

Jukka Mustonen, Tomas Strandin, Satu Mäkelä ja Antti Vaheri

## Myyräkuume – mitä uutta?

Myyräkuume on Puumala-viruksen (PUUV) aiheuttama zoonoosi. Tärkeitä tekijöitä ihmisen immuunivasteessa virukselle ovat ainakin neutrofiliset granulosityytit ja sytotoksiset tappaja-T-solut, joiden suhteettoman voimakas aktivaatio saattaa johtaa endoteelivaurioon. Lisääntynyt kapillaarivuoto, fibrinolyysi ja komplementin aktivaatio kuuluvat taudin patogeneesiin. Akuutin munuaisvaurion vaikeutta ennustaa hyvin taudin alkuvaiheessa otetun virtsan seulontatestin tulos. Trombosytopenian synnyssä keskeistä ovat trombosyyttien ja endoteelisolujen interaktio. Ohimenevät EKG-muutokset sekä bradykardia ovat tavallisia löydöksiä. Kroonisten hormonivajausten kehittyminen on mahdollista. Spesifistä hoitoa ei ole olemassa, mutta bradykiniinireseptorin estäjä ikatibantti saattaa olla tehokas lääke hyvin vaikeasti sairaiden potilaiden hoitona.

**M**yyräkuumeen (nephropathia epidemica, NE) aiheuttaa Puumala-virus (PUUV), joka tarttuu kantajajyrsijänsä metsämyyrän (*Myodes glareolus*) eritteiden aerosolista hengitysteiden kautta ihmiseen (1,2). Tartunnan voi saada myös maha-suolikanavan kautta (3). Riskitekijöitä taudille ovat sellaiset ammatit ja harrastukset, joissa liikutaan metsämyyrien esiintymispaikoissa. Myös tupakointi on myyräkuumeen riskitekijä (4).

PUUV löytyi suomalaisvoimin 40 vuotta sitten, pian Koreasta Hantan-joen läheltä peltohiirestä eristetyn hantaviruksen jälkeen. PUUV kuuluu hantaviruksiin, joita on sittemmin löytynyt paitsi jyrsijöistä myös päästäisistä, kontiaisista (maamyyristä) ja lepakoista ympäri maailmaa. Kuitenkin vain jyrsijöiden hantavirukset ovat patogeeneja. Ne aiheuttavat Euroasiassa munuaisoireista verenvuotokuumetta (hemorrhagic fever with renal syndrome HFRS) muun muassa PUUV, Hantaan- ja Dobrava-virukset) ja Pohjois- sekä Etelä-Amerikassa sydänkeuhko-oireyhtymää (hantavirus cardiopulmonary syndrome, HCPS) (muun muassa Sin Nombre ja Andes -virukset). Poikkeus on rotan Seoul-virus, joka isäntänsä tavoin on maailmanlaajuinen (1,2).

Metsämyyrä kantaa elimistössään monia viruksia, ja ihminen voi saada samanaikaisesti myyrän eritteistä usean virustartunnan. Joillakin myyräkuumepotilailla tapahtuu serokonversio muillekin viruksille, kuten Ljungan, lymfosyyttinen koriomeningiitti ja ortopox -viruksille (5). Ei tiedetä, onko monivirusinfektio kliiniseltä kavaltaan erilainen kuin pelkkä PUUV-infektio.

Suomessa diagnosoidaan hantavirustautia väestöpohjaan nähden eniten maailmassa, 1 000–3 000 tapausta vuosittain. Eniten tautitapauksia havaitaan maamme itä- ja keskiosissa. Myös Ruotsin pohjoisosissa tautia esiintyy paljon. Myyräkuumeen tieteellinen tutkimus on ollut tavanomaisesti vahvaa Suomessa ja Ruotsissa, tutkimusta on myös Belgiassa, Saksassa, Ranskassa, Balkanilla ja Venäjällä.

Myyräkuumeen kliiniset ja laboratoriolöydökset kuvattiin maassamme 1970-luvulla. PUUV:n löytymisen jälkeen serologinen diagnostiikka tuli käyttöön 1980-luvulla. Ihmisen HLA-genetiikan yhteys taudin vaikeuteen havaittiin 1990-luvulla. HLA B8-DR3 -kudos-tyyppi liittyy vakavaan ja HLA B27 lievään tautiin. Vaikeaan tautiin liittyvä HLA-haplotyyppi liittyy myös moneen autoimmuunitautiin, ja



lievään tautiin liittyvä HLA-tyyppi lisää riskiä sairastua spondylartropatioihin (1,2).

