

*Prikaz bolesnika/  
Case reports*

**Correspondence to:**

Prof.dr sc.med. Dragan Jovanović  
Klinika za nefrologiju Vojnomedicinske  
akademije, Beograd  
Tel: ++381 64-29-23-366  
e-mail: nefron\_drjovanovic@yahoo.com

HRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA  
NAKON PRELEŽANE HEMORAGIČNE  
GROZNICE SA BUBREŽNIM SINDROMOM

CHRONIC RENAL FAILURE AS SEQUEL OF  
HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL  
SYNDROME

Dragan Jovanović<sup>1</sup>, Ljiljana Ignjatović<sup>1</sup>,  
Anđelka Jovanović<sup>2</sup>

Klinika za nefrologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd<sup>1</sup>  
Sektor za NIR i školovanje Vojnomedicinske akademije, Beograd<sup>2</sup>

*Apstrakt*

*Ključne reči*

HGBS, sekvele, HBI.

*Key words*

HGBS, renal failure, HBI.

Uvod. Nema sigurnih podataka sa kojom učestalošću nakon hemoragične groznice sa bubrežnim sindromom (HGBS) dolazi do razvoja hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i da li se ove sekvele javljaju češće kod bolesnika sa težim kliničkim ispoljavanjem bolesti u odnosu na one sa blažom formom. Prikaz bolesnika. Muškarac, 31 godina, 2003. godine preležao HGBS (serološki dokazan Hantaan virus), sa pojavom akutne bubrežne insuficijencije (ABI) koja je zahtevala sprovođenje hemodijaliznih procedura (HD), a u fazi rekonvalescencije ne dolazi do potpunog oporavka bubrežne funkcije (kreatinin do 185  $\mu\text{mol/l}$ ). Ehotomografski bubrezi očuvanih dimenzija. Februara 2008. godine serumski kreatinin 313  $\mu\text{mol/l}$ , klirens kreatinina 22,6 ml/min, normalan urin, anemijski sindrom (Hgb 110g/l) i ultrazvučno vidjeni mali bubrezi.

Na prijemu (maj 2008. god.) koža i vidljive sluznice blede prebojene. TA 90/60 mmHg. Lumbane lože neosetljive, bez edema. U laboratorijskim nalazima: Se 50, CRP 11,7 mg/l, Er 3,58 x 10<sup>12</sup>/l, Hgb 102g/l, Hct 0,29 L/L, Le 6,53 x 10<sup>9</sup>/l, Tr 187 x 10<sup>9</sup>/l, urea 10,6 mmol/l, kreatinin 191  $\mu\text{mol/l}$ , K 4,7 mmol/l, acidum uricum 421  $\mu\text{mol/l}$ , Ca 2,2 mmol/l, P 1,44 mmol/l, Fe 9  $\mu\text{mol/l}$ , TIBC 29  $\mu\text{mol/l}$ . Imunoglobulini, C3 i C4 normalni. ANA negativna. Beta 2 mikroglobulin u serumu 7,25 mg/l (ref. vrednost do 1,8). Reakcija indirektno imunofluorescencije IgG na Hantaviruse pozitivna: Hantaan = 1: 512, Puumala = 1: 512, Seoul = 1: 512, Beograd = 1: 512. U urinu proteinurija 0,086g/24 h a u sedimentu 1-2 sveža Er, 1-2 Le. Klirens kreatinina 21,98 ml/min. Beta 2 mikroglobulin u urinu 0,87 mg/l (ref. vred. do 0,2). Ehotomografijom opisani bubrezi promera oko 7 cm, parenhima 12 mm. Na dinamskoj scintigrafiji bubrezi se slabije prikazuju, manjih dimenzija a radioreografske krivulje nad regijom oba bubrega su snižene, sa nešto redukovanom sekretnom fazom i potpunom eliminacijom radiofarmaka. GFR 31,8 ml/min. Zaključak. S obzirom da o hroničnim renalnim sekvelama nakon HGBS postoji relativno malo objavljenih podataka, da se dosadašnji stavovi o evolutivnosti promena na bubrežima, kao i o uticaju težine kliničke slike na njihov razvoj razlikuju, korisno je prikazati i pojedinačne slučajeve bolesti gde dolazi do razvoja HBI.

