragisk feber, som orsakas av Hantaan virus och som diagnostiserats i 100 000-tals fall i Asien. I Skandinavien förekommer nephropathia epidemica (NE), som orsakas av Puumalavirus, vilket sprids av skogssorken. NE är den beskedligaste formen av HFRS med en dödlighet kring någon promille.

I de svåra fallen av HFRS kan fem sjukdomsfaser urskiljas [1]. Efter en inledande feberfas följer den hypotensiva fasen. Utöver hypotension ingår här också trombocytopeni, samt hematuri och proteinuri som tecken på begynnande njurpåverkan. I slutet av första sjukdomsveckan inträder den tredje, oliguriska fasen, som följs av en polyurisk fas och därpå en lång konvalescensfas. Också i de mildare formerna av HFRS kan alla fem sjukdomsfaserna finnas, men de är då som regel mindre väl åtskilda.

Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)

Under 1990-talet har en ny sjukdom orsakad av hantavirus upptäckts. I sydöstra USA insjuknade under 1993 ett 40-tal individer i en akut febersjukdom, som inom några dygn utvecklades till ett icke kardiellt betingat lungödem med en dödlighet av ~50 procent [2]. Redan inom någon månad efter det först inträffade fallet kunde man med serologiska och molekylära metoder visa att det rörde sig om ett hantavirus. Det benämns Sin Nombre-virus och är relativt nära besläktat med Puumalavirus. Reservoaern finns hos en mus, deer-mouse, som under 1993 ökade starkt i antal i de sydöstra delarna av USA, på

grund av gynnsamma klimatologiska förhållanden med ökad tillgång på föda. Sjukdomen kallas hantavirus pulmonary syndrome (HPS). Hittills har rapporterats ett par hundra fall av HPS. Njurpåverkan är som regel lindrig. Utöver Sin Nombre-virus har ytterligare hantavirus med förmåga att ge detta kliniska tillstånd identifierats i såväl Syd- som Nordamerika.

Lungengagemang vid HFRS

Den kliniska bilden vid HFRS domineras av allmänpåverkan och njurengagemang, medan lungpåverkan lätt förbises. Redan i de ursprungliga rapporterna av koreansk hemorragisk feber från 1950-talet angavs dock lungkomplikationer i 6 procent av fallen och lungödem med dödlig utgång i 2 procent.

I studier av NE, den milda skandinaviska formen av HFRS, har röntgenologiska lungförändringar noterats i 23–53 procent av fallen [3–5]. Perihilära och basala interstitiella infiltrat har påvisats liksom också pleuravätska. Förekomsten av röntgenologiska fynd har varit relaterad till sjukdomens svårighetsgrad [5, 6]. Lungödem har rapporterats [5].

I bronksköljvätska från patienter i den akuta fasen av NE har ett ökat antal aktiverade makrofager, CD8-positiva T-celler och NK-celler påvisats [6]. Antalet CD4-positiva T-celler, B-celler och neutrofiler är däremot normalt. Således finns tecken på ett värdsvar i de nedre luftvägarna såsom man kan förvänta sig vid en virusinfektion.

Hjärt- och lungfunktionen har undersökts under den akuta fasen av NE [7]. I 4 av 11 fall förekom arteriell hypoxemi. En minskad diffusionskapacitet för kolmonoxid och en ökad pulmonell clearance av inhalerad teknetium^{99m}-märkt DTPA (dietyltriäminopentaättiksyra) till blodbanan påvisades. Hjärtfunktionen var däremot normal. Den mest sannolika förklaringen till den påverkade lungfunktionen var en skada motsvarande den alveolo-kapillära membran.

