

Strokovni prispevek/Professional article

PRIKAZ BOLNIKOV Z LEPTOSPIROZO, ZDRAVLJENIH NA ODDELKU ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA SPLOŠNE BOLNIŠNICE MURSKA SOBOTA V LETU 2002 – POMEN HEMOKULTUR PRI NJENI DIAGNOSTIKI

CASE REPORT OF PATIENTS WITH LEPTOSPIROSIS HOSPITALIZED IN THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AT GENERAL HOSPITAL MURSKA SOBOTA IN THE YEAR 2002 – THE SIGNIFICANCE OF BLOOD CULTURE

Emil Pal, Ivan Prelog

Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrtnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Prispelo 2002-12-03, sprejeto 2003-02-03; ZDRAV VESTN 2003; 72: 275-7

Ključne besede: leptospiroza; hemokultura; hepatorenalni sindrom; prikaz primerov; diagnoza

Key words: leptospirosis; hemoculture; hepatorenal syndrome; case report; diagnosis

Izvleček – Izhodišča. Leptospiroza je zoonoza, ki je razširjena po vsem svetu. V Sloveniji je Pomurje endemsko področje. Poteka lahko subklinično, kot kratkotrajno vročinsko stanje, lahko pa tudi s prizadetostjo več organskih sistemov, predvsem ledvic in jeter, s krvavitvami in fulminantnim potekom. Do leta 2001 smo na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Murski Soboti za potrditev okužbe uporabljali izključno serološke metode. Z letom 2002 smo pričeli s poskusom izolacije leptospir iz krvi. Predstavili smo štiri primere bolnikov z dokazano leptospirozo, ki so se zdravili na našem oddelku leta 2002, z zelo pestro klinično sliko in pomenom osamitve leptospir iz krvi pri njeni diagnostiki.

Abstract – Background. Leptospirosis is a zoonosis with worldwide distribution. In Slovenia, Pomurje is an endemic area. Manifestations of leptospirosis may be observed as different types of disease. The range from a short-lived febrile state to a severe disease with renal failure, liver impairment, hemorrhage and fulminant course.

Zaključki. Zaradi pestrega poteka leptospiroze so za potrditev okužbe nujne mikrobiološke preiskave. V primeru epidemioloških podatkov, poteka bolezni, kliničnih znakov in laboratorijskih kazalnikov možnosti okužbe z leptospirami je smiselno odzveti kri za poskus osamitve leptospir.

Patients and methods. Until year 2001 in the Department of infectious diseases at General Hospital Murska Sobota, only serological methods in diagnosis of leptospirosis had been used. Only in 2002 isolation of leptospir from blood was used. Four cases of confirmed leptospirosis hospitalized in our Department in 2002 were presented with broad spectrum of clinical courses and the significance of cultivation of leptospir from blood in the diagnosis.

Conclusions. Because of the protean manifestations of leptospirosis, microbiological tests are essential for confirmatory diagnosis. In case of epidemiological data, clinical course and laboratory markers suggesting the diagnosis of leptospirosis, it is advisable to obtain blood cultures.

Uvod

Leptospiroza je zoonoza, ki je razširjena po vsem svetu (1, 2). V Sloveniji je Pomurje endemsko področje. Od leta 1946 do leta 2001 je bilo v Sloveniji po podatkih Zavoda za zdravstveno varstvo Murska Sobota prijavljenih 756 primerov leptospiroz, od tega 658 (87%) primerov v Pomurju. Povzročajo jo spirohete iz rodu *Leptospira*. Leptospire so edine patogene spirohete, ki preživijo prosto v okolju (3). Najpomembnejši gostitelji so mali glodalci, predvsem podgane, ki

izločajo spirohete z urinom (4). Ljudje se okužijo z neposrednim ali posrednim stikom z okuženo živaljo oziroma njenimi izločki pri kmetijskih delih na poljih in travnikih ter pri rekreaciji, zlasti kopanju v okuženih vodah ali ribolovu (1, 5). Klinična slika leptospiroz je zelo pestra (6). Večina okužb poteka subklinično kot kratkotrajno vročinsko stanje. Možen je tudi težji klinični potek z zlatenico, akutno ledvično odpovedjo, krvavitvami in večorgansko odpovedjo (Weilov sindrom).

