

Méně obvyklá diagnostika závažného průběhu leptospirózy

J. SAGAN¹, L. ROŽNOVSKÝ¹, N. PETEJOVÁ², J. MRÁZEK³, D. VAŇKOVÁ³

¹Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, ²Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, ³Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Centrum klinických laboratoří

SOUHRN

Sagan J., Rožnovský L., Petejová N., Mrázek J., Vaňková D.: **Méně obvyklá diagnostika závažného průběhu leptospirózy**
Leptospiroza je endemická zoonóza způsobená patogenními spirochetami z rodu *Leptospira*. Většinou se jedná o bezpříznakové infekce, pokud dojde k onemocnění, může se manifestovat chřipkovitými příznaky, obrazem serózní meningitidy, vzácně se rozvíjí hepatorenální selhání při Weilově chorobě. Sérologická diagnostika leptospirózy je většinou pozdní. Uvedena kazuistika 18letého muže se závažným průběhem Weilovy choroby způsobené sérovarem *Icterohaemorrhagiae* s těžkým hepatorenálním selháním, přičemž prvním pozitivním výsledkem byl průkaz patogena metodou polymerázové řetězové reakce v moči.

Klíčová slova: zoonóza, leptospiróza, polymerázová řetězová reakce, moč

SUMMARY

Sagan J., Rožnovský L., Petejová N., Mrázek J., Vaňková D.: **Unusual diagnosis of severe leptospirosis**
Leptospirosis is an endemic zoonosis caused by pathogenic spirochetes of the genus *Leptospira*. The infection is mostly asymptomatic; the disease may manifest with flu-like symptoms or as serous meningitis, rarely as hepatorenal failure in Weil's disease. Serologic diagnosis of leptospirosis is mostly relatively late. A case of an 18-year-old man with a serious course of Weil's disease caused by the serotype *L. icterohaemorrhagiae* with severe hepatorenal failure is presented; the first positive result was detection of the pathogen in urine by polymerase chain reaction.

Keywords: zoonosis, leptospirosis, polymerase chain reaction, urine

Klin mikrobiol inf lék 2014; 20(3):102–104

Adresa: MUDr. Jiří Sagan, Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba, email: jiri.sagan@fno.cz

Došlo do redakce: 2. 9. 2014

Přijato k tisku: 17. 10. 2014

Úvod

Leptospiroza je endemicky se vyskytující zoonóza způsobená patogenními spirochetami z rodu *Leptospira* [1]. V posledních 10 letech bylo v České republice hlášeno 269 onemocnění s ročním rozpětím 17–55 případů (zdroj Epidat). Rezervoárem patogenních leptospir jsou hlodavci, kteří jsou infekční po celou dobu svého života a u nichž probíhá infekce většinou asymptomaticky. Přenos se děje přímým nebo nepřímým kontaktem s močí, tkáněmi hlodavců, kontaminovanou vodou a potravinami [2].

Do organismu leptospiry pronikají oděrkami v kůži nebo i neporušenými sliznicemi. Leptospiroza má dvoufázový průběh, v první fázi, po dobu asi 7 dnů, jsou leptospiry přítomny v krvi i mozkomíšním moku, v druhé, tzv. imunitní fázi, trávající až 30 dnů, je možno leptospiry již ke konci prvního týdne onemocnění prokázat v moči [2]. Pro první fázi jsou typické chřipkovité příznaky, pokud se rozvine druhá fáze, rozvíjí se serózní meningitida s bolestmi hlavy a konjunktivitida. U vzácných závažných průběhů obě fáze splývají,

rozwívají se hepatorenální postižení s výrazným ikterem, současně jsou výrazné bolesti svalů, meningální příznaky a konjunktivitida. Nejčastější příčinou smrti je krvácení, např. do plic nebo mozku, nebo multiorgánové selhání [3].