*UVOD*

Hemoragična groznica sa bubrežnim sindromom (HGBS) je akutno infektivno multisistemska oboljenje čija je osnovna klinička manifestacija, pored febrilnosti i hemoragija, zahvatanje bubrega sa razvojem akutne bubrežne insuficijencije<sup>(1)</sup>. Spada u grupu prirodno žarišnih zoonoza koju izazivaju virusi iz roda Hantavirusa, familija Bunyaviridae<sup>(2)</sup>. Osnovni patogenetski mehanizam HGBS je najverovatnije vaskularna disfunkcija uzrokovana oštećenjem endotelnih ćelija kapilara. Smanjenje perifernog

vaskularnog otpora i povećanje vaskularnog permeabiliteta se klinički manifestuje hipotenzijom i šokom, a na nivou renalne vaskulature oštećenjem tubulointersticijuma, smanjenjem jačine glomerulske filtracije i kliničkim ispoljavanjem akutnog tubulointersticijskog nefritisa i akutne bubrežne insuficijencije (ABI)<sup>(3, 4)</sup>. Smatralo se da dolazi do potpunog oporavka bubrežne funkcije, i da se prebolela HGBS završava potpunim ozdravljenjem.<sup>(5, 6)</sup> Ipak, kod nekih bolesnika posle faze rekonvalescencije zaostaju hronične sekvele na bubrežima<sup>(7)</sup>. Tema našeg prikaza je bolesnik kod koga je posle HGBS kao sekvela nastala bubrežna insuficijencija.

## Prikaz bolesnika

Muškarac, 31 godina, 2003. godine preležao HGBS (serološki dokazan Hantan virus), sa pojavom ABI koja je zahtevala sprovođenje hemodijalizne procedura (HD), ukupno 3, a u fazi rekonvalescencije ne dolazi do potpunog oporavka bubrežne funkcije (kreatinin do 185  $\mu\text{mol/l}$ ). Ehotomografski bubrezi očuvanih dimenzija, uzdužnog promera oko 11,5 cm, parenhim oko 16 mm. Februara 2008. godine bolnički ispitivan zbog febrilnosti, gubitka apetita, opšte slabosti i izražene hipotenzije, serumski kreatinin 313  $\mu\text{mol/l}$ , klirens kreatinina 22,6 ml/min, anemijski sindrom (Hgb 110 g/l, normalan urin a ultrazvučno vidjeni mali bubrezi. Javljaju se prve tegobe u vidu periodične intolerancije na napor, kratkotrajne febrilne epizode, gubitak apetita sa pratećim progresivnim telesnim propadanjem, bolovima u truhu i razvojem hipotenzije, što je i bio razlog prijema u bolnicu. U međuvremenu, nakon prebolele HGBS, nije imao nikakve veće traume, niti se obraćao lekaru zbog endokrinoloških ili neuroloških tegoba. Ne zna da je ranije bolovao od bubrega. Negira bubrežne bolesti u porodici i kraju gde živi.

