


| | | |
|---|--|---|
| <p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p> | <p>Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com</p> |  |
|---|--|---|

The etiology, pathogenesis and clinical manifestations of Leptospirosis

Petrauskaite Ieva¹, Vytaute Rimdzeviciute¹, Tomas Sarnauskas¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Leptospirosis is a widespread zoonosis caused by pathogenic species of *Leptospira*. Wild animals and rodents, especially rats, are the main reservoir of these bacteria - they spread microorganisms with urine. Leptospire enter the human's body through skin abrasions or by penetrating the oral cavity, nasal, conjunctival membranes during the time of direct (with the urine of infected animal) or indirect contact (contaminated water or soil). There are two phases of Leptospirosis: septicemic, during which the main symptoms are fever, nausea, myalgia, headache, and immune, during which the most complications appear. Aicteric form of Leptospirosis has mild symptoms, while icteric form, also known as Weil's disease, is a severe one characterized by jaundice and complications such as acute renal failure, pulmonary hemorrhage, and thrombocytopenia. Leptospirosis can cause a wide range of clinical manifestations because this disease affects different systems of the human's body. The most common neurological symptom is aseptic meningitis. During severe forms of Leptospirosis, pulmonary manifestations can occur and they vary from mild (cough, dyspnea) to severe such as pulmonary hemorrhage and ARDS. It is important not to miss ocular symptoms, which can manifest in the early stages or up to 18 months. Gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, abdomen pain, acalculous cholecystitis, and pancreatitis can occur during illness. This article aims to review the pathogenesis, etiology of Leptospirosis, and clinical manifestations.

Keywords: Leptospirosis, pathogenesis of Leptospirosis, clinical manifestations.

Leptospirozės etiologija, patogenezė ir klinikinės išraiškos

Petrauskaitė Ieva¹, Rimdzevičiūtė Vytautė¹, Šarnauskas Tomas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

SANTRAUKA

Leptospirozė - tai viena iš labiausiai paplitusių zoonozių pasaulyje, kurią sukelia patogeninės *Leptospira* rūšys. Pagrindinis gamtinis šių bakterijų rezervuaras yra laukiniai gyvūnai ir graužikai, kurie bakterijas platina su šlapimu. Į žmogaus organizmą leptospiros patogenai patenka per įvairius odos pažeidimus ar burnos, junginių, nosies gleivinę tiek tiesioginio kontakto (su gyvūnų šlapimu), tiek netiesioginio kontakto (pavyzdžiui, per užterštą vandenį) metu. Leptospirozė yra dvifazė liga: septiceminės fazės metu dėl bakterijų invazijos ir išskiriamų toksinų, pacientams pakyla temperatūra, skauda galvą, raumenis, o imuninės fazės metu, jeigu pacientui taikomas gydymas nėra efektyvus, išsivysto komplikacijos. Taip pat išskiriamos ir dvi leptospirozės formos: negeltinė, kuri pasižymi lengvesne eiga, ir geltinė arba Weilso liga, kurią gali lydėti tokios komplikacijos kaip ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, trombocitopenija, kraujavimas iš plaučių. Leptospirozės klinikinis pasireiškimas yra be galo platus, nes ligos metu pažeidžiama ne viena organų sistema. Vienas iš dažniausių nervų sistemos pažeidimų ligos metu yra aseptinis meningitas, kuris nustatomas imuninės fazės metu. Taip pat esant sunkiai formai, gali išsivystyti kvėpavimo sistemos pažeidimai, kurių sunkumas svyruoja nuo lengvų (kosulio, dusulio) iki kraujavimo iš plaučių ar ŪRDS. Svarbu nepraleisti regėjimo sistemos pažeidimo, kuris atsiranda tiek ankstyvose stadijose, tiek praėjus net 18 mėnesių. Gastrointestinaliniai simptomai tokie kaip pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, pankreatitas ir beakmenis cholecistitas taip pat dažnai pasireiškia leptospiroze sergantiems pacientams. Šio straipsnio tikslas - remiantis moksline literatūra apžvelgti leptospirozės etiologiją, patogenezę ir klininius simptomus.

Raktažodžiai: leptospirozė, leptospirozės patogenezė, leptospirozės klininiai simptomai.

