

Γ.Π. Μάντζιος

Ν.Κ. Ακριτίδης

Παθολογική Κλινική

Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ»

### Εισαγωγή

Η νοσηλεία μιας δεκάδας περιστατικών λεπτοσπείρωσης στην κλινική μας στη διάρκεια της τελευταίας τριετίας, αποτέλεσε αυξημένης ευαισθησίας για την ανίχνευση της νόσου, αποτέλεσε κίνητρο για την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. Πρόκειται για την πιο διαδεδομένη ζωνόσο παγκοσμίως. Είναι επόμενο λοιπόν ότι σε αγροτικές περιοχές, όπως η Β.Δ. Ελλάδα, η νόσος ενδημεί.

Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές για την λεπτοσπείρωση σε ανθρώπους συναντώνται το 1916 (πρόκειται για την σχεδόν ταυτόχρονη δημοσίευση δυο εργασιών, από την Ιαπωνία και την Γερμανία). Κι αν οι γνώσεις μας πάνω στην κατανόηση της νόσου εξελίχθηκαν πολύ από τότε, η πρώτη εκείνη ονομασία της - «λοιμώδης ίκτερος» - παραμένει εξαιρετικά επιτυχημένη.

Η *Leptospira* ανήκει στις σπειροχαίτες και περιλαμβάνει δυο είδη: *L. interrogans* (παρασιτική) και *L. biflexa* (σαπρόφυτο). Η παθογόνος περιλαμβάνει περισσότερους από 200 ορότυπους (ταυτοποιημένους με τη μέθοδο της μικροσκοπικής αιμοσυγκόλλησης). Η *Leptospira* είναι λεπτό, σπειροειδές αερόβιο βακτηρίδιο με τελικά άγκιστρα που δεν αναγνωρίζεται στις κοινές χρώσεις (Gram-Giemsa) αλλά απαιτεί μικροσκόπηση σε σκοτεινό πεδίο και ειδικά μέσα και συνθήκες για την ανάπτυξή της. Συγκεκριμένα καλλιεργείται σε ημιστερεά υλικά πλούσια σε λιπαρά οξέα μακρών αλύσεων (όπως το Fletcher) σε ελαφρώς αλκαλικό ΡΗ και θερμοκρασία 28-30°C(1). Αυτό εξηγεί εν μέρει την επιδημιολογία της νόσου. Η λοίμωξη συμβαίνει συχνότερα σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές καθόλη τη διάρκεια του έτους και στις εύκρατες ζώνες στη διάρκεια ζεστών και υγρών περιόδων του έτους. Οι μολυσμένοι ξενιστές απεκκρίνουν τις λεπτόσπειρες στα ούρα τους. Το άριστο περιβάλλον επιβίωσης για τις λεπτόσπειρες είναι ζεστό, υγρό περιβάλλον με νερό ελαφρώς αλκαλικής αντίδρασης. Οι λεπτόσπειρες μολύνουν τον άνθρωπο εισερχόμενες μέσω διαβρώσεων του δέρματος, των βλεννογόνων και των επιπεφυκώτων. Η νόσος δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Πρόκειται κατά κύριο λόγο για νόσο νεαρών ανδρών.

Πολλές εργασίες δείχνουν ότι το ποσοστό της νόσου υποεκτιμάται. Στις ΗΠΑ όπου υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία δηλώνονται περίπου 100 περιπτώσεις λεπτοσπείρωσης / έτος στη διάρκεια των τελευταίων χρόνων και υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός αφορά μόνο το 20% της πραγματικής επίπτωσης της νόσου. Πρόκειται για επαγγελματική ζώνοσο που παρατηρείται κυρίως σε όσους ασχολούνται με αγροτικές εργασίες και έρχονται σε επαφή με ζώα ή νερό. Πάντως η νόσος αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σε σχέση με οικιακές εργασίες ή ενασχόληση με αθλήματα κατ' εξοχήν του υγρού στίβου. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλα τα συνήθη κατοικίδια ζώα αποτελούν ξενιστές της *Leptospira* και ο εμβολιασμός των ζώων αυτών αποτρέπει τη νόσηση

όχι όμως την μικροβιοφορία και τη μετάδοση της νόσου (2).