Vaskulär dysfunktion vid HFRS

Ökad kapillärpermeabilitet och va-

Författare

MATS LINDERHOLM

med dr, biträdande överläkare, medicinska kliniken

THOMAS SANDSTRÖM

professor, överläkare, lung- och allergikliniken

ARNE TÄRNVIK

professor, överläkare, infektionskliniken; samtliga vid Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

sodilatation är karakteristiska drag vid HFRS [8]. I den hypotensiva fasen finner man ofta ett högt hematokritvärde tillsammans med låga nivåer av serumprotein, vilket tyder på kapillärläckage. Vid obduktion av patienter med den svåra Hantaan virus-orsakade formen av HFRS har ödem och ibland även extravasalt utträde av erythrocyter observerats. När patienter dött i tidig hypotensiv fas har retroperitoneala ödem och effusion i olika kroppshålor förekommit.

Njurpåverkan kan vid HFRS vara mycket uttalad och den oliguriska fasen kan gå till anuri. Försök att förklara detta på basis av immunologiska förändringar har inte varit framgångsrika, och inte heller finns stöd för att det rör sig om en direkt virusorsakad skada. I njurbiopsier från patienter med NE har de mest uttalade förändringarna setts i mörgen med vasodilatation och interstiellt ödem [3]. De glomerulära förändringarna har varit mer diskreta.

Njurförändringarna kan således åtminstone till en del vara förenliga med ökad kärlpermeabilitet och vasodilatation, förändringar som i sin tur ger upphov till en i första hand tubulär skada.

Sammantaget förefaller den vaskulära dysfunktionen vara av helt central patogenetisk betydelse vid HFRS och helt eller delvis kunna förklara den här beskrivna njur- och lungpåverkan.

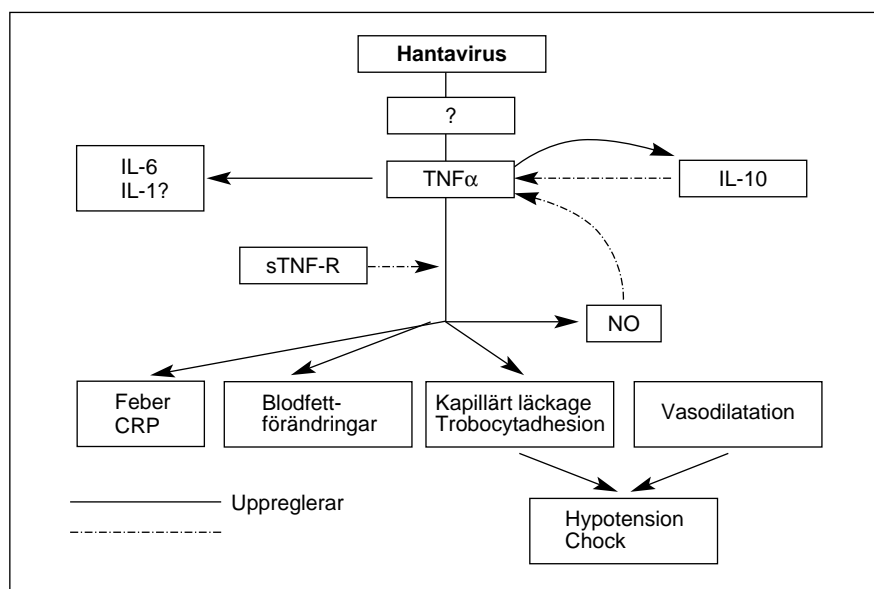
Mediatorer bakom de vaskulära förändringarna vid HFRS

Uppkomstmekanismerna bakom den ökade kärlpermeabiliteten och vasodilatationen vid HFRS är inte kända. En aktivering av bradykininsystemet har påvisats liksom ökade serumnivåer av histamin, vilka bägge kan mediera vasodilatation och ökad vaskulär permeabilitet [8].

Vidare har man sökt associera sjukdomen till förekomst av virus specifika antikroppar. Antikropparna finns som regel i serum redan när patienten insjuknar. Detta har fört tankarna till immunkomplex som inflammationsmediatorer, något som dock inte säkert kunnat kopplas till sjukdomspatogenesen.

