

Leptospiroza, jako przyczyna ostrego uszkodzenia nerek - opis dwóch przypadków klinicznych i przegląd piśmiennictwa

Leptospirozy (krętkowice) to choroby zakaźne wielu gatunków zwierząt wolno żyjących, zwierząt domowych a także ludzi. Czynnikiem etiologicznym są różne gatunki krętków z rodzaju *Leptospira*. Występują one na całym świecie, powodując zakażenia w strefach tropikalnych, subtropikalnych oraz umiarkowanych, w klimacie ciepłym i wilgotnym. Rezerwuarem krętków *Leptospira* spp. są gryzonie (głównie szczury), dzikie zwierzęta, ale również psy, koty, świnie, konie, bydło domowe. Źródłem zakażenia są chore zwierzęta lub nosiciele, a nośnikiem zakażenia głównie woda i gleba oraz rośliny zanieczyszczone moczem zakażonych zwierząt. Człowiek zakaża się przez uszkodzoną skórę, błony śluzowe, spojówki, inhalację, jak również spożycie mięsa chorych zwierząt i skażonej żywności. W obrazie klinicznym choroby mogą pojawić się zmiany patologiczne nerek, wątroby, płuc, serca, mózgu, narządu wzroku oraz ośrodkowego układu nerwowego. Celem rozpoznania choroby należy wykonać badania mikroskopowe oraz posiewy bezpośrednie z krwi, moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego, badania serologiczne - test aglutynacji mikroskopowej (MAT), test immunoenzymatyczny ELISA, test immunofluorescencyjny oraz PCR. Leczenie odpowiednimi antybiotykami należy rozpocząć natychmiast po pojawieniu się podejrzenia leptospirozy, najlepiej do piątego dnia od początku choroby.

Przedstawiamy dwa przypadki kliniczne leptospirozy będącej przyczyną ostrej niewydolności nerek wraz z syntetycznym przeglądem piśmiennictwa.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 136-139)

Leptospirosis as the cause of acute kidney injury – two case reports and literature review

Leptospirosis (*treponematoses*) is an infection of many species of free-living animals, domestic animals and humans. Its etiological agents are different species of spirochaete of the genus *Leptospira*. Such type of bacteria is ubiquitous in tropical, subtropical and temperate zones as well as in warm and humid climate. Rodents (mainly rats), wild animals, as well as dogs, cats, pigs, horses and domestic cattle are disease reservoir of the spirochaete *Leptospira* spp. Sick animals or infection carriers are the source of the infection whereas water, soil and plants contaminated with urine of infected animals are main fomite. Infection may occur through skin damage, mucous membranes, conjunctivi, inhalation as well as consumption of meat from infected animals and contaminated food. Pathological changes in kidneys, liver, lungs, heart, brain, ocular and central nervous system may occur during the course of this disease. In order to diagnose it either microscopic examination should be performed or culture obtained directly from blood, urine or cerebrospinal fluid or, serological tests - MAT test (microscopic agglutination test) ELISA enzyme immunoassay, immunofluorescence assay and PCR. Treatment with appropriate antibiotics should be started immediately after the appearance of leptospirosis, preferably by the fifth day after the first symptoms.

Two clinical cases of leptospirosis resulting in acute kidney failure will be presented in this work along with a brief review of the literature.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 136-139)

Wstęp

Leptospiroza jest chorobą zakaźną wielu gatunków zwierząt domowych i wolno żyjących, szeroko opisywaną w literaturze głównie weterynaryjnej. Wśród znanych ponad 300 serotypów w obrębie rodzaju *Leptospira* (L) niektóre oprócz patogenności dla zwierząt, mają charakter zoonotyczny i wywołują u człowieka leptospirozę odzwierzęcą [1]. Leptospiroza u człowieka po raz pierwszy została opisana w 1886 r. przez Weila, jako nagłe wystąpienie gorączki oraz rozwój zmian wątrobowo-nerkowo-płucnych