Tyypillisiä taudin ilmentymiä ovat korkea kuume, munuaisvaurio, lisääntynyt kapillaarien läpäisevyys sekä hieman lisääntynyt vuototai-pumus. Tärkeimmät laboratoriolöydökset ovat leukosytoosi, suurentunut plasman CRP-pitoisuus, trombosytopenia sekä munuaisvaurion merkinä proteinuria, hematuria ja suurentunut kreatiniinipitoisuus. Tauti on harvoin fataali. Kuolinsyynä on ollut hoidolle reagoimaton sokki, vaikea kapillaarivuoto ja monielinvaurio (1,2).

## Solvälitteinen immuunivaste myyräkuumeessa

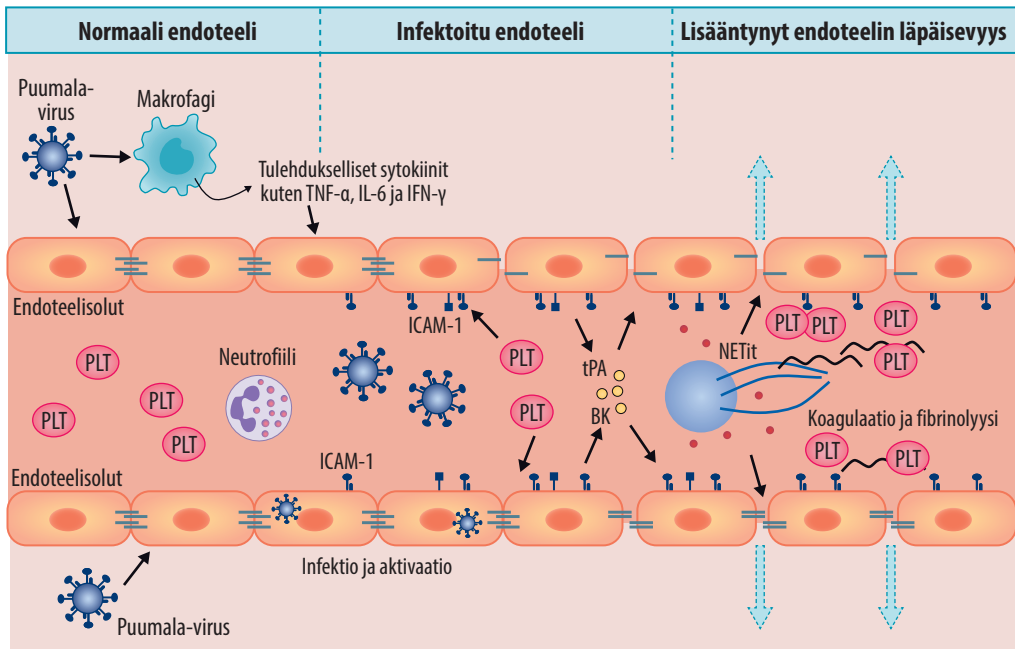
Myyräkuumeen akuuttia vaihetta kuvastaa voimakas immuunireaktio PUUV:a vastaan, mikä ilmenee muun muassa tulehdusreaktiota edistävien sytokiinien voimakkaana lisääntymisenä verenkierrassa (2). Viimeaikainen tutkimus on lisännyt ymmärrystämme erilaisten immuunisolujen roolista taudin kehittämisessä (6). Luonnolliseen immunitettiin kuuluvien lohkotumaisten fagosyyttien, granulosyyttien (erityisesti neutrofiilien), aktivoitumisella voi-kin olla suuri merkitys taudin synnyssä. On havaittu, että potilaiden verenkierrassa ja munaiskudoksessa esiintyy lisääntyneitä määriä neutrofiiliaktivaation seurauksena vapautuvia, kudostuhoa edistäviä proteiineja kuten myeloperoksidiaasia (MPO) ja neutrofiilielastaasia (HNE). Näiden pitoisuudet korreloivat akuutin munuaisvaurion vaikeuden kanssa (7,8). Lisäksi neutrofiilit vapauttavat aktivoituessaan kromatiinista, histonista ja proteolyttisistä entsyymeistä koostuvia mikrobien toimintaa estäviä säikeitä (neutrophil extracellular traps, NET) (7,8).

On todennäköistä, että nämä tekijät aiheuttavat suoraa endoteelivauriota ja niillä on osuutensa lisääntyneeseen verisuonten seinämien läpäisevyyteen (**KUVA**). Kokeellisesti on osoitettu, että granulosyyttien adheesio ja aktivaatio lisääntyy merkittävästi PUUV:lla infektio-tuneiden endoteelisolujen pinnalla verrattuna infektoimattomiin endoteelisoluihin (8). Tämä johtunee virusinfektion laukaisemasta endotee-

lisolujen aktivoitumisesta ja adheesioresepto-reiden ilmentymisestä infektoituneiden solujen pinnalla. Granulosyyttien lisäksi myös luonnol-listen tappajasolujen (NK-solut) tiedetään akti-voituvan myyräkuumeessa. Soluviljelmäkokeet ovat paljastaneet, että virusinfektio suojelee kohdesolujaan ohjelmoidulta solukuolemalta, apoptoosilta (9). PUUV:lla aktivoidut NK-solut tappavatkin herkemmin infektoimattomia kuin infektoituja soluja (10).