1. Etiologija ir patogenezė

Leptospirozė - tai ūmi bakterinė zoonozė, labiausiai pasireiškianti tropiniuose regionuose, kurią sukelia patogeninės *Leptospira* rūšys. Šios spiralės formos bakterijos priklauso spirochetų tipui ir pasižymi unikaliomis morfologinėmis savybėmis. Jos turi vidinį judėjimo organą, vadinamą flagelinu, kuris leidžia joms laisvai judėti net ir itin klampiose terpėse[1]. Pagrindinis leptospirų gamtinis rezervuaras yra laukiniai gyvūnai ir graužikai (dažniausiai - žiurkės). Leptospiros apsigyvena šių gyvūnų inkstų kanalėliuose, paversdamos juos lėtiniais nešiotais. Į aplinką šios bakterijos patenka su nešiotų šlapimu, itin didelius kiekius (iki 10^7 mikroorganizmų/ml) išskiria rudosios žiurkės net ir praėjusius keletui mėnesių po pirminės infekcijos[2,3]. 2015 metais Ramachandra Rao ir jo kolegos tyrė specialiai užkrėstų žiurkių šlapimą ir lygino jį su sveikų bei atliko šlapime esančių egzosomų analizę. Buvo iškelta hipotezė, kad šios su membranomis besijungiančių nanopūslelių kiekis leptospiromis užkrėstų žiurkių šlapime bus didesnis. Taikant elektroforezės metodą poliakrilamido gelyje (angl. sodium dodecyl sulphate–polyacrylamide gel electrophoresis) ir tandeminę masių spektrometriją (angl. tandem mass spectrometry), buvo nustatyta, kad infekuotų žiurkių šlapime rasta padidėjusi baltymų koncentracija ir kai kurios baltyminės medžiagos buvo unikalios užkrėstų tiek vyriškos, tiek moteriškos lyties žiurkių šlapime. Taip pat, vienas iš didžiausių skirtumų tarp sergančių ir

kontrolinės grupių buvo membranų alanilaminoepetidazės, kitaip žinomos kaip CD13, ekspresija ant proksimalinius inkstų kanalėlius išsklojančio epitelio plaukelių. Tamm-Horsfall baltymo, kurį išskiria pereinamasis kylančiosios Henlės kilpos dalies ir distalinių kanalėlių epitelis, kiekis buvo ženkliai sumažėjęs užkrėstų žiurkių tarpe, o tai rodo galimą šios dalies nefrono pažeidimą. [4] Žmogus yra tarpinis šeimininkas, dažniausiai užsikrečiantis tiesioginio kontakto su gyvūnų-nešiotų šlapimu metu arba netiesioginio per užterštą vandenį, dirvožemį. Šios bakterijos yra jautrios džiovinimui ir rūgštiniam pH, tačiau vandens telkiniuose gyvybingos gali išlikti net keletą savaičių [1]. Bakterijos į žmogaus organizmą patenka per įvairius odos pažeidimus arba burnos ertmės, akių, nosies gleivinę. Patekusios į šeimininko organizmą, hematogeninės diseminacijos būdu išplinta po visą organizmą, sukeldamos septicemiją[2,3].

2. Klinikinės formos

Leptopirozės sunkumas varijuoja nuo vidutinio, tik karščiavimu pasireiškiančios, iki gyvybei pavojingų ir net mirtinų formų. Ligos metu gali būti pažeidžiamos įvairios organų sistemos, kas atspindi sisteminę ligos poveikį organizmui[5]. Leptospirozės simptomai priklauso nuo *Leptospira* genties ir serogrupės, patekusių bakterijų kiekio, paciento amžiaus, sveikatos ir imuninės sistemos būklės [2]. Dėl itin plataus klinikinio pasireiškimo, šią ligą dažnai sunku diagnozuoti - vertinant esamus simptomus, reikėtų

ligą difrencijuoti nuo gripo, ŽIV, tropiniuose regionuose nuo Dengės karštinės [2,6].

2.1. Negeltinė forma

Ligos pradžia dažnai svyruoja - inkubacinis periodas trunka nuo 7 iki 12 dienos. Išskiriamos į dvi fazės: pradinė (ūmi) arba septiceminė, kuri trunka iki 7 dienų ir antroji (imuninė), kuri gali tęstis net iki 30 dienų. Septiceminės fazės metu, kuri kyla dėl leptospirų invazijos ir galimai išskiriamų, dar iki galo nežinomų toksinų poveikio, pacientai dažniausiai skundžiasi ūmiai atsiradusiu karščiavimu iki 39-40°C, raumenų ir galvos skausmais, taip pat gali atsirasti pykinimas, vėmimas, bėrimai ir pilvo skausmai. Ūmios fazės metu bakterijas galima aptikti kraujyje, smegenų skystyje ir atlikti tyrimus, padedančius nustatyti diagnozę. Po šios fazės paprastai būna klinikinio pagerėjimo periodas, po kurio seka imuninė fazė [7]. Šios fazės metu vyksta antikūnų gamyba ir leptospirų išskyrimas su šlapimu [6]. Imuninės fazės metu gali išsivystyti tokios komplikacijos kaip meningitas, uveitas ar kilti antra karščiavimo banga [6,8].

