

Κλινικές και Εργαστηριακές εκδηλώσεις Λεπτοσπείρωσης: Εμπειρία 20 ετών

Ε. Βασιλειάδου, Μ. Σούμπουρου, Π. Κουτσίδης, Δ. Χρυσάγης, Λ. Σιδηρόπουλος, Α. Παπαχρήστου

Παθολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης

Η λεπτοσπείρωση (Λ) προκαλείται από τη *L. interrogans*, διαφορετικών οροτύπων και η κλινική της εμφάνιση ποικίλλει, από την ελαφρά ανικτερική μέχρι τη βαριά ικτεροαιμορραγική (νόσο Weil). Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παράθεση της εμπειρίας της Κλινικής, όσον αφορά την κλινική εμφάνιση της νόσου. Υλικό αποτέλεσαν 88 σποραδικές περιπτώσεις Λ (≥ 85 , $+3$), μέσης ηλικίας ($X \pm SD$) $41,7 \pm 14,2$ ετών, που νοσηλεύθηκαν την εικοσαετία 1981-2000. Η διάγνωση έγινε με βάση κυρίως την κλινική εμφάνιση και επιβεβαιώθηκε ορολογικά, με τη μέθοδο ELISA, στο 77,4% του συνόλου. Αναλύθηκαν τα συμπτώματα, οι επιπλοκές, τα χαρακτηριστικότερα εργαστηριακά ευρήματα και η πορεία της νόσου. Αποτελέσματα. 1. Οι κλινικές εκδηλώσεις ήταν πυρετός: 100%, νεφρική συμμετοχή (παθολογικά ευρήματα από τα ούρα): 85% (αζωθαιμία: 54,5%), ίκτερος (χοληρυθρίνη $> 3,0$ mg/dl): 80,7%, μυαλγίες: 80%, συμμετοχή του πεπτικού: 48%, υπόταση: 38%, κεφαλαλγία: 37% (αρχενική δυσκαμψία: 7%, ENY παθολογικό: 2,3%), 2° κύμα πυρετού: 24,1%,

συμμετοχή αναπνευστικού: 23,9%, εκδηλώσεις από το δέρμα και τους οφθαλμούς: ανά 9%. 2. Εργαστηριακά: Η CPK έδωσε χαρακτηριστικά υψηλές κορυφαίες τιμές ($717,3 \pm 904,5$ IU/L), όχι όμως οι ALT ($92,8 \pm 82,2$ IU/L). Η ουρία και η κρεατινίνη έδωσαν επίσης παθολογικές κορυφαίες τιμές ($137,1 \pm 89,3$ και $3,46 \pm 2,7$ mg/dl αντίστοιχα), όπως και η ολική χοληρυθρίνη ($16,9 \pm 13,9$ mg/dl). Υπήρξε επίσης πτώση των αιμοπεταλίων ($100,7 \pm 70,6 \times 10^9/L$). 3. Η πορεία ήταν ομαλή στο 87,5%, βαρείες επιπλοκές εμφανίστηκαν στο 12,5% και οι θάνατοι ανήλθαν στο 11,4%. Ο μέσος χρόνος προσέλευσης ήταν $7,2 \pm 4,6$, η μέση διάρκεια πυρεξίας ήταν $7,8 \pm 3,3$, η μέση διάρκεια νοσηλείας $13,2 \pm 7,2$ και η μέση διάρκεια νόσου (στους επιζήσαντες) $20,4 \pm 8,1$ ημέρες. Συμπερασματικά, η Λ εμφανίζεται, τουλάχιστον στους νοσηλευθέντες, ως βαρεία νόσηση, με ίκτερο, μυαλγίες και συμμετοχή των νεφρών, αλλά σπανιότερα των πνευμόνων, του ΚΝΣ, του δέρματος και των οφθαλμών και διαρκεί 3 εβδομάδες.

Ιπποκράτεια 2002, 6 (3): 129-136

Η λεπτοσπείρωση (Λ) προκαλείται από τις λεπτόσπειρες. Το γένος *Leptospira* διαιρείται σε δύο μορφολογικώς πανομοιότυπα είδη: Τη *L. interrogans*, που περιλαμβάνει όλα τα παθογόνα των θηλαστικών και τη *L. biflexa*, που περιέχει περιβαλλοντικούς οργανισμούς οι οποίοι δεν είναι παθογόνοι για τον άνθρωπο. Η *L. interrogans* διαιρείται σε πάνω από 200 οροτύπους με βάση την οροσυγκόλληση. Οι περισσότερες λοιμώξεις από τις λεπτόσπειρες είναι υποκλινικές ή εκδηλώνονται ως ήπιες ανικτερικές λοιμώξεις και μόνο στο 10% περίπου η νό-

σηση είναι σοβαρή. Η βλάβη του τριχοειδικού ενδοθηλίου από τη λεπτόσπειρα, δηλαδή η αγγειίτιδα, ευθύνεται για τις σπουδαιότερες εκδηλώσεις της νόσου¹. Η νόσος μπορεί να είναι διφασική, με μια αρχική φάση που οφείλεται στον πολλαπλασιασμό των μικροβίων σε πολλά όργανα και μια δεύτερη φάση που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ των σπειροχαιτών και της ανοσολογικής απάντησης. Τα αρχικά κλινικά συμπτώματα εκδηλώνονται μετά από επώαση 1-3 εβδομάδων και είναι πυρετός, κεφαλαλγία, μυαλγίες, εξάνθημα και ένεση των επι-

πεφυκτότων. Στο στάδιο αυτό υπάρχει μικροβαιμία, μικροβιουρία και βαθμηδόν εμφάνιση πολυμορφο-πυρήνωσης. Η αρχική αυτή φάση της νόσου διαρκεί για 5-7 ημέρες και κατόπιν επέρχεται πλήρης ή μερική απυρεξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις η δεύτερη φάση δεν επέρχεται ποτέ, αλλά σε άλλες, μία ή δύο ημέρες αργότερα, εκδηλώνεται η ανοσολογική φάση της νόσου. Προστίθενται τότε σπληνομεγαλία και κοιλιαλγία και μπορεί επίσης να επέλθουν πνευμονική ή καρδιακή προσβολή. Σε βαρείες μορφές (νόσο του Weil) η νόσος επιπλέκεται από ίκτερο, νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγίες και αγγειακή καταπληξία².

Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παράθεση της εμπειρίας της Κλινικής, όσον αφορά τις κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της νόσου, σε σύγκριση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Υλικό και μέθοδοι

Το υλικό μας απαρτίστηκε από 88 σποραδικές περιπτώσεις Λ, 85 άνδρες και 3 γυναίκες, μέσης ηλικίας ($X \pm SD$) $41,7 \pm 14,2$ ετών, που νοσηλεύθηκαν την εικοσαετία 1981-2000. Οι περισσότερες περιπτώσεις παραπέμφθηκαν σε εμάς ως ικτερικές συνδρομές.

Η διάγνωση έγινε με βάση κυρίως την κλινική εμφάνιση³ και επιβεβαιώθηκε ορολογικά, με τη μέθοδο ELISA, σε σημαντική αναλογία. Στους υπόλοιπους αρρώστους, η διάγνωση στηρίχθηκε μόνο στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα, είτε διότι το αποτέλεσμα απέβη αρνητικό, όπως συμβαίνει σε μερικές περιπτώσεις επιβραδυνόμενης ανταπόκρισης^{4,5}, είτε διότι δεν είχε ζητηθεί από έλλειψη χρόνου ή αντιδραστηρίου.

Αναλύθηκαν τα συμπτώματα, οι επιπλοκές, τα πιο χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα και η πορεία της νόσου. Ως βαρείες επιπλοκές θεωρήθηκαν η μη αντιμετωπιζόμενη συντηρητικά νεφρική ανεπάρκεια, η έντονη χολόσταση και η περικαρδίτιδα. Ως νεφρική συμμετοχή θεωρήθηκε η εμφάνιση παθολογικών ευρημάτων από τα σύρα (λευκωματουρία, κυλινδρουρία, αιματοουρία, πσυ-

ρία), ανεξάρτητα αν συνοδευόταν ή όχι από νεφρική ανεπάρκεια (αζωθαιμία), που θεωρήσαμε ότι υπάρχει όταν οι τιμές της κρεατινίνης ήταν $> 1,3$ mg/dl.

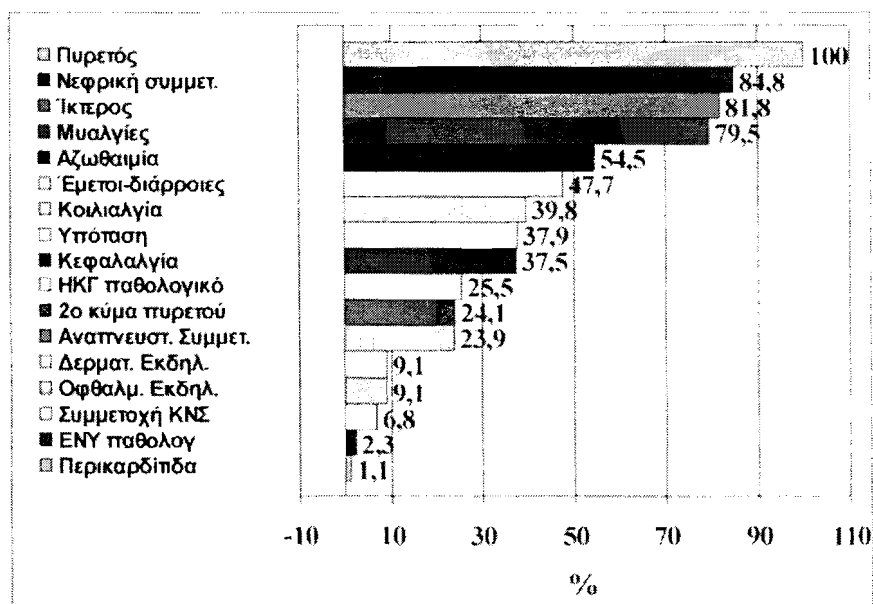
Ως προς τα εργαστηριακά, λάβαμε υπόψη τρία στιγμιότυπα στις τιμές της ουρίας, κρεατινίνης, χολερυθρίνης, ALT και CPK, ενώ στις λοιπές παραμέτρους αξιολογήσαμε μόνο τις κορυφαίες (λευκά αιμοσφαίρια αίματος), ή τις κατώτερες τιμές (αιμοπετάλια).

Η στατιστική επεξεργασία βασίστηκε στη δοκιμασία Student's t test για τις ποσοτικές συγκρίσεις (μέσων τιμών) και το χ^2 για τις ποιοτικές (συγκρίσεις αναλογιών).

Αποτελέσματα

Στο Σχήμα 1 παραθέτουμε τις κλινικές εκδηλώσεις κατά φθίνουσα σειρά εμφάνισής τους. Ο πυρετός ήταν παρών σε όλους τους ασθενείς και ακολουθούσαν η νεφρική συμμετοχή, ο ίκτερος και οι μυαλγίες, με ποσοστό $\approx 80\%$, ενώ οι λοιπές εκδηλώσεις έρχονταν κατόπιν, με $< 50\%$. Τέλος, οι εκδηλώσεις από το δέρμα και τους οφθαλμούς καταλάμβαναν μόλις το 9%.

Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι μέσες τιμές ($X \pm SD$) της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της κρεατινίνης-φωσφοκινάσης (CPK) σε τρία στιγμιότυπα: της εισόδου, της ακμής και της εξόδου του ασθενή. Οι τιμές αυτές για τις πρώτες δεν ξεπέρασαν στην ακμή της νόσου τις 100 IU/L, ενώ της δεύτερης ξε-



Σχήμα 1. Αναλογία των κλινικών εκδηλώσεων της λεπτοσπείρωσης σε φθίνουσα σειρά (από 88 περιπτώσεις)

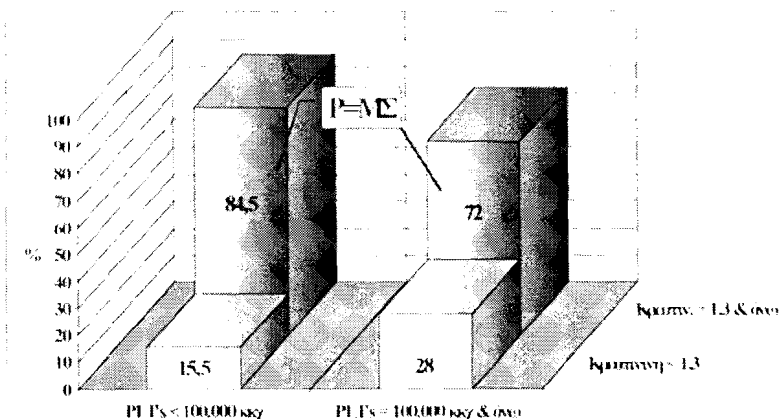
Πίνακας 1. Μέσες τιμές (X±SD) των ALT και CPK

Παράμετρος	Τιμές εισόδου	Τιμές peak	Τιμές εξόδου
ALT (IU/L)	65,6±45,2	92,8±82,2	58,3±31,1
CPK (IU/L)	686,6±847,6	717,3±904,5	161,4±170,7

πέρασαν τις 700 IU/L, με ταχεία την πτώση τους κατά την ανάρρωση (161,4 IU/L). Στον Πίνακα 2 παρέχονται οι μέσες τιμές της κρεατινίνης, της ουρίας και της χολερυθρίνης στα ίδια στιγμιότυπα: Οι τιμές αυτές για την κρεατινίνη είναι ήδη παθολογικές κατά την είσοδο και χωρίς να αυξάνονται πολύ στην ακμή, παραμένουν λίγο παραπάνω από τα φυσιολογικά όρια κατά την έξοδο. Τα ίδια περίπου ισχύουν και για την ουρία, με τη διαφορά ότι κατά την έξοδο οι τιμές της είναι λίγο κατώτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Οι τιμές, εξάλλου, της χολερυθρίνης ξεπερνούν τα όρια της χολόστασης (15 mg/dl) στην ακμή, ενώ κατά την έξοδο οι άρρωστοι εξακολουθούν να παραμένουν ικτερικοί (> 3mg/dl).

Θρομβοπενία βρήκαμε σε 45 από τους 74 αρρώστους που έγινε καταμέτρηση (60,8%). Στο επόμενο σχήμα 2 γίνεται συσχέτιση του αριθμού των αιμοπεταλίων δύο ομάδων αρρώστων, αυτών με αιμοπετάλια < 100.000/κκκ και αυτών με αιμοπετάλια ? με 100.000/κκκ, με την αναλογία της κρεατινιναιμίας: η αναλογία των θρομβοπενικών αρρώστων μας με κρεατινιναιμία (?1,3 mg/dl) ήταν 84,4% (38/45), σε σχέση με το 72% (18/25) αυτών με φυσιολογικά αιμοπετάλια, διαφορά μη σημαντική.

Η ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) εφαρμόστηκε σε 62 από τα 88 άτομα της μελέτης (70,45%) και απέβη θετική στους 48 (=77,4%) και αρνητική στους υπόλοιπους 14.



Σχήμα 2. Σχέση θρομβοπενίας και κρεατινιναιμίας σε περιπτώσεις λεπτοσπείρωσης

Στους αρρώστους με συμμετοχή του αναπνευστικού ελέγχθηκε η πορεία με βάση τις αναλογίες: α) των διακομιδών, β) των επιπλοκών, γ) του ποσοστού των ατόμων με ουραιμία και δ) αυτών με παθολογική κρεατινίνη, σε σχέση με τους ελεύθερους από αναπνευστικά προβλήματα (πίνακας 3). Όλες οι αναλογίες ήταν μεγαλύτερες στους πρώτους, αλλά με σημαντικότητα μόνον όσον αφορά στις επιπλοκές (p<0,05).

Όσον αφορά στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, η μέση κορυφαία τιμή τους ήταν: 11.480±5.120/κκκ, ενώ η κατώτερη μέση τιμή των αιμοπεταλίων ήταν 100.700± 70.600/κκκ.

Όσον αφορά στις χρονικές παραμέτρους, οι άρρωστοι προσήλθαν κατά μέσο όρο μέσα σε 7,2±4,6 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων τους και νοσηλεύθηκαν για 13,2±7,2 ημέρες. Ο πυρετός δι-

Πίνακας 2. Μέσες τιμές (X±SD) της Κρεατινίνης, της Ουρίας και της Χολερυθρίνης

Παράμετρος (mg/dl)	Εισόδου	Peak	Εξόδου
Κρεατινίνη	3±2,3	3,46±2,7	1,45±0,9
Ουρία	110±71	137±89	43±27
Χολερυθρίνη	13,7±10,9	16,9±13,9	5,5±7,7

Πίνακας 3. Σύγκριση της αναλογίας (%) των πιο σημαντικών συνεπειών σε ασθενείς με λεπτοσπειρωση και με ή χωρίς συμμετοχή του αναπνευστικού

Συμμετοχή Αναπνευστικ.	Χωρίς (%)	Με (%)	p
Διακομιδή	10,5	19	ΜΣ
Βαρειές επιπλοκές	10,5	28,6	<0,05
Ουρία peak > 50 mg/dl	100	90,5	ΜΣ
Κρεατιν. Peak >1,2 mg/dl	79,7	100	<0,1

ήρκεσε $7,8 \pm 3,3$ ημέρες, ενώ η όλη διάρκεια της νόσου (μόνον στους παραμεινάντες, μετά την εξαίρεση αυτών που διακομίστηκαν) ήταν $20,4 \pm 8,1$ ημέρες.