Hankitun immunitetin soluilla on myös oma merkityksensä taudin patogeneesissä. Sytotoksiset tappaja-T-solut, joiden tehtävänä on oppia tunnistamaan ja tappamaan infektoitu-neet kohdesolut, on jo pidempään yhdistetty mahdollisena tekijänä lisääntyneeseen verisuon-ten seinämien läpäisevyyteen (11). Hiljattain tä-män solutyypin havaittiin tiivistyvän hengitys-teihin erityisesti vakavimmissa tautitapauksissa (12). Myöhemmin löydettiin myös merkittävää mononukleaaristen fagosyyttien infiltroitumista hengitysteihin, mikä viittaa paikalliseen immu-uniaktivaatioon (13). Myyräkuumeeseen liittyy-kin usein myös keuhkoperäisiä komplikaatioita kuten kaasujen diffuusiokyvyn heikentymistä ja jopa keuhkoödeemaa (14).

Myyräkuumeeseen liittyvä immuunireak-tio ei aina välttämättä kohdistu pelkästään PUUV:a vastaan, vaan taudin akuuttia vaihetta näyttäisi leimaavan immuunivaste myös ihmi-sen omia rakenteita kohtaan. Andes-viruksen aiheuttamassa HCPS:ssä B-solujen voimakas aktivaatio tuottaa vasta-aineita virusproteiinien lisäksi myös muita kohderakenteita, kuten rokoteantigeeneja vastaan (15). Vielä julkai-semattomat tuloksemme vahvistavat sen, että voimakas B-solujen aktivaatio leimaa immu-univastetta myös myyräkuumeessa. Lisäänty-neitä autovasta-aineiden pitoisuuksia ihmisen tumaproteiineja vastaan onkin jo aikaisemmin löydetty taudin akuutissa vaiheessa (7). Im-muunireaktio ei välttämättä rajoitu pelkästään B-soluihin ja vasta-aineisiin. Kun perifeerisen veren soluja stimuloitiin hantaviruksella koe-putkessa, havaittiin monosyyttivälitteinen tap-paja-T-muistisolujen aktivoituminen sytome-galovirusta vastaan (16). Tämä viittaa viruksen kykyyn aktivoida tappaja-T-soluja myös muita kohteita kuin pelkästään itseään vastaan. Vielä



**KUVA.** Kaavakuva kapillaariverisuonten seinämien lisääntyneeseen läpäisevyyteen johtavista tekijöistä akuutissa myyräkuumeessa. Puumala-virus infektoi verisuonten seinämiä reunustavia endoteelisoluja ja kudosten makrofageja ihmisessä. Infektio johtaa kyseisten solujen aktivoitumiseen, mikä ilmenee muun muassa endoteelisolujen adhesiivisten ominaisuuksien (suurentunut ICAM-1:n ilmentyminen solun pinnalla) lisääntymisenä ja tulehduksellisten sytokiinien (TNF- $\alpha$ , IL-6 ja IFN- $\gamma$ ) lisääntyneenä tuottona makrofageista. Ensiksi mainittu näkyy verihiutaleiden (PLT) ja neutrofiilien lisääntyneenä sitoutumisena endoteelisolujen pinnalla. Tämä johtaa neutrofiilien aktivoitumiseen, jolloin ne vapauttavat kromatiinista, histonista ja proteolyttisistä entsyymeistä koostuvia mikrobien toimintaa estäviä säikeitä (NET). Tämän lisäksi infektio lisää suoraan kudostyyppisen plasminogeeniaktivaattorin (tPA) vapautumista endoteelisoluista ja ikatibanttilääkkeelle herkän bradykiniinin (BK) tuottoa niiden pinnalla. Kaikilla näillä tekijöillä on mitä ilmeisimmin oma roolinsa hyytymis- ja fibrinolyysiprosessin käynnistymisessä sekä endoteelisolujen lisääntyneessä läpäisevyydessä. Kuva on muokattu katsauksemme (2) kuvasta 4.

on epäselvää, onko hantavirustauteihin liittyvällä autoimmunireaktiolla merkitystä tautien patogeneesissä.