2.2. Weilso liga (angl. Weil's disease) arba geltinė forma

Weilso liga apibūdinama kaip itin sunki leptospirozės išraiška, kurios paplitimas svyruoja nuo 5 iki 10 proc. visų sergančių pacientų. [7,9,10] Geltinei formai būdinga, jog imuninė fazė pasireiškia iškart po septiceminės be jokio

klinikinio pagerėjimo epizodo. [7] Šiai formai būdinga gelta, kurios atsiradimas yra svarbus klinikinis kepenų funkcijos sutrikimo požymis. Leptospirozės metu atsirandančios geltos išsivystymo mechanizmas metu nėra iki galo žinomas. Sergančiųjų biocheminiai kraujo tyrimai rodo saikiai padidėjusią transaminazių ir šarminės fosfatazės koncentraciją. Gelta galimai išsivysto dėl padidėjusios konjuguoto bilirubino koncentracijos ir sutrikusio tulžies išskyrimo, kartu atsiradus intrahepatinei cholestazei, tačiau ji nėra susijusi su hepatoceliuline nekroze, nes kepenų funkcija atsistato pacientui sveikstant [2,6]. Geltinės formos viena iš dažniausių komplikacijų yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas (ŪIFN). Būtina atskirti pacientus, kuriems pasireiškia prerrenaline azotemija ir kuriems jau išsivystė ŪIFN. Prerrenalinės azotemijos gydymui taikoma rehidracija yra efektyvi priemonė, todėl sprendimą taikyti dializę galima atidėti 72h. Tačiau pacientams, kuriems jau išsivystė ŪIFN, oligurijos atsiradimas yra veiksnys, bloginantis ligos prognozę. Labai dažnai sergant Weilso liga nustatoma ir trombocitopenija (trombocitų skaičius būna $<100 \times 10^9/l$) [7]. Žaibiniu atveju stebimas kraujavimas iš plaučių ir kardiovaskulinės sistemos kolapsas. Dažniausiai šią formą sukelia *L. interrogans* ichterohemoraginės serogrupės [1].

3. Klinikiniai simptomai

3.1. Neurologiniai simptomai

Leptospirozei nėra būdinga, jog ji pasireikštų kaip pirminė neurologinė patologija. Dažniausiai neurologiniai simptomai progresuoja pagal tam tikrą modelį: septiceminėje fazėje vyrauja

nesugebėjimas susikoncentruoti, aiškiai mąstyti. Tuo tarpu antrosios fazės metu atsiranda klasikiniai neurologiniai simptomai[11]. Leptospiros į smegenis gali migruoti per 48 valandas nuo patekimo į organizmą[12]. Viena iš dažniausiai pasitaikančių neurologinių išraiškų yra aseptinis meningitas, kuris išsivysto imuninės fazės metu ir sudaro nuo 5 iki 40 procentų visų aseptinių meningitų.[11,16]. Pirmosios fazės metu atlikus lumbarinę punkciją, randamas padidėjęs smegenų skysčio spaudimas, taip pat iš smegenų skysčio galima išskirti ir ląstelių kultūrose ar PGR metodu nustatyti leptospiras. Šios fazės metu smegenų skysčio citologiniai ir biocheminiai pakitimai dažniausiai nėra stebimi. Imuninės fazės metu atsiranda meninginiai simptomai, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas. Tiriant smegenų skystį, randamas padidėjęs spaudimas, baltymo kiekis svyruoja nuo 0,4 iki 3g/l, taip pat randama limfocitinė pleocitozė ($<500 \times 10^6/l$), normalus gliukozės kiekis. Šios fazės metu aptinkami tik antikūnai, kuriuos galima aptikti mikroskopinės aglutinacijos metodu, tačiau pačios bakterijos jau nėra išskiriamos iš smegenų skysčio [11,13].

3.2. Akių simptomai

Akių simptomai stebimi tiek bakterieminės, tiek imuninės fazės metu. Leptospirozės metu gali išsivysti subkonjuktyvinės hemoragijos, uveitas, papilitas, tinklainės vaskulitas bei hemoragijos. Daugelis pacientų gali būti besimptominiai, todėl labai svarbu nepraleisti minėtų komplikacijų, nes jos gali atsirasti ir ankstyvose ligos stadijose, ir net 18 mėnesių nuo ligos pradžios. Sklerų pageltimas ir perikornealinė gilioji injekcija (lot.*injectio pericornealis*, *s.ciliaris*) laikomi sunkios sisteminės leptospirozės patognomiais

požymiais[14]. Taip pat vienas iš dažnai pasitaikančių požymių, padedančių įtarti leptospirozę, yra junginių paraudimas, primenantis konjuktyvitą, tačiau be pūlingo eksudato. Šis požymis nėra būdingas kitoms infekcinėms ligoms, todėl padeda įtarti šią ligą ankstyvose stadijose [14].

