

Γεώργιος Αλεξανδρίδης
Ειδικευόμενος στην Παθολογία
Μωυσής Ελισάφ
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τομέας Παθολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γενικά σχόλια

Η λεπτοσπείρωση είναι μία ζωνόσος, η οποία οφείλεται σε σπειροχαίτη και προκαλεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων στον άνθρωπο. Ο υπεύθυνος παθογόνος μικροοργανισμός είναι η *leptospira interrogans*. Το κλινικό σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί ως υποκλινική λοίμωξη, ως αυτοπεριοριζόμενη ανικτερική πυρετική συνδρομή με ή χωρίς μηνιγγίτιδα ή ως σοβαρή και συχνά θανατηφόρος νόσος γνωστή σαν σύνδρομο Weil, το οποίο εκδηλώνεται με αιμορραγίες, ίκτερο και νεφρική ανεπάρκεια. Η διάγνωση της λεπτοσπείρωσης μπορεί να καθυστερήσει αν ο κλινικός δεν την συμπεριλάβει στην αρχική διαφορική διάγνωση.

Η λεπτοσπείρωση απαντάται σε όλο τον κόσμο, είναι όμως πιο συχνή σε υγρά κλίματα. Επαγγελματικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες, συνθήκες διαβίωσης και τύποι καιρικών συνθηκών συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από τη νόσο. Τα τελευταία έτη υπάρχουν διαθέσιμα τόσο θεραπευτικά όσο και προληπτικά μέτρα για τη λεπτοσπείρωση.

Μικροβιολογία

Τα μέλη του γένους *leptospira* είναι λεπτά, σπειροειδή βακτήρια. Το γένος *leptospira* υποδιαιρείται σε δύο συμπλέγματα, στο σύμπλεγμα *interrogans* και στο σύμπλεγμα *diflexa*. Το σύμπλεγμα *interrogans* περιλαμβάνει τα παθογόνα στελέχη, ενώ το σύμπλεγμα *diflexa* περιλαμβάνει τα σαπροφυτικά στελέχη. Η *leptospira interrogans* κατανέμεται σε όλο τον κόσμο και απαντάται περίπου σε 160 είδη θηλαστικών. Η *leptospira diflexa* ανιχνεύεται στην επιφάνεια του γλυκού νερού, στο νερό της βρύσης ή και στο αλμυρό νερό.

Οι μικροοργανισμοί και των δύο συμπλεγμάτων εμφανίζουν αντιγονικές διαφορές που είναι σταθερές και επιτρέπουν την κατάταξή τους σε οροτύπους (*serogars*). Οι οροτύποι με κοινά αντιγόνα κατατάσσονται σε οροομάδες. Το σύμπλεγμα *interrogans* περιλαμβάνει σήμερα 170 οροτύπους που κατατάσσονται σε 18 οροομάδες (Πίνακας 1).

Οι λεπτόσπειρες είναι αερόβια βακτήρια, τα οποία απαιτούν ειδικά μέσα και συνθήκες ανάπτυξης. Το υλικό της καλλιέργειας πρέπει να αποτελείται από 10% ορό κουνελιού ή 1% αλβουμίνη ορού βοδιού με προσθήκη λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Η καλλιέργεια πρέπει να διατηρείται σε pH 6,8-7,4 και σε θερμοκρασία 28-30 °C. Η περίοδος επώασης κυμαίνεται από λίγες ημέρες έως και 4 εβδομάδες. Οι λεπτόσπειρες δεν αναγνωρίζονται στη χρώση κατά Gram, ενώ χρωματίζονται ασθενώς με τις χρώσεις Giemsa και Wright. Οι λεπτόσπειρες είναι οι μοναδικές από τις σπειροχαίτες που φέρουν ένα τελικό άγκιστρο. Ένας ελικοειδής κυτταρικός κύλινδρος και δύο μαστίγια επιτρέπουν τη διείσδυση των μικροοργανισμών στους ιστούς. Οι λεπτόσπειρες εμφανίζονται στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της νόσου, ενώ στα ούρα μετά την πρώτη εβδομάδα.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας
Μωυσής Ελισάφ, MD, FRSH
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Τομέας Παθολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
45 110 Ιωάννινα - Ελλάδα
Τηλ: +30651 97509
FAX: +30651 45944