### PUUV-infektion patogeneesin ymmärtäminen voi avata tien oikeaan hoitoon

Soluviljelmissä PUUV pystyy infektoimaan varsin monentyyppisiä soluja, mutta in vivo patogeneettisesti tärkeimpiä kohdesoluja näyttävät olevan verisuonten endoteelisolut ja monosyyttimakrofagit. Infektoimissaan soluissa PUUV ei aiheuta suoraa solutuhhoa eikä edes apoptoosia, mutta se lisää merkittävästi verisuonten läpäisevyyttä, ja toisaalta virus leviää monosyyttimakrofageissa. Kun PUUV infektoi monosyyttimakrofageja tai endoteelisoluja,

solut alkavat tuottaa kudostyyppistä plasminogeeniaktivaattoria (tPA, tissue plasminogen activator) (KUVA). Tämä aktivaatio nähdään sekä soluviljelmissä että myyräkuumeen akuutissa vaiheessa. tPA:n fysiologinen estäjä PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) ei indusoidu PUUV-infektiossa, toisin kuin HCPS:ssä. Tämä selittää verenvuodot hantavirusten aiheuttamissa HFRS-taudeissa ja niiden puuttumisen HCPS-taudissa (17). Komplementin aktivaatio on ilmeisesti olennainen osa PUUV-infektion patogeneesia. Fataaleissa PUUV-infektioissa olemme todenneet selviä merkkejä kapillaarien vuodosta, fibrinolyysistä ja komplementin aktivaatiosta (18). Trombosytopenia ja muutokset veren hyytymisessä (fibrinolyysi, disseminated intravascular coagulation eli DIC) ovat tyyppillisiä löydöksiä kaikissa hantavirustaudeissa (2).

”Galectin-3-binding protein” (90K/Mac-2 binding protein) on proteiini, jota löytyy lapsivedestä, siemennesteestä sekä syöpäpotilaiden ja tiettyjä kroonisia virusinfektioita sairastavien potilaiden verestä. Tämän proteiinin tiedetään aktivoivan T- ja NK-soluja sekä tarttuvan eräisiin viruksiin ja bakteeritoksiineihin. On siis aihetta epäillä 90K:n olevan osa luontaista immuniteettiamme. Akuutissa PUUV-infektiossa potilailla, PUUV-infektoiduilla makakiapinoilla ja PUUV-infektoiduissa endoteelisolvijelmissä 90K-proteiini indusoituu (19).

Myyräkuumeen patogeneesista löytyy jatkuvasti uutta. Kaikilta tutkituilta potilailta virtsasta löytyi PUUV-spesifisiä immunoglobuliinien vapaita kevytketjuja (20). Tämä mahdollistaa PUUV-infektion diagnoosin teon virtsanäytteestä. Kevytketjuja löytyi pitkään, joten menetelmä ei tehnyt eroa akuutin ja aiemmin sairastetun infektion välillä. Menetelmänä käytettiin fluoresenssiin pohjautuvaa TR-FRET-tekniikkaa. Se mahdollistaa vasta-aineiden määrityksen biologisista näytteistä ja nopean vieritestauksen (point-of-care) (21), ja sen soveltuvuus PUUV-infektion toteamiseen oli jo aiemmin todettu (22). Patogeneesin selvittämistä vaikeuttaa eläinmallin puute, joskin PUUV-infektioituja makakiapinoita olemme ruotsalaiskollegojemme kanssa käyttäneet menestyksellisesti. Kantajajyrissänsä metsämyyrässä PUUV on liki oireeton.

## Munuaisvaurio

Useimmilla sairaalahoidossa olleilla potilailla todetaan vaihtelevan asteinen akuutti munuaisvaurio, joka on histologiselta kovaltaan akuutti tubulointerstitiellinen nefriitti (23). Taudin riskitekijä tupakointi altistaa myös vaikealle munuaisvauriolle (4). On epäselvää, millä mekanismeilla tämä tapahtuu.

Munuaisvaurioon liittyy runsas ohimenevä proteinuria, joka on pääosin albuminuriaa. Munaisbiopsioissa onkin todettu podosyyttivaurio glomerulusten kapillaareilla (23). Tilaan liittyy myös albumiinin reabsorptiohäiriö tubulukissa. Runsa proteinuria on poikkeuksellinen löydös akuuteissa interstitielleissä nefriiteissä. Sairaalaan tulovaiheessa otetun virtsan kemialli-

sen seulontatestin tulos ennustaa hyvin sitä, miten suureksi plasman kreatiniinipitoisuus nousee sairaalahoidon aikana (24–26). Liuskatestin positiivisten löydösten summa (albuminuria, hematuria, glukosuria) auttaa lääkäriä arvioimaan, tarvitseeko potilas sairaalahoitoa (26).

Olemme tutkineet muitakin merkkiaineita: interleukiini 6 (IL-6), CRP, pentraksiini 3 (PTX3), indolamiini 2,3-dioksygenaasi (IDO), soluton DNA ja urokinaasytyypinen plasminogeenin aktivaattori (uPAR) (23). Munuaisissa syntyvä IL-6 saattaa olla patogeneettinen tekijä proteinurian synnyssä. Vaikka IL-6:n tiedetään stimuloivan CRP:n tuotantoa, jostain syystä suureen CRP-pitoisuuteen liittyy lievä akuutti munuaisvaurio (23).

