





Sorkfeber-en svensk blödarfeber

Therese Lindgren

Doktorand vid institutionen för klinisk mikrobiologi
/infektionssjukdomar, Umeå universitet

ST-läkare Infektionskliniken, Norrlands Universitetssjukhus

2010-05-19

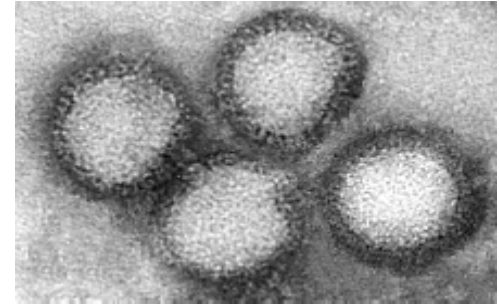
Frågor-Sorkfeber

- Vad är det för virus?
- Hur sprids viruset till människor?
- Vilka drabbas?
- Vilka symptom ger sjukdomen?
- Finns det någon behandling?
- Prognos?
- Vilka är sjukdomsmekanismerna?

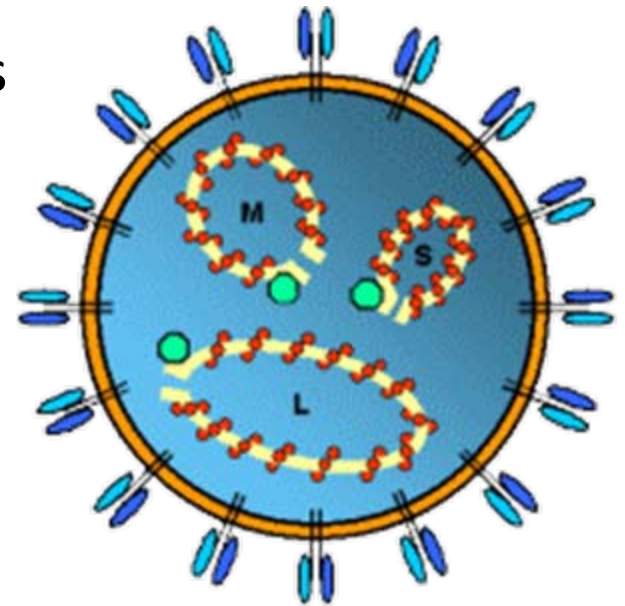
Sorkfeber- en svensk blödarfeber

- Sjukdomen orsakas av ett hantavirus
- Tillhör virusfamiljen Bunyaviridae
- I denna familj ingår flera blödarfebrar:
 - Rift Valley fever
 - Krim-Kongo hemorrhagisk feber
 - Hantavirus
- Årligen beräknas >200.000 människor insjukna globalt i olika hantavirus infektioner

Hantavirus



- RNA virus
- 3 RNA segment
- Kodar för:
 - (L) RNA-beroende RNA polymeras
 - (M) Glykoprotein- G_N och G_C
 - (S) Nucleocapsid protein



M. Lindkvist

Hantavirus

- Totalt finns över 20 hantavirus beskrivna
- Dessa virus bärs av kroniskt infekterade gnagare
- Viruset överförs till människa via inhalation av viruskontaminerad saliv, urin eller spillning.
- Orsakar två sjukdomstillstånd hos människa:
 - **HFRS** (hemorrhagic fever with renal syndrome)
 - **HCPS** (Hantavirus Cardiopulmonary syndrome)

HFRS:	Utbredningsområde	Mortalitet
Hantaan virus (HTNV)	Asien	<15%
Seoul virus (SEOV)	Asien	1-2%
Dobrava virus (DOBV)	Balkan	9-12%
Puumala virus (PUUV)	Nord och central Europa	<0,5%
HGPS:	Utbredningsområde	Mortalitet
Sin Nombre virus (SNV)	Nordamerika	35%
Andes virus (ANDV)	Sydamerika	43-56%

Sorkfeber

- Puumalaviruset (PUUV) orsakar en mild form av blödarfeber, Nefropathia epidemica
- PUUV naturliga värd är skogssorken
- Skogssorken bär på viruset livslångt utan att bli påverkad eller sjuk.
- Spridning via inandning av damm som förorenats med sorkars saliv, urin, eller spillning.
- PUUV klarar sig utanför värddjuret, och kan vara smittsamt i minst två veckor.