Πίνακας 1. Οροομάδες του συμπλέγματος interogans και αριθμός οροτύπων που κατατάσσονται σε αυτές

Οροομάδες	Αριθμός οροτύπων
Icterohemorrhagie	18
Hebdomalis	30
Autumalis	17
Canicola	12
Australis	12
Tarassovi	17
Pyrogenes	12
Batavie	10
Javanica	8
Pomona	8
Ballum	3
Cynopteri	3
Celledoni	3
Grippytyphosa	5
Panama	2
Shermani	1
Ranarun	2
Bufonis	1

Επιδημιολογία

Η λεπτοσπείρωση είναι μία συχνή ζωνόσος, η οποία προσβάλλει πολλά θηλαστικά στον κόσμο. Δεν είναι συχνή λοίμωξη για τον άνθρωπο, με εξαίρεση τις τροπικές περιοχές. Οι λεπτόσπειρες έχουν επίσης απομονωθεί σε πουλιά, ψάρια, αμφίβια και ερπετά. Η λοίμωξη εμφανίζεται πιο συχνά σε τροπικές περιοχές κατά τη διάρκεια όλου του έτους, καθώς επίσης και σε εύκρατες ζώνες κατά τη διάρκεια υγρών και ζεστών περιόδων. Μολυσμένα θηλαστικά απεκκρίνουν στα ούρα τους μικροοργανισμούς. Οι ιδανικές συνθήκες επιβίωσης της λεπτόσπειρας είναι ένα ζεστό και υγρό περιβάλλον με ουδέτερο έως ελαφρά αλκαλικό νερό. Η λεπτόσπειρα εισέρχεται στον άνθρωπο-ξενιστή από λύση της συνέχειας του δέρματος και των βλεννογόνων ή από τους επιπεφυκότες, τη μύτη και το στόμα.

Στις Η.Π.Α. παρατηρούνται σποραδικά κρούσματα λεπτοσπείρωσης. Ωστόσο έχουν αναφερθεί επιδημίες μεταξύ ορισμένων επαγγελματιών, καθώς επίσης και μεταξύ ατόμων που ακολουθούν ορισμένες ψυχαγωγικές δραστηριότητες. Η πραγματική επίπτωση της λεπτοσπείρωσης στις Η.Π.Α. δεν είναι γνωστή. Η υψηλότερη επίπτωση αναφέρεται σε περιοχές του Νότιου Ατλαντικού, στον Κόλπο και σε παραλίες του Ειρηνικού. Το 1993, οι 24 από τις 51 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν παρατηρήθηκαν στη Χαβάη. Η μέση επίπτωση στις Η.Π.Α. είναι 0,05/100.000 κατοίκους, ενώ στη Χαβάη 1,03/100.000.

Πριν το 1970 τα περισσότερα περιστατικά λεπτοσπείρωσης είχαν παρατηρηθεί κυρίως σε ορισμένες επαγγελματικές ομάδες. Από το 1970 και μετά αυξήθηκαν τα κρούσματα μεταξύ παιδιών και σπουδαστών. Επαγγελματίες οι οποίοι διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να εκτεθούν στη λεπτόσπειρα είναι γεωργοί, κτηνοτρόφοι, σφαγείς, κυνηγοί, κτηνίατροι, ξυλοκόποι, εργάτες υπο-

νόμων, εργάτες σε ορυζώνες, στρατιωτικό προσωπικό, καθώς επίσης και άλλα άτομα που έρχονται σε επαφή με ζώα ή μολυσμένο νερό (Πίνακας 2). Τα θηλαστικά που ενέχονται για την εργασιακή μετάδοση της νόσου είναι βοοειδή και χοιρινά, τρωκτικά, κατοικίδια ζώα, καθώς επίσης και άγρια θηλαστικά.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για έκθεση στη λεπτόσπειρα

Επαγγελματικές ομάδες

Γεωργοί
Κτηνοτρόφοι
Σφαγείς
Κτηνίατροι
Ξυλοκόποι
Εργάτες υπονόμων
Εργάτες σε ορυζώνες
Στρατιωτικό προσωπικό