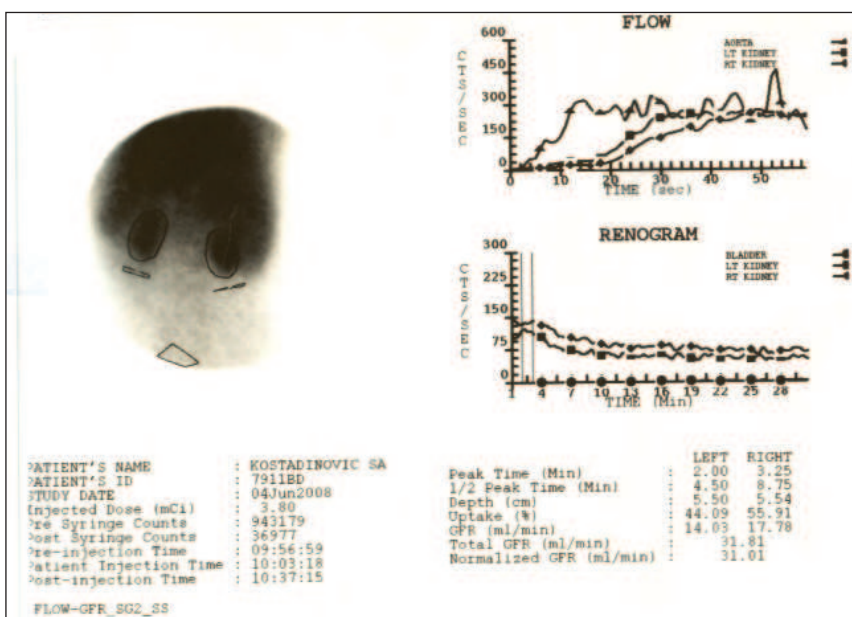
Na prijemu (maj 2008. godine) svestan, afebrilan, astenične konstitucije. Koža i vidljive sluznice blede prebojene (slika 1). Fizički nalaz na plućima i srcu uredan. TA 90/60 mmHg. Abdomen palpatorno mek, bez organomegalije. Lumbane lože neosetljive, bez edema. EKG: uredan. U laboratorijskim analizama: Se 50, CRP 11,7 mg/l, Er 3,58  $\times 10^9/l$ , Hgb 102g/l, Hct 0,29 L/L, Le 6,53  $\times 10^9/l$ , Tr 187  $\times 10^9/l$ , urea 10,6 mmol/l, kreatinin 191-171  $\mu\text{mol/l}$ , K 4,7 mmol/l, acidum uricum 421  $\mu\text{mol/l}$ , Ca 2,2 mmol/l, P 1,44 mmol/l, Fe 9  $\mu\text{mol/l}$ , TIBC 29  $\mu\text{mol/l}$ . HBsAg, anti HCV, anti HIV negativan. Imunoglobulini, C3 i C4 normalnih vrednosti. ANA negativna. B2 mikroglobulin u serumu 7,25 mg/l (ref. vrednost do 1,8). Reakcija indirektno fluorescencije IgG na Hantavirusu pozitivna: Hantaan = 1:512, Puumala = 1:512, Seoul = 1:512, Beograd = 1:512. U urinu proteinurija po Biuretu 0.086g/24 h a u sedimentu 1-2 sveža Er, 1-2 Le. Klirens kreatinina 21,98 ml/min. B2 mikroglobulin u urinu 0,87 mg/l (ref. vred. do 0,2). Bazalno izmerene vrednosti tropnih hormona hipofize pokazivale su snižene vrednosti: TSH 0,291 mIU/L (referentna vrednost 0,350 - 5,50 mIU/L); LH 0,5 IU/L (referentna vrednost 1,5 - 9,3); FSH 0,2 IU/L (referentna vrednost 1,4 - 18,1); ACTH 5,8 pg/ml (referentna vrednost 9 - 46 pg/ml). Dnevni profil hormona rasta nije učinjen iz tehničkih razloga. Bazalno izmerene ostale endokrinološke analize pokazuju snižene vrednosti ukupnih hormona štitaste žlezde i njihovih slobodnih frakcija: T4 36,2 nmol/L (referentna vrednost 58,1 - 140,6 nmol/L); FT4: 5,68 pmol/L (referentna vrednost 12,0 - 22,0 pmol/L); T3: 1,68 nmol/L (referentna vrednost 0,92 - 2,79 nmol/L); FT3: 3,72 pmol/L (referentna vrednost 3,50 - 6,50 pmol/L); testosteron < 0,069 nmol/L (referentna vrednost 9,9 - 27,8 nmol/L); kortizolemija u



Slika 1. Bolesnik na prijemu maja 2008. godine. Koža i vidljive sluznice blede-žučkasto prebojene.