Prikaz primerov

Primer 1

27-letni bolnik, doma iz Gornjega Lakoša pri Lendavi, je zbolel dan pred sprejemom na oddelek z vročino do 38 °C, splošno oslabeledstjo in kašljem. Epidemiološka anamneza je bila brez posebnosti. Ob sprejemu je bil telesni pregled razen povišane telesne temperature 39,2 °C in vnetega žrela v mejah normale. V laboratorijskih izvidih so od normale odstopali: sedimentacija eritrocitov (SR; 32), levkociti ($23,1 \times 10^9/L$) z nevtrofilijo (73%) v diferencialni krvni sliki, C-reaktivni protein (CRP; 75 mg/L), alanin aminotransferaza (ALT; 0,73 $\mu\text{kat/L}$), gama-glutamil transpeptidaza (γGT ; 1,20 $\mu\text{kat/L}$) in kreatinin (116 $\mu\text{mol/L}$). Izvid urina je bil v mejah normale. Ultrazvočni (UZ) pregled trebuha je pokazal parenhimsko okvaro jeter. Na rentgenogramu (RTG) pljuč in srca nismo ugotavljali patoloških sprememb. Hemokulture, odvzete ob sprejemu, so ostale sterilne. Ob sprejemu je bilo uvedeno zdravljenje z amoksicilinom, ki ga je prejel enajst dni. Četrty dan bolezni je postal afebrilen. Istega dne smo odvzeli kri za poskus osamitve leptospir in za serološko diagnostiko. Prvi test mikroaglutinacije z živimi leptospirami je bil negativen, iz krvi pa smo trinajsti dan po odvzemu kužnine osamili leptospire. Istočasno smo serološko izkjučili okužbo s hantavirusi. Štirinajsti dan bolezni je bil bolnik brez vročine, telesni pregled je bil v mejah normale. V laboratorijskih izvidih so od normale odstopali ALT (0,97 $\mu\text{kat/L}$), γGT (0,92 $\mu\text{kat/L}$) in kreatinin (102 $\mu\text{mol/L}$). Izvid parne serologije na leptospirozo, ki je bil narejen 15. dan bolezni, je bil prav tako negativen. Pozitiven izvid osamitve leptospir iz krvi smo prejeli 11 dni po odvzemu kužnine.

Primer 2

46-letni bolnik, doma iz Berkovec pri Svetem Juriju ob Ščavnici, je zbolel dva dni pred sprejemom na oddelek z bolečinami v mišicah nog, zlasti goleni. Tresla ga je mrzlica, imel je povišano telesno temperaturo do 39 °C in je bruhal. Ob sprejemu je imel telesno temperaturo 37,9 °C, ugotavljali smo močno bolečnost obojestransko ledveno. Zaposlen je kot zidar pri gradbenem podjetju. Na dan sprejema smo odvzeli hemokulture in kri za poskus osamitve leptospir. Naslednji dan smo odvzeli še kri za serološke preiskave na leptospirozo in na hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, ki so ostale negativne. Ob sprejemu smo v laboratorijskih izvidih ugotavljali povišane vrednosti SR (40 mm/h), CRP (112 mg/L), normalne vrednosti levkocitov ($8,5 \times 10^9/L$) z nevtrofilijo (86%) in povišane vrednosti kreatinina (114 $\mu\text{mol/L}$). Jetrni testi in ostali izvidi biokemičnih preiskav krvi so bili v mejah normale. V urinu smo ugotavljali proteinurijo (3+), prisotnost urobilinogena (1+), sediment je vseboval 20 eritrocitov, tri levkocite, en granulirani cilindri in številne bakterije. Opravljena je bila lumbalna punkcija, likvorski izvid je bil v mejah normale. Pri bolniku je bila uvedena terapija z visokimi odmerki penicilina intravensko in garamicinom. Penicilin je prejel sedem dni parenteralno, nato še sedem dni per os.

