

# Hantavirus(HFRS)

**Dr.Sh.Sali**

Professor of Infectious Diseases and Tropical Medicine  
Shahid Beheshti University of Medical Sciences

# Hantavirus

## "Case Discussion"

- ▶ آقای ۴۵ ساله، کشاورز، ساکن حومه تهران، زمان مراجعه: اواخر آبان ماه ۱۴۰۴
  - ▶ شکایت اصلی: تب ۳۹,۵ درجه , لرز , سردرد شدید, درد طاقت فرسای کمر و تاری دید از سه روز گذشته
  - ▶ سابقه تماس مهم: شش روز قبل انباری قدیمی را جارو زده است (تماس با گرد و غبار آلوده به فضولات موش)
  - ▶ یافته‌های بالینی: فشار خون: ۹۵/۶۰ , پتشی در سقف دهان و تنه , فلاشینگ صورت و گردن
- CVA Tenderness شدید

# پاراکلینیک در ۲ ساعت اول

➤ CBC: ۰ پلاکت: ۷۰,۰۰۰ , هموگلوبین: 11.5

➤ کراتینین سرم: ۲,۹ mg/dL    BUN : ۶۸ mg/dL ← تفسیر: نارسایی حاد کلیه مرحله 3  
(ازتومی پره رنال محتمل)

➤ آزمایش ادرار: پروتئین: ۳+    گلبول قرمز: ۳۰-۴۰ در هر فیلد ← تفسیر: پروتئینوری در محدوده نفروتیک،  
هماچوری گلومرولی,    NT-proBNp : ۱۳۰۰ pg/mL (طبیعی کمتر از ۱۰۰) ←  
تفسیر: شاخص نشت مویرگ سیستمیک بسیار بالا

➤ اکوکاردیوگرافی: نرمال (EF بیشتر از ۵۵٪) ← تفسیر: رد نارسایی قلبی

# تشخیص های افتراقی

▶ پیلونفریت حاد: تب، کمر درد

علائم افتراق دهنده: لکوسیتوری، بدون ترومبوسیتوپنی

▶ لپتوسپیروز: تب، نارسایی کلیه، تماس با موش

علائم افتراق دهنده: یرقان (زردی)، درد شدید عضلات ساق، کونژکتیویت

▶ سپسیس گرم منفی: تب، شوک، ترومبوسیتوپنی

علائم افتراق دهنده: وجود کانون عفونت مشهود (ریه یا شکم)، بدون تاری دید اختصاصی

▶ مالاریا: تب، ترومبوسیتوپنی

علائم افتراق دهنده: لرز دوره‌ای، آنمی، سابقه سفر به منطقه اندمیک

# تشخیص قطعی HFRS

روش اول : سرولوژی (ELISA): آنتی بادی IgM علیه نوکلئوکپسید هانتاویروس زمان مثبت شدن: روز ۳ تا ۵ بیماری

حساسیت: ۹۸ درصد همچنین افزایش چهار برابری IgG در نمونه‌های دو هفته جدا

روش دوم : RT-PCR بر روی خون یا بافت: حساسیت بالا در فاز تب دار (روز ۱ تا ۷) قابلیت تایپ سروتیپ (Seoul, Puumala, Hantaan) و غیره)

روش سوم: کشت ویروس: فقط برای اهداف تحقیقاتی نیاز به سطح ایمنی BSL-3 دارد برای تشخیص بالینی توصیه نمی‌شود

نتیجه کیس ما: IgM ضد هانتاویروس: مثبت قوی, تایپ PCR: Puumala virus

# مکانیسم چهارگانه آسیب در HFRS

- ▶ مرحله اول ( نفوذ ویروس به اندوتلیوم) : ویروس از طریق گیرنده  $\beta 3$ -integrin وارد سلول اندوتلیال می شود بدون اینکه سلول را از بین ببرد.
- ▶ مرحله دوم (طوفان سایتوکاینی): فعال شدن لنفوسیت های  $CD8+ T$  و ماکروفاژها ترشح  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1$ ،  $IL-6$ ،  $IFN-\gamma$  کاهش پروتئین های  $occludin$  و  $claudin$  در اتصالات سلولی.
- ▶ مرحله سوم ( نشت پلاسما به فضاهاى سوم): مایع به داخل فضای خلف صفاق (علت کمر درد شدید) مایع به داخل بینابین کلیه نشت می کند.
- ▶ مرحله چهارم ( ترومبوسیتوپنی مصرفی): فعال شدن پلاکت روی اندوتلیوم آسیب دیده تولید آنتی بادی ضد پلاکت در موارد شدید

نتیجه نهایی: شوک هیپوولمیک + نکروز توبولار کلیه + خونریزی مخاطی

# فازهای بالینی HFRS با زمان بندی دقیق

➤ **فاز اول** : تب دار (روزهای ۳ تا ۷ بیماری): علائم: تب بالای ۳۹، فلاشینگ، کمر درد شدید، تاری دید  
خطر اصلی: تشخیص دیر هنگام