Ψυχαγωγική δραστηριότητα

Ψάρεμα
Κολύμπι
Κανό
Οδήγηση μοτοσικλέτας μέσα σε μολυσμένο νερό
Κυνηγοί

Οικογενειακό περιβάλλον

Κατοικίδια ζώα
Εξημέρωση ζώων
Συστήματα συλλογής νερού της βρύσης
Παρουσία τρωκτικών

Ψυχαγωγικές δραστηριότητες που συσχετίζονται με τη μετάδοση της νόσου είναι η κολύμβηση, το κανό, η διέλευση μοτοσικλέτας μέσα από μολυσμένα νερά και το κυνήγι. Μετάδοση στο σπίτι παρατηρείται μετά από έκθεση σε εκκρίματα τρωκτικών, κατά την εξήμερωση αγρίων ζώων, καθώς επίσης και με χαίδεμα σκύλων.

Παθογένεια

Οι λεπτόσπειρες εισέρχονται γρήγορα στην κυκλοφορία του αίματος αφού διεισδύσουν από το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Οι μικροοργανισμοί εξαπλώνονται σε όλο τον οργανισμό συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του υαλοειδούς σώματος του οφθαλμού. Η κινητικότητα τους βοηθά στη γρήγορη διείσδυσή τους στους ιστούς. Τοξίνες και ένζυμα που παράγονται από τις λεπτόσπειρες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου, αλλά τέτοιες ουσίες δεν έχουν απομονωθεί. Ωστόσο, τα κλινικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης υποδηλώνουν την παρουσία ενδοτοξίνης. Πρόσφατα, πολλά εργαστήρια έχουν απομονώσει ουσία παρόμοια με λιποπολυσακχαρίτη, η οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου.

Η αιμορραγική διάθεση η οποία παρατηρείται σε βαριές περιπτώσεις λεπτοσπείρωσης θεωρείται ότι δεν οφείλεται σε κατανάλωση προθρομβίνης ή σε θρομβοπενία. Τα αιμορραγικά φαινόμενα οφείλονται σε σοβαρή αγγειίτιδα με βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία καταλήγει σε τραυματισμό των τριχοειδών. Ο έ-

κτερος οφείλεται σε ηπατική δυσλειτουργία, η οποία εργαστηριακά εκδηλώνεται επίσης με μείωση των επιπέδων της αλβουμίνης, αύξηση των σφαιρινών και διαταραχή της παραγωγής των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Παθολογοανατομικές μελέτες του ήπατος έδειξαν μόνο ελαφρά ή εστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση. Τα αποτελέσματα των ιστοχημικών μελετών υποδηλώνουν ότι η βασική ηπατική βλάβη οφείλεται σε τοξική δράση σε ενζυμικά συστήματα του ηπατοκυττάρου.

Η νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται σε σωληναριακή βλάβη, συχνά χωρίς διάμεση φλεγμονή. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από το νεφρό περιλαμβάνουν νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων (κυρίως των άπω εσπειραμένων και του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle), εστίες αγγειίτιδας και λεμφοκυτταρικά διηθήματα. Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που πιστοποιούν ότι η υποξία, η οποία οφείλεται στη νεφρική ισχαιμία, είναι ο βασικός μηχανισμός της νεφρικής προσβολής στη λεπτοσπείρωση.

Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν υποογκαιμία και υπόταση ως αποτέλεσμα αφυδάτωσης, μαζικής αιμορραγίας ή διαταραχής της διαπερατότητας των τριχοειδών εξαιτίας αγγειίτιδας. Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της καρδιακής παροχής και της περιφερικής αιμάτωσης. Μυοκαρδίτιδα, μυοπερικαρδίτιδα και καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν επίσης συχνές εκδηλώσεις της λεπτοσπείρωσης.

Οι πνευμονικές βλάβες είναι κυρίως αιμορραγικές και όχι φλεγμονώδεις. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που παρατηρούνται στους πνεύμονες πιθανά οφείλονται σε δευτεροπαθή πυογόνο λοίμωξη. Τα συχνότερα παθολογοανατομικά ευρήματα από τους πνεύμονες είναι πετέχειες, αιμορραγίες και κατά τόπους αιμορραγική πνευμονίτιδα.

