



Leptospirozis - Klinik Özellikler

Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

KLİMİK Zonguldak Bölge Toplantısı

31 Ekim 2018

Dedeman Otel - Zonguldak

Patogeneze

Leptospira vücuda;

- Bütünlüğü bozulmuş ciltten,
- Oral mukozadan
- Konjonktival mukozadan
- İnfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla girer

Vücuda giriş yerinde bir lezyon oluşturmaz.

Kan dolaşımı aracılığıyla tüm vücuda yayılır.

Kandaki bakteri yükü **10⁶/ml** düzeylerinde olabilir

**Leptospira
ile riskli
temas**

**Asemptomatik - Subklinik
Enfeksiyon**

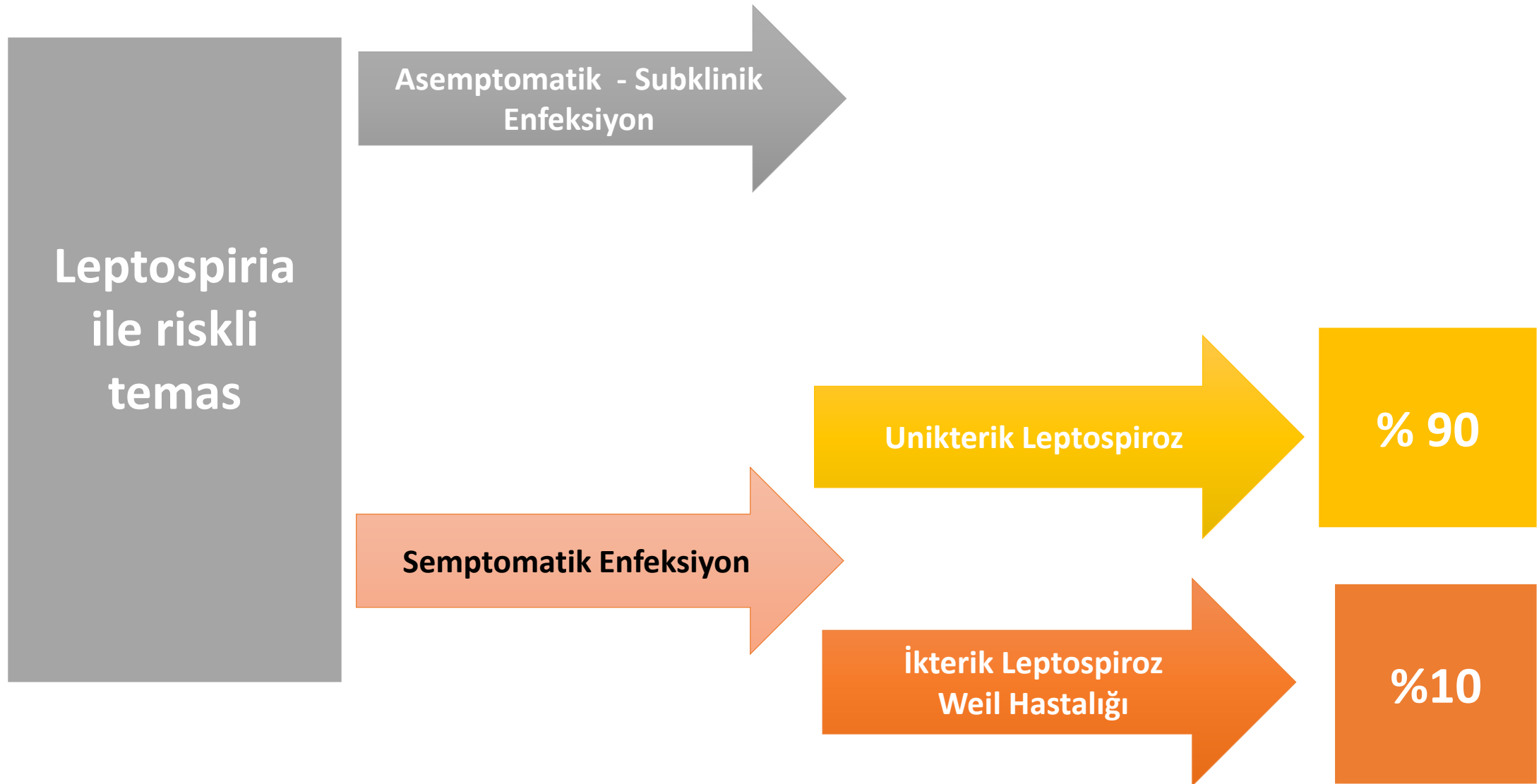
Semptomatik Enfeksiyon

Unikterik Leptospiroz

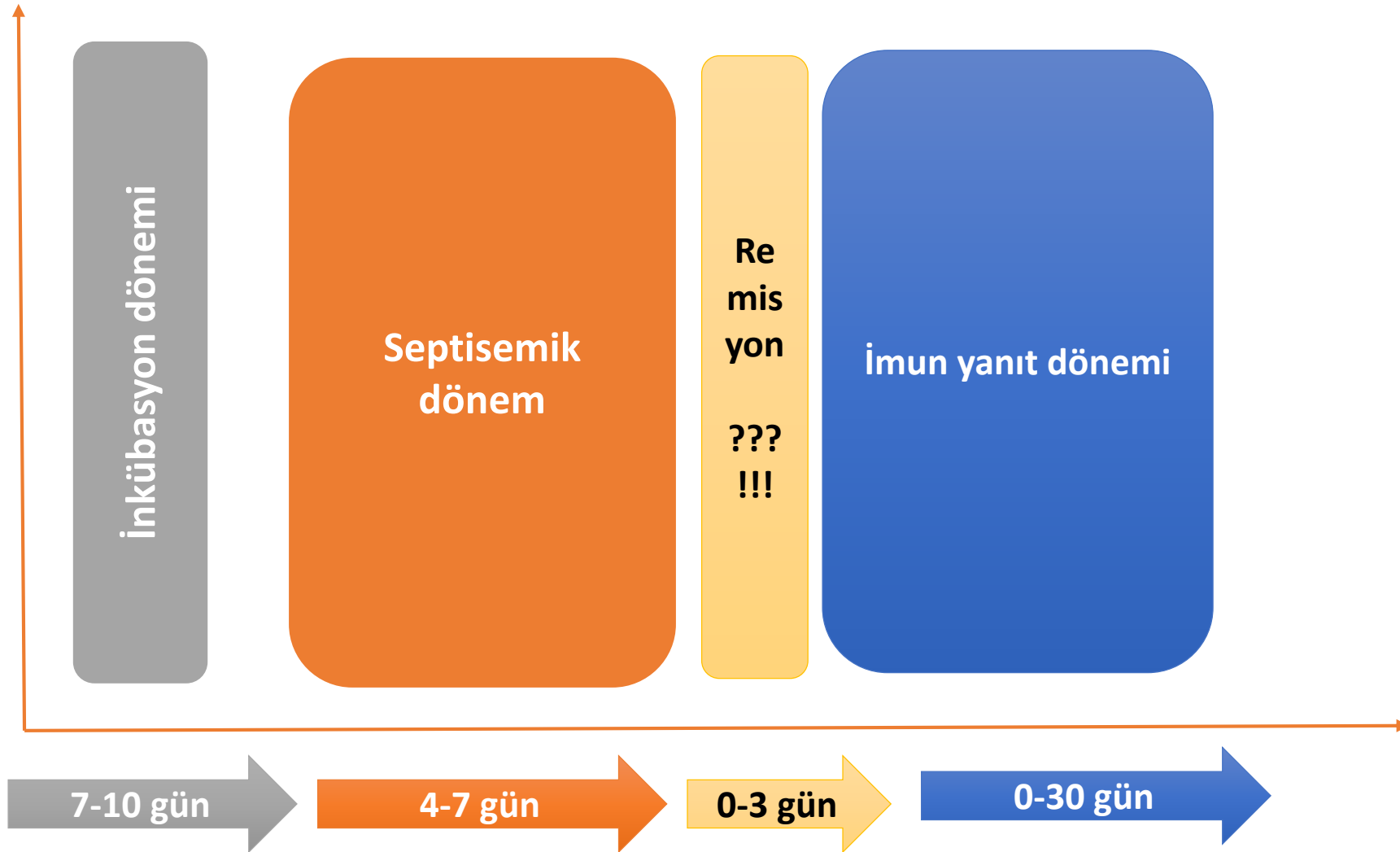
% 90

**İkterik Leptospiroz
Weil Hastalığı**

%10



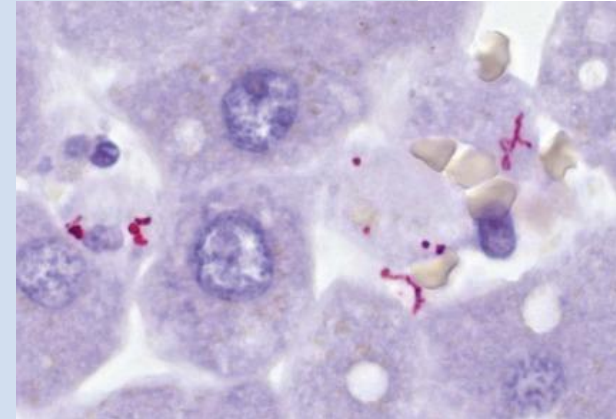
Bifazik Seyir



Leptospiremik Dönem Septisemik Dönem	İmmün Yanıt Dönemi Leptospirürik Dönem
Leptospiralar Kan, BOS, ve dokularda saptanabilir	Leptospiralar Kan ve BOS ve dokularda <u>saptanamaz</u> İdrar ve göz sıvısında varlığını sürdürür

	Patogenez
İnvazyon	Deri ve mukozadan invazyon
Adezin molekülü	L. interrogans serovar icterohaemorrhagie suşlarında fibronektin bağlayan protein
Hedef Dokular	Leptospiria kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılır: (Böbrek, karaciğer, akciğer, SSS, kalp, çizgili kaslar, adrenal bezler, serozalar vb.)
	Orta ve büyük boy damar duvarlarına invazyon sonucu sistemik vaskülit gelişir
İmmün yanıt	Patojen serovarlarda bulunan yüzey lipoproteini (LipL32) immün yanıtın ana hedefidir. (intersitisyel nefrit)
	Oluşan immünite serotipe özgüdür