➤ **فاز دوم** : هیپوتانسیو (چند ساعت تا ۳ روز): علائم: افت فشار خون، شوک، الیگوری، پروتئینوری  
خطر اصلی: شوک برگشتناپذیر

➤ **فاز سوم** : الیگوریک (روزهای ۳ تا ۷): علائم: خروجی ادرار کمتر از ۴۰۰ سی سی در روز، افزایش پتاسیم و کراتینین، اسیدوز  
خطر اصلی: احتباس مایعات، خونریزی داخلی

➤ **فاز چهارم** : پلی اوریک (۱ تا ۲ هفته): علائم: دیورز بیش از ۳ لیتر در روز  
خطر اصلی: هیپوکالمی (کاهش پتاسیم)، دهیدراتاسیون

➤ **فاز پنجم** : نقاهت (هفته‌ها تا ماه): علائم: خستگی، شب ادراری  
خطر اصلی: نارسایی مزمن کلیه (نادر)

نکته: کیس ما در انتهای فاز تب دار و ابتدای فاز هیپوتانسیو بستری شد

# Biomarkers برای پیش‌بینی شدت بیماری

▶ نشانگر NTproBNP: ارزش تشخیصی: پیش‌بینی کننده شدت نشت مویرگ و نیاز به دیالیز مقدار بحرانی: بیشتر از ۱۰۰۰ pg/mL نشانه پیش‌آگهی بد است.

▶ نشانگر IP-10 (CXCL10): ارزش تشخیصی: همبستگی با طول مدت بستری مقدار بحرانی: بیشتر از ۵۰۰ pg/mL.

▶ نشانگر Sphingosine-1-phosphate: ارزش تشخیصی: کاهش آن نشانه تخریب اندوتلیوم است مقدار بحرانی: کمتر از ۵۰ درصد مقدار طبیعی.

▶ پلاکت: ارزش تشخیصی: پیش‌بینی کننده خونریزی شدید مقدار بحرانی: کمتر از ۲۰,۰۰۰

در کیس ما: NTproBNP برابر ۱۳۰۰ است، بنابراین نیاز به دیالیز محتمل است.

# درمان مرحله‌ای HFERS

- ▶ **در فاز تب دار و هیپوتنشن:** مایع درمانی: نرمال سالین یا رینگر با هدف MAP بالای ۶۵، داروها: نوراپی نفرین در صورت شوک مقاوم اقدام ویژه: بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU).
  - ▶ **در فاز الیگوریک:** مایع درمانی: محدودیت شدید (خروجی ادرار + ۳۰۰ سیسی در روز) داروها: فورزماید
  - ▶ **در صورت اضافه بار مایعات اقدام ویژه:** دیالیز اگر پتاسیم بالای ۶ یا pH زیر ۷٫۲ باشد
  - ▶ **در فاز پلی اوریک:** مایع درمانی: مایع آزاد وریدی و خوراکی بر اساس تشنگی داروها: جایگزینی سدیم، پتاسیم و منیزیم اقدام ویژه: پایش الکترولیت هر ۶ ساعت
  - ▶ **در فاز نقاهت:** مایع درمانی: رژیم پرکالری و پرآب داروها: ویتامین D3 برای ترمیم توبول کلیه اقدام ویژه: پیگیری کراتینین تا ۶ ماه
- توجه مهم درباره ریباویرین:** این دارو فقط در ۴۸ ساعت اول فاز تب دار و فقط برای سروتیپ‌های شدید (Dobrava و Hantaan) مؤثر است. در سروتیپ Puumala فایده ندارد و ممکن است نفروتوکسیک باشد

# اندیکاسیون های دیالیز

شروع همودیالیز اورژانسی در صورت وجود هر یک از موارد زیر ضروری است:

- ۱: پتاسیم سرم بیشتر از ۶,۵ میلی مول بر لیتر، بدون پاسخ به درمان دارویی (کلسیم گلوکونات + انسولین)
  - ۲: اوره سرم بیشتر از ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر همراه با علائم اورمی شامل تهوع مقاوم، میوکلونوس، یا تشنج
  - ۳: اسیدوز متابولیک شدید با pH زیر ۷,۱ و بیکربنات زیر ۱۰
  - ۴: ادم ریوی یا آناسارکای منتشر علیرغم استفاده از دیورتیک ها.
  - ۵: الیگوری کامل (خروجی ادرار کمتر از ۵۰ سیسی در روز) به مدت بیش از ۴۸ ساعت همراه با دو برابر شدن کراتینین
- نکته مهم: همودیالیز بر دیالیز صفاقی ترجیح دارد: زیرا وجود خونریزی رتروپریتون در HFRS یک منع نسبی برای دیالیز صفاقی محسوب می شود.