V běžné praxi je většina leptospiróz diagnostikována relativně pozdě pomocí sérologických metod, spolehlivější se jeví metoda mikroaglutinace-lýze ve srovnání s metodou ELISA [4]. U serózních meningitid je možno prokázat původce v mozkomíšním moku metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). U závažných forem je vhodná časná PCR diagnostika v krvi, mozkomíšním moku nebo moči [5].

Uvedena je kazuistika muže s Weilovou chorobou s prvotním průkazem patogena v moči.

Kazuistika

V červenci 2012 byl na standardní oddělení Kliniky infekčního lékařství FN Ostrava přijat dříve zdravý 18letý muž pro několik dnů trávající lehčí průjemové onemocnění se

zhoršením potíží, s četnými vodnatými stolicemi s horečkou v posledních dvou dnech, u praktického lékaře byla naměřena hodnota C reaktivního proteinu (CRP) 155 mg/l. Při fyzikálním vyšetření dominovala dehydratace a palpační bolestivost lýtek. V úvodních laboratorních výsledcích (viz *tabulka 1*) dominovaly známky akutního selhání ledvin, postižení svalů a hyperbilirubinémie. Pro rozvoj anurie s rychle narůstajícím ikterem byl pacient přeložen na jednotku intenzivní péče. Pro nejasnou etiologii onemocnění s obrazem těžké sepse byla zahájena léčba cefotaximem v dávce 8 g/den s ampicilinem v dávce 12 g/den, dávka antibiotik byla dále upravována dle funkce ledvin. U pacienta byl dodatečně zjištěn údaj o vodáckém kurzu na Vltavě v jižních Čechách, který absolvoval 11 dnů před přijetím a na kterém se opakovaně nechtěně napil říční vody. V den přijetí byla odebrána sérologie na leptospiry, virové hepatitidy a sérologie a PCR na hantaviry. Už druhý den byla vyloučena hantavirová etiologie (sérologie i PCR negativní), ve shodný den byla odebrána krev na PCR diagnostiku leptospirózy (viz *tabulka 2*). Úvodní sérologické vyšetření na leptospiry a rovněž PCR diagnostika ze séra byly negativní. Pátý den hospitalizace byla odebrána moč na stanovení leptospir metodou PCR (in-house PCR) s průkazem DNA *Leptospira* spp. První pozitivní sérologický průkaz leptospirózy byl rovněž z odběru z pátého dne hospitalizace. Pomocí dalších vyšetření byla u pacienta vyloučena virová i bakteriální etiologie průjmu, hemokultury byly opakovaně negativní, Widalova reakce byla negativní, rovněž byly vyloučeny virové hepatitidy A, B, C a E, infekce cytomegalovirem a virem Epstein-Barrův.

Závažný průběh onemocnění přetrvával 6 dnů, zhoršoval se ikterus s rozvojem hepatosplenomegalie, anurie a poté oligurie, s nutností podpory diurézy kontinuálně podávaným furosemidem s maximální dávkou 1 g/den po dobu 5 dnů, koagulopatie se klinicky projevovala mírnou hematurií a epistaxií. Od šestého dne se stav postupně zlepšoval s postupnou normalizací laboratorních parametrů (viz *tabulka 1*). Pacient byl po 15 dnech přeložen na standardní oddělení, cefotaxim byl podáván 12 dnů, ampicilin 15 dnů. Pacient byl propuštěn 19. den hospitalizace v dobrém klinickém stavu s regredujícím subikterem a s normálními hodnotami ledvinných funkcí.

Pacient byl následně třikrát ambulantně vyšetřen, naposled za 22 měsíců od propuštění, současně byl sledován nefrologem. Klinický stav včetně krevního tlaku byl v normě, rovněž laboratorní parametry byly fyziologické. V kontrolní sérologii přetrvávala vysoká hodnota titru protilátek proti sérovarům *Icterohaemorrhagiae* Fryšava a Copenhageni Lebe, ale za 3 měsíce od přijetí nebyla metodou PCR v moči prokázána přítomnost leptospir.