Tulehdussolujen erittämät adipokiinit vaikuttavat immuunivasteeseen. Plasman resistiivillä, toisin kuin leptiivillä ja adiponektiinillä, on yhteyttä albuminurian määrään ja munuaisvaurion vaikeuteen (27). Inflammatorisen glykoproteiini YKL-40:n pitoisuus liittyy sekä taudin yleiseen että munuaisvaurion vaikeuteen (28).

Munuaisvaurion ennuste on suotuista. Seurantatutkimuksemme miltei kaikkien potilaiden munuaisten toiminta oli normaali viisi vuotta myyräkuumeen jälkeen (23). On silti mahdollista, että sairastettu myyräkuume on riskitekijä myöhemmin kehittyvälle hypertensiolle. Olemme myös kuvanneet 12 potilasta, joille myyräkuumeen komplikaationa kehittyi krooninen glomerulonefriitti (23). Useimmiten kyseessä oli membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti, jonka voivat aiheuttaa monet muutkin infektiot.

## Trombosytopenia ja verenvuodot

Sairaalahoitoon joutuneista potilaista 90 %:lla havaitaan trombosytopeniaa, ja neljäsosalla trombosyyttimäärä on alle 50 ( $\times 10^9/l$ ). Trombosyyttien määrä on pienimmillään 4.–5. päivänä oireiden alusta ja korjaantuu sitten muutamassa päivässä normaaliksi. Saksalaisessa aineistossa trombosytopenian aste oli yhteydessä munuaisvaurion vaikeuteen (29). Omassa 546 potilaan aineistossamme tätä yhteyttä ei havaittu, mutta pieni trombosyyttimäärä liittyi kapil-

### Ydinasiat

- ▶ Myyräkuumeen tyypilliset oireet ovat korkea kuume, pahoinvointi, oksentelu, vatsa- ja selkävivot sekä näköhäiriöt.
- ▶ Useimmat potilaat osaavat kertoa altistumisestaan metsämyyrän eritteille ennen sairastumistaan.
- ▶ Kyseessä on yleisinfektio, jonka oireita voi ilmaantua miltei kaikissa elimissä.
- ▶ Tyypilliset laboratoriolöydökset ovat leukosytoosi, trombosytopenia, proteinuria, hematuria ja suurentunut plasman kreatiniinipitoisuus.
- ▶ Yksilön immuunivasteen voimakkuus Puumala-virusta kohtaan vaikuttaa taudinkuvaan.

laarivuodon ja tulehdusreaktion voimakkuuteen (30).

Hantavirustaudeille tyypillisen trombosytopenian syntymekanismia ei vielä tunneta, mutta luultavasti trombosyyttien ja endoteelisolujen välinen muuttunut interaktio on keskeistä. Kyse ei ole tuotannon lamaantumisesta, trombosyyttien tuotanto luuytimessä päinvastoin vilkastuu (31,32). Trombosyyttien syntyä säätelevän plasman trombopoietiinin pitoisuus suurenee myyräkuumeen yhteydessä. Lisäksi trombosyyttien keskitilavuus suurenee ja epäkypsiä trombosyyttien suhteellinen osuus kasvaa merkinä kiihtyneestä tuotannosta (31,32).

Trombosytopenian taustalla lieneekin lisääntynyt trombosyyttien kulutus. Plasman D-dimeerin pitoisuus on akuutissa taudissa usein suuri (1). Kohonnut D-dimeeripitoisuus voi kuvastaa sekä kiihtynyttä fibrinolyyysiä että lisääntynyttä hyttymisaktiivisuutta. Myös trombosyyttien lisääntynyttä aktiivisuutta tapahtuu (1,31). Pernan koon suureneminen on myyräkuumeen yhteydessä tavallista, mutta löydöksellä ei ole yhteyttä trombosytopenian vaikeuteen (33).

Vaikka trombosytopenia on yleinen ilmiö myyräkuumeessa, ovat verenvuodot harvinaisia. Joskus havaitaan nenäverenvuotoa, verenpurkauksia silmien sidekalvolla, makro-

skoopista hematuriaa, petekioita ja vuotoa pistospaikoista (30). Vakavatkin vuodot ovat mahdollisia, ja kuolemaan johtaneissa tapauksissa verenvuotoja on kuvattu useissa elimissä (1). Verenvuotojen ilmaantuminen ei kuitenkaan kytkeydy trombosytopenian vaikeuteen (29,30), vaan vuototaipumuksen taustalla lienee muitakin mekanismeja. Niitä ovat plasman heikentynyt kyky muodostaa trombiinia, vilkastunut fibrinolyyysi ja lisääntynyt kapillaarivuoto (34).