[2]. Bakterie z rodzaju *Leptospira* to cienkie, spiralnie zwinęte, ruchliwe krętki. Mają one zazwyczaj 6-20 mikrometrów długości i są haczykowato zakończone, co nadaje im charakterystyczny kształt przypominający „znak zapytania”. U ludzi leptospirozę najczęściej wywołują gatunki *L. interrogans*, *L. kirschneri* oraz *L. borgpeterseni*. W Europie występuje głównie *Leptospira interrogans* serotypów *Icterohaemorrhagiae* i *Copenhageni* [3,4]. Ryzyko zakażenia jest zwiększone u osób mających częsty i długotrwały kontakt z wodą np. uprawiają-

Małgorzata JAWORSKA
Wacław BENTKOWSKI

Klinika Nefrologii Klinicznego Szpitala
Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie
Kierownik Kliniki:
Lek. med. *Wacław Bentkowski*

Słowa kluczowe:

- Leptospiroza
- ostre uszkodzenie nerek
- choroba Weila

Key words:

- Leptospirosis
- acute kidney injury
- Weil's disease

Adres do korespondencji:

Dr Wacław Bentkowski
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w Rzeszowie
Klinika Nefrologii
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2
tel. 17 8666210 lub 17 8666217
E-mail: wbent@epf.pl

cych wędkarstwo oraz wykonujących takie zawody jak rzeźnik, weterynarz, pracownik kanalizacji lub żołnierz działający w terenie. Ostre zakażenie może prowadzić do śmierci, dlatego niezwykle ważna jest szybka diagnostyka i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia [5]. Przedstawiamy dwa przypadki leptospirozy manifestującej się ostrą niewydolnością nerek.

Opis przypadków

Przypadek 1

Pacjent 50-letni został przyjęty do Oddziału Nefrologii z powodu ostrej niewydolności nerek z bezmoczem. Wcześniej był hospitalizowany 2 doby w Oddziale Chorób Zakaźnych, gdzie trafił z powodu nagłego zażółcenia powłok skórnych i śluzówek, osłabienia, poprzedzonego wysoką gorączką ok. 40°C. Chory nieleczony przewlekłe, dotychczas niehospitalizowany. 3 tygodnie wcześniej pacjent zbierał drzewo w lesie, było mokro, fragment drewna wbił mu się pod paznokieć środkowego palca ręki prawej, odczuwał jedynie ból. Po 7 dniach pojawiła się gorączka do 40°C, dreszcze, bez jakichkolwiek innych objawów. Lekarz Rodzinny rozpoznał przeziębienie, zastosował leki przeciwgorączkowe. Pacjent czuł się coraz gorzej, występował u niego brak apetytu, nudności, po 7 dniach pojawiła się u pacjenta żółtaczka, która była powodem hospitalizacji. W Szpitalu Chorób Zakaźnych wykluczono zakażenie wirusami HAV, HBV, HCV, HIV, mononukleozę zakaźną, konsultowano pacjenta chirurgicznie - wykluczono mechaniczną przyczynę cholestazy. Podejrzewano zakażenie wirusem Hanta. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię (Ampicylina i.v., Metronidazol i.v., Ceftriakson i.v.) oraz podjęto próbę leczenia zachowawczego ostrej niewydolności nerek, stwierdzonej w przebiegu choroby. W drugiej dobie hospitalizacji przekazano pacjenta do Oddziału Nefrologii celem dalszej diagnostyki i leczenia. Fizykalnie w chwili przyjęcia chory był w logicznym kontakcie słownym, stwierdzono wyraźne zażółcenie powłok skórnych i błon śluzowych, drobne, pojedyncze wybroczyny na skórze brzucha i klatki piersiowej, obrzęki kończyn dolnych w okolicy kostek. Akcja serca była miarowa ok. 80/min., nad polami płucnymi obustronnie szmer pęcherzykowy. Brzuch był miękki, bolesny przy palpacji w okolicy podżebrowej prawej, objawy otrzewnowe ujemne, objaw Goldflama obustronnie ujemny. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (Hb 11,5 g/dl), małopłytkowość (PLT - 40 tys./ μ L), leukocytozę neutrofilową (WBC - 18,5 tys./ μ L, granulocyty obojętnościenne w rozmazie - 90%), podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (CRP - 8,8 mg/dl, PCT - 3,31 ng/ml, podwyższona leukocytoza), hiperurykemię, hiponatremię (132 mmol/l), przy prawidłowym poziomie potasu oraz chlorków, kwasie metaboliczną (pH - 7,29, HCO₃ - 13 mmol/l, BE - -12,1 mmol/l), a przede wszystkim wykładnik uszkodzenia nerek: poziom mocznika (225 mg/dl), kreatyniny (12,43 mg/dl), eGFR (10 ml/min/1,73 m²), w moczu: białkomocz, krwinkomocz, leukocyturię, ciała ketonowe i bilirubinę. Ze względu na anurię oraz wskaźniki ostrej niewydolności nerek rozpoczęto u pacjenta