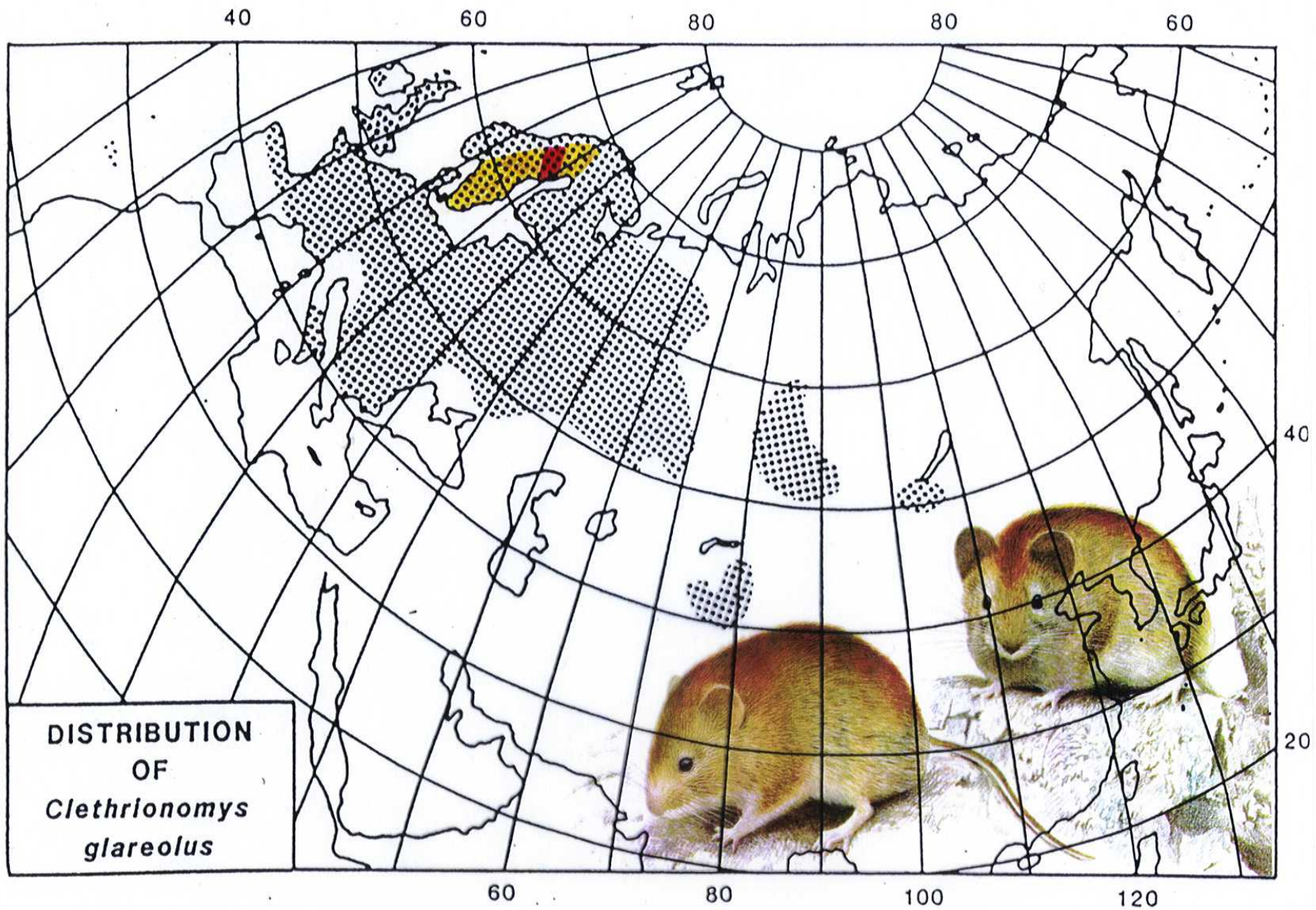
Skogssorken

- Kroppslängd ca 8-13 cm
- Rödbrun rygg, ljusgrå på buken.
- Svansen är sällan längre än hälften av kroppslängden



Foto: G.Olsson

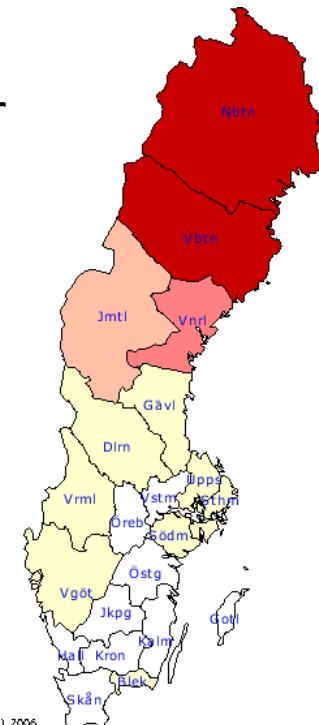
❖ Tar sig igenom öppningar som är ungefär 1 cm^2



DISTRIBUTION
OF
*Clethrionomys
glareolus*

Sorkfeber forts....

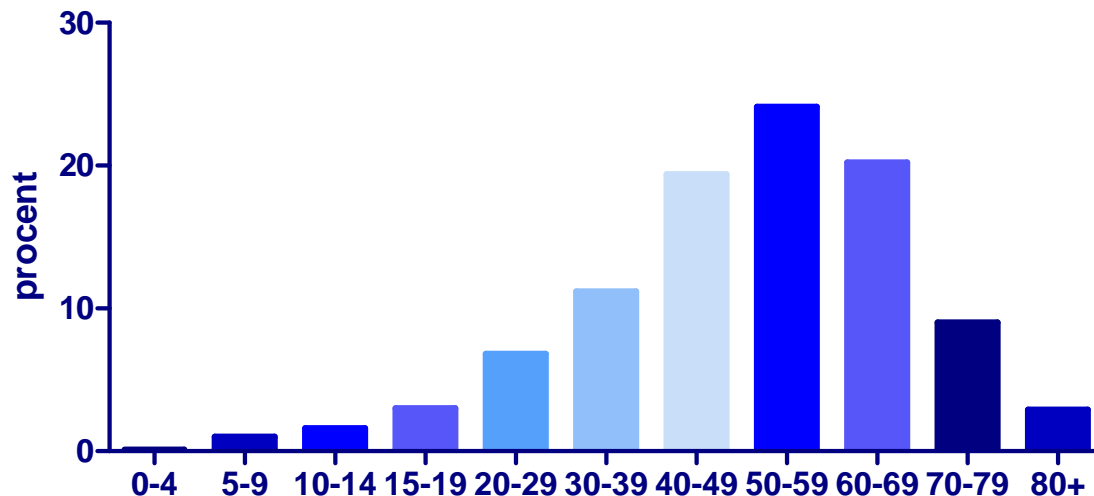
- PUUV är endemisk bland skogssork i nordvästra Europa, Balkan och Västra Ryssland
- I Sverige ses sorkfeber huvudsakligen i Norra Sverige
- I norra Sverige ca 20-75 fall/100.000 invånare och år
- Antal sjukdomsfall varierar med sorkpopulationens storlek, peak var 3-4 år
- Sorkfeber är efter influensa den vanligaste allvarliga akuta virusinfektionen i norra Sverige



Sorkfeber forts....