Παθογενετικά, μετά την είσοδό της στο ανθρώπινο σώμα η *Leptospira* διασπείρεται σε όλες τις περιοχές του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ. Τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου έχουν θέσει την υπόνοια ύπαρξης μιας ενδοτοξίνης υπεύθυνης για τις βλάβες της νόσου, η οποία πάντως δεν έχει απομονωθεί.

Η αιμορραγική διάθεση που παρατηρείται στις βαριές περιπτώσεις της νόσου δεν οφείλεται στη θρομβοπενία ή σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη αλλά σε σοβαρή αγγειίτιδα με βλάβη του ενδοθηλίου που οδηγεί σε καταστροφή των τριχοειδών (4). Η ηπατική βλάβη (η οποία εκδηλώνεται ως ίκτερος) αφορά συνήθως μόνο ήπια ή εστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση. Φαίνεται ότι το κύριο πρόβλημα είναι υπακυτταρική βλάβη ενζυμικών συστημάτων. Η νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται πρωτίστως σε σωληνιακή βλάβη, απότοκο κατά κύριο λόγο της νεφρικής ισχαιμίας που αναπτύσσεται για διάφορους λόγους στη διάρκεια της νόσου. Η καρδιακή προσβολή, εκδηλούμενη κυρίως ως μυοκαρδίτιδα, είναι σε αρκετές σειρές δεύτερη αιτία θνησιμότητας μετά τη νεφρική ανεπάρκεια. Οι πνευμονικές βλάβες που αναπτύσσονται είναι κατά κύριο λόγο αιμορραγικές και λιγότερο φλεγμονώδεις. Η προσβολή του ΚΝΣ είναι συχνή σε λεπτοσπείρωση αν και η παθογένεια της προσβολής των μηνίγγων είναι ασαφής. Η *Leptospira* εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της νόσου και μπορεί να παραμείνει για αρκετούς μήνες. Αυτό μπορεί να προκαλέσει επίμονη ραγοειδίτιδα. Η προσβολή των μυών είναι ιδιαίτερα συνήθης στη λεπτοσπείρωση. Τα ευρήματα στη βιοψία μυός είναι μη ειδικά για τη διάγνωση της νόσου.

Η λεπτοσπείρωση διακρίνεται κλινικά σε ανικτερική (αυτοπεριοριζόμενη ήπια συστηματική νόσος, 90-95% των περιπτώσεων) και σε ικτερική (σοβαρή πρόγνωση, το γνωστό σύνδρομο Weil, 5-10% των περιπτώσεων). Υπάρχουν, ιδιαίτερα στην ανικτερική λεπτοσπείρωση, δύο διακριτά στάδια στην πορεία της νόσου: η σηπτική φάση και η άνοση φάση. Η περίοδος της επώασης είναι συνήθως 7-12 μέρες αν και μπορεί να ποικίλλει από 2 έως 20 μέρες.

Η έναρξη της ανικτερικής λεπτοσπείρωσης είναι οξεία και χαρακτηρίζεται από πυρετό (συνήθως > 39°C) με ρίγη, κεφαλαλγία, μυαλγίες και καταβολή. Η σηπτική φάση διαρκεί 3-7 μέρες. Ανορεξία, ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς. Το πιο συχνό φυσικό εύρημα είναι ένεση των επιπεφυκώτων. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και μυϊκή ευαισθησία. Η συμπτωματολογία αυτή επιμένει όσο διαρκεί η σηπτική φάση και η *Leptospira* μπορεί να απομονωθεί από το αίμα ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στη διάρκεια αυτής της φάσης. Ακολουθεί ένα διάστημα 1-3 ημερών με βελτίωση των συμπτωμάτων. Η έναρξη της άνοσης φάσης συμπίπτει με την εμφάνιση IgM αντισωμάτων στο ορό. Η σχέση με την σηπτική φάση. Η διάρκεια της

