

תסמונת ריאות מנגיף ההנטה (Hantavirus pulmonary syndrome) במטייל שחזר מארה"ב

תקציר:

תסמונת ריאות מנגיף ההנטה היא מחלה נדירה המתבטאת באי ספיקה נשימה חדה אשר יכולה להביא לתמותה. ההדבקה בנגיף ההנטה מתרחשת בעקבות שאיפת הפרשות של מכרסמים אשר משמשים כמאגר של הנגיף. רוב ההדבקות המדווחות שבגינן לוקים החולים בתסמונת מקורן ביבשת אמריקה. בפרשת חולה זו מדווח על גבר בן 47 שנים, ללא מחלות רקע, אשר טייל עם משפחתו למערב ארה"ב חודש טרם פנייתו למוסדנו. הוא אושפז בעקבות הסתמנות של דלקת ריאות קשה ואובחן כלוקה בתסמונת ריאות מנגיף ההנטה מבידקות שנשלחו ל-CDC למחלקה לנגיפים במהלך אשפוזו. חשוב להכיר תסמונת זו שלה מאפיינים קליניים, מעבדתיים ודימוטיים ייחודיים, ולהכלילה באבחנה המבדלת בחולים המסתמנים עם אי ספיקת נשימה וחום יחד עם חשיפה אפידמיולוגית מתאימה.

ענת וידר פיינסוד^{4,1}
ולדיסלב ליטצ'בסקי^{4,1}
חגית יונת^{4,2}
עידו וייסמן^{4,2}
יעל חביב ידיד^{4,3}
ניר שמעוני^{4,3}
גליה רב^{4,1}

¹היחידה למחלות זיהומיות, ²מחלקה פנימית א', ³היחידה לטיפול נמרץ, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
⁴הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

נגיף ההנטה; תסמונת ריאות מנגיף ההנטה; העברה זואונוטית; מטיילים; בצקת ריאות שלא על רקע מחלת לב (רקע קרדיאלי).
:KEY WORDS Hantavirus; Hantavirus pulmonary syndrome; Zoonosis; Traveler; Non-cardiogenic pulmonary edema

בדיקה בקבלתו: נראה חולה, בהכרה מלאה ומתמצא, מזיע, שימוש בשרירי עזר לנשימה, חום 38.6, טכיקרדיה (116 לדקה), טכיפנאיה (30 נשימות לדקה), ריווי חמצן באוויר החדר – 82%, לחץ דם שמור. בהאזנה לריאות נשמעו חרוקים (קרפיטציות) מפושטים, ללא ממצאים נוספים בבדיקה. במעבדה: ליקוציטוזה – 16.9/מיקרול', 64% ניטרופילים, 8.7% לימפוציטים, 26% מונוציטים, במשטח דיני band 26% neutrophils ומעט לימפוציטים אטיפים, המוגלובין והמטוקריט גבוהים (18.9 גרם/ד"ל, 55.6%), MCV תקין. תרומבוציטופניה 62,000/מיקרול'. הפרעה קלה בתפקודי הכליות והכבד, LDH גבוה (485 יח"ל, תקין: 100–260), אלבומין נמוך 2.9 גר"דל', CRP גבוה (103, תקין 0–5), INR 1.3.

בצילום של בית החזה הודגמו הצללות רטיקולונודולוריות ממושטות, עם התמצקות בזווית הקוסטופרנית הימנית ומאחורי צל הלב. באבחנה המבדלת של דלקת ריאות לא טיפוסית הוחל טיפול בלבופלוקסצין, צפטריאקסון ואוסלטמיביר (תמונה 1).

בדיקת HIV פורשה כשלילית. תרבויות דם, לגיונלה אנטיגן בשתן, מולטיפלקס PCR לנגיפים בדרכי הנשימה, סרולוגיה לקדחת Q, בדיקת PCR למזהמים בדרכי הנשימה (Biofire), אנטיגן לקריפטוקוק פורשו כשליליים. הייתה אנמנזה של זיהום בנגיף אפשטיין באר (EBV) ובנגיף הציטומגלו (CMV).