- Sorkfeber är en anmälningspliktig sjukdom
- Män är överrepresenterade (55-67%)
- De flesta fall ses under sensommar till vårvinter
- Inga fall av smitta rapporterat mellan människor
- Anses ge upphov till livslång immunitet

Åldersfördelningen 2007



Sorkfeber forts.....

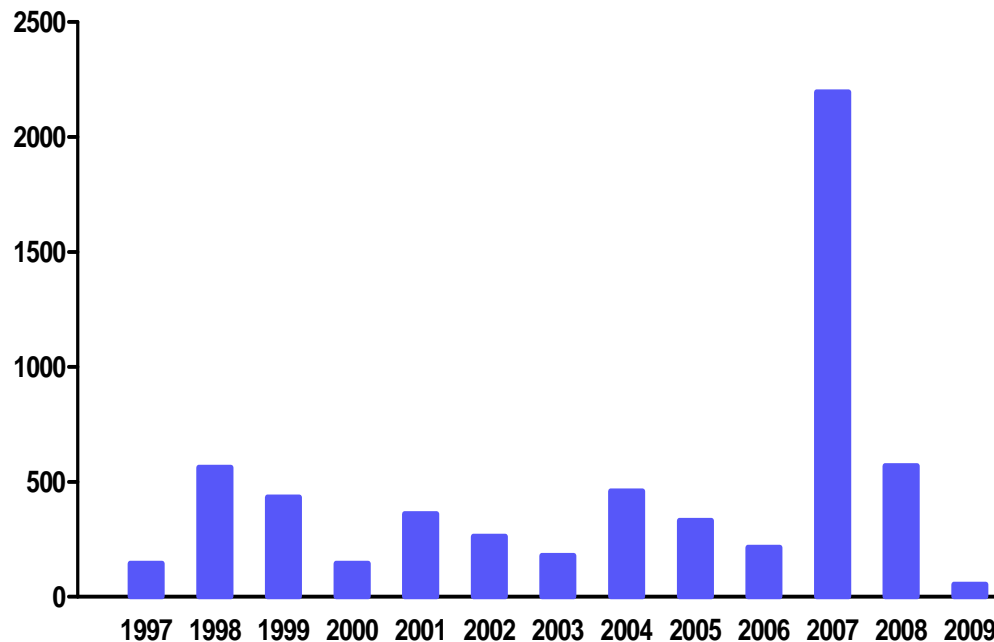
- I norra Sverige är seroprevalensen 5-9% bland den vuxna befolkningen
- Hos riskgrupper har uppemot 16% antikroppar mot PUUV (ex lantbrukare)
- Sannolikt stor underdiagnostik, kanske så lite som 15% av alla drabbade får diagnosen.