Η προσβολή του ΚΝΣ είναι συχνή σε ασθενείς με λεπτοσπείρωση, αν και η παθογένεια της φλεγμονής των μηνίγγων είναι άγνωστη. Οι λεπτόσπειρες εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) στην πρώιμη σηψαιμική φάση της νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία φλεγμονώδους αντίδρασης στο ENY. Τα σημεία του μηνιγγισμού εμφανίζονται κατά τη δεύτερη εβδομάδα της νόσου μετά την εκκαθάριση των λεπτόσπειρων από το ENY. Η μηνιγγική αντίδραση πιθανά οφείλεται σε κυκλοφορία ανοσοσυμπλεγμάτων.

Οι λεπτόσπειρες εισέρχονται στο υαλοειδές σώμα του οφθαλμού κατά τη διάρκεια της σηψαιμικής φάσης και μπορεί να παραμείνουν εκεί για αρκετούς μήνες. Μπορεί να εμφανιστεί ραγοειδίτιδα κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας της νόσου. Η παραμονή μικροβίων στο υαλοειδές υγρό μπορεί να προκαλέσει χρόνια λανθάνουσα υποτροπιάζουσα ραγοειδίτιδα.

Οι μυαλγίες είναι συχνό εύρημα στη λεπτοσπείρωση. Η βιοψία μυός αναδεικνύει κυτταροπλασματικά κενότοπια στα μυϊκά ινίδια παράλληλα με πολυμορφοπυρηνική διήθηση. Τα ευρήματα της βιοψίας μυός δεν είναι σταθερά, είναι μη ειδικά και δεν βοηθούν στη διάγνωση της λεπτοσπείρωσης.

Κλινική εικόνα

Η λεπτοσπείρωση εμφανίζεται ως δύο διακριτά κλινικά σύνδρομα, την ανικτερική και την ικτερική λεπτοσπείρωση. Το πιο συχνό σύνδρομο είναι η ανικτερική λεπτοσπείρωση, μία αυτοπεριοριζόμενη συστηματική νόσος, η οποία παρατηρείται περίπου στο 85-90% των περιπτώσεων. Υπάρχουν δύο σαφώς καθοριζόμενα στάδια στην ανικτερική λεπτοσπείρωση: το στάδιο της σηψαιμίας ή λεπτοσπειραιμικό στάδιο και το άνοσο ή λεπτοσπειρουργικό στάδιο. Η ικτερική λεπτοσπείρωση ή σύνδρομο Weil είναι μία σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος νόσος, η οποία παρατηρείται στο 5-10% των περιπτώσεων. Ο καθορισμός ανάμεσα στο σηψαιμικό και το άνοσο στάδιο δεν είναι τόσο σαφής σε αυτό το σύνδρομο. Αν και η υποκλινική λοίμωξη είναι σπάνια, αποτελέσματα ορολογικών εξετάσεων έδειξαν ότι επισυμβαίνει σε μερικούς εργάτες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε λεπτόσπειρες.

Ανικτερική λεπτοσπείρωση

Η περίοδος επώασης της λεπτοσπείρωσης είναι συνήθως 7-12 ημέρες, αλλά μπορεί να κυμαίνεται από 2 έως 20 ημέρες. Η έναρξη της α' φάσης (σηψαιμικής) της ανικτερικής λεπτοσπείρωσης είναι αιφνίδια και χαρακτηρίζεται από πυρετό, κεφαλαλγία, έντονες μυαλγίες, φρίκια, ρίγος και μερικές φορές κυκλοφορική καταπληξία. Ο πυρετός είναι υψηλός (38,5-39°C) και υποτροπιάζει. Η κεφαλαλγία είναι έντονη, συνήθως μετωπιαία, μερικές φορές σφύζουσα και συνήθως δεν υποχωρεί με παυσίπονα. Ανορεξία, ναυτία, έμετοι και κοιλιακός πόνος παρατηρούνται στους περισσότερους ασθενείς. Το πιο συχνό κλινικό εύρημα είναι η ένεση των επιπεφυκότων. Άλλα σημεία που μπορεί να εμφανισθούν είναι κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, υπεραιμία του φάρυγγα, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, και μυϊκή ευαισθησία. Τα συμπτώματα είναι έντονα για 4-7 ημέρες κατά τη διάρκεια της σηψαιμικής φάσης στο τέλος της οποίας παρατηρείται απυρεξία εξαιτίας λύσης των μικροοργανισμών. Σε αυτή τη φάση οι λεπτόσπειρες μπορεί να απομονωθούν από το αίμα και το ENY.