Verenvuotojen lisäksi myyräkuumeessa tapahtuu kiihtynyttä hyttymistä. ISTH:n (International Society of Thrombosis and Haemostasis) kriteerit täyttävää DIC-oireyhtymää on havaittu jopa neljäsosalla potilaista (1). Ruotsalaisilla potilailla on raportoitu myös syviä laskimotukoksia ja lisääntynyt riski äkillisiin sydäntapahtumiin (35). Kiihtyneeseen hyttymiseen liittyvät mekanismit ovat paljolti selvittämättä, mutta trombosyyttien ja endoteelisolujen aktivoitumisella lienee merkitystä (32).

### Sydänlöydökset

Myyräkuumeessa tavataan myös poikkeavia sydänlöydöksiä. Akuutissa vaiheessa yli puolella potilaista on ohimeneviä EKG-muutoksia (T-aallon inversio) ja osalla havaitaan sydämen kaikukuvauksessa vasemman kammion supistushäiriö (36). Tuoreessa raportissa kuvataan myyräkuumepotilas, jolla diagnosoitiin magneettikuvauksen avulla myokardiitti (37). Bradykardiaa, jota tavataan useiden bakteeri- ja virusinfektioiden yhteydessä, esiintyy myös myyräkuumeessa. Jopa 80 %:lla saksalaisista potilaista todettiin relatiivista bradykardiaa (syke alle 90/minuutti ja kuume yli 38,3°C) (38).

### Hormonaaliset löydökset

Myyräkuume voi aiheuttaa hypofyysin verenvuodon ja panhypopituitarismin. Omassa aineistossamme havaitsimme, että 17 %:lle potilaista oli kehittynyt krooninen hormonaalinen vaje viiden vuoden seurannan aikana (39). Hypopituitarismi, primaarinen hypotyreoosi ja kivesten subkliininen hormonivaje olivat todetut vajaukset. Myös toisessa kotimaisessa

seurantatutkimuksessa havaittiin lieviä hormonivajauksia, mutta tutkijoiden mukaan ne eivät selittyneet sairastetulla myyräkuumeella (40). Julkaisimme vastikään potilastapauksen, jossa myyräkuumeen komplikaationa kehittyi autoimmuunihypofysiitti ja polyendokrino-patia (41). Kliinikoiden on hyvä olla tietoisia näistä harvinaisista mutta helposti hoidettavista komplikaatioista. Hormonaalisen vajauksen yksi oire voi olla poikkeavan pitkään jatkuva väsymys myyräkuumeen jälkeen.

## Hoito

PUUV-infektio tarttuu metsämyyrän eritteistä aerosolitartuntana. Itämisaika on 2–6 viikkoa ja oireiden ilmaantuessa potilailla on jo yleisin-  
fektio. Täten viruslääkkeet, kuten hantavirus-  
taudin hoidossa käytetty ribaviriini, eivät ehdi  
vaikuttamaan taudin kulkuun. Koska taudin  
patogeneesia ei vielä tarkasti tunneta, voimme  
vain hoitaa potilaan oireita ja nestetasapainoa  
sekä suorittaa tarvittaessa dialyysihoitoa. Näyt-  
tää siltä, että hantavirusinfektiossa ylikierrok-  
silla käyvä imuunivaste johtaa taudin ilmen-  
tymiin. Ruotsalaistutkijat ehdottavatkin, että  
vaikeita infektioita tulisi hoitaa vaikuttamalla  
taudille ominaiseen hyperinflammaatioon (6).  
Glukokortikoidihoidosta ei ole olemassa tutki-  
muksissa osoitettua hyötyä.

Vaikeissa tapauksissa voidaan pyrkiä vaikut-  
tamaan verisuonten läpäisevyyteen ja turvautua  
tarvittaessa ECMO-hoitoon (extracorporeal  
membrane oxygenation). Olemme kuvanneet  
kaksi potilasta, joilla oli tehohoitoa vaativa sai-  
raus. Potilaat saivat hoidoksi bradykiniiniresep-  
torin estäjää ikatibantia (42,43). Lääkettä käy-  
tetään hederitaarisen angioödeeman (HAE)  
turvotuskohtausten hoitoon. Potilaat selvisivät  
hengissä, mutta varmuutta lääkkeen suotuisasta

vaikutuksesta ei ole. Tuoreen katsauksen mu-  
kaan ikatibantia on syytä tutkia lisää vaikeiden  
hantavirusinfektioiden hoitona (44).