Doku Hasarı
• Enfekte dokulara karşı immün yanıt
• İmmün kompleks birikimi
• Hopovolemi – hipoksi – iskemik doku hasarı
• Leptospiraların direkt invazyonu
• Hemolitik toksinler

	Patogenez
Böbrek	- En büyük hasar proksimal tübüllerde - İmmün kompleks birikimi – glomerülonefrit - İntersitisyel nefrit - Hipovolemi – hipoksi – iskemik doku hasarı Sodyum geri emilimi bozulur 
Karaciğer	Kupfer hücrelerinde hipertrofi, hiperplazi, eritrofagositoz, kolestaz. Hepatosellüler nekroz yok/sınırlı
Akciğer	Fokal kanama odakları ve konjesyon, Bazı olgularda diffüz alveoler hasar
İskelet kasları	Erken dönemde sitoplazmik vakuoller, Geç dönemde PNL infiltrasyonu

	Patogenez
SSS	Leptospiremik dönem: Leptospiralar BOS'ta saptanabilir. Bu dönemde meninks inflamasyon bulguları görülmez İmmün yanıt dönemi: Leptospiralar BOS'ta saptamaz. İmmün yanıtla bağlı meninks inflamasyon bulguları oluşur (aseptik menenjit)

**Leptospira
ile riskli
temas**

**Asemptomatik - Subklinik
Enfeksiyon**

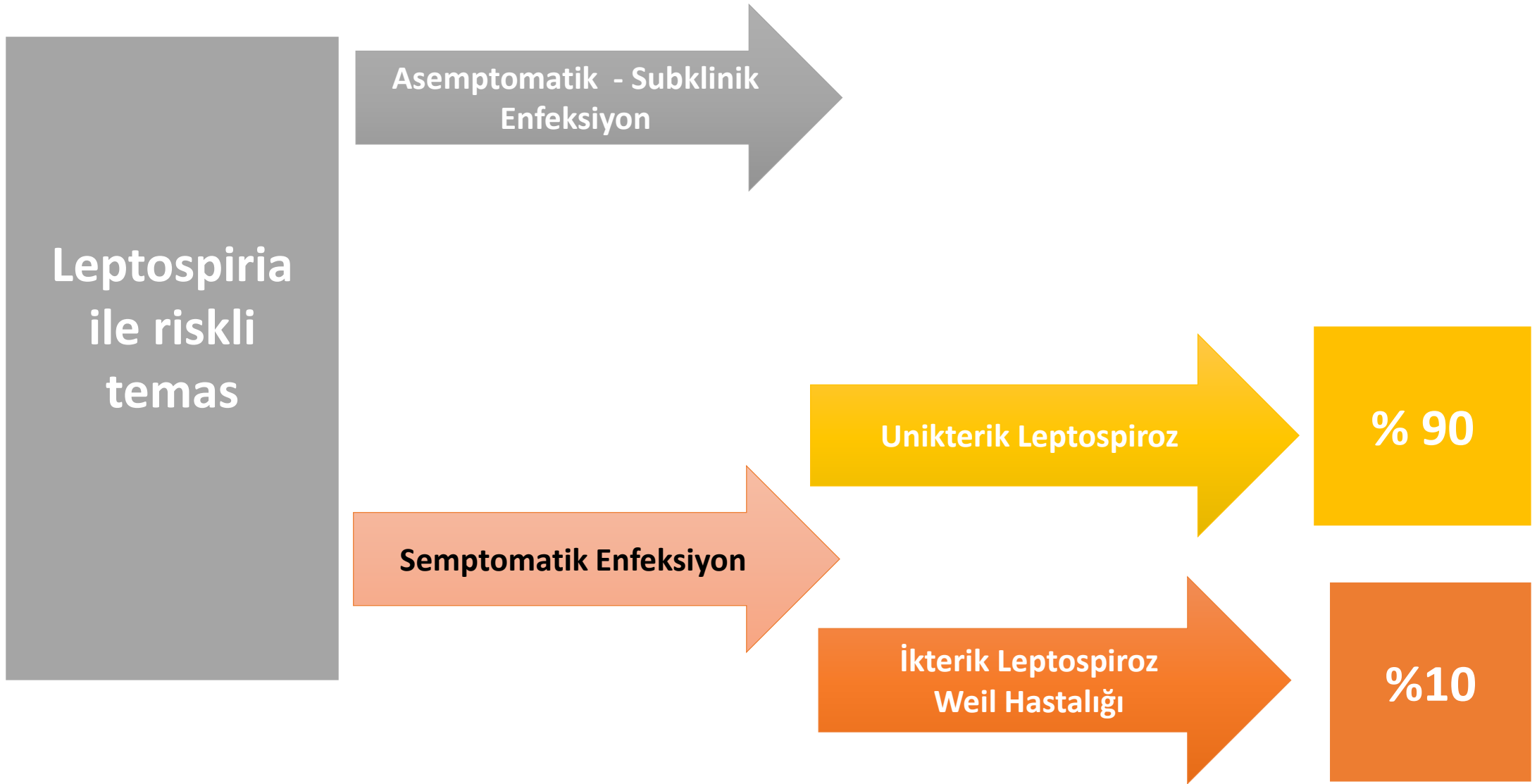
Semptomatik Enfeksiyon

Unikterik Leptospiroz

% 90

**İkterik Leptospiroz
Weil Hastalığı**

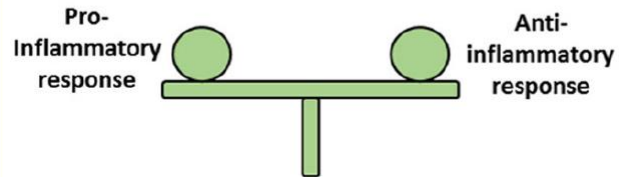
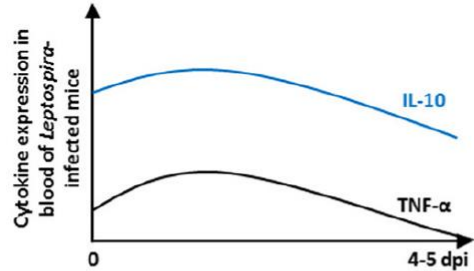
%10