Πριν από την άνοση (ή δεύτερη) φάση της ανικτερικής λεπτοσπείρωσης, προηγείται μία ασυμπτωματική περίοδος 1-3 ημερών. Η έναρξη της άνοσης φάσης συμπίπτει με την εμφάνιση IgM αντισωμάτων. Η συμπτωματολογία σε αυτό το στάδιο ποικίλλει. Ο πυρετός, η κεφαλαλγία και οι έμετοι είναι μικρότερης έντασης στην άνοση φάση σε σύγκριση με τη σηψαιμική φάση. Η διάρκεια αυτής της φάσης ποικίλλει από 4-30 ημέρες, ενώ οι λεπτόσπειρες εξαφανίζονται από το αίμα και το ENY μετά τις πρώτες 1-2 ημέρες αυτής της φάσης. Παράλληλα εμφανίζεται λεπτοσπειρουργία που επιμένει για 1-3 εβδομάδες (σπάνια μέχρι 3 μήνες).

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι η κύρια εκδήλωση της νόσου στο άνοσο στάδιο. Υπάρχει μέτρια πλειοκυτταρώση με ή χωρίς μηνιγγικά σημεία και συμπύκνωμα. Τα κύτταρα στο ENY είναι < 500/mm³. Αρχικά κυριαρχούν τα πολυμορφοπύρρηνα, ενώ αργότερα αυξάνονται τα μονοπύρρηνα. Η πρωτεΐνη του ENY κυμαίνεται από < 40

mg/dl (φυσιολογική) έως 300 mg/dl, ενώ η γλυκόζη του ENY είναι συνήθως φυσιολογική. Κατά τη διάρκεια της άνοσης φάσης μπορεί να εμφανιστούν ραγοειδίτιδα, ιριδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και χοριοαμφιβληστροειδίτιδα.

Ικτερική λεπτοσπείρωση

Η ικτερική λεπτοσπείρωση ή σύνδρομο Weil είναι μία μορφή της νόσου που χαρακτηρίζεται από ηπατική, νεφρική και αγγειακή δυσλειτουργία. Τα κλινικά ευρήματα ποικίλλουν σε βαρύτητα. Σε μερικούς ασθενείς με ίκτερο μπορεί να μην εμφανισθεί νεφρική προσβολή. Η υποστηρικτική θεραπεία έχει ελαττώσει τη θνητότητα στο 5-10%. Όλοι οι ορότυποι της *Leptospira interrogans* μπορεί να προκαλέσουν ικτερική λεπτοσπείρωση.

Κατά τη διάρκεια της λεπτοσπειραιμικής φάσης της ικτερικής λεπτοσπείρωσης τα συμπτώματα συνήθως δεν υποδηλώνουν λεπτοσπείρωση μέχρι την τρίτη με τέταρτη ημέρα της νόσου, οπότε και εμφανίζεται ο ίκτερος και η αζωθαιμία. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι συνήθως < 20 mg/dl αλλά μπορεί να φτάσουν και σε πολύ υψηλότερα επίπεδα (60-80 mg/dl). Σε λίγους ασθενείς παρατηρείται υποπροθρομβιναιμία που απαντά στη χορήγηση βιταμίνης K. Οι τρανσαμινάσες είναι μέτρια αυξημένες (συνήθως 100-200 U/L). Η τιμή της χολερυθρίνης κορυφώνεται μέσα σε 7 ημέρες και τα υψηλά επίπεδα της χολερυθρίνης μπορεί να επιμένουν από λίγες ημέρες μέχρι αρκετές βδομάδες.