Tabulka 1
Laboratorní parametry u pacienta s leptospirózou ve dnech od přijetí

Parametr (normální hodnoty a jednotky)	1. den	5. den	10. den	13. den	18. den
Leukocyty (3,9–10 × 10 ⁹ /l)	6,7	6,9	8,5		6,0
Hemoglobin (135–175 g/l)	129	122	114	119	
Trombocyty (130–400 × 10 ⁹ /l)	43	26	64		335
Urea (2,8–7,2 mmol/l)	15,2	18,7	18,9	12,3	7,3
Kreatinin (62–115 μmol/l)	292	475	398	84	72
Bilirubin celkový (3,4–2,1 μmol/l)	132	193	255	137	55
Bilirubin konjugovaný (0–4 μmol/l)	82,8	123	166	77	
ALT (0,5–0,75 μkat/l)	0,67	1,14	1,47	1,56	1,44
AST (0,15–0,85 μkat/l)	1,74	4,95	6,1	1,12	0,7
Kreatinkináza (0,15–3,24 μkat/l)	20	77	40	0,45	
Myoglobin (0–70 μg/l)	3 417	10 053	658	31	
Laktát (0,5–2,2 mmol/l)		1,6	0,7	1,2	
CRP (0–10 mg/l)	167	231	185	55	2
Prokalcitonin (0–0,5 μg/l)	33,7	19,9	3,7		
Protrombinový čas (70–130 %)	64	57	94	100	92
APTT (24,7–33,1 s)	55	64	32	36	34
D-Dimery (0–0,5 μg/ml)	3,75	1,53	1,34	1,15	

Tabulka 2
Diagnostika leptospirózy u 18letého muže ve dnech od přijetí

Sérovar	1. den	2. den	3. den	5. den	8. den	18. den	za 3 měsíce	za 7 měsíců	za 22 měsíců
Icterohaemorrhagiae									
Fryšava	negat.		negat.	negat.	negat.	1 : 1 600	1 : 1 600	1 : 1 600	1 : 1 600
Istrica J-20	negat.		negat.	1 : 200	1 : 200	1 : 100	1 : 100	1 : 100	
Sejroe M-84	negat.		negat.	1 : 100	1 : 200	1 : 200	1 : 200	negat.	
Copenhageni Lebe	negat.		negat.	negat.	negat.	1 : 800	1 : 1 600	1 : 1 600	1 : 800
PCR v séru		negat.							
PCR v moči				pozit.			negat.		

Diskuze

U dříve zdravých pacientů s febrilním průběhem a akutním selháním ledvin je nutno v diferenciální diagnostice zvažovat Weilovu chorobu a hantavirózu, pro Weilovu chorobu je navíc typický ikterus. U obou onemocnění je významná epidemiologická anamnéza, zejména přímý či nepřímý kontakt s hlodavci, v naší republice se většinou jedná o autochtónní onemocnění, ale je možné i infikování v zahraničí.

Při leptospiróze dochází k množení leptospir v endotelu malých cév, což vede k jejich poškození, a proto může být v průběhu Weilovy choroby postižen téměř každý orgán, většinou dominuje selhání jater, akutní selhání ledvin, poškození plic, svalové postižení charakteru myozitidy, případně krvácivé projevy [7]. Prognosticky významné jsou hodnoty kreatininu, bilirubinu a myoglobinu. Uvolnění myoglobinu v průběhu myozitidy je patognomické pro leptospirózu a přispívá ke vzniku akutního renálního selhání, což následně alteruje metabolismus bilirubinu s rozvojem enormního ikteru [8].