Asymptomatic / mild leptospirosis

Humans (90% of cases)
Mice, Rats

Early and strictly regulated
inflammatory response in
Leptospira-infected mice⁽²⁾



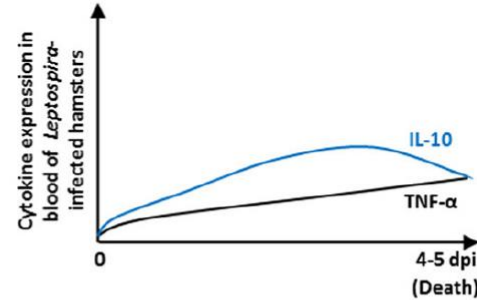
Maintenance of **homeostasis**

Decreasing leptospiremia
Kidney colonization in reservoir animals
No or mild symptoms
No organ damage

Severe leptospirosis

Humans (10% of cases)
Hamsters, susceptible mice⁽¹⁾

Delayed and sustained
inflammatory response in
Leptospira-infected hamsters⁽²⁾



Onset of a **Cytokine storm**?

Increasing leptospiremia
Sepsis-like phenotype
Multiple organ failures, hemorrhages
Death (~5% of cases)

Patogenezi

Ciddi seyirli leptospirozis
olgularında sitokin
düzeyleri yüksek.

- IL-6,
- TNF-alfa
- IL-10

Leptospira	E. coli
Leptospiremik dönemde kandaki Leptospira miktarı	E.coli bakteremisi anında kandaki <i>E.coli</i> miktarı
>10⁴/ml (ciddi seyir)	<1 cfu/ml
İnsan TLR4'ü (Toll benzeri reseptör) Çok düşük miktarlardaki <i>E.coli</i> LPS'ni saptayabiliyor Leptospira LPS'ni saptamada yetersiz (Lipid A metil-fosfat?)	
İnsan TLR4 Leptospira LPS'ni saptamada yetersiz ↓ İnsanlarda ciddi seyirli enfeksiyon	Rodent TLR4 Leptospira LPS'ni tanıyabiliyor ↓ Farelerde non-fatal kronik enfeksiyon