Sorkfeberutbrott

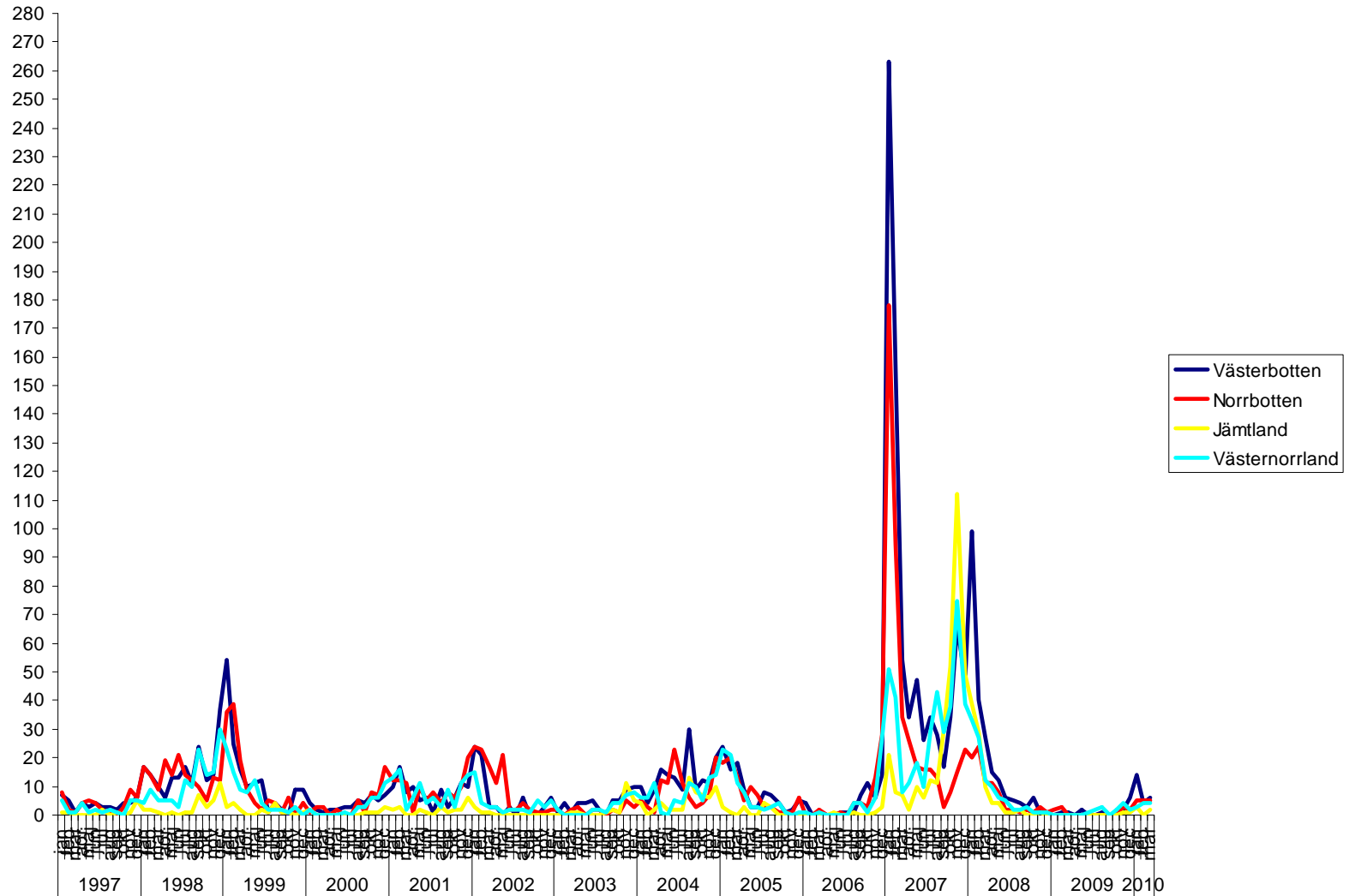
- 2007 inträffade det största rapporterade utbrottet någonsin av sorkfeber i Sverige, totalt 2195 fall
- 808 i Västerbotten

Totalt antal rapporterade sorkfeberfall



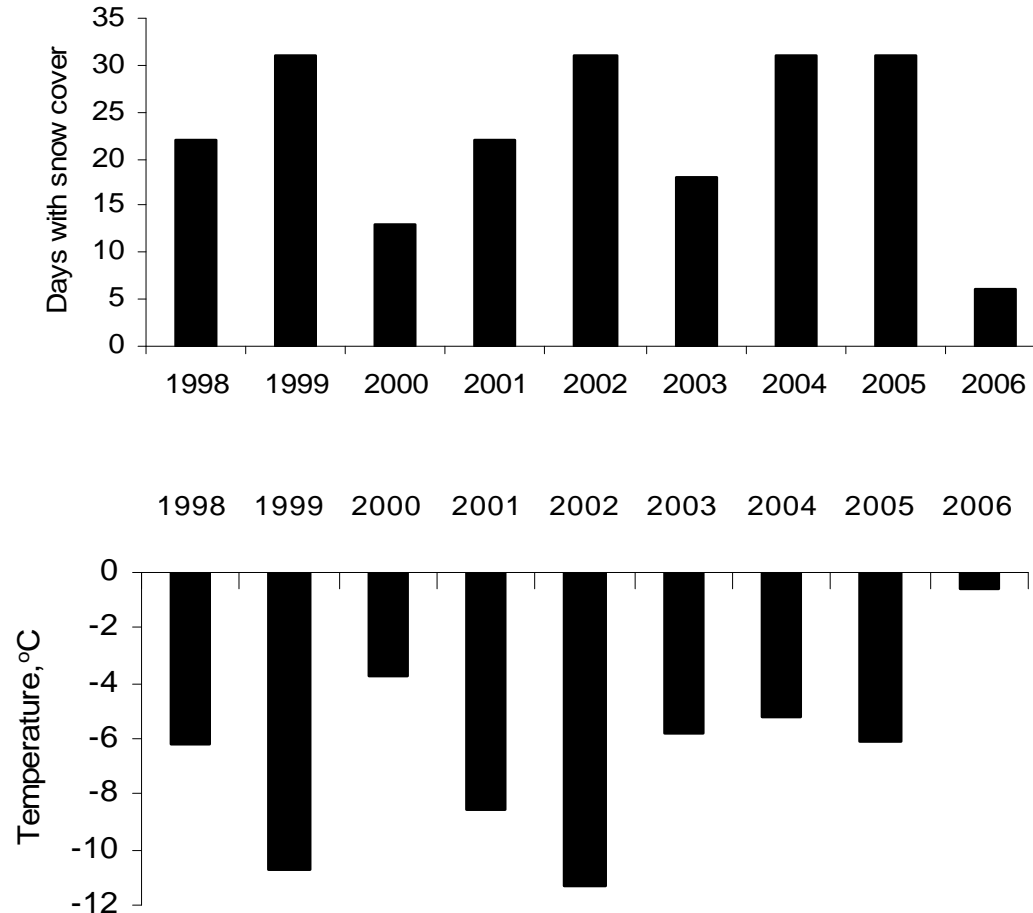
Källa:
Smittskyddsinstitutet

Antal sorkfeberfall månadsvis i Norrland



Dagar med snötäcke i december (Västerbottens kustområde)