3.3. Gastrointestinaliniai simptomai

Šios ligos metu virškinimo sistemos sutrikimais tokie kaip pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas pasireiškia gana dažnai. Pacientams, kuriems išsivystė leptospirų sukeltas neoligurinis IFN, pykinimas ir kiti gastrointestinaliniai simptomai gali būti susiję su dehidratacija. Pilvo skausmas gali būti siejamas su beakmeniu cholecistitu ir/ar pankreatitu. Pacientams, kurie yra hospitalizuojami dėl leptospirozės, dažnai randama padidėjusi serumo amilazė ir/ar lipazė, tačiau būtina atkreipti dėmesį į sergančiųjų inkstų funkcijos rodiklius, nes kasos fermentai taip pat pakyla kreatinino klirensui esant mažiau nei 50 ml/min [14].

3.4. Pulmonologiniai simptomai

Leptospiroze sergantiems pacientams pasireiškia įvairūs kvėpavimo sutrikimai - nuo kosulio, krūtinės skausmo, dusulio iki kraujavimo iš plaučių ar ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS). Kvėpavimo sistemos pažeidimas paprastai išryškėja 4-6 ligos dieną. Fizinio ištyrimo metu šiems pacientams randama tachipnėja ir cianozė. Dažniausias su kvėpavimo sistemos pažeidimu susijęs simptomas yra sausas kosulys, kuris atsiranda bakterieminės fazės metu. Sunkios plautinės leptospirozės metu vienas iš pagrindinių simptomų yra masyvus kraujavimas iš

plaučių, sukeltantis kvėpavimo nepakankamumą ir mirtį dėl asfiksijos [15].

4. Išvados

Leptospirozė yra viena iš labiausiai paplitusių zoonozinių pasaulyje. Dėl itin plataus simptomų pasireiškimo spektro, diagnozę ne visada pavyksta nustatyti iš pirmo karto. Siekiant išvengti komplikacijų, būtina kuo skubiau nustatyti tikslią diagnozę ir skirti tinkamą gydymą.

Literatūra

1. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013;43(1):1-9.
2. De Brito T, Silva A, Abreu P. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60(0).
3. Evangelista K, Coburn J. Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiology*. 2010;5(9):1413-1425.
4. RamachandraRao S, Matthias M, Kokoy-Mondragon C, Aghania E, Park C, Kong C et al. Correction: Proteomic Analysis of Urine Exosomes Reveals Renal Tubule Response to Leptospiral Colonization in Experimentally Infected Rats. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(4):e0003718.
5. Haake D, Levett P. Leptospirosis in Humans. In: Adler B, ed. *Leptospira and Leptospirosis Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015.
6. Levett P. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14(2):296-326.
7. Talwani R, Gilliam B, Howell C. Infectious Diseases and the Liver. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(1):111-130.
8. Lin C, Hsieh H, Yu J, Hsu S, Chuang C, Hsieh C. Gastrointestinal: Leptospirosis and abdominal pain. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(11):1755-1755
9. Forbes A, Zochowski W, Dubrey S, Sivaprakasam V. Leptospirosis and Weil's disease in the UK. *QJM*. 2012;105(12):1151-1162.
10. Leptospirosis Diagnosis: Competency of Various Laboratory Tests. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2014;.
11. Panicker J. Primary neuroleptospirosis. *Postgraduate Medical Journal*. 2001;77(911):589-590.
12. Chang A, Ranawaka U, Gunasekara H, Wijesekera J. A case of primary neuroleptospirosis. *Ceylon Medical Journal*. 2011;48(4):143.
13. Romero E, Blanco R, Yasuda P. Aseptic meningitis caused by *Leptospira* spp diagnosed by polymerase chain reaction. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010;105(8):988-992.
14. Kobawaka Gamage K, Fernando H. Leptospirosis complicated with Guillain Barre syndrome, papillitis and thrombotic thrombocytopenic Purpura; a

- case report. BMC Infectious Diseases. 2018;18(1).
15. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. Lung India. 2012;29(4):347.
 16. Wang N, Han Y, Sung J, Lee W, Ou T. Atypical leptospirosis: an overlooked cause of aseptic meningitis. BMC Research Notes. 2016;9(1).