hemodializoterapię. Ponadto ze względu na hiperbilirubinemię (bilirubina całkowita - 313 μ mol/l, frakcja wolna - 62 μ mol/l, frakcja związana - 177 μ mol/l), podwyższony miernie poziom transaminaz oraz GGTP, wysokie wartości amylazy (744 U/l), lipazy we krwi (2673 U/l) rozpoznano u pacjenta uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie trzustki i wykonano badania obrazowe takie jak tomografię komputerową brzucha (bez kontrastu) oraz cholangio-MR. Z odchyleń od normy stwierdzono jedynie nieco pogrubiałą warstwę mięsziową nerek - obustronnie. Obraz trzustki, wątroby i dróg żółciowych był prawidłowy. W trakcie hospitalizacji wykonano posiewy krwi i moczu, pobrano wymazy z nosa i odbytu, badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem Hanta oraz ze względu na wywiad, badania serologiczne w kierunku leptospirozy. Rozpoczęto antybiotykoterapię. W 5 dobie hospitalizacji uzyskano ujemny wynik przeciwciał anti-hantawirusowych (w klasie IgM oraz IgG), ujemne wyniki ww. posiewów i wymazów, a w 6 dobie rozpoznano u pacjenta leptosporozę pod postacią choroby Weila (w badaniu serologicznym dodatnie przeciwciała w klasie IgG i IgM). W wyniku aglutynacji metodą MAT stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko następującym serowarom z gatunku *Leptospira interrogans*: Pomona 1:25600, Autumnalis 1:12800, Icterohemorrhagiae 1:400, Australis 1:200, Zanolmi 1:100; *Leptospira weilii*: Caledoni 1:25600; *Leptospira kirschneri*: Grippotyposa 1:25600, Cynopteri 1:400; *Leptospira borgpetersenii*: Mini 1:800, Poli 1:200, Sejroe 1:100. W leczeniu zastosowano dożylnie wlewy penicyliny krystalicznej, nawadnianie chorego, wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych. Już w 4 dobie hospitalizacji nastąpił u pacjenta powrót diurezy, z fazą poliurii (5000 ml/dobę). Odstąpiono od dializ. Stopniowo następowała poprawa kliniczna, z ustąpieniem żółtaczki oraz obniżeniem wskaźników laboratoryjnych niewydolności nerek (kreatynina w dniu wypisu - 1,91 mg/dl, mocznik - 39 mg/dl, eGFR - 40 ml/min/1,73 m²). W dniu wypisu wynik badania ogólnego moczu bez odchyleń od normy. Utrzymywał się nieznacznie podwyższony poziom enzymów trzustkowych, GGTP - 126 U/l, uzyskano znaczny spadek poziomu bilirubiny (w dniu wypisu - 44 μ mol/l). Po dwóch tygodniach od wypisu z Oddziału stwierdzono u pacjenta prawie całkowitą normalizację parametrów nerkowych (mocznik - 33 mg/dl, kreatynina - 1,27 mg/dl, eGFR > 60 ml/min/1,73 m²), prawidłową diurezę rzędu 2300-2500 ml/dobę. Nadal utrzymywały się nieznacznie podwyższone transaminazy, enzymy trzustkowe były w normie. Pacjent pozostaje pod opieką poradni nefrologicznej.