Η έκβαση της νόσου ήταν ομαλή στη μεγαλύτερη αναλογία (87,5%) των ασθενών. Άλλοι 11 άρρωστοι είχαν βαρειές επιπλοκές (12,5%), από τους οποίους ο ένας μόνον (1,1%) επιβίωσε και οι υπόλοιποι 10 (11,4%) απεβίωσαν, στην πλειονότητα από βαριά νεφρική ανεπάρκεια, παρά τη διακομιδή τους σε άλλο Νοσοκομείο για εξωνεφρική κάθαρση.

Συζήτηση

Μετά από τον πυρετό, που παρατηρήθηκε στο 100% των περιπτώσεων, τα κύρια συμπτώματα στη σειρά μας ήταν η νεφρική συμμετοχή, ο ίκτερος και οι μυαλγίες, από τα οποία τα τρία πρώτα υπερτερούσαν σε συχνότητα από τη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ άλλα, όπως πχ., η κεφαλαλγία υστερούσαν⁶.

Ο ίκτερος παρατηρήθηκε σε πολύ μεγάλη αναλογία (87,5%) των ασθενών μας. Στη διεθνή βιβλιογραφία το ποσοστό αυτό κυμαίνεται σε ευρέα όρια: Έτσι, στην Ινδία, ίκτερο εμφάνισε το 51,7% των ατόμων κάθε ηλικίας⁷, ενώ στην Κούβα, σε παιδικό πληθυσμό, το 92% δεν εμφάνισε καθόλου ίκτερο και τα συχνότερα συμπτώματα ήταν πυρετός, κεφαλαλγία και μυαλγίες⁸. Στην ανικτερική μορφή η εικόνα μοιάζει με γρίπη ή άλλα οξεία εμπύρετα νοσήματα⁹. Γνωστό παθογόνο της ανικτερικής λεπτοσπειρώσης είναι η *L. Bataviae*, η οποία όμως δεν πρέπει να απαντάται στη χώρα μας⁵ και το γεγονός αυτό, μαζί με το ότι οι ανικτερικές περιπτώσεις συχνά δεν αποστέλλονται στο Νοσοκομείο δικαιολογεί τη βαρύτητα των περιπτώσεων στη σειρά μας. Στην περίπτωση που η λοίμωξη είναι από τη *L. icterohaemorrhagiae*, συχνή και εξέχουσα είναι η ηπατονεφρική διαταραχή, όπως συνέβη στο 81,8% των περιστατικών μας, χωρίς όμως να αποκλείεται αυτή να παρατηρηθεί και με άλλους τύπους λεπτοσπειρών³. Στην περίπτωση αυτή, τα συμπτώματα και τα ευρήματα είναι συνεχή και η πορεία δεν είναι διφασική^{5,10}. Πραγ-

ματικά, δεύτερη φάση (δηλ. 2^ο κύμα πυρετού) παρατηρήσαμε μόνο στο 24,1% των περιπτώσεών μας. Το γεγονός αυτό για μας είναι ένδειξη ότι η ορομάδα αυτή ήταν υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό (75,9%) των περιπτώσεων λεπτοσπειρώσης που νοσηλεύσαμε. Σε αυτό άλλωστε συνηγορεί η αρκετά βαριά κλινική εμφάνιση της νόσου, ώστε να πληρεί τα κριτήρια της νόσου του Weil.

Η κλινική μορφή της τελευταίας είναι παρόμοια με τη μικροβιακή σήψη, με προσβολή πολλαπλών οργάνων, κυρίως των νεφρών και των πνευμόνων, οπότε προκαλείται υψηλή θνητότητα⁹. Μπορεί επίσης να επέλθει οξεία ηπατική ανεπάρκεια¹¹. Η ηπατονεφρική αυτή μορφή επέρχεται σε προχωρημένο στάδιο της πορείας της νόσου.

Η προσβολή του ήπατος, των νεφρών, και του ΚΝΣ μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε συνδυασμό. Ακόμη όμως και όταν υπάρχει βαθύς ίκτερος, οι ιστολογικές αλλοιώσεις του ήπατος είναι συνήθως ήπιες και μη ειδικές, και οι βιοχημικές διαταραχές συμβατές με χολόσταση, φλεγμονή του μεσεγγύματος και μέτρια κυτταρόλυση δευτεροπαθή στην ηπατική δυσπραγία¹².

Μυαλγίες παρατηρήσαμε, όπως είπαμε, σε μεγάλη αναλογία (80%), σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία¹³. Οι μυαλγίες, συχνά έντονες, είναι τυπικά πιο έκδηλες στα κάτω άκρα και κυρίως την πρώτη εβδομάδα της νόσου. Όταν υπάρχει μυϊκή ευαισθησία κατά την ψηλάφηση, η ύπαρξη μυοσίτιδας είναι αναμφισβήτητη^{6,14}. Από την ίδια την εισβολή των λεπτοσπειρών στους σκελετικούς μυς επέρχεται οίδημα, κενοτοπιώδης εκφύλιση των μυοϊνδίων και τοπική νέκρωση – ραβδομύωση¹⁵. Όσο πιο βαριά είναι αυτή, τόσο πιο έκδηλη η κλινική εμφάνιση, συνοδευόμενη μάλιστα από έντονη μυϊκή αδυναμία μέχρι πλήρους παράλυσης. Παρόλα αυτά, η έκβαση είναι ομαλή χωρίς ίνωση του μυός^{1,16}.