בטומוגרפיה מחשבית של בית החזה (תמונה 2) הודגם עיבוי קשרייתי ממושט ותפליטי צדריים, המתאימים לבצקת ריאות כשבאבחנה המבדלת: זיהום אטיפי, תגובה לתרופה

הקדמה

נגיף ההנטה גורם לשתי מחלות זואונוטיות (המועברות מבעלי חיים): תסמונת כליות דימומית (hemorrhagic fever with renal syndrome) ותסמונת ריאות מנגיף הנטה (Hantavirus pulmonary syndrome). מאגר הנגיף הוא במכרסמים שאינם מפתחים מחלה. בני האדם נדבקים משאיפת חלקיקי אבק המכילים את הפרשות (שתן, צואה, רוק) של המכרסמים הנגועים.

תסמונת ריאות מנגיף ההנטה היא מחלה חדה המאופיינת במעורבות של הלב והריאות, מצב העלול להתפתח לאי ספיקת נשימה ולהלם קרדיאלי, עם שיעור תמותה של 30%–40%. במאמר זה אנו מדווחים על פרשת חולה, גבר בריא ששב חודש טרם פנייתו למוסדנו מטיול לארה"ב, פיתח מחלת ריאות קשה ואובחן במהלך אשפוזו כחולה בתסמונת זו.

מפרשת החולה

גבר בן 47 שנים אושפז במחלקה פנימית במרכז הרפואי שיבא. החולה, יליד הארץ, ממוצא אשכנזי, תושב מרכז הארץ, ללא מחלות רקע, התקבל עם הסתמנות של חום, חולשה קיצונית וכאבי שרירים שהלכו והתגברו במשך שבוע, וכן קוצר נשימה ושיעול מיומיים טרם פנייתו. בנוסף, כחודש טרם אישפוזו חזר מחופשה משפחתית של עשרה ימים באזור מערב ארה"ב (יוטה, אריזונה ונבאדה), שם טיילו בגראנד קניון, בפארק ציון ובקניון אנטילופ.

תמונה 1:

צילום של בית החזה - הצללות רטיקולונודולריות ממושטות, עם קונסולידציות בזווית הקוסטופרנית הימנית ומאחורי צל הלב



תמונה 2:

טומוגרפיה מחשבית של בית החזה: עיבוי נודולרי ממושט ותפליטים צדריים, מתאים לבצקת ריאות



דיון

נגיף ההנטה (Hantavirus) שייך למשפחת נגיפי ה-Bunyaviridae. במשפחה ארבעה סוגים נוספים: Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus, Tospovirus, הגורמים למחלות קשות כמו אנצפליטיס ודלקת דימומית (hemorrhagic fever), כגון California encephalitis, Rift valley fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever. נגיף ההנטה מועבר על ידי מרכסמים, ושאר הסוגים מועברים על ידי פרוקי רגליים (arthropods) [2]. נגיפי ההנטה הם נגיפי רנ"א חד סליליים עם מעטפת בגודל של 80-120 מ"מ. הגנום מחולק לשלושה מקטעים (סגמנטים). המקטע הגדול L מקודד לטרנסקריפטאזה של הנגיף, המקטע האמצעי M מקודד לגליקופרוטאינים של הקופסית (קפסולה) והמקטע הקטן S מקודד לחלבון הנוקלאוקפסיד [3].