Przypadek 2

Pacjent 58-letni dotychczas przewlekłe leczony jedynie z powodu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, niehospitalizowany został przyjęty do Oddziału Chorób Wewnętrznych w Przeworsku z powodu gorączki (temp. 38-39°C) utrzymującej się od 4 dni. Zgłaszał silne dolegliwości bólowe mięśni kończyn dolnych oraz osłabienie. W badaniu fizykalnym stwierdzono zażółcenie powłok skórnych, bez innych nieprawidłowo-

ści. Pacjent to rolnik, który w ostatnim czasie sprzątał pomieszczenia gospodarcze, rąbał drewno, urazów podczas wykonywania tych czynności nie podawał. W wykonanych badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę wysokie poziomy transaminaz ALT - 328 U/l (n < 45), AST - 545 U/l (n < 35), GGTP - 271 U/l (n 1-55), poziom bilirubiny - 10,8 mg/dl (n 0,2-1,2), wysokie wskaźniki stanu zapalnego - CRP - 247,6 mg/l (n 0-5), PCT - 7,2 ng/ml (n < 0,5), poziom kinazy kreatynowej - 13310 U/l (n 0-171), leukocytoza 10,7 tys./ μ L (n 4-10). Stwierdzono również małopłytkowość PLT - 23 tys./ μ L (n 150-400). Poziom kreatyniny przy przyjęciu wynosił 1,44 mg/dl (n 0,67-1,17), mocznika 55 mg/dl (n 13-43), klirens kreatyniny 54 ml/min (n > 90). W badaniu moczu stwierdzono leukocyturię, białkomocz. Pobrano posiewy krwi i moczu. Wykonano test w kierunku mononukleozy zakaźnej - wynik ujemny. RTG kłp. - bez zmian, w USG brzucha stwierdzono jedynie wzmogłą echostrukturę oraz nieznaczne powiększenie wątroby. Rozpoznano zakażenie dróg moczowych (rozpoczęto empiryczną antybiotykoterapię Cefotaksymem i.v.), niewydolność nerek, rabdomiolizę, małopłytkowość. W trakcie hospitalizacji stwierdzono również znaczne obniżenie poziomu hemoglobiny. Chorego nawadniano, uzupełniano niedobory elektrolitowe - hiponatremia, kontynuowano antybiotykoterapię. Po 4 dniach ustąpiła gorączka, zmniejszyły się również dolegliwości bólowe mięśni. Stwierdzono jednak znaczne narastanie parametrów niewydolności nerek. W 4 dobie hospitalizacji poziom mocznika wynosił 219 mg/dl (n 13-43), kreatyniny 6,57 mg/dl (n 0,67-1,17), klirens kreatyniny 9 ml/min (n > 90). Pomimo leczenia zachowawczego narastała niewydolność nerek. Stwierdzono u pacjenta skąpomocz i obrzęki kończyn dolnych. Nadal utrzymywał się zażółcenie powłok skórnych i śluzówek. Pacjenta przekazano do Oddziału Nefrologii celem dalszego leczenia.

W dniu przyjęcia do tegoż Oddziału utrzymywało się u pacjenta żółte zabarwienie powłok skórnych i spojówek, obrzęki podudzi. W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się parametry stanu zapalnego - CRP - 6,5 mg/dl, PCT - 35,3 ng/ml, leukocytoza - 12 tys./ μ L, płytki krwi - 39 tys./ μ L, w badaniu ogólnym moczu stwierdzono erytocyturie oraz poziom białka 197 mg/dl, ponadto poziom bilirubiny wynosił - 653 μ mol/l, AST - 349 U/l, ALT - 322 U/l, GGTP - 161 U/l. Ze względu na wysokie parametry niewydolności nerek (mocznik - 294 mg/dl, kreatynina - 8,27 mg/dl, eGFR - 7 ml/min/1,73 m² pow. ciała), skąpomocz oraz stan kliniczny pacjenta, zakwalifikowano chorego do leczenia nerkozastępczego. Pobrano badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem Hanta oraz leptospirozy. Uzyskano ujemne wyniki badań wirusologicznych - HBV, HCV, HIV. W drugiej dobie hospitalizacji wykonano pierwszy zabieg hemodializy. Ze względu na dodatni wynik posiewu krwi - *Staphylococcus haemolyticus* MRCNS (metrylicinoooporny) - do leczenia włączono Wankomycynę. Badania serologiczne w kierunku obecności we krwi przeciwciał anti-hantawirusowych w klasie IgM oraz w klasie IgG okazały się ujemne, otrzymano natomiast dodatni wynik przeciwciał anti-