Bolnik je imel 32 ur povišano telesno temperaturo. Sedmi dan zdravljenja so bili laboratorijski izvidi in telesni pregled v mejah normale. Iz krvi, ki je bila odvzeta na dan sprejema, smo izolirali leptospire. Izvid smo prejeli po treh tednih. Prva serologija na leptospirozo, narejena ob sprejemu, je bila negativna. Triindvajseti dan bolezni smo v krvi ugotovili protitelesa proti *Leptospiri grippothyphosa* v titru 1:1000. Prisotna je bila tudi aglutinacija na *Leptospira australis* v titru 1:400. Dva meseca po začetku bolezni smo ugotavljali prisotnost protiteles proti *L. grippothyphosa* v titru 1:300 in *L. australis* 1:100.

Primer 3

37-letni bolnik, doma iz kraja Lemerje v občini Puconci, je zbolel štiri dni pred sprejemom na oddelek z vročino do 40 °C, vrtoglavico, glavobolom, omotičnostjo in pekočim občutkom pri odvajanju vode. Zaposlen je kot varnostnik na deponiji odpadkov, kjer je v stiku z izločki glodalcev. Pogosto odstranjuje poginule miši in podgane. Pri telesnem pregledu so od normale odstopali povišana telesna temperatura 38 °C, hiperemične očesne veznice in zmerno boleč trebuh. Pred 10 leti je imel odstranjeno vranico. V laboratorijskih izvidih so od normale odstopali: SR (43), CRP (147 mg/L), levkociti ($9,6 \times 10^9/L$) z nevtrofilijo (85,6%), krvni sladkor (KS; 7,3 mmol/L), bilirubin (celokupni 22 $\mu\text{mol/L}$, direktni bilirubin 11 $\mu\text{mol/L}$), aspartat aminotransferaza (AST; 1,88 $\mu\text{kat/L}$), ALT (1,36 $\mu\text{kat/L}$) in γGT (3,20 $\mu\text{kat/L}$). Vrednosti sečnine in kreatinina so bile v mejah normale. Opravljena je bila lumbalna punkcija, likvorski izvid je bil v mejah normale. Izvidi ob sprejemu odvze-

tih hemokultur, urinokultur in mikroaglutinacije na leptospire so bili negativni. Bolnik je imel povišano telesno temperaturo pet dni. Prejemal je cefuroksim intravensko tri dni, nato per os še 11 dni. Iz krvi, odvzete ob sprejemu, smo po treh tednih prejeli pozitivni izvid osamitve leptospir. Serološke preiskave na leptospirozo, ponovljene štiri tedne po začetku bolezni, so pokazale aglutinacijo na *Leptospira grippothyphosa* v titru 1:400 in *L. australis* v titru 1:150.

Primer 4

60-letni bolnik, doma iz Murske Sobote, je zbolel štiri dni pred sprejemom na oddelek s povišano telesno temperaturo do 40 °C in z bolečinami v sklepih in mišicah. Zadnja dva meseca pred začetkom bolezni je pogosto delal bos na njivi. Imajo tudi kmetijo. Ob sprejemu ni imel povišane telesne temperature. Pri telesnem pregledu sta od normale odstopala nereden srčni utrip in nizek krvni tlak (80/60 mm Hg). V laboratorijskih izvidih so od normale odstopali: SR (80), CRP (211 mg/L), levkociti ($13,4 \times 10^9/L$) z nevtrofilijo (91%), ALT (1,09 $\mu\text{kat/L}$), γGT (2,41 $\mu\text{kat/L}$), sečnina (31,2 mmol/L), kreatinin (669 $\mu\text{mol/L}$) in urat (727 $\mu\text{mol/L}$). V urinu smo ugotavljali prisotnost proteinov (1+), v sedimentu smo dokazali tri eritrocite, 15 levkocitov, granulirane cilindre in amorfne urate. Opravljena je bila lumbalna punkcija, likvorski izvid je bil v mejah normale.