Hantaan הוא נהר בקוריאה שבו זוהה הנגיף לראשונה בשנת 1976. הנגיף גרם לקדחת המורגית בקרב חיילים אמריקאים שנלחמו במלחמת קוריאה בשנות ה-50. קיימים מספר זנים של נגיפי הנטה המסווגים לשתי קבוצות, וכל קבוצה קשורה לתסמונת אחרת: "נגיף ההנטה של העולם העתיק" גורם לתסמונת חום דימומי בשילוב עם תסמונת ריאות (hemorrhagic fever with renal syndrome), מצוי באירופה ובדרום אסיה, והפגיעה העיקרית היא בכליות [1]. "נגיף ההנטה של העולם החדש", גורם לתסמונת ריאות, בדומה לפרשת החולה שלנו. הוא נפוץ בדרום אמריקה, בעיקר בברזיל, בארגנטינה ובצ'ילה, וכן בארה"ב [4]. בארה"ב, אובחנו עד ינואר 2017 728 חולים שלקו בתסמונת ריאות מנגיף ההנטה ב-32 מדינות, ו-96% מהחולים היו ממערב ארה"ב עם שיעור תמותה של 36% (תמונה 4) [5]. ההתפרצות הראשונה בארה"ב הייתה ב-1993 באזור ה-Four Corners (הגבול המשותף של ניו מקסיקו, אריזונה, קולורדו ויוטה) [6].

רוב התחלואה בתסמונת ריאות מנגיף ההנטה בארה"ב נגרמת על ידי זן הנגיף: Sin Nombre virus (SNV). המאכסן של SNV הוא עכבר הצבי (deer mice), בשם peromyscus

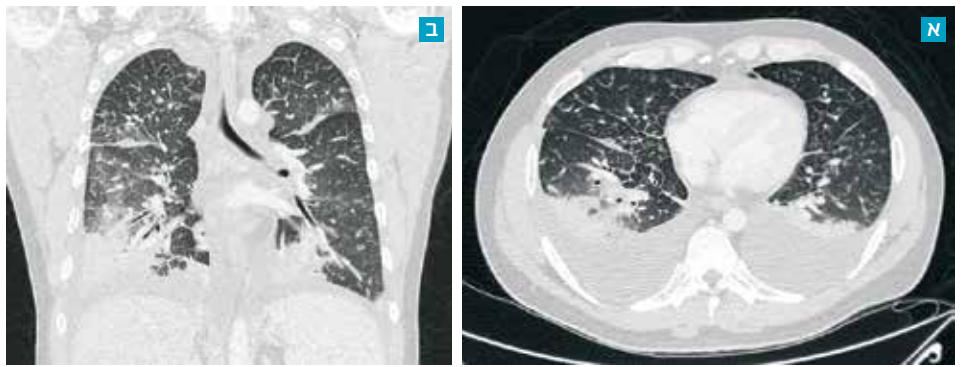
או פיזור לימפנגיטי. אקו לב תקין. במהלך אשפוזו החום עלה עד ל-39.8 מ"צ, פיתח החמרה נשימתית עם הסתמנות של בצקת ריאות ותפליטים צדריים גדולים, וכן צבירת נוזלים משמעותית ובצקות נרחבות (תמונה 3). בדיקור צדרי הודגם נוזל צלול (טרנסודט), ותרבית שנלקחה פורשה כשלילית. יומיים לאחר אשפוזו הועבר לטיפול נמרץ נשימתי. התרומבוציטופניה החמירה - 48,000/מיקרול', מספר ליקוציטים עלה ל-18,000/מיקרול', קריאטינין עלה ל-1.5 מ"ג/ד"ל ואלבומין ירד ל-2.1 ג'/ד"ל. בטיפול נמרץ טופל בהנשמה לא פולשנית, ניקוז דו צדדי של הנוזל הצדרי וניקוז לתמיכת אינטרונית בשל ירידת לחצי דם.

לנוכח הנסיעה לארה"ב הועלה החשד לזיהום שנרכש שם, ולפי האזור שבו טייל וההסתמנות הקלינית והועלו האפשרויות לזיהום בקוקסידיומיקוזיס, בהיסטופלסמוזיס או בנגיף ההנטה [1]. הוסף לחולה טיפול אמפירי באמפוטריצין. לאחר 48 שעות בטיפול נמרץ חל שיפור קליני, מעבדתי (תרומבוציטופניה וליקוציטוזיס) ודימותי, אך חלה החמרה בתפקודי הכליות והכבד. דגימות דם שנלקחו בשלב החד (acute phase) של המחלה נשלחו ליחידה לנגיפים מיוחדים ב-Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, Georgia, USA ואוששו את האבחנה של נגיף ההנטה עם כויל נוגדנים גבוה (IGM ו-IGG מעל 1:6400) ו-PCR חיובי ל-SNV (Nombre hantavirus). הטיפול האנטיביוטי ונוגד הפטרת הופסקו. כעבור שלושה ימי אשפוז בטיפול נמרץ ושבעה ימי אשפוז נוספים במחלקה הפנימית שוחרר החולה לביתו.