Η νεφρική προσβολή είναι συχνή τόσο στην ικτερική όσο και στην ανικτερική λεπτοσπείρωση. Ωστόσο, συμπτώματα που συσχετίζονται με τη νεφρική προσβολή εμφανίζονται μόνο στην ικτερική μορφή της νόσου. Αζωθαιμία, ολιγουρία και ανουρία παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας της νόσου αλλά μπορεί να εμφανισθούν και νωρίτερα, 3-4 ημέρες από την έναρξη της νόσου. Η ουρία κυμαίνεται συνήθως σε επίπεδα < 100 mg/dl, μπορεί όμως να υπερβεί και τα 300 mg/dl. Τα επίπεδα της κρεατινίνης είναι μεταξύ 2-8 mg/dl, αν και έχουν περιγραφεί και τιμές > 18 mg/dl. Η μικροσκοπική εξέταση των ούρων στο 70-80% των περιπτώσεων αναδεικνύει πρωτεϊνουρία, κυλίνδρους υαλώδεις ή κοκκώδεις, αιματοουρία και πυουρία. Η εμφάνιση ανουρίας είναι κακό προγνωστικό σημείο, ενώ η επανεμφάνιση της διούρησης υποδηλώνει ύφεση της νόσου. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νεφρικής προσβολής στη λεπτοσπείρωση είναι η αυξημένη κλασματική απέκκριση του καλίου που εργαστηριακά εκφράζεται ως υποκαλιαιμία. Η βλάβη πιθανολογείται ότι εντοπίζεται είτε στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ή στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Η παρουσία υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με οξεία εμπύρετη συνδρομή και στοιχεία νεφρικής προσβολής απαιτεί τον αποκλεισμό της λεπτοσπείρωσης από το διαφοροδιαγνωστικό πλαίσιο.

Υπόταση που οφείλεται σε κυκλοφορική καταπληξία παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με ικτερική λεπτοσπείρωση. Σε βαριές περιπτώσεις εμφανίζεται αιμορραγική διάθεση που μπορεί να εκδηλωθεί με επίσταξη, αιμόπτυση, αιμορραγία πεπτικού, αιμορραγία στα επινεφρίδια, υπαραχνοειδή αιμορραγία και αιμορραγική

πνευμονίτιδα. Σπάνια παρατηρείται συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς παρατηρούνται μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές. Πρέπει να αναφερθεί ότι συχνά διαπιστώνονται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα σημειώνεται η αναιμία, η θρομβοπενία και τα αυξημένα επίπεδα της κρεατοφωσφοκινάσης (CPK, κλάσμα MM). Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κυμαίνεται και μπορεί να υπάρχει λευκοπενία ή μέτρια λευκοκυττάρωση στους ανικτερικούς ασθενείς. Στους ικτερικούς ασθενείς τα λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να ξεπεράσουν τις 60.000/mm³. Ανεξάρτητα από τον ολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, πολύ συχνά παρατηρείται πολυμορφοπυρήνωση (> 70%). Στην ακτινογραφία θώρακα παρατηρούνται τρεις τύποι βλαβών: (α) οζώδεις σκιάσεις, (β) συρρέουσες ατελεκτασίες και (γ) διάχυτες ασαφείς σκιάσεις "δίκην υάλου". Οι βλάβες αυτές είναι αμφοτερόπλευρες, χωρίς λοβιακή κατανομή και κυρίως περιφερειακές. Η πλειοψηφία των ακτινογραφιών στα αρχικά στάδια φέρει οζώδεις σκιάσεις, ενώ συρρέουσες ατελεκτασίες ή σκιάσεις "δίκην υάλου" εμφανίζονται σε μεταγενέστερες ακτινογραφίες.

Σύνδρομο	Κλινικά ευρήματα	Υλικό θετικό για μικροοργανισμό
Ανικτερική λεπτοσπείρωση		
Σηψαιμική φάση	πυρετός (38,5-39 C) κεφαλαλγία, μυαλγίες κοιλιακός πόνος, ναυτία έμετοι, ένεση επιπεφυκώτων	αίμα, ENY
Άνοση φάση	υπέρτατος, κεφαλαλγία έμετοι, άσηπτη μηνιγγίτιδα	
Ικτερική λεπτοσπείρωση		
Σηψαιμική και άνοση φάση	πυρετός, κεφαλαλγία, μυαλγία ίκτερος, νεφρική ανεπάρκεια	αίμα και ENY (1η εβδομάδα) ούρα (2η εβδομάδα)
	υπόταση, αιμορραγίες αιμορραγική πνευμονίτιδα	

Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση της λεπτοσπείρωσης τίθεται με την απομόνωση του μικροοργανισμού από οποιοδήποτε δείγμα. Αίμα και ENY πρέπει να λαμβάνονται για καλλιέργεια μέσα στις πρώτες 10 ημέρες της νόσου. Δείγματα ούρων πρέπει επίσης να λαμβάνονται για καλλιέργεια από τη δεύτερη εβδομάδα της νόσου και για 30 ημέρες μετά την έναρξή της. Οι λεπτοσπείρες μπορεί επίσης να απομονωθούν και σε βιοψία ιστών. Η πιο συχνή μέθοδος διάγνωσης είναι η καταγραφή τετραπλάσιου ή μεγαλύτερου τίτλου αντισωμάτων στην οξεία φάση ή στη φάση ανάρρωσης από ασθενή ο οποίος παρουσίαζε κλινική εικόνα συμβατή με λεπτοσπείρωση.

Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι της λεπτοσπείρας γίνεται συνήθως με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Ορισμένα εργαστήρια έχουν αναπτύξει μεθόδους αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση του DNA της λεπτοσπείρας στο αίμα, στον ορό, στο ENY και στα ούρα.

Η διάγνωση της λεπτοσπειρώσης συχνά διαλάθει της προσοχής του κλινικού γιατρού. Η νόσος πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών με έντονη κεφαλαλγία, μυαλγίες και πυρετό, οι οποίοι είτε λόγω επαγγέλματος είτε λόγω ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων είτε λόγω οικιακών ενασχολήσεων εκτίθεται σε κίνδυνο για λοίμωξη από τη λεπτόσπειρα. Αζωθαιμία, υποκαλιαιμία σε ασθενή με ΟΝΑ, ίκτερος χωρίς ηπατοκυτταρική βλάβη, υπόταση, αιμορραγίες και αμφοτερόπλευρες μη λοβώδεις πνευμονικές διηθήσεις είναι μερικά άλλα ευρήματα τα οποία υποδηλώνουν λεπτοσπειρώση. Η νόσος επίσης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της άσηπτης μηνιγγίτιδας.

Οι συνηθέστερες αρχικές διαγνωστικές εντυπώσεις στους ασθενείς που πάσχουν από λεπτοσπειρώση είναι: μηνιγγίτιδα, νεφρίτιδα, ηπατίτιδα, γρίπη, σύνδρομο Kawasaki, σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, νόσος των λεγεωνάριων ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας.

Θεραπεία

Η υποστηρικτική θεραπεία και η στενή παρακολούθηση των πασχόντων είναι ουσιαστικής σημασίας για την ανίχνευση και την αντιμετώπιση της αφυδάτωσης, της υπότασης, της αιμορραγίας και της νεφρικής ανεπάρκειας. Αν και οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας διορθώνονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις, ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση. Η χορήγηση βιταμίνης Κ διορθώνει την υποπροθρομβιναίμια.

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λεπτοσπειρώση είναι η πενικιλίνη, η αμοξικιλίνη, η αμπικιλίνη, η δοξκυκλίνη και η τετρακυκλίνη. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ενδοφλέβια χορήγηση πενικιλίνης ή η χορήγηση δοξκυκλίνης πρέπει να αρχίσει μέσα στις πρώτες 4 ημέρες από την έναρξη της νόσου για να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των νεφρικών, ηπατικών και των άλλων επιπλοκών της νόσου. Πράγματι, η χορήγηση ενδοφλέβια 6 εκατομμυρίων μονάδων κρυσταλλικής πενικιλίνης την ημέρα (1,5 εκατομμύριο ανά θωρο) ελάττωσε τη διάρκεια του πυρετού, τα επίπεδα της κρεατινίνης και την παραμονή στο νοσοκομείο. Η θεραπεία με δοξκυκλίνη από το στόμα (100 mg δύο φορές ημερησίως), η οποία ξεκίνησε μέσα στις πρώτες 3 ημέρες της νόσου ελάττωσε τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων και μείωσε τη συχνότητα της λεπτοσπειρουρίας. Πρέπει να αναφερθεί ότι μέσα σε 4-6 ώρες από την έναρξη αγωγής με πενικιλίνη μπορεί να εμφανιστεί μία αντίδραση τύπου Jarisch - Herzheimer που υποδηλώνει έντονη δραστηριότητα έναντι των μικροοργανισμών. Η διάρκεια θεραπείας τόσο με την πενικιλίνη όσο και με δοξκυκλίνη πρέπει να είναι τουλάχιστον 7 ημέρες.