Η νεφρική συμμετοχή, την οποία παρουσίασε το 84,8% των αρρώστων μας, λέγεται ότι οφείλεται σε οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Η τελευταία φαίνεται ότι τουλάχιστο στις λοιμώξεις από τη *Leptospira*

ρομοπα, μπορεί να παραχθεί με ανοσολογικούς μηχανισμούς¹⁷. Όταν επέρχεται νεφρική ανεπάρκεια, αυτή οφείλεται πρωτίστως σε σωληναριακή βλάβη¹⁸. Δευτερευόντως, παθογενετικό ρόλο μπορεί να παίξει και η ραβδομύωση που έμμεσα προκαλεί οξεία σωληναριακή νέκρωση, με τη μεσολάβηση της φερριαιματίνης, προϊόντος διάσπασης της απελευθερούμενης από τους βεβλαμένους μυς μυοσφαιρίνης¹⁹. Θα πρέπει να τονιστεί εδώ ότι σωληναριακή νέκρωση αναπτύσσει μέχρι το 15% των αρρώστων που εμφανίζουν κάθε αιτιολογίας ραβδομύωση²⁰, και μάλιστα σοβαρή, που χαρακτηριστικά συνοδεύεται από πολύ υψηλές τιμές (? 5000 IU/L) CPK²¹. Στο υλικό μας, η μεγαλύτερη τιμή της CPK ήταν < 5000 IU/L (= 3764 IU/L) και επιπλέον, ούτε έντονη μυϊκή ευαισθησία, ούτε τα ενδεικτικά σοβαρής μυοσφαιρινουρίας καστανόχροα ούρα παρατηρήσαμε, ώστε οι πιθανότητες νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομύωση ήταν ελάχιστες. Η ακριβής συχνότητα της διαταραχής αυτής δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί κλινικά, καθόσον πλήρης τεκμηρίωση της παθογένειας της νεφρικής βλάβης θα ήταν εφικτή μόνο με βιοψία νεφρού. Πάντως, σε μεγάλες σειρές περιστατικών λεπτοσπειρώσεως δεν γίνεται καθόλου μνεία για τη ραβδομύωση ως αιτίου νεφρικής ανεπάρκειας, για την οποία υπάρχουν μόνο μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων.

Νεφρική ανεπάρκεια αναπτύχθηκε στο 54,5% των αρρώστων μας και ήταν η κυριότερη από τις επιπλοκές (12,5%) και η σπουδαιότερη αιτία θανάτου. Έτσι η θνητότητα στη σειρά μας, όπου η μέση ηλικία ήταν 41,7 έτη, ανήλθε στο 11,4%. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η θνητότητα παραλληλίζεται με την ηλικία, φθάνοντας το 30% για τους άνω των 60 ετών, ενώ για τους κάτω των 30 ετών περιορίζεται στο 5% και ανέρχεται δραματικά με την ύπαρξη της νόσου Weil¹⁰.

Συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα είχαμε στους μισούς περίπου από τους αρρώστους μας: Εμέτους και διάρροιες στο 47,7% και κοιλιαλγία στο 39,8%. Λέγεται ότι όταν υπάρχει πολύ μεγάλη συχνότητα συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό, η λοίμωξη προκαλείται πιθανώς από τη *L. grippotyphosa*¹².

Η αγγειίτιδα στις βριές μορφές της νόσου μπορεί τελικά να προκαλέσει βλάβη στη μικροκυκλοφορία και να αυξήσει την τριχοειδική διαπερατότητα, προκαλώντας έξοδο υγρών και υποογκαιμία, που δυνητικά οδηγεί σε υπόταση ή/και καταπληξία¹. Υπόταση με ή χωρίς καταπληξία είδαμε σε ικανό ποσοστό (37,9%) των ασθενών μας.

Παρά την ύπαρξη κεφαλαλγίας στο 1/3 περίπου των αρρώστων μας, ενεργό συμμετοχή του ΚΝΣ με την έννοια της αυχενικής δυσκαμψίας και του παθο-

λογικού ΕΝΥ παρατηρήσαμε μόνο στο 6,8% και 2,3% αντίστοιχα. Αναφέρεται όντως, ότι η ανάλυση του ΕΝΥ δεν παρέχει συνήθως σημαντικά ευρήματα⁶. Σε διάσταση με τα παραπάνω βρίσκονται παρατηρήσεις ότι παρά το παθολογικό ΕΝΥ που βρέθηκε μέχρι και στο 80% των περιπτώσεων, μόνο το 50% είχε συμπτώματα²². Ασηπτη μηνιγγίτιδα προκαλούν συνήθως οι λοιμώξεις από τη *L. canicola*²². Η εκδήλωση της μηνιγγίτιδας, που συμπίπτει με την εμφάνιση και παραμονή των αντισωμάτων, υποδηλώνει ότι υπεύθυνος για αυτήν είναι ανοσολογικός μηχανισμός¹.

Προσβολή του μυοκαρδίου, με την έννοια παθολογικού ΗΚΓ, είχαμε στο ? των αρρώστων μας αλλά περικαρδίτιδα μόλις στο 1,1%. Οι διαταραχές του ΗΚΓ είναι πιο συχνές κατά τη διάρκεια της λεπτοσπειραμικής φάσης και μπορεί σε σοβαρές περιπτώσεις να προκύψει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιογενής καταπληξία²³. Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός και διαταραχές συμβατές με οξεία περικαρδίτιδα είναι τα συχνότερα ΗΚΓ γραφικά ευρήματα (39%), ενώ περικαρδιακή συλλογή υγρού είναι πιο σπάνια^{15,24}.