Slika 2. Ehotomografija bubrega na prijemu maja 2008. godine. Bubrezi promera oko 7cm, parenhima 12mm.



Slika 3. Dinamska scintigrafija bubrega uradjena tokom hospitalizacije maja 2008. godine. Bubrezi se slabije prikazuju, manjih dimenzija a radiorenoografske krivulje nad regijom oba bubrega su snižene, sa nešto redukovanom sekretornom fazom i potpunom eliminacijom radiofarmaka. GFR 31,8 ml/min.

08,00h: 27,6 mmol/L (referentna vrednost 138-690 mmol/L); prolaktin u 08,00h: 147 uIU/ml, u 11,00h: 146 uIU/ml, u 13,00h: 151 uIU/ml (vrednosti u referentnim granicama). Morfološko ispitivanje hipofizne regije učinjeno je desetog dana hospitalizacije magnetnom rezonancom. Na uradnim sekvencama T-1 D3 u sagitalnoj i koronarnoj projekciji uočava se plitka i prazna sella turcica bez jasno diferenciranog žlezdanog parenhima. Na sprovedenu supstitucionu terapiju glukokortikoidne i tireoidne funkcije pacijent reaguje povoljno, nastupa povlačenje tegoba a vrednosti krvnog pritiska se stabilizuju na 100/80mmHg.

Ehotomografijom opisani bubrezi promera oko 7 cm, parenhima 12 mm (slika 2). Na dinamskoj scintigrafiji bubrezi se slabije prikazuju, manjih dimenzija a radio-renografske krivulje nad regijom oba bubrega su snižene, sa nešto redukovanom sekretornom fazom i potpunom eliminacijom radiofarmaka. GFR 31,8 ml/min. (slika 3).

### Diskusija

Tipičan klinički tok HGBS prolazi kroz 5 faza: febrilnu, hipotenzivnu, oligurijsku, diuretsku i rekonvalescentnu (8, 9). U oligurijskoj fazi razvija se ABI, koja se može komplikovati edemom pluća, arterijskom hipertenzijom i encefalopatijom uz izražene hemoragijske manifestacije (epistaksa, hemoptizije, makrohaturija, hematemeza, melena, redje krvarenje u centralni nervni sistem)<sup>(10,11,12)</sup>. Sa uspostavljanjem diureze počinje faza rekonvalescencije i oporavak bubrežne funkcije<sup>(12,13)</sup>. Ipak, kod određenog broja bolesnika posle završene faze rekonvalescencije zaostaju hronične sekvele na bubrezima koje mogu dovesti do razvoja HBI čak i do terminalnog stadijuma koji zahteva lečenje nekom od metoda zamene bubrežne funkcije (7,10).

Prikazani bolesnik je imao težu kliničku formu HGBS sa razvojem ABI i potrebom za lečenjem HD a u toku rekonvalescentne faze zaostaje bubrežna slabost i atrofija prednjeg režnja hipofize. Sam klinički tok u narednih 5 godina karakteriše pojava anemije i održavanje bubrežne slabosti uz normalni krvni pritisak i nalaz u urinu. Na osnovu toka bolesti i kliničkog ispoljavanja sa velikom sigurnošću se može isključiti eventualno ranije bubrežno oboljenje. Ono što posebno ističemo je ehotomografski nalaz malih bubrega i relativno normalan izgled parenhima. Narušavanje bubrežne funkcije posle HGBS kod prikazanog bolesnika išlo je po modelu tubulointersticijske nefropatije (TIN).

Saopštenja ruskih autora (14) i Škatarića i saradnika (10), nagoveštavaju mogućnost nastanka sekvela na bubrezima kod bolesnika 1-3 godine nakon prebolele HGBS (10). Deset godina kasnije, Jovanović i saradnici su našli pojavu HBI u četiri bolesnika (3,45%) koja nije zahtevala lečenje HD u periodu od 3 do 6 godina nakon HGBS (10). Prema najnovijim podacima u periodu od 1989-2007.g. lečeno je 135 bolesnika u VMA od kojih je 11(8.15%) razvilo HBI, 2 bolesnika su transplantirana, 2 na HD a ostali još uvek ne zahtevaju lečenje dijalizom<sup>(15)</sup>. Ni kod jednog od ranijih bolesnika nismo imali takav klinički tok i ehotomografski izgled bubrega.