# عوارض نادر اما جدی!!

- ❖ عارضه پارگی کپسول کلیه: شیوع: کمتر از ۱ درصد نحوه تشخیص: درد ناگهانی پهلو، افت ناگهانی هموگلوبین، سونوگرافی با مشاهده هماتوم ساب کپسولار.
  - ❖ عارضه آپوپلکسی هیپوفیز (سکته غده هیپوفیز): شیوع: بسیار نادر نحوه تشخیص: سردرد شدید ناگهانی همراه با افت فشار و کما (سندرم شیهان در مردان)
  - ❖ میوکاردیت: شیوع: ۲ تا ۵ درصد در سروتیپ Hantaan نحوه تشخیص: افزایش تروپونین، آریتمی قلبی، اکوکاردیوگرافی با کاهش EF.
  - ❖ آنسفالیت: شیوع: کمتر از ۱ درصد نحوه تشخیص: تشنج، تغییر سطح هوشیاری، پلوسیتوز خفیف در مایع مغزی نخاعی.
- در کیس ما: بیمار به پارگی کپسول کلیه مبتلا نشد، اما به دلیل نارسایی شدید کلیه نیاز به دیالیز پیدا کرد.

# جمع‌بندی کیس

- ▶ روز ۱ تا ۳ بیماری: تب و کمر درد → مراجعه به اورژانس و بستری در ICU
- ▶ روز ۴ بیماری: افت فشار خون، پتشی‌های جدید، کراتینین
- ▶ روز ۶ بیماری: الیگوری کامل (خروجی ۲۰۰ سیسی در روز) پتاسیم ۶,۴، pH خون ۷,۱ → شروع همودیالیز
- ▶ روز ۹ بیماری: شروع دیورز خودبه‌خودی (۳ لیتر در روز) → قطع دیالیز
- ▶ روز ۱۵ بیماری: ترخیص با کراتینین ۱,۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
- ▶ پیگیری ۳ ماه بعد: کراتینین ۱,۰ ضعف خفیف باقی‌مانده

آموخته مهم: تشخیص زودهنگام + دیالیز به موقع = نجات جان بیمار

ده نکته طلایی ۲۰۲۶

ده نکته که هر پزشک باید درباره HFRS بداند


نکته ۱: در فصول پاییز و بهار، هر بیمار با تب + ترومبوسیتوپنی + کراتینین بالا را HFRS فرض کنید تا خلاف آن ثابت شود.

نکته ۲: تاری دید یک علامت اختصاصی HFRS است که ناشی از ادم شبکیه به دلیل نشت مویرگی می باشد.

نکته ۳: NTproBNP یک نشانگر جایگزین عالی برای شدت نشت مویرگی سیستمیک است.

نکته ۴: در فاز تب دار، از تجویز NSAID مانند ایبوپروفن یا دیکلوفناک اکیداً پرهیزید (خطر خونریزی کلیوی).

نکته ۵: دیالیز را به تأخیر نیندازید - در HFRS مؤثرترین درمان برای کاهش مرگ و میر است.



نکته ۶: ریباویرین فقط در ۴۸ ساعت اول بیماری و فقط برای سروتیپ‌های شدید (Dobrava و Hantaan) مؤثر است.

نکته ۷: در فاز پلی اوریک، مراقب هیپوکالمی (کاهش پتاسیم) و هیپومنیزیمی (کاهش منیزیم) باشید.

نکته ۸: بیمار را از نظر پارگی کپسول کلیه (درد ناگهانی پهلو همراه با افت هموگلوبین) مانیتور کنید

نکته ۹: هرگز انباری یا آلونک را با جارو یا جاروبرقی خشک تمیز نکنید : ابتدا با وایتکس ۱۰ درصد اسپری کنید.

نکته ۱۰: HFRS را ظرف ۲۴ ساعت پس از تشخیص به مرکز بهداشت گزارش دهید.

# کنترل عفونت برای پرسنل درمان

➤ **اقدام اول :** ایزوله مناسب: ایزوله استاندارد + ایزوله قطره‌ای (Drop and Standard Precautions) استفاده از ماسک N95 برای کارکنان در حین انجام ساکشن، انتوباسیون، یا هر روش تولید آئروسل

➤ **اقدام دوم :** دفع صحیح مواد آلوده: ادرار بیمار در ۷ روز اول بیماری حاوی ویروس زنده است ضد عفونی با هیپوکلریت سدیم ۱۰ درصد (وایتکس رقیق شده به نسبت ۱ به ۱۰ با آب)

➤ **اقدام سوم :** گزارش دهی اجباری: HFRS یک بیماری قابل گزارش فوری به مرکز بهداشت است هدف: سمپاشی موش‌های اطراف منزل بیمار و طاعون‌یابی

**نکته بسیار مهم:**

تا کنون هیچ انتقال قطعی انسان به انسان در HFRS کلاسیک گزارش نشده است. این وضعیت برخلاف HPS ناشی از سروتیپ Andes virus است که انتقال انسان به انسان دارد.

# سخن آخر!!!

➔ HFRS یک بیماری قابل درمان است، به شرط آنکه تشخیص زودهنگام انجام شود و دیالیز به موقع آغاز گردد.

کاهش مرگ و میر این بیماری در

گرو آگاهی بالای پزشکان و کادر درمان از علائم اولیه آن است.

***Many Thanks!!***