Η πνευμονική συμμετοχή αναφέρεται ότι είναι συχνή (20-70%)²⁵ και μάλιστα έχει προταθεί, όταν είναι έντονη, ως ιδιαίτερη μορφή της νόσου (πνευμονική μορφή)⁷. Μπορεί ακόμη να επέλθει απνευστική ανεπάρκεια, από αιμορραγική πνευμονίτιδα, με μαζική αιμόπτυση και ασφυξία ή από την ανάπτυξη του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων⁶. Στη σειρά μας, η πνευμονική συμμετοχή ήταν σχετικά μικρή (23,9%), και λιγότερο σοβαρή από κάποιες στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως π.χ., στην Ινδία, όπου οι πνευμονικές επιπλοκές, εκτός του ότι συνέβησαν πολύ νωρίς, είχαν πολύ υψηλότερη θνητότητα από τις ηπατονεφρικές (42,9% και 6,7% αντίστοιχα)⁷. Βέβαια, και οι δικές μας περιπτώσεις με πνευμονική συμμετοχή είχαν συχνότερα σοβαρές επιπλοκές απ'ότι αυτές χωρίς πνευμονική εντόπιση (28,6% και 10,5% αντίστοιχα, $p < 0,05$) και κάπως συχνότερα παθολογικές κορυφαίες τιμές κρεατινίνης (100% και 80% αντίστοιχα, $p < 0,1$). Στην ακτινογραφία θώρακα παρατηρείται ο τύπος της διάχυτης κυψελιδικής πλήρωσης, είτε από κυψελιδική αιμορραγία ή από μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, ή των εντοπισμένων διηθημάτων, παρόμοιων με βρογχοπνευμονία⁶.

Το εξάνθημα, το οποίο ήταν πετεχειώδες σε δύο, κηλιδοβλατιδώδες σε τρεις και μικτό με πετέχειες και κηλίδες σε τρεις βρέθηκε μόνο στο 9%. Η εμφάνισή του δεν συσχετιζόταν με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, καθόσον οι αναλογίες της θρομβοπενίας δεν διέφεραν μεταξύ αυτών με εξάνθημα και αυτών

χωρίς (57,1% και 63,1% αντίστοιχα, $p > 0,1$).

Τα ευρήματα από τους οφθαλμούς περιλαμβάνουν υπεραιμία και αιμορραγία του βολβικού επιπεφυκότα, φωτοφοβία, οφθαλμικό πόνο, ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση⁴. Σε εμάς καταγράφηκαν μόνο σε αναλογία 9,1%, δηλ. σε 8 αρρώστους.

Οι άρρωστοι προσήλθαν μέσα σε μια εβδομάδα περίπου από την έναρξη των συμπτωμάτων και νοσηλεύθηκαν σχεδόν δύο εβδομάδες κατά μέσον όρο, που σημαίνει ότι η όλη διάρκεια της νόσου ήταν περίπου 3 εβδομάδες. Ο υπολογισμός της τελευταίας έγινε στους παραμείναντες 77 αρρώστους, αφού αφαιρέθηκαν οι 11 διακομισθέντες, η διακομιδή των οποίων έγινε κυρίως για αιμοκάθαρση. Αναφέρεται ότι η νόσος είναι συνήθως αυτοϊώμενη, αρκεί να μην υπάρχουν επιπλοκές, με διάρκεια που κυμαίνεται από 4 έως 30 ημέρες¹⁰. Σε εμάς, μόνον ένας άρρωστος με βαριές επιπλοκές (1,1%) επέζησε. Η διάρκεια του πυρετού σε εμάς ήταν λίγο πάνω από μια εβδομάδα..

Από τα εργαστηριακά, ο αριθμός των λευκοκυττάρων μπορεί να είναι φυσιολογικός ή υψηλός μέχρι 50.000/κκx, με υπερίσχυση των ουδετεροφίλων¹⁰. Ακόμη και οι ανικτερικοί άρρωστοι μπορεί να εκδηλώνουν ήπια λευκοκυττάρωση⁶. Στο υλικό μας είχαμε μέτρια λευκοκυττάρωση (11.480 κκx.)

Στην ικτερική ή βαρεία μορφή, υπάρχει θρομβοπενία, ενώ σημαντικές αποκλίσεις στο χρόνο προθρομβίνης ή το χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής είναι ασυνήθιστα ευρήματα⁶. Εμείς, θρομβοπενία βρήκαμε στο 60,8%, με μέσες τιμές αιμοπεταλίων nadir: 100.700 κκx., αναλογία παρόμοια με τη διεθνή βιβλιογραφία: 54%²⁶ και 56,3%²⁷, όπου γίνεται συσχέτισή της με νεφρική ανεπάρκεια. Εντούτοις, η αναλογία των θρομβοπενικών αρρώστων μας με κρεατιναιμία (?1,3 mg/dl) ήταν 84,4%, σε σχέση με το 72% αυτών με φυσιολογικά αιμοπετάλια, διαφορά μη σημαντική. Η εμπειρία από τους αρρώστους μας ήταν ότι η θρομβοπενία δεν συνοδεύεται από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, όπως αυτό διαφαινόταν από τη διακύμανση μέσα στα φυσιολογικά όρια των παραγόντων της πήξης, σε όσες περιπτώσεις ελέγχθηκαν (δεδομένα δεν παρέχονται). Άλλωστε, δεν αναφέρονται ούτε βιβλιογραφικές ενδείξεις τέτοιου συσχετισμού, παρά μόνο μεμονωμένα²⁷.