Makela i saradnici su našli patološku proteinuriju i hipertenziju u manjem broju bolesnika u periodu od 3 do 7 godina (16), a Novo i saradnici perzistiranje sniženog klirensa kreatinina u jednog bolesnika nakon 2 godine od završetka rekonvalescentne faze HGBS izazvane Puumala

virusom (17). Slične rezultate objavio je i Mustonen kod pet bolesnika nakon infekcije istim tipom virusa (18). Nakon HGBS izazvane Seoul virusom dva bolesnika su imala arterijsku hipertenziju i hroničnu bubrežnu insuficijenciju (19). U jednoj studiji 33% bolesnika imali su znake hronične bubrežne slabosti uz renalnu tubulsku acidozu tip I i smanjenu koncentracionu sposobnost 1-5 godina nakon HGBS (20). Na bazi dosadašnjih istraživanja kod nas ( a i u svetu), HGBS u bivšoj Jugoslaviji, posebno u Srbiji, izazvana je različitim serotipovima hantavirusa (15). Svaka od njih izaziva bolest različitog kliničkog toka, različite prognoze i različitog letaliteta koji se kreće od 0.5% za Puumala do 16.3% za Beograd hanta virus. Kod prikazanog bolesnika radilo se o Beograd hanta virusu za koji se zna da izaziva HGBS sa teškom kliničkom slikom (15). Slične rezultate objavili su i hrvatski autori koji opisuju blago do umereno oštećenje bubrežne funkcije i pojavu arterijske hipertenzije u značajnom procentu bolesnika 3 do 6 godina od prebolele HGBS (7).

Još uvek postoji dilema koliko su učestale bubrežne sekvele nakon HGBS i da li se javljaju češće kod bolesnika sa težim kliničkim ispoljavanjem bolesti u odnosu na one sa blažom formom (bez razvoja šoka, visceralnih hemoragija DIK-a, kome, akutnog respiratornog distres sindroma-ARDS i teške akutne bubrežne insuficijencije)<sup>(15)</sup>. Dosadašnja istraživanja su vršena na malom broju bolesnika i to najčešće u kratkom vremenskom intervalu nakon preležane bolesti. Po nekim autorima hronične sekvele na bubrezima se razvijaju nakon teške kliničke forme HGBS (10,15,17). Za razliku od njih, Elisaf i saradnici smatraju da poremećaj bubrežne funkcije ne mora biti povezan sa teškom kliničkom slikom u akutnom stadijumu bolesti (21). Narušavanje bubrežne funkcije posle HGBS kod našeg bolesnika išlo je po modelu hronične tubulointersticijske nefropatije (TIN).

### ZAKLJUČAK

S obzirom na činjenicu da o pojavi hroničnih renalnih sekvela nakon HGBS postoji relativno malo objavljenih podataka, da se dosadašnji stavovi o evolutivnosti promena na bubrezima, kao i uticaju težine kliničke slike na njihov razvoj dosta razlikuju, korisno je prikazati i pojedinačne slučajeve bolesti gde dolazi do razvoja bubrežne slabosti.

### Abstract

**Background:** In patients who survived hemorrhagic fever with renal syndrome there are no reliable evidences about chronic renal failure as sequel and it is not clear is it more frequent in patients with serious clinical presentation.