## Lopuksi

Maassamme sairastuu vuosittain tuhansia ih-  
misiä myyräkuumeeseen. Eniten tautitapauksia  
on syksyn aikana itä- ja keskiosissa maatamme.  
Useimmiten tauti on lievä. Sairaalahoitoon po-  
tilas tulee toimittaa, jos yleistila on heikenty-  
nyt, verenpaine on matala, jos hän oksentelee  
tai hänellä todetaan laboratoriotutkimuksissa  
selvät munuaisvaurion löydökset. Dialyysihoi-  
toa tarvitaan harvoin ja kuolleisuus on hyvin  
pientä. Ennuste on hyvä, ja tauti jättää pysyvän  
immunityetin. ■

**JUKKA MUSTONEN, emeritusprofessori,  
asiantuntijalääkäri, sisätautien ja nefrologian  
erikoislääkäri**

Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian  
tiedekunta  
Tampereen yliopistollinen sairaala, sisätautien vastuualue

**TOMAS STRANDIN, dosentti, akatemiatutkija**  
Helsingin yliopisto, Virologian osasto, Medicum,  
Lääketieteellinen tiedekunta

**SATU MÄKELÄ, dosentti, osastonylilääkäri, sisätautien ja  
nefrologian erikoislääkäri**

Tampereen yliopistollinen sairaala, sisätautien vastuualue

**ANTTI VAHERI, emeritusprofessori**

Helsingin yliopisto, Virologian osasto, Medicum,  
Lääketieteellinen tiedekunta

### SIDONNAISUUDET

**Jukka Mustonen:** Ei sidonnaisuuksia

**Tomas Strandin:** Ei sidonnaisuuksia

**Satu Mäkelä:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma, Vifor Pharma, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Baxter, Sanofi, Sandoz, AstraZeneca, Mundipharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Pharma, Sanofi), luottamustoimet (Käypä hoito -suositus; Diabeteksen munuaistauti, työryhmän jäsen, Diabetesliiton Lääkärineuvoston jäsen), muut sidonnaisuudet (Tutkija klinisessä lääketutkimuksessa; Calliditas Therapeutics AB.)