Leptospira klasy IgG w metodzie ELISA - 96 U/ml (wynik pozytywny powyżej 15 U/ml). Ze względu na problemy techniczne nie było możliwości oznaczenia przeciwciał w klasie IgM. Po 12 dniach pobrano kolejną próbkę surowicy w celu kontroli poziomu serokonwersji i wykazania aktywnej fazy zachorowania z udziałem Leptospira. Otrzymano wynik pozytywny - > 100 U/l. Rozpoznano ostrą niewydolność nerek w przebiegu leptospirozy, do leczenia włączono penicylinę krystaliczną. W trakcie hospitalizacji wykonano 11 zabiegów hemodializy. Uzyskano stopniową poprawę funkcji nerek, z fazą poliurii 4500 ml/dobę. Odstąpiono od dializ i kontynuowano leczenie zachowawcze. Ze względu na znaczne osłabienie występujące u pacjenta oraz poziom Hb 6,2 g/dl przetoczono 3j KKCz. Wykonano badania endoskopowe przewodu pokarmowego - obraz bez zmian. Stan pacjenta ulegał stopniowej poprawie, kolejne wyniki posiewów krwi były ujemne. Uzyskano całkowitą normalizację parametrów wątrobowych - bilirubina całkowita - 28 µmol/l, AST - 18 U/l, ALT - 26 U/l, GGTP - 87 U/l oraz poprawę parametrów morfotycznych krwi Hb - 10 g/dl, PLT - 444 tys./µL, WBC - 9,3 tys./µL. Nie nastąpiła natomiast całkowita normalizacja parametrów nerkowych (w dniu wypisu - po 30 dobach hospitalizacji - poziom mocznika wynosił 76 mg/dl, kreatyniny - 2,63 mg/dl, eGFR - 27 ml/min/1,73 m² pow. ciała). Diureza pacjenta wynosiła 1500-2000 ml na dobę. Pacjenta wypisano do domu wyznaczając mu termin kolejnej hospitalizacji w Oddziale po 2 tygodniach. W trakcie kolejnej hospitalizacji pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości subiektywnych, w badaniu fizykalnym bez odchyłań od normy. W badaniach laboratoryjnych zwracał uwagę podwyższony poziom mocznika 47 mg/dl, kreatyniny 2,18 mg/dl, elektrolity w normie, bez kwasicy, diureza 2000 ml, pełna normalizacja parametrów wątrobowych. Po kolejnych dwóch miesiącach nie uzyskano całkowitej normalizacji parametrów nerkowych (mocznik 46 mg/dl, kreatynina 1,57 mg/dl, eGFR - 51 ml/min/1,73m² pow. ciała). Rozpoznano przewlekłą chorobę nerek w st. 3a. Pacjent pozostaje pod opieką poradni nefrologicznej.

Omówienie

Leptospiroza to uogólniona, bakteryjna choroba gorączkowa, wywołwana przez patogenne krętki z rodzaju Leptospira. Jest chorobą odzwierzęcą, występującą na całym świecie.

Obecnie obserwuje się wzrost zachorowalności i śmiertelności z jej powodu zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. W ciągu roku odnotowuje się na świecie średnio 10000 przypadków ciężkich, wymagających hospitalizacji. W Europie stale monitorowanie leptospirozy wykonywane przez National Reference Centre (CNR) potwierdza około 600 przypadków zakażeń krętkami Leptospira spp. rocznie [6,7]. W Polsce w latach 2009-2012 (zgodnie z meldunkami epidemiologicznymi wydawanymi przez Zakład Epidemiologii NZIP-PZH) zgłoszono 16 przypadków zachorowania na leptospirozę. Wszyscy chorzy wymagali hospitalizacji. Ta niewielka ilość może wynikać z tego, że choroba ta często nie jest rozpo-

znawana [8]. Na terenach endemicznych, w krajach rozwijających się 80% populacji posiada serologiczne wskaźniki choroby. Serologiczne dowody infekcji wykazuje 15% osób zawodowo narażonych na zakażenie Leptospirą spp. (głównie są to weterynarze i rzeźnicy). Czterokrotnie częściej chorują mężczyźni [17].