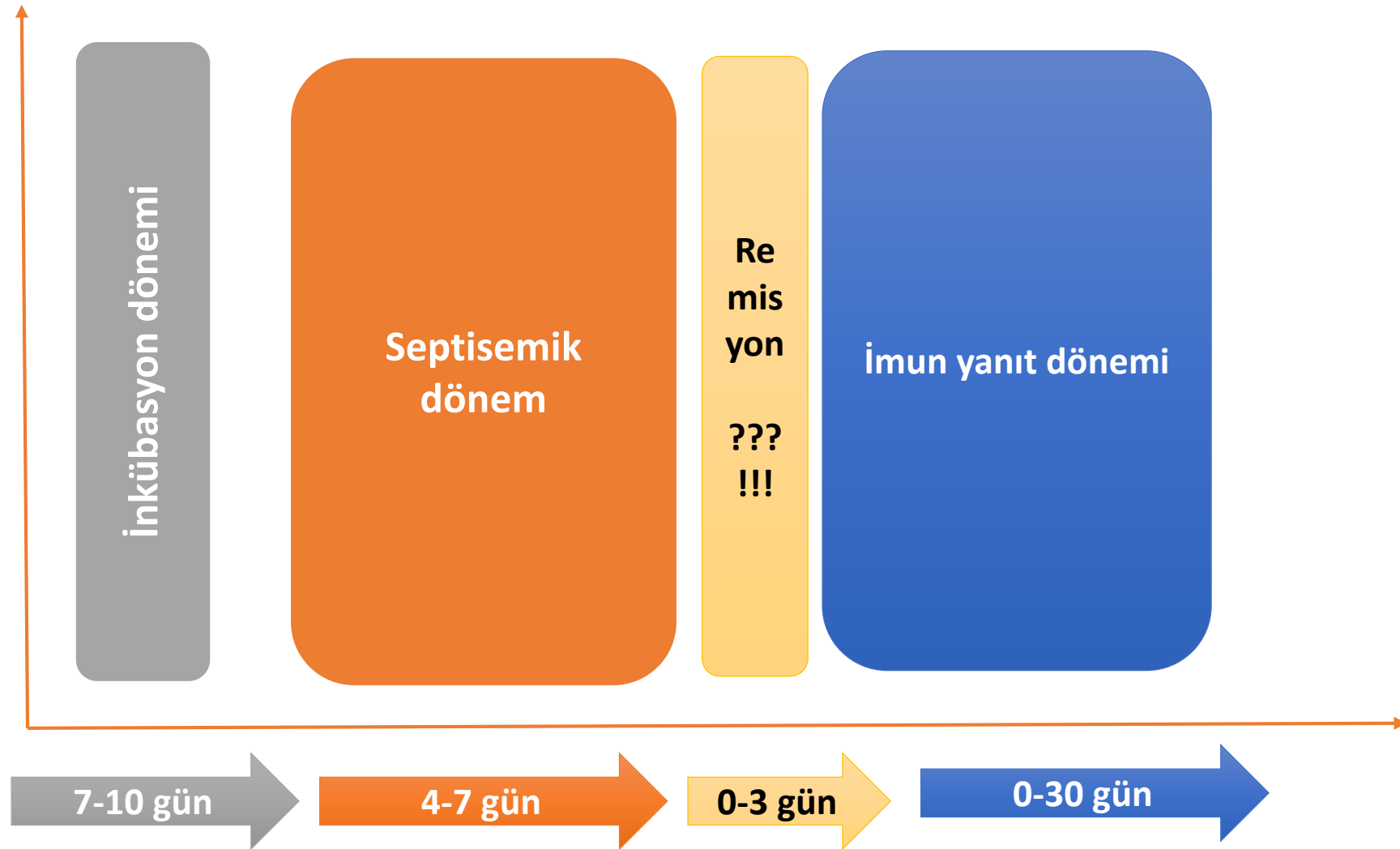
Genetik

Patogenez

HLA (DQ6)

Springfield triatlonuna katılan atletlerin bir kısmında leptospiroz gelişti.

HLA (DQ6) pozitifliği bağımsız risk faktörü



Unikterik Leptospirozis – Septisemik Faz

Ani başlangıçlı yüksek ateş

4-7 gün sonunda ateş düşer, birkaç gün nekahat devam eder

Bu dönemdeki doku hasarı Leptospiriaların direkt etkisi sonucu

Unikterik Leptospirozis – İmmün Faz

Leptospiralara karşı immün yanıt (IgM) oluşmaya başlar

Leptospiralar sistemik dolaşımdan temizlenir.

Ancak bakterinin idrar ile atılımı 2 aya kadar sürebilir

- Ateş ve trombositopeni
- Aseptik menenjit,
- Non-oligürik böbrek yetmezliği

Hastalığın ilk 7 günü içinde başlar ve 0-30 gün sürebilir.