בדיקות מעבדה: טסיות תקינות, אנמיה, היפואלבומינמיה ואייספיקת כליות. במעקב במרפאה כעבור שבעה ימים נוספים החלים החולה לחלוטין. בדיקות המעבדה וצילום בית החזה חזרו למצב תקין. בני משפחתו של החולה שטיילו עימו לא חלו.

תמונה 3:

א: הצללות ממושטות דו צדדיות
ב: התמצקות רטרוקרדיאלית חדשה ותפליטים צדריים



תמונה 4:

מקרים מצטברים של נגיף ההנטה בארה"ב לפי חלוקה למדינות נכון לינואר 2017. סך הכול 697 חולים ב-32 מדינות. קיימים 31 אנשים נוספים שלא ידוע היכן נדבקו ושניים שנדבקו מחוץ לארה"ב (5)



הדם (בריאות) ותוך שעות מופיעה אי-ספיקה נשימתית, בצקת ריאות לא קרדיוגנית דוהרת והלם. כתוצאה מהמהירות ועוצמת התסמינים, 90% ממקרי התמותה מתרחשים ב-48 השעות הראשונות של שלב זה. בניגוד למצבים אחרים הגורמים ל-ARDS, הכישלון הנשימתי חולף תוך מספר ימים, כלומר אם ההיפוקסייה מטופלת וההלם אינו הורג את החולה, המחלה הפיכה וההחלמה כמעט מלאה. השלבים האחרונים הם שלב השיתון (דירסיס), שבו ייתכנו הפרעות אלקטרוליטיות כתוצאה מסטיית נוזלים מהירה ושלב ההחלמה שיכול להימשך עד ארבעה חודשים, כאשר בדרך כלל לא נותרים סיבוכים מאוחרים [4].

בדיקות מעבדה: תרומבוציטופניה היא אופיינית, ובנוסף ניתן למצוא ליקוציטוזיס או ליקופניה, בלסטים היקפיים ועלייה במספר הלימפוציטים האטיפיים – כעדות לגירוי החיסוני הנרחב, והמטוקריטי גבוה (כתוצאה מיציאת נוזלים מכלי הדם). בנוסף קיימת הפרעה בתפקודי הכבד כולל עלייה מתונה ב-LDH או בטרנסאמינזות, עלייה ברמות הקריאטינין ופרוטאינוריה, היפונתרמיה והפרעות אלקטרוליטיות אחרות כתוצאה מתנועת נוזלים. קרישת הדם מתארכת (PTT עולה) [2-4].

בדיקות דימות: בשלב החום נראה בצקת אינטרסטיציאלית המשתנה במהירות לתסנינים בועיתיים רב אונתיים, מחלת נאדיות הריאה היא מרכזית או באונות תחתונות, לעומת ARDS שם הממצאים היקפיים. ממצא הדימות הבולט בטומוגרפיה מחשבית (CT) הוא ground glass opacities ועיבוי במחיצה התוך-בין לובולרי, ושכיחים תפליטים צדריים. ניתן לראות גם קשריות קטנות [11].

קביעת אבחנה: יש לחשוד בחולים עם הסתמנות קלינית וחשיפה מתאימות. האבחנה מתבססת על סרולוגיה: בדיקת אנטיגן סגולי (ספציפי) או נוגדנים מסוג IGM ו-IGG ובדיקות מולקולריות (PCR) לנוכחות הנגיף בדם. הטיפול הוא תומך וכולל הנשמה מלאכותית ב-60% מהחולים, תמיכת אמינים וחיבור ל-ECMO. מומלץ אשפוז מוקדם בטיפול נמרץ מאחר שהמחלה מתקדמת. תמותה מתרחשת ב-30%-40% מהחולים [3].