Prvih 48 ur je bil bolnik hipotenziven, nato se je krvni tlak normaliziral. Drugi dan zdravljenja so bile vrednosti sečnine 32,0 mmol/l, kreatinina 516 $\mu\text{mol/L}$, četrty dan zdravljenja pa 11,4 oziroma 102. Bolnik je odvajal 2200 do 3000 mL urina dnevno. Osmi dan zdravljenja je bila SR 42, CRP je bil 0, prisotna je bila še levkocitoza ($12,5 \times 10^9/L$) z nevtrofilijo (81%). Biokemični izvidi krvi so bili v mejah normale.

Bolnik je prvih pet dni prejel intravensko visoke odmerke penicilina, nato še per os pet dni. Štiri dni je potreboval infuzije fiziološke raztopine.

Serološke preiskave na leptospirozo in hantaviruse, odvzete ob sprejemu, so bile negativne, prav tako nismo uspeli osamiti leptospir iz krvi. Četrty teden bolezni je bila v krvi prisotna aglutinacija na *Leptospira grippothyphosa* v titru 1:300, *L. australis* 1:250 in *L. saxkoebing* 1:250.

Razpravljanje

Opisali smo štiri primere dokazane leptospiroze, ki so se v letu 2002 zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Murski Soboti. Bolniki so prihajali iz različnih delov Pomurja.

Inkubacija traja običajno 1–2 tedna, z razponom od 2–26 dni (7). Po inkubaciji nastopi prva faza bolezni s splošnim infekcijskim sindromom z visoko vročino tudi čez 40 °C, mrzlicami, splošno prizadetostjo, glavobolom, bolečinami v mišicah, največkrat v mečih in sklepih. Pogosto je pridružena slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska. Bolniki lahko tudi kašljajo. Pri telesnem pregledu smo pozorni na prisotnost hiperemije in krvavitvev v očesni veznici. V drugi fazi leptospiroze, ki običajno nastopi v drugi polovici prvega tedna bolezni, se pojavijo znaki prizadetosti različnih organov. Najpogosteje so prizadeta jetra, ledvice, možganske ovojnice, mišice, srce, pljuča, koža in ožilje (6). Meningitis se po naših izkušnjah pojavi od prvega do 29. dneva bolezni, z jasno izraženimi vsemi znaki meningitisa (glavobol, bruhanje, vročina, otrplost tilnika), s samo posameznimi znaki ali brez vseh znakov (8). Včasih je prisoten izpuščaj, ki je lahko makulozen, papulozen, podoben koprivnici ali hemoragičen.

Krvavitve se lahko pojavijo v različne organe ali telesne votline, običajno po 5. dnevu bolezni, redkeje tudi v obdobju okrevanja (8).

Težjo obliko leptospiroze z znaki in simptomi jetrne odpovedi (zlatenica), akutne ledvične odpovedi (oligurija, anurija), akutne dihalne stiske (kašelj, hemoptize), prizadetosti srčne mišice (motnje srčnega ritma) in krvavitvami, imenujemo Weilova bolezen. Smrtnost pri Weilovi bolezni je 5- do 40-odstotna (1).

V laboratorijskih izvidih ugotavljamo znake jetrne in ledvične okvare. Povišane so vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze z blago povišanimi vrednostmi transaminaz.