İkterik Leptospirozis

Olguların %10'unda görülür

- Ateş

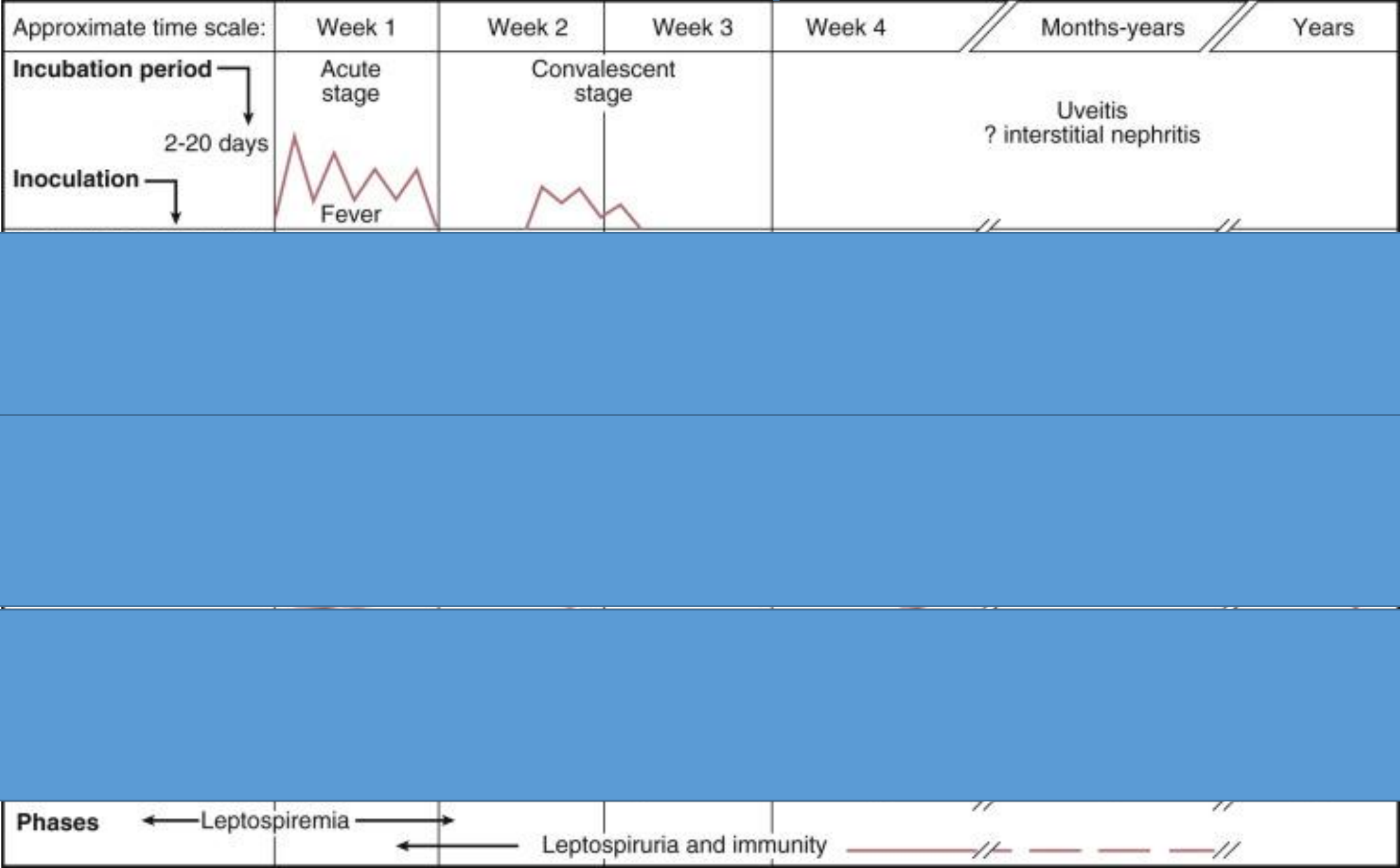
- Hepato-renal disfonksiyon

- Diffüz kapiller vaskülit – pulmoner hemoraji

- Hemodinamik kollaps

- Trombositopeni

- Multi organ yetmezliği (pulmoner, kardiyak, SSS)



İnkübasyon	10 gün (2-26 gün) <i>Uptodate</i>
	7-12 gün (2-21 gün) <i>ClinicalKey</i>
	Aynı gölde aynı gün yüzen atletlerde 6-29 gün

	Klinik Prezantasyon
Öykü	Çoğunlukla riskli bir temas öyküsü vardır
	Çoğunlukla sporadiktir, salgın da görülebilir
Hastalığın şiddeti	• Bireysel immünite • Leptospiria tipi • İnokulum miktarı

	Anikterik Leptospiroz - Septisemik Dönem	
Ateş	Genelde yüksek, remittan, 40 C'ye çıkabilir	• Karın ağrısı; akalküloz kolesistit ve/veya pankreatit nedeniyle olabilir • Leptospirozda Amilaz/Lipaz yüksekliği nadir değil. • Akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak da amilaz/lipaz yükselebilir
Baş ağrısı	Retroorbital ağrı tipik Bitemporal-frontal bölgede zonklayıcı tarzda Fotofobi görülebilir.	
Miyalji	Özellikle lomber bölgede ve baldırlarda şiddetli (%40-100) Boyunda (ense sertliği ile karışabilir) Abdomen (akut batını taklit edebilir)	
Gastro-intestinal Sistem	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı sıklıkla görülür. 	
Solunum Sistemi	Non-produktif öksürük (%20-57) Hemoptizi (hafif) görülebilir. 	influenza veya respiratuvar hastalık tanısı alabilir
Üriner Sistem	Bu dönemde böbrek tutulumu hafiftir. Poliüri görülebilir.	

Clinical Overview, Updated September 13, 2018.

Curr Top Microbiol Immunol. 2015 ; 387: 65–97

Un-ikterik leptospiroz- İmmün Yanıt Dönemi

Akut ateşli septisemik dönem 4-7 gün sürer.
1-3 günlük «ateşsiz» dönemin ardından immün yanıt dönemi başlar. 1-4 hafta sürer

Ateş

Aseptik menenjit

Şiddetli baş ağrısı
Fotofobi
Ense sertliği



BOS Bulguları:

- Hücre sayısı <500 (Lenfosit)
- Protein 50-100 mg/dl
- Şeker Normal

Menenjite bağlı
sekel nadir

(Bazı serilerde olguların %50- %85'inde)

Böbrek yetmezliği

Poliüri – oligüri ye dönüşür

Üveit

Pulmoner

Döküntü

Curr Top Microbiol Immunol. 2015 ; 387: 65–97
Clinical Overview, Updated September 13, 2018.
Clinical Overview, Updated September 13, 2018.

Un-ikterik leptospiroz- immün Yanıt Dönemi

Ateş

Aseptik menenjit

Böbrek yetmezliği

Üveit

%2

Fotofobi, bulanık görme, ağrı
(tek taraflı veya bilateral)

Pulmoner

Dispne ve ARDS gelişebilir

Döküntü

Sık değildir (%10-20)
Maküler, makülopapüler, eritematöz,
purpurik, ürtikeryal olabilir.

Pretibiyal ve gövdede görülebilir



Erken dönemde döküntü varsa;
ayırıcı tanıda

Dengue, Chikungunya ateşi

vb tanılar düşünülmeli

Clinical Overview, Updated September 13, 2018.