Under senare år har proinflammatoriska cytokiner föreslagits vara inblandade i patogenesen vid HFRS. I akut fas induceras TNF α och IL-6 och i flertalet fall också IL-10 [9]. Plasmanivån av TNF α är förhöjd under hela den första sjukdomsveckan. I njurbiopsier kan man immunhistokemiskt påvisa en ökad förekomst av TNF α i områden med ökat antal inflammatoriska celler [10].

Flera observationer ger indirekt stöd för att TNF α kan ha en patogenetisk betydelse vid HFRS. Det finns en korrelation mellan graden av hypotension i den akuta fasen av NE och plasmanivån av



Figur 1. Cytokiner, kväveoxid och sjukdomsmanifestationer vid hemorragisk feber med renalt syndrom (HFRS); en patogenetisk förklaringsmodell.

TNF α [9]. Vidare har injektion av rekombinant TNF α på människa givit effekter liknande dem man finner vid HFRS. Här ingår hypotension, ödem, bildning med påtaglig viktökning, trombocytopeni och specifika serumlipidförändringar [11, 12].

I djurförsök har injektion av TNF α resulterat i ökad kärlpermeabilitet i lungor och andra organ, förändringar som inte setts efter injektion av andra cytokiner [13]. Hos råttor, slutligen, har höga doser av TNF α givit akut tubulär nekros, en bild som man kan se i svåra fall av NE.

Det finns ytterligare stöd för att det nätverk av lösliga mediatorer där TNF α ingår kan vara inblandat i patogenesen. En sådan iakttagelse gäller kväveoxid, en välkänd vasodilator. Tillsammans med mikrobiella agens har TNF α in vitro visats stimulera till induktion av kväveoxidbildning. I den akuta fasen av NE har man påvisat förhöjda plasmanivåer av nitrat/nitrit som är slutmetaboliter av kväveoxid [14, 15], och nivåerna var relaterade till både hypotension och plasmanivåerna av TNF α [15].

En annan faktor i nätverket är lösligt CD23, som frisätts i cirkulationen efter klyvning på cellytan av den membranbundna formen av CD23, det vill säga lågaffinitetsreceptorn för IgE. Lösligt CD23 inducerar proinflammatoriska cytokiner i celler in vitro. Nivån i plasma av lösligt CD23 är förhöjd under den akuta fasen av NE [16].

Sammanfattningsvis finns således en rad indirekta bevis för att TNF α och till TNF α kopplade mediatorer spelar roll i patogenesen vid HFRS (Figur 1; [17]).

Nyligen har rapporterats att svåra sjukdomsfall av NE är associerade till en haplotyp av HLA, som innefattar

B8-, DR3- och DQ2-alleler [18]. Förklaringen är inte känd. Av intresse i relation till detta fynd är att den mer ovanliga TNF2-allelen, som ofta är associerad med denna haplotyp, befunnits vara mer prevalent bland sjukhusvårdade patienter med NE än bland friska kontroll-individer, och att de TNF2-positiva patienterna hade svårare sjukdomsgrad [19]. TNF2-positiva individer anses kunna bilda större mängder TNF α vid inflammatorisk aktivering.

Gemensamma drag i patogenesen vid HFRS och HPS

HFRS och HPS förefaller således vara patogenetiskt mindre väl åtskilda än vad som antyds av organmanifestationerna. Båda sjukdomarna inleds med en feberfas och följs av en fas som kännetecknas av vaskulärt läckage, hemoconcentration och hypotension. Vid HPS domineras bilden av ett icke kardiellt lungödem, men även vid HFRS finns tecken på plasmaläckage i lungorna. Till skillnad från vid akut svår andningsinsufficiens (ARDS) ser man vid HPS och HFRS en ökning av mononukleära men inte – som vid ARDS – polymorfnukleära leukocyter i de nedre luftvägarna.

I det fortsatta arbetet med att förklara patogenesen vid de båda hantavirus-sjukdomarna är det av avgörande betydelse att kunna identifiera den receptor som förmedlar virusangreppet på människan. Någon lämplig djurmodell för sjukdomarna finns inte. Även om hantavirus kunnat odlas i många olika typer av celler är det framför allt i endotelceller och makrofager som replikationen tycks ske.