Prizadetost ledvic se kaže s prisotnostjo beljakovin, levkocitov, eritrocitov, hialinih oz. granuliranih cilindrov v urinu in povišanimi vrednostmi kreatinina v serumu. V težjih primerih lahko pride do ledvične odpovedi. Število levkocitov je lahko normalno, zvečano ali zmanjšano. Prevladujejo nevtrofilci. V 50% bolnikov je prisotna trombocitopenija. Hitrost sedimentacije eritrocitov je pospešena (1). Pri znakih prizadetosti osrednjega živčevja v likvorju ugotavljamo blago povišane vrednosti celic s prevalenco limfocitov in običajno normalne vrednosti sladkorja in beljakovin. Pri ikteričnih oblikah leptospiroze pride do izrazitega porasta bilirubina z manjšim porastom vrednosti transaminaz in alkalne fosfataze (7).

Diagnozo potrdimo z mikrobiološkimi preiskavami. V prvi fazi bolezni lahko leptospire izoliramo iz krvi in likvorja, v drugem tednu bolezni pa iz urina. Kri za poskus osamitve takoj nacepimo v posebno gojišče za leptospire. V primeru, da gojišča nimamo in če traja transport do laboratorija manj kot eno uro, lahko pošljemo heparinizirano ali nativno kri. Likvor ob lumbalni punkciji nacepimo v gojišče ali pošljemo neposredno v laboratorij, če traja transport manj kot eno uro. Enako ravnamo pri poskusu osamitve iz urina. Kulture inkubiramo pri 28 do 30 °C (7). Leptospiromija se pojavi že v obdobju inkubacije pred pojavom bolezenskih znakov in traja običajno do konca prvega tedna bolezni (7). Kri za poskus izolacije leptospir je bila v vseh primerih odvzeta prvi teden bolezni. Izvide smo prejeli v razponu 11 do 23 dni po odvzemu.

Referenčna metoda za serološko diagnozo je test mikroaglutinacije z živimi leptospirami (7). Za serološko diagnostiko pošljemo v laboratorij nativno kri ali serum. Za potrditev diagnoze je treba odvzeti parna seruma. Protitelesa v krvi se pričnejo pojavljati 5. do 7. dan po pojavu simptomov bolezni (7). Za serološko potrditev bolezni priporočajo odvzem parnih serumov v razmiku 10 do 14 dni (7). Z začetkom drugega tedna bolezni lahko poskušamo leptospire izolirati iz urina (7). Pozitiven izvid izolacije leptospir iz krvi lahko prejmemo še preden nam uspe potrditi okužbo s serološkimi metodami. V primeru težjega poteka z zgodnjim smrtnim izhodom so pozitivne izolacije iz krvi lahko edini dokaz okužbe.

Za hitro diagnostiko leptospiroze lahko uporabimo metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) (9).

Diagnozo potrdimo z osamitvijo leptospir, s serokonverzijo, štirikratnim porastom titra specifičnih protiteles oziroma pozitivnim izvidom PCR.

V diferencialni diagnozi leptospiroz je pomembno pomisliti na hemoragične mrzlice z renalnim sindromom, ki lahko potekajo s podobno klinično sliko (10). Opisane so tudi dvojne okužbe z leptospirami in hantavirusi (10, 6). Za razločevanje je pomembna preiskava lumbalna punkcija (10, 6).

Za zdravljenje priporočajo 12 milijonov IE penicilina, razdeljenega v šest dnevni odmerki sedem dni. Pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilin, priporočamo zdravljenje z doksiciklinom ali drugim tetraciklinom (8).

V prvem opisanem primeru ni bilo anamnestičnih podatkov za leptospirozo. Bolnik ni navajal bolečin v ledvenem predelu in v mišicah. Pri telesnem pregledu nismo ugotavljali episkleralne injiciranosti. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali znake bakterijske okužbe (levkocitoza z nevtrofilijo, povišane vrednosti CRP) in znake prizadetosti jeter in ledvic (»hepatorenalni sindrom«). Vročinsko stanje s »hepatorenalnim sindromom« je bilo edino, kar nas je vodilo v smeri leptospiroze. Iz krvi, odvzete 4. dan bolezni, smo uspeli osamiti leptospire.