Οι αμινοτρανσφεράσες του ορού (AST και ALT) μπορεί να αυξηθούν, συνήθως 2-5 φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια και σπάνια σε υψηλότερα επίπεδα τυπικά της ιογενούς ηπατίτιδας²². Στη σειρά μας, οι μέσες τιμές των ALT στην ακμή της νόσου δεν ξεπέρασαν τις 100 IU/L, ενώ της CPK ξεπέρασαν τις 700 IU/L. Η πτώση τους στην ανάρρωση ήταν ταχεία, γεγονός που θυμίζει την πορεία

των τρανσαμινασών στην ιογενή ηπατίτιδα. Αναφέρθηκε ότι η CPK του ορού είναι πολύ ανεβασμένη στο 50%¹⁰. Ωστόσο, τα επίπεδά της στον ορό δεν ανέρχονται σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής βλάβης, καθόσον η νεφρική αποβολή της δεν αποτελεί μείζονα μηχανισμό κάθαρσης. Στον ικτερικό άρρωστο, ο συνδυασμός πολύ υψηλών τιμών CPK με μέτρια μόνο ανύψωση των τρανσαμινασών συνηγορεί για τη διάγνωση της λεπτοσπειρώσης²⁸.

Παρατηρείται άνοδος της τιμής της χολερυθρίνης, η οποία μπορεί να είναι πολύ εξεσημασμένη⁶, και για την οποία ευθύνεται κυρίως το κλάσμα της άμεσης²². Εμείς είχαμε αρκετά μεγάλη χολόσταση, με μέσες τιμές που κατά την εισαγωγή προσέγγιζαν ήδη τα 14 mg/dl, για να φθάσουν τα 17 mg/dl στην ακμή της νόσου και αυτό το δικαιολογούμε από τη μεγάλη συμμετοχή αρρώστων με τη νόσο Weil στη σειρά μας.

Αύξηση των τιμών της κρεατινίνης του ορού (με διατήρηση καλού επιπέδου των ηλεκτρολυτών) παρατηρήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς⁶ και με τις παρατηρήσεις αυτές συμφωνούμε και εμείς, με κορυφαίες τιμές στα 3,46 mg/dl, παρόλο που σε παλιότερη ελληνική μελέτη και μάλιστα από τη Βόρεια Ελλάδα, το ? των περιπτώσεων είχε μέση τιμή κρεατινίνης ορού ? 4,5 mg/dl²⁹. Όμοια και η ουρία έδειξε επηρεασμένες τιμές, τόσο κατά την εισαγωγή (110 mg/dl), όσο και στην ακμή της νόσου (137 mg/dl), για να κατέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα στο τέλος της τρίτης εβδομάδας.

Η IgM ELISA είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, καθώς θετικοποιείται ενωρίς, όταν ακόμη οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να μην είναι χαρακτηριστικές¹⁰. Φαίνεται ότι είναι ευαίσθητη και ειδική για την ορολογική διάγνωση της οξείας λεπτοσπειρώσης. Οι τίτλοι της ELISA βρέθηκαν χαμηλότεροι από τους τίτλους της οροσυγκόλλησης, υπήρχε όμως σχετική μεταβλητότητα στη σχέση και την εξέλιξη των δύο τάξεων ανοσοσφαιρινών (IgG/IgM)³⁰. Μερικοί άρρωστοι παραμένουν οροαρνητικοί, κυρίως διότι ο υπεύθυνος ορότυπος δεν αντιπροσωπεύεται στην αντιγονική δεξαμενή⁴. Έτσι και στη σειρά μας, μόνον οι 48/62 (77,4%) περιπτώσεις που ελέγχθηκαν ορολογικά ήταν θετικές. Στις υπόλοιπες 14 που απέβησαν αρνητικές, καθώς και σε άλλες 26 που για διάφορους λόγους δεν είχαμε ορολογικό αποτέλεσμα, η διάγνωση στηρίχθηκε αποκλειστικά στη συμβατή κλινική εικόνα.

Συμπερασματικά, η Λ εμφανίστηκε στους ασθενείς μας ως βαριά νόσηση, συχνά με πυρετό, ίκτερο, μυαλγίες και συμμετοχή των νεφρών, αλλά σπανιότερα του πεπτικού, των πνευμόνων, του ΚΝΣ, της καρδιάς, του δέρματος και των οφθαλμών. Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ήταν η ανύψωση της CPK, η χολερυθριναι-

μία, η αζωθαμία, η θρομβοπενία και η λευκοκυττάρωση. Η διάρκειά της ήταν περίπου 3 εβδομάδες και η πορεία μάλλον βαριά (νόσος του Weil), με κακή έκβαση στο 11,4% των περιπτώσεων.

ABSTRACT

Vassiliadou E, Soubourou M, Koutsidis P, Chrysagis D, Sideropoulos L, Papachristou A. The Clinical and Laboratory Picture of Leptospirosis. Twenty-year experience. Hippokratia 2002, 6 (3): 129-136