ANNONS

Nyligen har försök med humana endotelceller visat, att β_3 -integrin kan fungera som receptor för upptag av Sin Nombre-virus [20]. I försöken kunde virusinfektionen hämmas med hjälp av antikroppar mot β_3 -integrin. Dessutom ledde transfektion av virusresistenta celler med rekombinant $\alpha_1\beta_3$ eller $\alpha_2\beta_3$ till att cellerna blev känsliga för infektion med Sin Nombre-virus. Fortsatta receptorstudier kan tänkas ge förklaring till skillnaden i organmanifestation mellan de två sjukdomarna och bidra till att förklara kärlförändringarna.

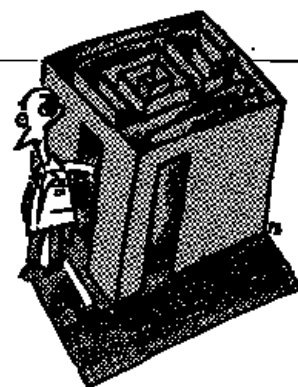
Referenser

1. Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16: 619-28.
2. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-7.
3. Lähdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical, histological and epidemiological study. *Ann Clin Res* 1971; 3 suppl 8: 1-154.
4. Linderholm M, Billström Å, Settergren B, Tärnvik A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica as demonstrated by computed tomography. *Infection* 1992; 20: 263-6.
5. Kanerva M, Paakkala A, Mustonen J, Paakkala T, Lahtela J, Pasternack A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica: radiological findings and their clinical correlations. *Clin Nephrol* 1996; 46: 369-78.
6. Linderholm M, Björmer L, Juto P, Roos G, Sandström T, Settergren B et al. Local host response in the lower respiratory tract in nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 639-46.
7. Linderholm M, Sandström T, Rinnström O, Groth S, Blomberg A, Tärnvik A. Impaired pulmonary function in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1084-9.
8. Cosgriff TM. Mechanisms of disease in hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 97-107.
9. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor TNF- α , soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin (IL)-6, and interleukin-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1996; 173: 38-43.
10. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheeri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78: 47-55.
11. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H, Arthur KA, Imamura K, Wilmore D et al. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase I and pharmacological study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1039-44.
12. Sherman ML, Spriggs DR, Arthur KA, Imamura K, Frei III E, Kufe DW. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a five-day continuous infusion in cancer patients: Phase I toxicity and effects on lipid metabolism. *J Clin Oncol* 1988; 6: 344-50.
13. Abe Y, Sekiya S, Yamasita T, Sendo F. Vascular hyperpermeability induced by tu-

mor necrosis factor and its augmentation by IL-1 and IFN- γ is inhibited by selective depletion of neutrophils with a monoclonal antibody. *J Immunol* 1990; 145: 2902-7.

14. Groeneveld PHP, Colson P, Kwappenberg KMC, Clement J. Increased production of nitric oxide in patients infected with the European variant of hantavirus. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 453-6.
15. Linderholm M, Groeneveld PHP, Tärnvik A. Increased production of nitric oxide in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome – relation to arterial hypotension and tumor necrosis factor. *Infection* 1996; 24: 337-40.
16. Alexeyev OA, Linderholm M, Elgh F, Wadell G, Juto P, Tärnvik A. Increased plasma levels of soluble CD23 in hemorrhagic fever with renal syndrome; relation to virus-specific IgE. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 351-5.
17. Linderholm M. Nephropathia epidemica: Pathogenetic mechanisms with special reference to pulmonary involvement. Thesis. Umeå University Medical Dissertations, new series, no 493. Umeå: Umeå universitet, 1997.
18. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int* 1996; 49: 217-21.
19. Kanerva M, Mustonen J, Vaheeri A. Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections. *Medical Virology* 1998; 8: 67-86.
20. Gavrillovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. β_3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7074-9.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av

Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19