Izvid smo prejeli 11. dan po odvzemu. Serološke preiskave, odvzete ob sprejemu in 15. dan bolezni, so ostale negativne. V drugem primeru smo opisali gradbenega delavca, ki dela na prostem. Zaradi epidemioloških podatkov o možnem stiku z glodalci ali njihovimi izločki, dela na prostem, vročinskega stanja, bolečin v mišicah goleni in ugotovljene prizadetosti ledvic smo posumili na možnost okužbe z leptospirami. V tretjem primeru smo že zaradi samih epidemioloških podatkov posumili na leptospirozo.

Četrty primer opisuje težji potek leptospiroze s šokovnim stanjem, izrazito prizadetostjo ledvic (visoke vrednosti sečnine in kreatinina, proteinurija, piurija, granulirani cilindri) in blazjo jetrno okvaro. Kljub težjemu poteku nam iz krvi, odvzete 4. dan bolezni, ni uspelo izolirati leptospir. Okužbo smo dokazali s serokonverzijo štiri tedne po začetku bolezni. Epidemiološka anamneza nam je bila v veliko pomoč, kajti preden je zbolel, je pogosto delal bos na njivi. Imajo tudi kmetijo. V treh primerih, kjer smo opravili lumbalno punkcijo, je bil likvorski izvid v mejah normale. Pri nobenem nismo ugotavljali znakov krvavitev.

Zaključki

Zaradi pestrosti kliničnih simptomov in znakov je leptospiroza pogosto spregledana (11). Petinosemdeset do 90% primerov poteka blago in izzveni spontano (12, 13). Endemično področje za leptospirozo je ruralno področje, kjer je večja možnost posrednega ali neposrednega stika med človekom in glodalci ter njihovimi izločki. Opisali smo štiri primere od blago do težko potekajoče klinične slike. V prvih treh primerih smo uspeli izolirati leptospire iz krvi. V četrtem primeru s težjim potekom bolezni nam leptospir iz krvi ni uspelo izolirati, vendar smo jo dokazali s serokonverzijo.

V primeru epidemioloških podatkov, poteka bolezni, kliničnih znakov in laboratorijskih kazalcev možnosti okužbe z leptospirami je smiselno odvzeti kri za poskus izolacije leptospir.

Literatura

1. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 2002: 213–8.
2. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect* 2000; 2: 1265–76.
3. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 527–38.
4. Thiruvethiran T, Tan SY. The patient who had picnic at waterfall and presented with haemoptysis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 727–8.
5. Bedernjak J. Epidemiološke značilnosti leptospiroz v Pomurju od leta 1964–1985. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 573–5.
6. Bedernjak J. Epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti leptospiroznih bolnikov v Pomurju od leta 1964 do 1985. Murska Sobota: Doktorska disertacija, 1990: 1–152.
7. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microb Rev* 2001; 14: 296–326.
8. Bedernjak J. Zdravljenje leptospiroz. *Med Razgl* 1995; 34: 531–4.
9. Browd PD, Gravekamp C, Carrington DG et al. Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol* 1995; 43: 110–4.
10. Bedernjak J. Leptospiroze pri nas in v svetu. Murska Sobota: Pomurska založba, 1993: 126–6.
11. Smits HL, Ananyina YV, Chershyk A et al. International multicenter evaluation of the clinical utility of a dipstick assay for detection of *Leptospira* – specific immunoglobulin M antibodies in human serum specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 2904–9.
12. Lin CL, Wu MS, Yang CW et al. Leptospirosis associated with hypokalaemia and thick ascending limb dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 193–5.
13. Caplan CE. Leptospirosis at work and at play. *Canad Med Assoc J* 1998; 9: 159.