A

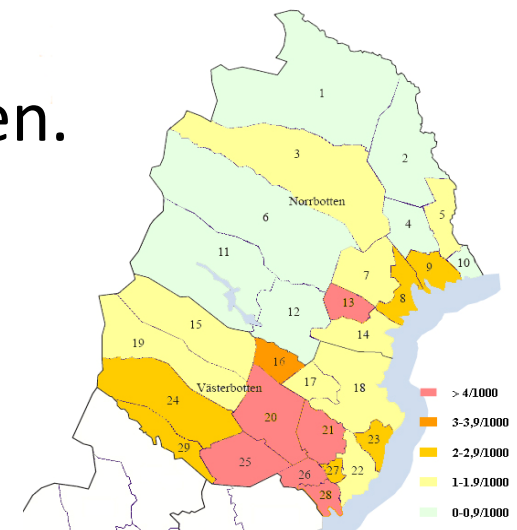


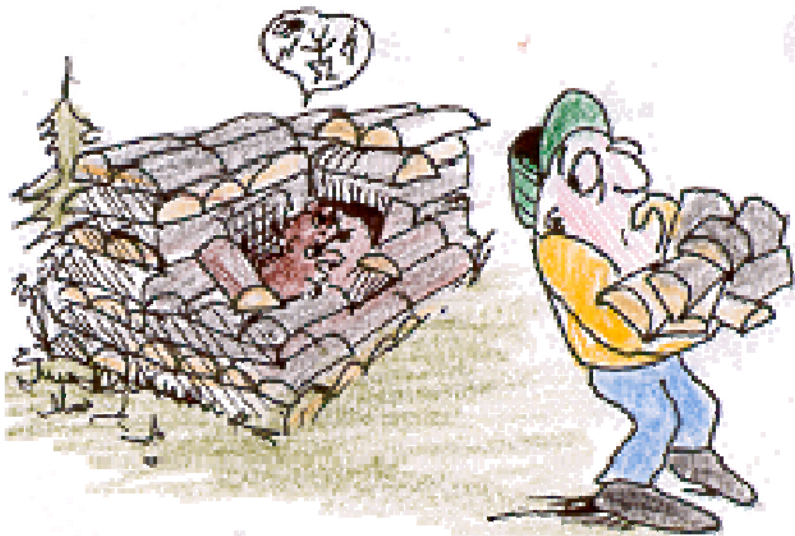
Medeltemperatur i december (Västerbottens kustområde)



Utbrottet 2007

- Januari-mars: 972 diagnostiserade fall i Sverige
- 474 fall denna period bara i Västerbotten
- Många sjuka → ökad medvetenhet bland allmänheten
- I Umeå - 250 diagnostiserade fall på 2 månader, varav 75 (30%) sjukhusvårdas
- Incidensen 313/100,000 i Västerbotten.
- Minst 2 kända dödsfall





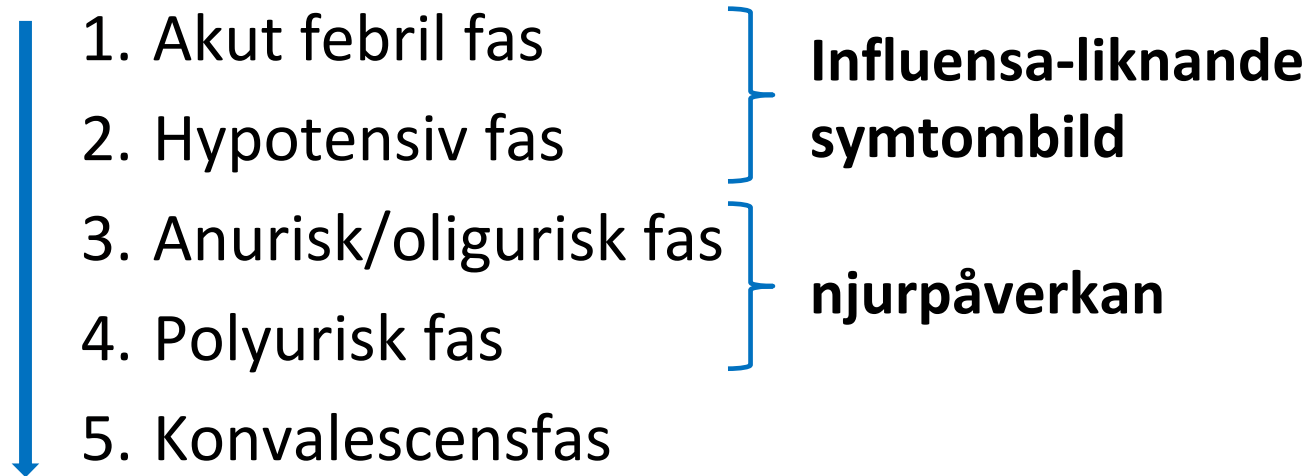
Allmänt förebyggande åtgärder

- När du städar bör du inte dammsuga eller torrsopa. Spraya istället med disk- eller desinfektionsmedel och gör sedan rent med en blöt engångstrasa. Använd handskar.
- Använd handskar vid kontakt med sorkar och deras spillning, eller föremål där sorkar ofta befinner sig (ved).
- Klippa eller kratta fjolårsgräs strax efter att det har regnat.
- Andningsskydd, minst filterklass P2



Sorkfeber-Mild form av blödarfeber

- Inkubationstiden är 2-6 veckor
- Klassiskt vid HFRS är att sjukdomsförloppet har 5 faser:



- ❖ Sällan så tydliga övergångar mellan faserna vid sorkfeber som vid andra mer virulenta hantavirus

Vanliga Symptom

- Feber
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Buksmärta och/eller ryggsmärta
- Nedsatt njurfunktion (oliguri-anuri → → polyuri)
- Övergående dimsyn (ödem i ciliarkropp och lins)
- Blödningsmanifestationer (hos ca 1/3)
- Luftvägssymtom
(hosta/anfåddhet/lunginfiltrat/pleuravätska)
- Långdragen trötthet under konvalescensfasen

Typiska laboratoriefynd

- Trombocytopeni- första dagarna efter symtomdebut
- Stigande kreatinin (nivåerna som högst efter 7-12 dagar efter symtomdebut)
- Förhöjt LPK och CRP
- Stegrade leverenzymmer (ALAT/ASAT)
- Proteinuri/hematuri
- Elektrolytrubbningar
- Högt Hb/EVF



Utredning

- Anamnes-exponering (vedeldning?)
 - Urinsticka!!! bra screening på febrila patienter i endemiskt område
 - Provtagning:
 - » Blodstatus-diff
 - » Elektrolytstatus
 - » Kreatinin, urea
 - » Urinsticka
- Labdiagnostik: » Virusserologi
» PCR



HELP-syndrom vid graviditet

sepsis

Influensa

pyelonefrit

Differentialdiagnoser

Akut buk

**Annan orsak till
trombocytopeni**

ITP

TTP

Meningoencephalit

Annan viral blödarfeber



Behandling

- Inget tillgängligt vaccin
- Det finns ingen specifik behandling!
- Symtomatisk behandling!!!
 - Smärtlindring
 - Kontroll av vätskebalans
 - Korrigering av elektrolytrubbningar
 - Trombocytttransfusion kan övervägas vid grav trombocytopeni <20-30
 - Vid anuri/andningspåverkan vid övervätskning-överväg dialys.
 - Läkemedel som är beroende av njurfunktionen bör dosminskas eller sättas ut.



Kontroller och uppföljning

- Kontroller på inneliggande patienter
 - Daglig vikt samt urin/vätskemätning
 - Blodtryck/puls/andningsfrekvens tas regelbundet
 - Blodstatus-diff, elektrolyter, kreatinin, urea
- Polikliniska patienter:
 - Följs med provtagning tills kreatinin/urea är i sjunkande
 - Viktigt med vätskeintag/urinmängd kontroll

Prognos och uppföljning

- Successiv återhämtning av njurfunktionen
- Patienterna bör följas upp med ett återbesök för att kontrollera att njurfunktion återställs
- God prognos men...
 - Långdragen trötthet, flera månader
 - Ökad risk för kronisk njurskada och hypertoni
 - Ökad risk för tromboembolisk sjukdom?



Graviditet och amning

- Flera fall av normal graviditet och förlossning vid sorkfeber finns dokumenterat
- Ett känt missfall har troligen orsakats av sorkfeber.
- Virus RNA detekterat med PCR i bröstmjölk hos ammande kvinnor som insjuknat
 - Oklart om smitta kan överföras till barnet.

Patogenes

- Sorkfeber (Hantavirus) är en blödarfeber!
 - Kärlskada är karakteristiskt
 - Endotelceller, monocytter och makrofager tros vara de primära målcellerna
 - hantavirus skadar dock inte infekterade celler
- ❖ Så genom vilka mekanismer orsakas denna kärlskada?



Patogenes forts.....

- Hypotes: - immunomedierad sjukdom:
 - Symtomen föregås av ett starkt immunsvär
- Olika immunomodulerande effekt hos viruset i människa jämfört med hos gnagare??