**Antti Vaheri:** Ei sidonnaisuuksia

### VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

### SUMMARY

#### Puumala hantavirus infection

Puumala hantavirus infection is a common zoonosis in Finland. The human immune response towards the virus is characterized by increased activation of granulocytic neutrophils and cytotoxic T-cells that might result in endothelial damage. Increased capillary leakage, fibrinolysis and complement activation are involved in the pathogenesis of the disease. The results of urinary dipstick tests predict the severity of acute kidney injury. The interaction of platelets and endothelium is important in the development of thrombocytopenia. Cardiac involvement including bradycardia is common. There is no specific therapy, but bradykinin receptor antagonist icatibant has been successfully used in very severe cases.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T, *ym.* The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res* 2013;100:589–604.
2. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, *ym.* Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:539–50.
3. Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL, *ym.* Gastrointestinal tract as entry route for hantavirus infection. *Front Microbiol* 2017;8:1721.
4. Tervo L, Mäkelä S, Syrjänen J, *ym.* Smoking is associated with aggravated kidney injury in Puumala hantavirus-induced haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1693–8.
5. Fevola C, Forbes KM, Mäkelä S, *ym.* Lymphocytic choriomeningitis, Ljungan and orthopoxvirus seroconversions in patients hospitalized due to acute Puumala hantavirus infection. *J Clin Virol* 2016; 84:48–52.
6. Klingström J, Smed-Sörensen A, Maleki KT, *ym.* Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes. *J Intern Med* 2019;285:510–23.
7. Raftery MJ, Lalwani P, Krautkrämer E, *ym.* Beta 2 integrin mediates hantavirus-induced release of neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2014;211:1485–97.
8. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, *ym.* Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells. *Front Immunol* 2018; 9:2098.
9. Sola-Riera C, Gupta S, Maleki KT, *ym.* Hantavirus inhibits TRAIL-mediated killing of infected cells by downregulating death receptor 5. *Cell Rep* 2019;28:2124–39.
10. Braun M, Björkström NK, Gupta S, *ym.* NK cell activation in human hantavirus infection explained by virus-induced IL-15/IL15R $\alpha$  expression. *PLoS Pathog* 2014; 10:e1004521.
11. Terajima M, Hayasaka D, Maeda K, *ym.* Immunopathogenesis of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome: Do CD8+ T cells trigger capillary leakage in viral hemorrhagic fevers? *Immunol Letters* 2007; 113:117–20.
12. Rasmuson J, Pourazar J, Mohamed N, *ym.* Cytotoxic immune responses in the lungs correlate to disease severity in patients with hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:713–21.
13. Scholz S, Baharom F, Rankin G, *ym.* Human hantavirus infection elicits pronounced redistribution of mononuclear phagocytes in peripheral blood and airways. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006462.
14. Rasmuson J, Lindqvist P, Sörensen K, *ym.* Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:501.
15. Garcia M, Iglesias A, Landoni VI, *ym.* Massive plasmablast response elicited in the acute phase of hantavirus pulmonary syndrome. *Immunology* 2017;151:122–35.
16. Raftery MJ, Abdelaziz MO, Hofmann J, *ym.* Hantavirus-driven PD-L1/PD-L2 upregulation: an imperfect viral immune evasion mechanism. *Front Immunol* 2018;9:2560.
17. Strandin T, Hepojoki J, Laine O, *ym.* Interferons induce STAT1-dependent expression of tissue plasminogen activator, a pathogenicity factor in Puumala hantavirus disease. *J Infect Dis* 2016;213:1632–41.
18. Sironen T, Sane J, Lokki ML, *ym.* Fatal Puumala hantavirus disease: involvement of complement activation and vascular leakage in the pathobiology. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx229.
19. Hepojoki J, Strandin T, Hetzel U, *ym.* Acute hantavirus infection induces galectin-3-binding protein. *J Gen Virol* 2014;95:2356–64.
20. Hepojoki S, Kareinen L, Strandin T, *ym.* Urine and free immunoglobulin light chains as analytes for serodiagnosis of hantavirus infection. *Viruses* 2019;11:809.
21. Saraheimo S, Hepojoki J, Nurmi V, *ym.* Time-resolved FRET-based approach for antibody detection - a new serodiagnostic concept. *PLoS One* 2013;8:e62739.
22. Hepojoki S, Hepojoki J, Hedman K, *ym.* Rapid homogeneous immunoassay based on time-resolved Forster resonance energy transfer for serodiagnosis of acute hantavirus infection. *J Clin Microbiol* 2015;53:636–40.
23. Mustonen J, Outinen T, Laine O, *ym.* Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:321–32.
24. Mantula PS, Outinen TK, Clement JPG, *ym.* Glomerular proteinuria predicts the severity of acute kidney injury in Puumala hantavirus-induced tubulointerstitial nephritis. *Nephron* 2017;136:193–201.
25. Outinen TK, Mantula P, Laine OK, *ym.* Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:840–6.
26. Tietäväinen J, Mantula P, Outinen T, *ym.* Glucosuria predicts the severity of Puumala hantavirus infection. *Kidney Int Rep* 2019;4:1296–303.
27. Mantula PS, Outinen TK, Jaatinen P, *ym.* High plasma resistin associates with severe acute kidney injury in Puumala hantavirus infection. *PLoS One* 2018; 13:e0208017.
28. Outinen TK, Mantula P, Jaatinen P, *ym.* Glycoprotein YKL-40 is elevated and predicts disease severity in Puumala hantavirus infection. *Viruses* 2019;11:767.
29. Latus J, Kitterer D, Segerer S, *ym.* Severe thrombocytopenia in hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Infection* 2015; 43:83–7.
30. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S, *ym.* Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48:682–7.
31. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C, *ym.* Increased thrombopoiesis and platelet activation in hantavirus-infected patients. *J Infect Dis* 2015;212:1061–9.
32. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Lassila R, *ym.* Hantavirus infection-induced thrombocytopenia triggers increased production but associates with impaired aggregation of platelets except for collagen. *Thromb Res* 2015;136:1126–32.
33. Koskela SM, Laine OK, Paakkala AS, *ym.* Spleen enlargement is a common finding in acute Puumala hantavirus infection and it does not associate with thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis* 2014; 46:723–6.
34. Koskela SM, Joutsu-Korhonen L, Mäkelä SM, *ym.* Diminished coagulation capacity assessed by calibrated automated thrombography during acute Puumala hantavirus infection. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29:55–60.
35. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H, *ym.* Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation* 2014;129:1295–302.
36. Mäkelä S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, *ym.* More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis* 2009;41:57–62.
37. Krumm P, Zitzelsberger T, Gawaz M, *ym.* Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. *BMC Infect Dis* 2019;19:15.
38. Kitterer D, Greulich S, Grun S, *ym.* Electrocardiographic abnormalities and relative bradycardia in patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Eur J Intern Med* 2016;33:67–73.
39. Mäkelä S, Jaatinen P, Miettinen M, *ym.* Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:705–13.
40. Partanen T, Koivikko M, Leisti P, *ym.* Long-term hormonal follow-up after human Puumala hantavirus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:85–91.
41. Tarvainen M, Mäkelä S, Mustonen J, *ym.* Autoimmune polyendocrinopathy and hypophysitis after Puumala hantavirus infection. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016;2016:16–84.
42. Antonen J, Leppänen I, Tenhunen J, *ym.* A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis* 2013;45:494–6.
43. Laine O, Leppänen I, Koskela S, *ym.* Severe Puumala virus infection in a patient with a lymphoproliferative disease treated with icatibant. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:107–11.
44. Szabo R. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. *Acta Virol* 2017;61:3–12.