Leptospirosis (L) is caused by various serovars of *L. interrogans*. Its clinical appearance varies from a mild anicteric to a severe icterohemorrhagic (Weil's syndrome). The aim of this retrospective study is to quote our experience as to the clinical appearance of this entity. Eighty eight sporadic L cases served as material (? : 85, ? : 3), of mean age 41.7 ± 14.2 yrs, admitted during the last 20-year period (1981-2000). The diagnosis, made mainly on clinical grounds, was confirmed serologically by an ELISA, in 77.4% of the cases. Symptoms, complications, the most characteristic laboratory findings and the course of the illness were analysed. Results. 1. The clinical manifestations, in declining order, were fever: 100%, renal participation: 85% (azotemia: 54.5%), jaundice (bilirubin > 3.0 mg/dl): 80.7%, myalgias: 80%, digestive tract involvement: 48%, hypotension: 38%, headache: 37% (nuchal rigidity: 7%, abnormal CSF: 2.3%), 2nd wave of fever: 24.1%, respiratory system involvement: 23.9%, manifestations from the skin and the eyes, each by: 9.0%. 2. Laboratory findings: Creatine-phosphokinase (CPK) gave characteristically high peak values (717.3 ± 904.5 IU/L), but not alanine-aminotransferase (ALT: 92.8 ± 82.2 IU/L). Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine, both gave also abnormal peak values (137.1 ± 89.3 mg/dl and 3.46 ± 2.7 mg/dl respectively), as did bilirubin (16.9 ± 13.9 mg/dl). There was also a fall in platelet count ($100.7 \pm 70.6 \times 10^9/L$). 3. The course was good in 87.5%. severe complications appeared in 11 patients (12.5%), of whom 10 (11.4%) died. Mean patient-arrival time was 7.2 ± 4.6 days, mean pyrexia duration: 7.8 ± 3.3 days, mean duration of hospitalization: 13.2 ± 7.2 days, and mean duration of illness (in the survivals): 20.4 ± 8.1 days. In conclusion, L lasting approximately 3 weeks, appeared, at least in those who were admitted, as a severe illness, mainly with jaundice, myalgias, and renal involvement, but with lungs, CNS, skin, and eyes being sparsely involved.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Speelman P. Leptospirosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): Harrison's Principles of Internal medicine, 14th Edition. McGraw-Hill, Singapore 1998, p. 1036- 1038
2. Bannister B. Infectious Diseases. Baillière Tindall. London, 1983, p. 100
3. Stephan C, Hunfeld KP, Schonberg A, Ott MG, Hetzenecker M, Bitzer R, Just-Nubling G. Leptospirosis illnesses after a staff outing. Dtsch Med Wochenschr 2000 May 19, 125: 623- 627
4. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira Species (Leptospirosis). In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Churchill Livingstone USA, 2000, p. 2495-2501
5. Αντωνιάδης ΑΦ. Συμβολή εις την μελέτην της Λεπτοσπειρώσεως εις την Ελλάδα. Διδακτορική διατριβή. Εργαστήριο Μικροβιολογίας του ΑΠΘ, 1976
6. Crawley Eric A. Leptospirosis. In: Gates R. H. (ed.). Infectious Diseases Secrets. Hanley & Belfus, Inc./ Philadelphia 1998. p. 340-342
7. Singh SS, Vijayachari P, Sinha A, Sugunan AP, Rasheed MA, Sehgal SC. Clinico-epidemiological study of hospitalized cases of severe leptospirosis. Indian J Med Res 1999,109:94-99
8. Suarez Hernandez M, Martinez Sanchez R, Posada Fernandez P, et al. Leptospirosis in children in Ciego de Avila Province, Cuba. Rev Soc Bras Med Trop 1999, 32:145-150
9. Lomar AV, Diament D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. Infect Dis Clin North Am 2000 14:23-39, vii-viii
10. Jacobs RA. Infectious Diseases: Spirochetal. Leptospirosis. In: Tierney LM, McFee SJ, Papadakis MA (eds). Current Medical Diagnosis and Treatment. Adult Ambulatory & Inpatient management. Forty First Edition. Mc Graw Hill. New York 2002, p. 1441-1461
11. Matiash VI. The clinical aspects of acute liver failure in leptospirosis. Lik Sprava 1999, 5: 43-46
12. Mel'nik GV, Degtjar' LD, Zhukova LI. Hepatobiliary alternations in leptospirosis convalescents. Ter Arkh 2000,72:18-21
13. Heath CW, Alexander AD, Calton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. N Engl J Med 1965, 273:857-864
14. Watt G; Padre LP; Tuazon M; Calubaquib C. Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. Journal of Infectious Diseases 1990, 162: 266-269
15. Coursin DB, Updike SL, Maki DG. Massive rhabdomyolysis and multiple organ dysfunction syndrome caused by leptospirosis. Intensive Care Med 2000, 26: 808-812
16. Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in

- leptospirosis (Weil's disease). *J Infect Dis* 1987, 156: 692
17. Lai KN, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Renal lesions in leptospirosis. *Aust N Z J Med* 1982,12:276
 18. Areal VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol.* 1962, 40: 393
 19. Chaikin HL. Rhabdomyolysis secondary to drug overdose and prolonged coma. *South Med J* 1980, 73: 990-994
 20. Sauret JM, Jae'n CR. Rhabdomyolysis in a teenage boy: A case report. *J Am Board Fam Pract* 2000, 13: 66-69
 21. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relation between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transpl* 1994, 9: 637-641
 22. Martone W. Infections caused by *Leptospire*s (*Leptospire*sis). In: Stein (ed.) *Internal Medicine*. Little Brown & Co 1987, Boston, p. 1724-1726
 23. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975, 5: 413
 24. Farkas PS, Knapp AB, Lieberman H, et al. Markedly Elevated Creatinine Phosphokinase, Cotton Wool Spots, and Pericarditis in a patient with *Leptospire*sis. *Gastroenterology* 1981, 80: 587-589
 25. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Reviews of Infectious Diseases* 1991, 13: 705-709
 26. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg* 1986, 35: 352-354
 27. Edwards CN, Nicholson GD, Everard CO. Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1982, 31: 827
 28. Johnson WD Jr, Silva IC, Rocha H. Serum creatine phosphokinase in leptospirosis. *JAMA* 1975, 233: 981
 29. Βέργουλας Γ, Παπαδοπούλου Μ, Δεληγιάννη Κ, Βουγιούκας Α. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και λεπτοσπείρωση. Πρακτικά 2ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου, Θεσσαλονίκη, 1987, Β: 221-227
 30. Lupidi R, Cinco M, Balanzin D, Delprete E, Varaldo PE. Serological follow-up of patients involved in a localized outbreak of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1991, 29: 805-809

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Ε. Βασιλειάδου,
οδός Βασ. Γεωργίου αρ. 26,
Θεσσαλονίκη, 546 40
(2310) 810.662

Corresponding author:

Vasiliadou E.
26, Vas. Georgiou str.
546 40 Thessaloniki, Greece
Tel. 2310.810.662