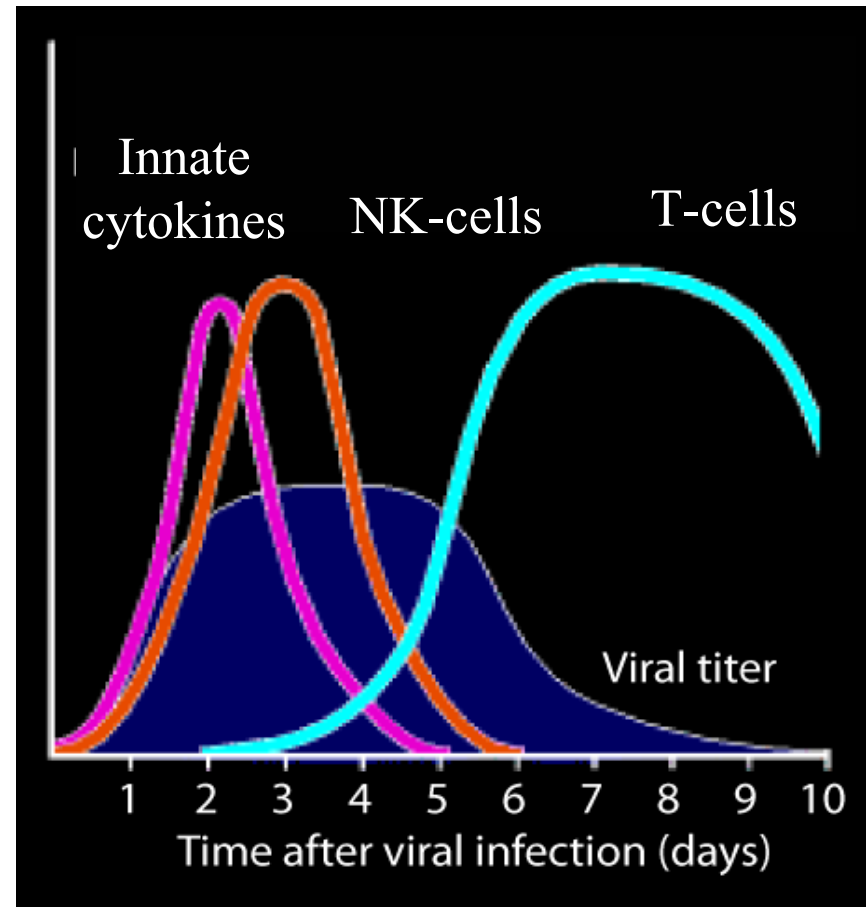
Doktorandprojekt

- **Syfte:** Studera patogenes och immunförsvaret vid sorkfeberinfektion.

Beskrivning:

- Virusmängd
- Cytokinsvar
- NK/T-cellssvar

Unikt patientmaterial!



Resultat-Cytokinstudie

- Syfte:

- Studera cytokinsvar vid sorkfeber och undersöka eventuell könsskillnad.

- Metod:

- 39 patienter (20 kvinnor, 19 män)
- Luminex (27 olika cytokiner analyserades)
- Cytokinkoncentrationer vid akut fas (~dag 5) och konvalescensfas (~ dag 60) jämfördes



Table 1. Mean \pm SD pg/ml plasma concentrations of cytokines in PUUV-infected females (n=20) and males (n=19) during the acute phase of HFRS.

Cytokine	Females	Males	P ¹
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
IL-1 β	4.1 \pm 4.7	2.1 \pm 1.4	0.35
IL-1RA	471 \pm 453	1160 \pm 1560	0.07
IL-2	25.1 \pm 38.3	7.8 \pm 11.8	0.11
IL-4	3.3 \pm 5.8	0.5 \pm 1.2	0.20
IL-5	4.5 \pm 8.5	3.3 \pm 7.5	0.39
IL-6	22.1 \pm 27.8	19.0 \pm 18.2	0.76
IL-7	3.9 \pm 3.3	3.4 \pm 3.2	0.48
IL-8	14.2 \pm 17.3	48.3 \pm 85.8	0.02
IL-9	367 \pm 653	141 \pm 207	0.02
IL-10	22.2 \pm 22.5	47.9 \pm 55.9	0.18
IL-12 (p70)	24.1 \pm 46.1	17.0 \pm 67.1	0.13
IL-13	3.1 \pm 6.0	1.0 \pm 1.9	0.37
IL-15	5.7 \pm 8.6	3.5 \pm 5.4	0.66
IL-17	27.1 \pm 62.3	1.0 \pm 4.2	0.11
Eotaxin	74.5 \pm 41.1	66.9 \pm 22.4	0.94
FGF-2	66.9 \pm 71.7	13.4 \pm 16.2	0.004
G-CSF	57.9 \pm 186	13.8 \pm 15.1	0.77
GM-CSF	54.9 \pm 82.5	10.9 \pm 16.2	0.006
IFN- γ	62.6 \pm 89.7	201 \pm 699	0.71
IP-10	2880 \pm 5430	10700 \pm 15600	0.007
MCP-1	233 \pm 360	302 \pm 256	0.07
MIP-1 α	3.3 \pm 8.9	0.0 \pm 0.0	0.42
MIP-1 β	83.3 \pm 56.2	124 \pm 84.3	0.07
PDGF-BB	626 \pm 1390	549 \pm 856	0.37
RANTES	5710 \pm 12500	10400 \pm 16900	0.80
TNF	18.1 \pm 33.9	5.4 \pm 12.5	0.17
VEGF	38.8 \pm 27.2	41.0 \pm 26.6	0.70

•Könsskillnad ses i cytokinprofil vid akut fas (ej vid konvalescensfas)

•Kvinnor har högre nivåer av IL-9, FGF-2, GM-CSF and lägre nivåer av IL-8 and IP-10 jmfrt med män

Steg 2:

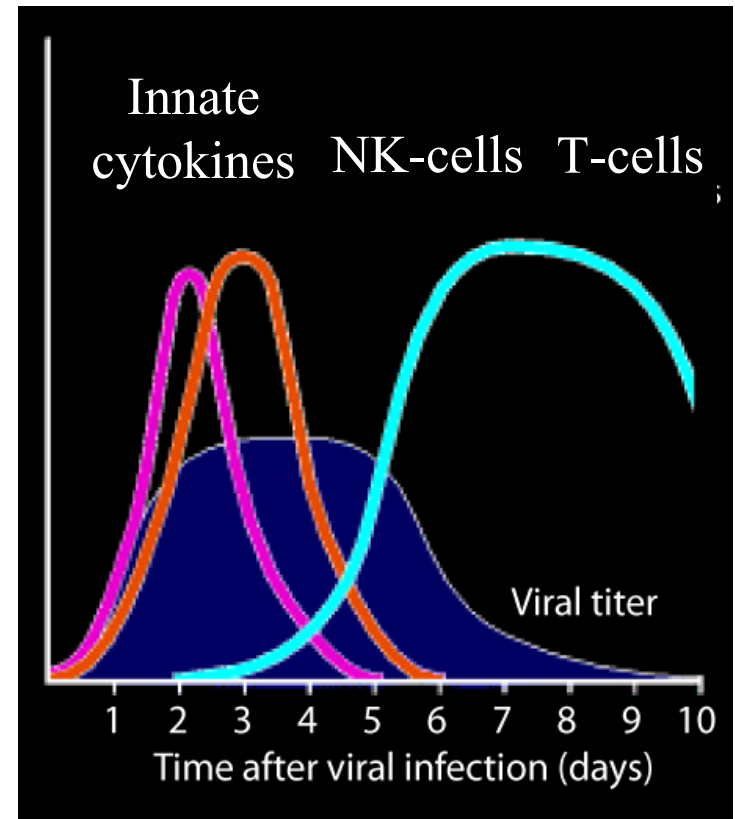
-Vidare analys av cytokinnivåer hos fler patienter och vid fler tidpunkter