Πρόγνωση - Πρόληψη

Η πρόγνωση εξαρτάται από τη λοιμογόνο δύναμη του οργανισμού και τη γενική κατάσταση του ασθενή. Η ηλικία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας του ξενιστή που συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Η λοιμογόνος δύναμη της λεπτόσπειρας συσχετίζεται καλύ-

τερα με την εμφάνιση ή όχι ικτέρου. Έτσι, σε ανικτερικούς ασθενείς οι θάνατοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι, ενώ με την εμφάνιση του ικτέρου η θνησιμότητα σε διάφορες σειρές κυμάνθηκε από 15-48%. Η πρόγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης είναι καλή, αφού ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα συνήθως μέσα σε 2 μήνες. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν υπολειμματική σωληναριακή δυσλειτουργία και κυρίως ελαττωματική ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων.

Η δοξκυκλίνη σε δόση 200 mg μία φορά την εβδομάδα είναι αποτελεσματική ως χημειοπροφύλαξη σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε περιβάλλον με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης της λεπτόσπειρας.

Ως γενικό προφυλακτικό μέτρο θεωρείται ο εμβολιασμός των ζώων που οδηγούνται για εξημέρωση καθώς επίσης και των κατοικίδιων ζώων. Ωστόσο μερικά από τα ήδη ανοσοποιημένα με εμβόλια ζώα συνεχίζουν να απεκκρίνουν λεπτόσπειρες στα ούρα τους με αποτέλεσμα τη μετάδοση των μικροβίων στον άνθρωπο.

Στις επαγγελματικά εκτεθειμένες ομάδες συνιστάται η λήψη ειδικών μέτρων προστασίας, όπως η χρησιμοποίηση γαντιών και η χρήση προστατευτικών γυαλιών στους οφθαλμούς. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι σε κάθε περιοχή στην οποία παρουσιάζονται κρούσματα λεπτοσπειρώσης πρέπει να γίνεται επιδημιολογική μελέτη, ώστε να είναι δυνατή η λήψη προληπτικών μέτρων.

Βιβλιογραφία

1. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 21:1, 1995.
2. McClain JBL, et al. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 100:696, 1984.
3. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 5:143, 1975.
4. Kelley P. Leptospirosis. In: Gorbach, Bartlett, Blacklow: *Infections diseases*, WB Saunders, Philadelphia 1295-1301, 1992.
5. Watt G. Rapid diagnosis of leptospirosis: prospective comparison of data ELISA and genus specific microscopic agglutination test at different stages of illness. *J Infect Dis* 157:840, 1988.
6. Alexander A. Leptospirosis. In: Hoerprich P, Jordan C: *Infections diseases*. 4th ed. JB Lippincott, Philadelphia 812-819, 1989.
7. Goldstein E. Household pets and human infections. In: *Infections diseases*. Clin North Am, Vol 5. WB Saunders, Philadelphia 117-130, 1991.
8. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis CRC: *Critical Review*. Clin Lab Sci 5:413-467, 1975.
9. Im JG, Yeon KM, Han MC, et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients. *Am J Roentgenol* 152:955-959, 1989.
10. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 310:497-500, 1984.
11. Liamis G, Rizos E, Elisaf MS. Reversible proximal tubular dysfunction in a patient with acute febrile illness and normal renal function: an evidence towards leptospirosis (letter). *Clin Nephrol* 53:316, 2000.
12. Nakou K, Liamis G, Elisaf MS, Siamopoulos KC. Low normal potassium levels in acute renal failure: evidence of leptospirosis (letter). *Infection* 28:196, 2000.