Krętki z rodzaju Leptospira mają zdolność do długotrwałego utrzymywania się w organizmie gospodarza (szczury, myszy domowe, inne gryzonie, psy, koty, konie, bydło domowe, świnie i dzikie zwierzęta). Zwykle nie wywołują one chorób w organizmie głównego żywiciela, do którego są przystosowane. Zwierzęta, zakażone przewlekłe i bezobjawowo, przenoszą je w kanalikach nerkowych, gdzie krętki tworzą agregaty komórkowe. Następnie mikroorganizmy te są uwalniane i wydalane z moczem do środowiska (ok. 10⁷ bakterii/ml moczu). W wilgotnej glebie i wodzie mogą przeżyć od kilku tygodni do kilku miesięcy. Bakterie te mają zdolność do wytwarzania biofilmu, co ułatwia im przetrwanie poza organizmem gospodarza. Krętki Leptospira spp. zakażają głównie zwierzęta dzikie i hodowlane. Człowiek stanowi przypadkowe ogniwo w cyklu krążenia krętków w środowisku [9]. Do zakażenia może dojść przez bezpośredni kontakt z zakażonym zwierzęciem lub poprzez zanieczyszczone moczem wody powierzchniowe. Krętki przedostają się przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe. Drogą układu krążenia rozprzestrzeniają się we wszystkich tkankach organizmu. W większości przypadków zakażenia, układ immunologiczny eliminuje bakterie, mogą się one jednak utrzymywać w organizmie w uprzywilejowanych dla krętków miejscach - komora przednia oka, ciało szkliste oraz kanaliki nerkowe. Zapalenie błony naczyniowej oka oraz leptospiuria mogą utrzymywać się tygodnie po ustąpieniu choroby [3,10].

Poza przebiegiem bezobjawowym, leptospiroza może manifestować się, jako choroba gorączkowa o średnio ciężkim przebiegu lub też, jako zespół uszkodzeń wielonarządowych z żółtaczką i/lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, niewydolnością nerek, zaburzeniami hematologicznymi (zespół lub choroba Weila, gorączka Canicola) [11].

Należy jednak pamiętać o tym, że

choroba ta może mieć również łagodny przebieg, jedynie z objawami grypopodobnymi i niewielkimi zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Krętki pomimo odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza, mogą przeżyć, namnażać się i uwalniać z makrofagów do środowiska zewnątrzkomórkowego. Następnie, po kolonizacji kanalików nerkowych, są wydalane z moczem i stanowią źródło zakażenia, o czym zakażony człowiek może nie wiedzieć, traktując występujące objawy, jako grypę.

Okres wylegania choroby wynosi średnio 10 dni (5-14). Standardowo przebieg leptospirozy jest dwufazowy. Występuje nagły początek z bólem głowy, silnymi bólami mięśni, gorączka i dreszczami, co odpowiada bakteriemii (leptospiremii). W 3-4 dobie mogą się pojawić charakterystyczne wybroczyny na spojówkach, czasami można stwierdzić powiększenie wątroby i śledziony. Wraz z wytworzeniem swoistych przeciwciał (ok. 7 doby) rozpoczyna się drugi, immunologiczny okres choroby. Rozpoczyna się faza późna, która może manifestować się zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem błony naczyniowej oka, wysypką, zapaleniem płuc, zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), niewydolnością nerek, zapaleniem wątroby, czy też zapaleniem mięśnia sercowego. Jeśli w przebiegu choroby pojawi się żółtaczka to taką postać określamy, jako chorobę Weila [12]. Według innej definicji zespół Weila (choroba Weila) to ciężka postać leptospirozy, przebiegająca z żółtaczką, mocznicą, niedokrwistością, zaburzeniami świadomości i ciążłą gorączką. Obserwowany jest mierny wzrost aktywności aminotransferaz, hiperbilirubinemia, leuko- i erytrocyturia, białkomocz, wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Może wystąpić też małopłytkowość i zmiany krwotoczne [11].