	İkterik Leptospiroz - Weil Hastalığı (1886)
	• Sebat eden yüksek ateş, • İkter • Böbrek yetmezliği Hemoraji, pnömonitis, kardiyak aritmi ve hemodinamik kollaps
Hemoraji	• Ciltte ekimoz, burun kanaması, diş eti kanaması, Pıhtılaşma süresinde uzama • Melana, hematemez • Hemoptizi (şiddetli hemoptizi kötü prognoz)



Adolf Weil (1848-1916)



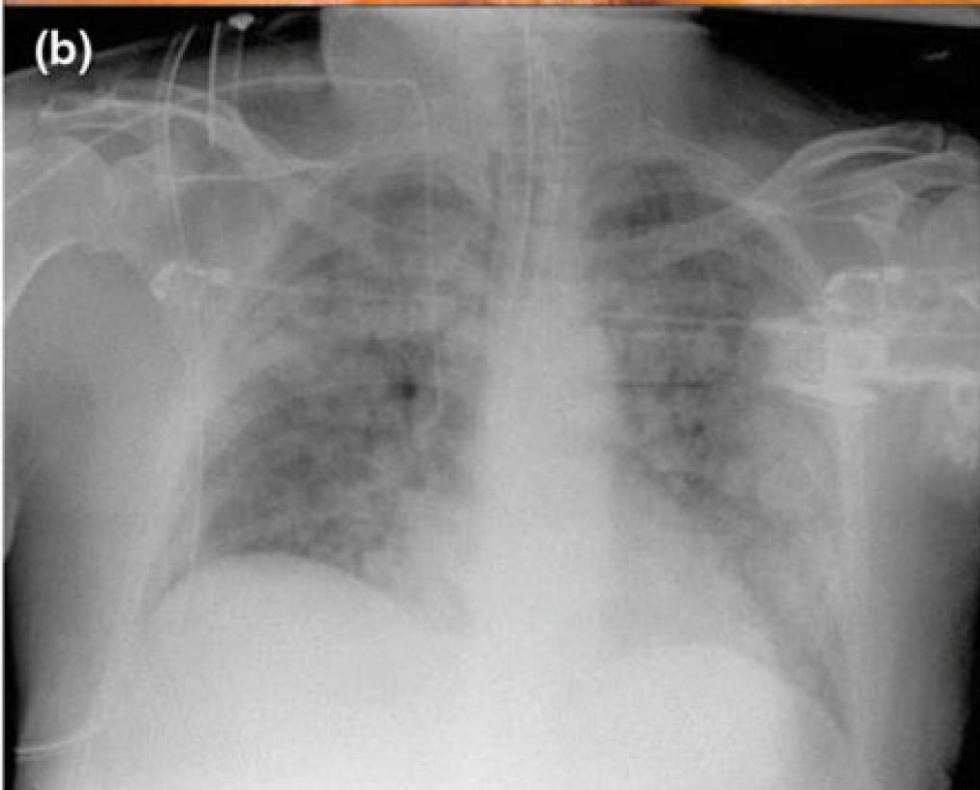
Clinical Overview, Updated September 13, 2018.

Curr Top Microbiol Immunol. 2015 ; 387: 65–97

İkterik Leptospiroz - Weil Hastalığı (1886)

Pulmoner hemoraji viral pnömoni ile karışabilir.

**1995 - Nikaragua'da bir leptospiroz salgınında olguların çoğu başlangıçta
Hantavirüs Pulmoner Sendrom tanısı aldı**



Adolf Weil (1848-1916)

Clinical Overview, Updated September 13, 2018.

Curr Top Microbiol Immunol. 2015 ; 387: 65–97

(a)

İkterik Leptospiroz - Weil Hastalığı (1886)



Konjunktival sufüzyon:

Pürülan eksüda olmaksızın
konjunktival damarların genişlemesi
Olguların %30'unda görülür

Subkonjoktival kanama ve ikter
eşlik edebilir

Leptospiroziste sık(!)
Diğer hastalıklarda nadir

PERCENT WITH:	PUERTO RICO, 1963 ¹²⁸ (N = 208)	CHINA ¹²⁹ (N = 168)	VIETNAM, 1973 ¹³⁰ (N = 93)	KOREA, 1987 ¹³¹ (N = 150)	BARBADOS, 1990 ⁵¹ (N = 88)	SEYCHELLES, 1998 ¹³² (N = 75)	BRAZIL 1999 ²² (N= 93)	HAWAII, 2001 ¹³³ (N = 353)	INDIA, 2002 ¹³⁴ (N = 74)
Sarılık	49	0	1.5	16	95	27	93	39	34
İştahsızlık	—	46	—	80	85	—	—	82	—
Baş ağrısı	91	90	98	70	76	80	75	89	92
Konjonktival suffüzyon	99	57	42	58	54	—	28.5	28	35
Kusma	69	18	33	32	50	40	—	73	—
Miyalji	97	64	79	40	49	63	94	91	68
Atralji	—	36	—	—	—	31	—	59	12
Karın ağrısı	—	26	28	40	43	41	—	51	—
Nausea	75	29	41	46	37	—	—	77	—
Dehidratasyon	—	—	—	—	37	—	—	—	—
Öksürük	24	57	20	45	32	39	—	—	—
Hemoptizi	9	51	—	40	—	13	20	—	35
Hepatomegali	69	28	15	17	27	—	—	16	—
Lenfadenopati	24	49	21	—	21	—	—	—	15
İshal	27	20	29	36	14	11	—	53	—
Döküntü	6	—	7	—	2	—	—	8	12

Laboratuvar Bulguları

Böbrek fonksiyon bozukluğu

- Serum üre ve kreatinin düzeylerinde artış
- İdrar da piyüri, hematüri , proteinüri

ALT-AST yüksekliği (hafif-orta düzeyde)

Bilirubin yüksekliği (**genelde D. Bil**)

Akut hemolitik anemi gelişebilir - İndirekt Bil.