Sérologická diagnostika leptospirózy je relativně pozdní, což potvrzuje i naše kazuistika, proto je nutné na uvedená onemocnění pomýšlet a správně interpretovat klinické, laboratorní i epidemiologické údaje [1]. U našeho pacienta byl zaznamenán postupný nárůst titrů protilátek vůči více sérovarům, což se označuje jako Finerův fenomén paradoxní aglutinace. Nejvyšší nárůsty byly zaznamenány proti sérovarům Icterohaemorrhagiae Fryšava a Copenhageni Lebe, přesto je možno předpokládat, že onemocnění vyvolal sérovar Icterohaemorrhagiae Fryšava, neboť těžký průběh onemocnění je u sérovaru Copenhageni Lebe raritní.

V časně diagnostice leptospirózy je vhodné upřednostňovat přímé metody, zejména PCR diagnostiku. Jedná se o stanovení DNA leptospir pomocí tzv. real-time PCR ze séra, mozkomíšního moku nebo z moči [6,10]. U našeho pacienta jsme PCR diagnostiku v moči zvolili relativně pozdě, vhodnější je provést stanovení v séru i v moči už v úvodních vyšetřeních.

Antibiotická léčba leptospirózy by měla být zahájena již při prvním podezření na toto onemocnění. Při lehkém průběhu je volbou perorální doxycyklin, při závažném průběhu krystalický penicilin nebo cefalosporiny III. generace, např. ceftriaxon, cefotaxim [2]. Vzhledem k tomu, že onemocně-

ní u našeho pacienta probíhalo pod obrazem těžké sepse, zvolili jsme proto z diagnostických rozpaků kombinaci cefotaximu s ampicilinem. Po ozřejmění původce by byla léčba pouze jedním z antibiotik dostatečná.

V akutním stadiu onemocnění pacient vylučuje leptospiry močí, což může teoreticky ohrozit ošetřující personál a osoby v bližším kontaktu. U pacientů je nutné dodržovat bariérový ošetřovací režim a rovněž je vhodné informovat laboratoř o možné přítomnosti patogena v moči, neboť leptospirurie přetrvává i při antibiotické léčbě [9]. Nebezpečí nozokomiální nákazy je však malé.

Nás pacient měl v moči prokázány leptospiry metodou PCR pátého dne hospitalizace, ale za 3 měsíce od přijetí už bylo uvedené vyšetření negativní. Podle literárních údajů může asymptomatická leptospirurie přetrvávat až jeden rok po onemocnění, nicméně jsou tyto případy raritní, proto je těžké interpretovat, zda je toto významné pro mezilidský přenos onemocnění [10].

Závěr

Přímý průkaz leptospir metodou PCR v séru a současně v moči je vhodný pro časnou diagnostiku leptospirózy. U pacientů s Weilovou chorobou a ostatními leptospirózami je třeba považovat lidskou moč za infekční materiál.

Literatura

- Brueck M, Grepels E, Braig G, et al. Leptospirosis as a differential diagnosis of acute renal failure. *Med Klin (Munich)*. 2002;97(10):614–618.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):296–326.
- Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, et al. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):142–148.
- Kučerová P, Čermáková Z, Polák P, et al. Výskyt leptospirózy v Královéhradeckém a Pardubickém kraji a v části kraje Vysočina v letech 2002–2009. *Klin mikrobiol inf lék*. 2011;17(5):168–172.
- Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3):720–724.
- Levett PN, Morey RE, Galloway RL, et al. Detection of pathogenic leptospires by real-time quantitative PCR. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt.1):45–49.
- Seguro AC, Andrade L. Pathophysiology of leptospirosis. *Shock*. 2013;39(Suppl 1):17–23.
- Meľnik GV, Avdeeva MG, Piskunov OV. The importance of myoglobin in the pathogenesis of leptospirosis. *Terapevticheski arkhiv*. 1997;69(4):69–72.
- Chow E, Deville J, Nally J, et al. Prolonged Leptospira Urinary Shedding in a 10-Year-Old Girl. *Case reports in pediatrics*. 2012;2012:169013.
- Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 1994;32(8):1894–1898.