Poniższa tabela przedstawia objawy kliniczne występujące w różnych stadiach leptospirozy u ludzi [12].

W diagnostyce laboratoryjnej leptospirozy stosuje się wiele metod. W pierwszym etapie choroby występuje leptospiroza, można, więc wykryć obecność krętków w moczu, krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym wykonując badanie mikroskopowe w ciemnym polu widzenia. Charakteryzuje się ono jednak niską czułością i swoistością.

Bez zmian żółtaczkowych		Ze zmianami żółtaczkowymi (choroba Weila)	
Faza wczesna*	Faza późna**	Faza wczesna*	Faza późna**
gorączka	gorączka	gorączka	gorączka
bóle mięśni	zapalenie opon mózgowych	żółtaczka	żółtaczka
ból głowy	zapalenie błony naczyniowej oka	krwotoki	krwotoki
ból brzucha	wysypka	niewydolność nerek	niewydolność nerek
wymioty	zapalenie płuc	zapalenie mięśnia sercowego	zapalenie mięśnia sercowego
wybroczyny		zapalenie wątroby	zapalenie wątroby
przekrwienie spojówek		zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)
bakteriemia		bakteriemia	

* trwa 3-7 dni, ** trwa 7-30 dni (faza immunologiczna)

Posiew bezpośredni z krwi i moczu oraz test aglutynacji mikroskopowej (MAT) to metody czasochłonne i pracochłonne, więc obecnie rzadko są wykonywane. Obecnie metodą najczęściej stosowaną w diagnostyce jest test ELISA, służący do oznaczania swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG dla krętków *Leptospira* spp., występujących w surowicy pacjenta. Przeciwciała klasy IgM, mogą być wykryte 4-5 dni po wystąpieniu objawów i utrzymują się, co najmniej 5 miesięcy. Przeciwciała klasy IgG można oznaczyć około 7 dnia choroby i utrzymują się do 6 lat po ustąpieniu infekcji. Metodą czułą i pomocną w okresie ostrej fazy zakażenia jest metoda PCR - badanie molekularne oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy. DNA bakteryjne możemy wyizolować z krwi, moczu oraz tkanek osoby zakażonej. Jest to bardzo dobra metoda, jednak większość placówek medycznych decyduje się na wykonanie badań serologicznych [13,14]. Referencyjną placówką w Polsce jest laboratorium przy WSSE we Wrocławiu.

W diagnostyce różnicowej leptospirozy, muszą być brane pod uwagę zakażenia wirusowe i bakteryjne takie jak: grypa, wirusowe zapalenie wątroby, HIV, riketsjoza, mononukleozą zakaźną, zakażenie wirusem Hanta oraz bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie odpowiednimi antybiotykami należy rozpoczynać jak najwcześniej, najlepiej już w chwili pojawienia się podejrzenia leptospirozy. Leczenie ma na celu zmniejszenie nasilenia i czasu trwania objawów choroby oraz ma zapobiec progresji do żółtaczkowej postaci leptospirozy [17].

Najlepsze wyniki uzyskujemy, gdy ma to miejsce do 5-go dnia od rozpoczęcia się choroby. W lżejszych przypadkach stosuje się Doksycyklinę 0,2 g/dobę, Ampicylinę w dawce 2 g/dobę lub Amoksyicylinę 1,5 g/dobę. Wykazano również skuteczność Cefalosporyn II generacji i Azytromycyny. Leki z grupy chinolonów również wydają się być skuteczne. Natomiast w cięższych przypadkach zalecana jest Penicylina G 6-12 mln j./dobę i.v. lub Ampicylina do 4,0 g/dobę i.v.. Ważne jest również monitorowanie

chorego i leczenie objawowe. Choroba na ogół kończy się wyleczeniem, śmiertelność jest największa w chorobie Weila i wynosi 5-40%.