בפרשת החולה שתיארנו במאמר זה נשלל מגע עם מכרסמים; החולה לא נתקל במחילות של מכרסמים או

המצוי באזורים כפריים לאורך נהר המיסיסיפי. זני הנטה נוספים בארה"ב הם נגיף ניו-יורק שמאכסנו הוא ה-cotton footed mouse ונגיף black creek שמאכסנו הוא ה-rat, המצויים במזרח ארה"ב. הדבקת בני-אדם היא מחשיפה ארוסולית לשתן או להפרשות של המכרסמים. פעילויות שמעלות אבק יכולות לחשוף לשתן, לרוק או לצואה של מכרסמים ולגרום לשאיפת חלקיקי נגיף לריאות.

בארה"ב, כ-90% מההדבקות נרכשו בחשיפה למכרסמים בבית או במקום העבודה [7-9]. יוצאת דופן ההתפרצות ביוסמיטי פארק בקיץ 2012, שבה הייתה החשיפה במסגרת חופשה או טיול. בהתפרצות זו אובחנה תסמונת ריאות מנגיף ההנטה בקרב עשרה מבקרים שישנו בביקתות, שבמתחמם נמצאו אזורי כינון או שריצה של מכרסמים. שלושה חולים מתו מהמחלה, ואתר הביקתות נסגר לאלתר. כמו כן, בוצעו פעולות הדרכה לעובדי הפארק ופעולות לחיסול המכרסמים [10]. חשוב להדגיש שלא קיימת העברה של המחלה מאדם לאדם [9].

פתוגנזה:

לאחר שאיפת הנגיף, הוא מדביק את אפיתל דרכי הנשימה התחתונות ומשם מתפשט לאנדותרל של נימיות (קפילרות) הריאה (תא המטרה של הנגיף). כתוצאה מכך נפגע תפקוד האנדותרל כ"מחסום" ומופיעה דליפה מיקרוסקולרית ובצקת ריאות (capillary leak), מופעלת קסקדה פרו-דלקתית ונגרמת תגובה חיסונית (אימונית) הגורמת להרס אפיתל דרכי הנשימה. בנוסף, נוצרים מכלולים חיסוניים העוטפים את טסיות הדם ואת הכדוריות האדומות [2].

הסתמנות קלינית:

ניתן לסווג את התסמונת לחמישה שלבים: שלב הדגירה – הנמשך בממוצע 1-5 שבועות ממועד החשיפה. השלב השני הוא השלב הפיברילי (פרודרום) – הנמשך כחמישה ימים (4-10), כולל תסמינים דמויי שפעת: חום, כאבי שרירים, כאבי ראש, חולשה וכאבי מפרקים. ייתכנו גם תסמינים בדרכי העיכול ותסמינים נירולוגיים. הופעת שיעול מעידה על המעבר לשלב לב-ריאה (קרדיופולמונרי) (השלב השלישי) שבו מתרחשת תסמונת capillary leak (עלייה בחדירות כלי

לסיכום

מדווח במאמר הנוכחי על חולה שאובחן בישראל עם תסמונת ריאות מנגיף ההנטה, אשר נדבק במערב ארה"ב. פרשת החולה המתוארת חריגה, מאחר שהחולה ובני משפחתו טיילו במשך עשרה ימים בלבד, והחקירה האפידמיולוגית שבוצעה הצביעה על חשיפה מזערית להפרשות מכרסמים. יש לחשוש בתסמונת לב-ריאות מנגיף ההנטה במטופלים עם מחלת חום ואיספיקה נשימתית חדה, בדומה לחולה המתואר במאמרנו, אשר להם חשיפה אפידמיולוגית מתאימה. אומנם נגיף ההנטה אינו קיים בישראל, אך טיול באזורים המתוארים אינו נדיר בקרב ישראלים. הכרת התסמונת תאפשר לאבחן ולטפל בצורה אינטנסיבית בזמן. ניתן כעת לבצע אבחנה של הנגיף גם בארץ, במעבדה המרכזית לנגיפים הממוקמת במרכז הרפואי שיבא, בתל השומר. ●