**Case report:** male patient aged 31. year, with serologically proved Hantaan virus infection had hemodialyze dependant acute renal failure. After recovery sustained chronic renal failure with sera creatinine (Cr<sub>s</sub>) 185 μmol/L and normal renal sonography. Five years later renal failure progressed to grade IV with Cr<sub>s</sub> 313 μmol/L, creatinine clirens 22,6 ml/min, empty urinary sediment, 24 h proteinuria 87 mg and mild anemia (Hb 110 g/L). Sonogram showed 7 cm long kidneys with thinned and sonolucent cortex. Patient had all clinical and laboratory presentation for advanced renal failure. Control IgG serology for Hantaan viruses was positive (indirect immunofluorescence: Hantaan 1:512, Puumala 1:512, Seoul 1:512, Beograd 1:512) and negative for IgM on Hantaan-Puumala viruses (ELISA).

**Conclusion:** presentation of this case is important because it shows clinical course and evolution of renal failure after Hantaan virus infection presented as hemorrhagic fever with renal syndrome and sustained chronic renal failure.

### LITERATURA

- Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999; 50: 531-45.
- McCaughey C, Hart CA. Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000; 49(7): 587-99.
- Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(5): 461-83.
- Cosgriff TM, Lewis RM. Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int* 1991; 40 Suppl 35: S-72-S79.
- Cebalo L, Dusek T, Kuzman I, Markotic A. Grading of severity of disease in patients with Puumala or Dobrava virus infections from 1995 to 2000 in Croatia. *Acta Med Croatica* 2003; 57(5): 355-9.
- Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney International* 1991; 64 Suppl 35: S-86-S-93.
- Ledina D, Bradaric N, Ivic I, Marasovic D, Radovic D, Ostojic-Bakotin I, et al. Is permanent renal function damage possible after hemorrhagic fever with renal syndrome? *Acta med Croatica* 2003; 57(5): 365-8.
- Nguyen AT, Penalba C, Bernadac P, Jaafar S, Kessler M, Canton P, et al. Respiratory manifestation of hemorrhagic fever with renal syndrome. Retrospective study of 129 cases in Champagne-Ardenne and Lorraine. *Presse Med* 2001; 30(2): 55-8.
- Rasche FM, Uhel B, Kruger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1420-5.
- Jovanović D, Škatarić V, Kovačević Z, Marić M, Gligić A, Romanović R. Akutna bubrežna insuficijencija kod hemoragijske groznice sa renalnim sindromom. *Vojnosanit pregl* 1997; 54 (5): 453-458.
- Kim GH, Han JS, Earm J, Jeon US, Kim YS, Ahn C, et al. Evaluation of renal tubular functions in convalescent phase of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Am J Nephrol* 1998; 18(2): 123-30.
- Vanhille P, Binaut R, Kyndt X, Launay D, Thomas C, Fleury D. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrologie* 2001; 22(6): 301-5.
- Aker S, Ivens K, Pilaski J, Grabensee B, Heering P. Acute renal failure in hantavirus infections. *Med Klin* 2000; 95(4): 213-7.
- Pimenov LT, Dudarev MV, Kustarnikov GK. Functional loading tests in nephropathy examination in patients recovering from hemorrhagic fever with renal syndrome. *Ter Arkh* 1999; 71(11): 26-9.
- Jovanović , Kovačević Z, Škatarić V: Klinička slika HGBS. In: Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom. Kovačević Z, Jovanović D, Gligić A, Škatarić V, editor. Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom. Beograd, Red Apple doo Aleksandrovac; 2008.s.58-69 .
- Mäkela S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, et al. Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy (In Process Citation). *Kidney Int* 2000; 58(4): 1711-8.
- Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot O, et al. Chronic renal failure after Puumala virus infection. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(9): 934-5.
- Mustonen J, Mäkela S, Helin H, Helanterä A, Miettinen M, Partanen J, et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis caused by Puumala hantavirus infection. *Nephron* 2001; 89: 402-7.
- Greevska L, Polenakovic M, Oncevski A, Zografski D, Gligic A. Different pathohistological presentations of acute renal involvement in Hantaan virus infection: report of two cases. *Clin Nephrol* 1990; 34(5): 197-201.
- Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Childs JE. Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United states. *Nephron* 1994; 68(1): 48-51.
- Elisaf M, Korakis H, Siamopoulos KC. Chronic renal dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome patients. *Ren Fail* 1993; 15(5): 623-7.