άνοσης φάσης κυμαίνεται από 4 έως 30 μέρες και στο διάστημα αυτό η *Leptospira* ανευρίσκεται στα ούρα. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι το κύριο χαρακτηριστικό της άνοσης φάσης. Το ENY περιέχει συνήθως <500 κύτταρα / mm<sup>3</sup> (πολυμορφοπύρηνα αρχικά και λεμφοκύτταρα αργότερα). Η πρωτεΐνη του ENY είναι αυξημένη και η γλυκόζη φυσιολογική. Ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και χοριοαμφιβληστροειδίτιδα μπορούν επίσης να εμφανιστούν στην διάρκεια της άνοσης φάσης (3).

Η ικτερική λεπτοσπείρωση (σύνδρομο Weil) χαρακτηρίζεται από ηπατική και νεφρική προσβολή με αιμορραγικές εκδηλώσεις και χαρακτηριστικές βαριές αγγειίτιδας. Οποιοσδήποτε ορότυπος της *L. interrogans* μπορεί να προκαλέσει ικτερική λεπτοσπείρωση. Η πρώιμη φάση της νόσου δεν διαφέρει από την ανικτερική λεπτοσπείρωση έως ότου μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> μέρας της νόσου εμφανίζεται ίκτερος ή (και) αζωθαιμία (9). Ο ίκτερος (που μπορεί να φτάσει σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα, 60-80 mg/dl) δε συνοδεύεται από ενδείξεις έντονης ηπατοκυτταρικής καταστροφής (οι τρανσαμινάσες κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 100-200 IU/L) και σπάνια αποτελεί αιτία θανάτου. Η νεφρική προσβολή αναπτύσσεται συνήθως μετά τον ίκτερο στη διάρκεια της 2<sup>ης</sup> εβδομάδας της νόσου με επίπεδα κρεατινίνης συνήθως μεταξύ 2-8mg/dl, αν και έχουν αναφερθεί τιμές έως 18mg/dl. Η γενική ούρων είναι παθολογική στο 70-80% των περιπτώσεων της νόσου (πρωτεϊνουρία, υελώδεις ή κοκκώδεις κύλινδροι, αιματοουρία και πουουρία είναι τα συχνότερα ευρήματα). Η ανουρία είναι κακό προγνωστικό σημείο. Υπόταση που οφείλεται στις αγγειϊτιδικές βλάβες που αναπτύσσονται στα πλαίσια της νόσου συμβαίνει μόνο στην ικτερική λεπτοσπείρωση και αιμορραγικές εκδηλώσεις μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις. Εμφανής κλινικά καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται σπάνια αν και μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών. Διαταραχές του επιπέδου συνείδησης είναι αρκετά συχνές. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση και αύξηση της CPK (ιδιαίτερα του MM κλάσματος) (5). Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί να είναι παθολογική παρουσιάζοντας είτε μικρές οζώδεις σκιάσεις είτε μεγαλύτερες συρρετούσες περιοχές πύκνωσης είτε ασαφείς διάχυτες σκιάσεις διαμέτρου πρότυπου. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι αμφοτερόπλευρες και κατ'εξοχήν περιφερικές (6).

Η θνησιμότητα της νόσου κυμαίνεται γύρω στο 10% αν και τα ποσοστά αυτά αυξάνονται πολύ σε ηλικιωμένους ασθενείς με σύνδρομο Weil.

Η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την διάγνωση της λεπτοσπείρωσης είναι ο τετραπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων σε δυο δείγματα ορού ασθενούς με κλινική εικόνα συμβατή με λεπτοσπείρωση. Από τις ορολογικές αυτές μεθόδους η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη με καλά αποτελέσματα είναι η δοκιμασία της μικροσκοπικής αιμοσυγκόλλησης, η ELISA και η PCR (7). Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι είναι η μικροσκοπική σε σκοτεινό πεδίο (η οποία πάντως

απαιτεί εμπειρία και δεν είναι αρκετά ευαίσθητη) και βέβαια η καλλιέργεια του μικροβίου από τα κατάλληλα δείγματα (αίμα και ΕΝΥ στην πρώτη φάση της νόσου, ούρα στη δεύτερη) η οποία όμως μπορεί να απαιτήσει 6 εβδομάδες.