מחברת מכותבת: ענת וידר ביינסוד

היחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי שיבא
תל השומר 52621
טלפון: 03-5303500
פקס: 03-5303501
דוא"ל: anat.wieder@sheba.health.gov.il

בהפרשות שלהם, לא במקומות הטיול ולא במקומות הלינה. פרשת החולה הביאה לחקירת של הסביבה ברשויות הבריאות של יוטה, אריזונה ונבדה. לא נמצאו אזורי כינון של מכרסמים במקומות הלינה של החולה ומשפחתו. לגבי מקומות הטיול, באנטלופ קניון, נראו מחילות של מכרסמים בסמוך לכניסות לקניון ובין הרצפה לקירות בתוך הקניון. בנוסף בקניון זה, מדריכי הטיול נוהגים לזרוק חול באוויר על מנת להראות טוב יותר את קרני השמש שנכנסות לקניון לצורך צילומים. בדרך זו תיתכן חשיפת המבקרים לצואת המכרסמים דרך האוויר. לא דווח על חולים נוספים בתקופה זו.

למיטב ידיעתנו, זהו המקרה הראשון של תסמונת ריאות מנגיף הנטה שאובחן בישראל במטייל שנדבק בארה"ב, והאבחנה בוצעה בשלב החד של המחלה, במעבדות של ה-CDC. קיים תיאור נוסף של מחלת הנטה מישראל בגבר בן 76 שנים שאושפז בסורוקה לאחר שחזר משהייה בארגנטינה בשל אי ספיקת נשימה. המהלך במקרה המתואר היה איטי יותר, בוצעה אבחנה בביופסיית ריאה של פנימוניטיס אינטרסטיציאלית. המטופל קיבל טיפול בסטרואידים ובציקלופוספמיד ונפטר באשפוז כעבור שלושה חודשים. סרולוגיה לנגיף הנטה פורשה כחיובית, והמחברים הציעו קשר בין נגיף ההנטה לתחלואה בדרכי הנשימה מסוג פנימוניטיס חדה אינטרסטיציאלית (acute interstitial pneumonitis) [12].

ביבליוגרפיה

- Baddley JW, Winthrop KL, Patkar NM & al, Geographic distribution of endemic fungal infections among older persons, United States. *Emerg Infect Dis*, 2011; 17:1664-9.
- Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW & al, Hantaviruses-globally emerging pathogens. *J Clin Virol*, 2015; 64:128-36.
- Llah ST, Mir S, Sharif S & al, Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. *J Med Virol*, 2018; 90:1003-1009.
- Jiang H, Zheng X, Wang L & al, Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin*, 2017; 32:32-43.
- Hantavirus Infection in the United States, Reported Cases of Hantavirus Disease. Content source: Centers for Disease Control and Prevention, September 13, 2017.
- Duchin JS, Koster FT, Peters CJ & al, Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Eng J Med*, 1994; 330:949-955.
- Maurice A, Ervin E, Schumacher M & al, Exposure characteristics of hantavirus pulmonary syndrome patients, United States, 1993-2015. *Emerg Infect Dis*, 2017; 2:733-739.
- Marx G, Stinson K, Deatrich M & al, Notes from the Field: Hantavirus Pulmonary Syndrome in a Migrant Farm Worker - Colorado, 2016. *MMWR*, 2017; 66:62-63.
- Knust B & Rollin PE, Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States. *Emerg Infect Dis*, 2013; 19:1934-7.
- Núñez JJ, Fritz CL, Knust B & al, Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerg Infect Dis*, 2014; 20:386-93.
- Barbosa DL, Hochhegger B, Souza AS & al, High-resolution computed tomography findings in eight patients with hantavirus pulmonary syndrome. *Radiol Bras*, 2017;50:148-153.
- Galante O, Abramovich E, Nevo-Shor A & al, Hantavirus pulmonary syndrome in an Israeli man returning from South America. *Isr Med Assoc J*. 2014; 16:259-61.