W zapobieganiu zakażeniom wykazano skuteczność Doksycykliny podawanej w dawce 0,2 g raz w tygodniu przez cały okres narażenia. Dotyczy to osób podróżujących w tereny wysokiego ryzyka [15,16].

Obecnie trwają badania nad opracowaniem szczepionki przeciw zakażeniu *Leptospira* spp.. Na ich wyniki musimy jeszcze poczekać.

Podsumowanie

Leptospiroza to zoonoza występująca na całym świecie. Krętki *Leptospira* spp. są transmitowane na ludzi podczas bezpośredniego kontaktu z zakażonymi zwierzętami lub poprzez zanieczyszczone ich moczem wody powierzchniowe. U ludzi może wystąpić bardzo szeroki wachlarz objawów chorobowych od grypopodobnych, łagodnych zaburzeń czynności wątroby i nerek, po bardzo ciężkie uszkodzenia nerek, wątroby, płuc, serca, mózgu i gałki ocznej mogących zakończyć się zgonem chorego. Standardowo leptospiroza ma przebieg dwufazowy. Występują dwa okresy - bakteriemii (leptospiromii) oraz okres immunologiczny choroby. Zespół Weila (choroba Weila) to ciężka postać leptospirozy przebiegająca z mocznicą, żółtaczką, niedokrwistością, zaburzeniami świadomości i ciągłą gorączką. Zawsze, gdy stwierdzimy niewydolność nerek z towarzyszącą żółtaczką, wzrostem poziomu transaminaz w surowicy, często z zaburzeniami krwotocznymi należy podejrzewać leptospirozę i rozpocząć antybiotykoterapię zanim jeszcze uzyskamy potwierdzenie serologiczne.

Piśmiennictwo

1. Gliški Z, Kostro K: Leptospiroza - groźna choroba zwierząt i zoonoza. *Życie weterynaryjne* 2013; 88: 835-840.
2. Inada R, Ido Y, Hoki R, Kaneko R, Ito H: The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (*Spirochaetosis Icterohaemorrhagica*) *J Exp Med.* 1916; 23: 377-402.

3. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MT, Diaz MM. et al: Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 757-771.
4. Boonsilp S, Peacock SJ, Thaipudungpanit J, Amornchai P, Wuthiekanun V. et al: A single multilocus sequence typing (MLST) scheme for seven pathogenic *Leptospira* species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e1954.
5. Fiecek B, Tylewska-Wierzbowska S: Krętki *Leptospira* spp. - chorobotwórczość i diagnostyka zakażeń. *Post Mikrobiol.* 2014; 53: 113-122.
6. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN: Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci.* 2008; 33: 557-569.
7. Picardeau M: Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect.* 2013; 43: 1-9.
8. Chmielewski T, Fiecek B, Grochowalska A, Tylewska-Wierzbowska S: Zakażenia *Leptospira* spp. I *Coxiella burnetii* występujące w powiecie radomskim u ludzi z wybranych grup zawodowych. *Przegł Epidemiol.* 2012; 66: 605-610.
9. Ko A., Goarant C, Picardeau M: Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 736-747.
10. Mc Bride AJ, Athanzio DA, Reis MG, Ko AI: Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18: 376-386.
11. Levett PN, Haake DA: Leptospirosis. In: Principles and practice of infectious diseases. Eds.: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Churchill Livingstone Inc., USA 1995, 2137-2140 (4th ed.).
12. Farrar WE: Leptospira species (leptospirosis). In: Principles and practice of infectious diseases, Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Churchill Livingstone Inc., USA 1995, 2137-2140 (4th ed.).
13. Ooteman MC, Vago AR, Koury MC: Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis. *J Microbiol Methods* 2006; 65: 247-257.
14. Gebriel AM, Subramaniam G, Sekaran SD: The detection and characterization of pathogenic *Leptospira* and the use of OMPs as potential antigens and immunogens. *Trop Biomed.* 2006; 23: 194-207.
15. World Health Organization: Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva, Switzerland, WHO. 2003, Ref: ISBN 92 4 154589 5.
16. Pappas G, Cascio A: Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 491-496.
17. Fraser T, Walsh SR, Harper W: Leptospirosis. www.clinicalkey.com