Η διάγνωση της λεπτοσπείρωσης μπορεί συχνά να χαθεί. Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην διαφορική διάγνωση ασθενών με σοβαρή κεφαλαλγία, μυαλγίες και πυρετό που έρχονται σε επαφή με ζώα λόγω επαγγελματικής ή οικιακής έκθεσης. Αζωθαιμία, ίκτερος χωρίς ηπατοκυτταρική καταστροφή, υπόταση, αιμορραγία και αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα είναι άλλα ευρήματα που θα θέσουν την υπόνοια λεπτοσπείρωσης. Η νόσος θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε άσηπτη μηνιγγίτιδα καθώς ευθύνεται για το 10% περίπου των περιπτώσεων.

Η υποστηρικτική αγωγή και η στενή παρακολούθηση για τη θεραπεία της αφυδάτωσης, της υπότασης, των αιμορραγικών εκδηλώσεων και της νεφρικής ανεπάρκειας είναι αυτονόητη. Λίγοι μόνο από τους ασθενείς απαιτούν αιμοδιάλυση.

Η πενικιλίνη (ενδοφλέβια χορήγηση 6 εκατομμυρίων μονάδων ημερησίως) παραμένει η θεραπεία εκλογής. Αν και η θεραπεία με πενικιλίνη πρέπει να αρχίσει το συντομότερο (κατά προτίμηση εντός τεσσάρων ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων) έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική ακόμα και όταν καθυστερεί. Σπάνια η θεραπεία με πενικιλίνη οδηγεί μετά την αρχική δόση σε αντίδραση Jarisch-Herxheimer, δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή (8).

Οι τετρακυκλίνες αν και αποτελεσματικές για την καταπολέμηση της νόσου, περιορίζονται στη χρήση τους στις βαριές μορφές της λεπτοσπείρωσης με

νεφρική ανεπάρκεια, λόγω των παρενεργειών τους. Ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχουν προκύψει από τη χρήση κεφτριαξόνης.

Τέλος, η χορήγηση από του στόματος δοξυκυκλίνης (200mg εβδομαδιαίως) παρέχει αποτελεσματική χημειοπροφύλαξη σε περιπτώσεις βραχυχρόνιας έκθεσης σε περιβάλλον υψηλού κινδύνου για τη μετάδοση της νόσου στον άνθρωπο.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ernest Jawetz et al. Medical Microbiology 18th edition 1989
2. R. Wesley Farr. Leptospirosis. Clin Inf Dis 1995; 21: 1-8
3. S. Faine. Clinical Leptospirosis in Humans. From the book Leptospira and Leptospirosis CRC Press Florida USA 1994
4. C.N. Edwards, G.D. Nicholson, COR. Everad. Thrombocytopenia in leptospirosis. Am J Trop Med Hyg 1982; 31: 827-9
5. H. Lecour, M. Miranda, C. Margo, A. Rocha, V. Goncalves. Human leptospirosis-a review of 50 cases. Infection 1989 Jan; 17 (1): 8-12
6. M.K. Hill, C.V. Sanders. Leptospiral pneumonia. Semin Respir Infect 1997 Mar; 12 (1): 44-49
7. A. Antoniadis, J. Papapanagiotou. Serological evidence of human leptospirosis in northern Greece. Zentralb Bakteriell 1979 Sep; 244 (4): 546-551
8. C.E. Emmanouilides, O.F. Kohn, R. Garibaldi. Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18 (6): 1004-1006
9. R. Lombardi. Acute renal failure in leptospirosis. Ren Fail 1997 Mar; 19 (2): 315-318