¹ by Mann Whitney U-test.

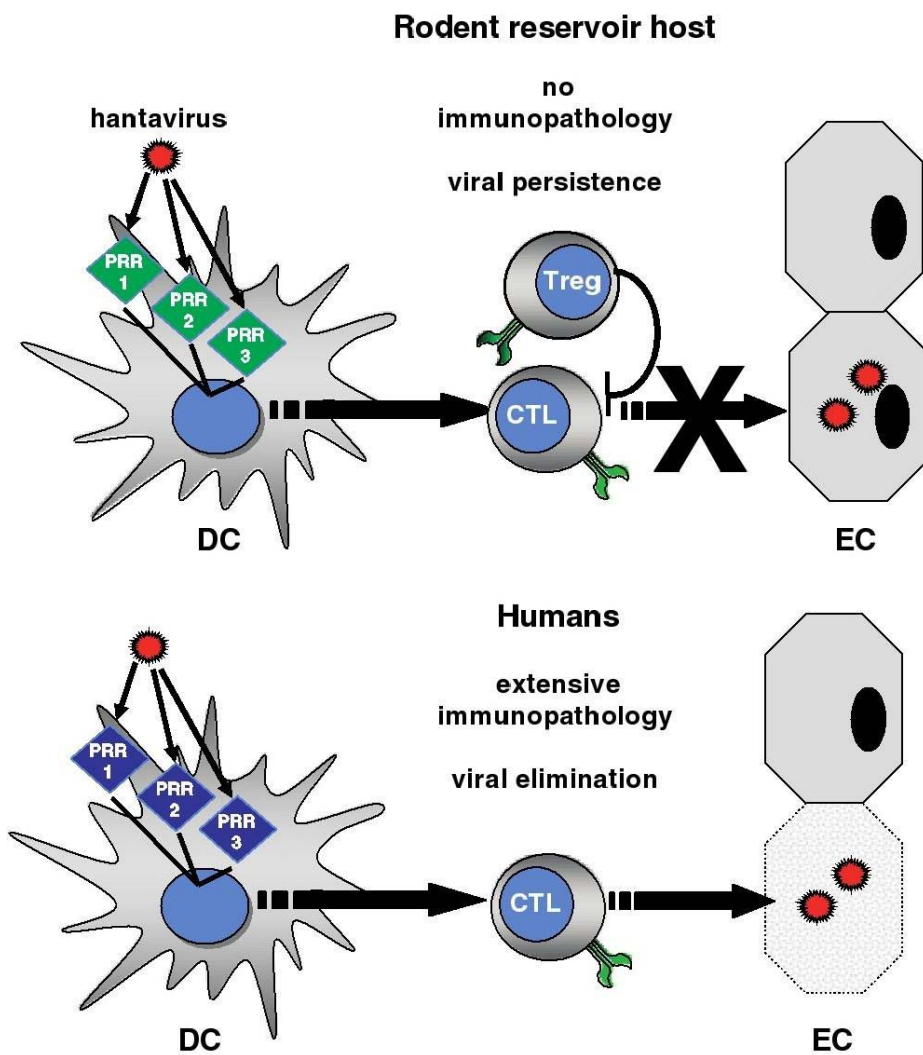
Cytokines where significant sex differences were observed are marked with bold text.

NK-cells studie

- NK-celler är lymfocyter
- Tillhör ospecifika immunsvaret
- Ger snabbt svar vid virusinfektioner
 - Cytotoxisk aktivitet (perforin/grB)
 - Cytokinfrisättning (TNF- α /IFN- γ)
- Hur ser NK-cellsvaret ut??



T-cells studie



Sorkfeberforskning

-vidare pågående doktorandprojekt på UmU

- Lisa Pettersson: Patogenes/smittvägar för hantavirus
 - Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerg Inf Dis* 14:406–411.
 - Outbreak of Puumala Virus Infection, Sweden *Emerg Inf Dis* 14:808-810
- Erik Sundberg: Koagulationens betydelse vid sorkfeber
 - Studerar bla trombocytfunktionen och DIC
- Johan Rasmuson: Hjärt/lungpåverkan vid sorkfeber
 - Studerar bla immunsvaret i lungvävnaden



Clethrionomys glareolus
© Biopix.dk, J.C. Schou





TACK TILL:

Handledare: Clas Ahlm, Docent, Öl Infektionsklin.
Jonas Klingström, forskare SMI

Samarbetspartners på KI/Huddinge/CIM:

Professor Hans-Gustaf Ljunggren,
doktorand Niklas Björkström, Monika Braun PhD

TACK FÖR MIG!