Lökositoz ve trombositopeni görülebilir

Lökopeni – Trombositopeni – Anemi : Kemik iliği süpresyonu !

PT süresinde uzama

Leptospiroz
• Ateş
• Baş ağrısı
• Miyalji
• Hiperbilirubinemi
• Üre-Kreatin yüksekliği
• Trombositopeni
• Proteinüri
• ...

Ayırıcı Tanı
• Akut bakteriyel menenjit
• Viral hepatit
• Sıtma
• Deng Ateşi
• Hanta Virüs
• İnfluenza
• Lejyonella
• ...

Ko-enfeksiyon

Scrub typhus + Leptospira

(*Orientia tsutsugamushi*)



- Coinfections as an aetiology of acute undifferentiated febrile illness among adult patients in the sub-Himalayan region of north India. [J Vector Borne Dis. 2018 Apr-Jun;55\(2\):130-136.](#)
- Co-infection of scrub typhus and leptospirosis in patients with pyrexia of unknown origin in Longding district of Arunachal Pradesh in 2013. [Indian J Med Microbiol. 2016 Jan-Mar;34\(1\):88-91](#)
25% (8/31) cases were co-infected with leptospira
- Triple trouble--macrophage activation syndrome in a case of severe leptospirosis and scrub typhus co-infection. [J Assoc Physicians India. 2014 Jan;62\(1\):58-61.](#)
- Molecular confirmation of co-infection by pathogenic *Leptospira* spp. and *Orientia tsutsugamushi* in patients with acute febrile illness in Thailand. [Am J Trop Med Hyg. 2013 Oct;89\(4\):797-9](#)
- Scrub typhus and leptospirosis co-infection in Himalayan region. [Trop Doct. 2012 Jul;42\(3\):176-7](#)

Ko-enfeksiyon	
Zika Virüs + Leptospiria 	Fatal Leptospira spp./Zika Virus Coinfection-Puerto Rico, 2016. Am J Trop Med Hyg. 2017 Oct;97(4):1085-1087
Hantavirüs + Leptospiria 	Concomitant leptospirosis-hantavirus co-infection in acute patients hospitalized in Sri Lanka: implications for a potentially worldwide underestimated problem. Epidemiol Infect. 2015 Jul;143(10):2081-93 [Leptospirosis and hemorrhagic fever with renal syndrome in northwestern Croatia]. Acta Med Croatica. 2003;57(5):369-72.

Ko-enfeksiyon	
Deng Ateşi + Leptospira 	Clinical predictors of dengue fever co-infected with leptospirosis among patients admitted for dengue fever - a pilot study. J Biomed Sci. 2017 Jun 28;24(1):40. The frequency of dengue co-infection with leptospirosis was 4.1%
	Fatal co-infection with leptospirosis and dengue in a Sri Lankan male. BMC Res Notes. 2015 Aug 13;8:348.
	Coinfection of dengue and leptospirosis in a girl from the peruvian amazon. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015 Jan-Mar;32(1):179-82.
	[Leptospirosis percentage and related factors in patients having a presumptive diagnosis of dengue, 2010 -2012]. Rev Salud Publica (Bogota). 2014 Jul-Aug;16(4):597-609.
	Case series of fatal Leptospira spp./dengue virus co-infections-Puerto Rico, 2010-2012. Am J Trop Med Hyg. 2014 Oct;91(4):760-5
	Fatal human co-infection with Leptospira spp. and dengue virus, Puerto Rico, 2010. Emerg Infect Dis. 2012 May;18(5):878-80

Ko-enfeksiyon	
Melioidosis + Leptospirial (Pseudomonas pseudomallei)	Outbreak of melioidosis and leptospirosis co-infection following a rescue operation. Med J Malaysia. 2012 Jun;67(3):293-7.
	Fatal co-infection--melioidosis and leptospirosis. Am J Trop Med Hyg. 2012 Oct;87(4):737-40
Hepatit A + Leptospirosis	Co-infection with hepatitis A and leptospirosis in the Amazon region: report of two cases. Trop Gastroenterol. 2011 Jul-Sep;32(3):234-6.
Malarya + Leptospirosis	Acute febrile hepato-renal dysfunction in the tropics: co-infection of malaria and leptospirosis. J Infect Chemother. 2011 Oct;17(5):694-7
	

AĞIR SEYİRLİ BİR WEIL HASTALIĞI OLGUSU

A SEVERE CASE OF WEIL'S DISEASE

Hande AYDEMİR*, **Deniz AKDUMAN***, **Nefise ÖZTOPRAK***
Nihal PİŞKİN*, **Güven ÇELEBİ***, **Yasemin AKKOYUNLU***

ÖZET: *Leptospira* türleri tarafından oluşturulan leptospiroz, grip benzeri hafif hastalıktan hayatı tehdit edici akut forma kadar değişebilen klinik özellikler gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu raporda, leptospirozun en ağır seyirli formu olan ve karaciğer, böbrek ve akciğer gibi çoklu organ tutulumu ile karakterize bir Weil hastalığı olgusu sunulmaktadır. On gün önce dereye girme ve yüzerken su yutma öyküsü olan 43 yaşında erkek hasta, halsizlik, öksürük, kanlı balgam, tüm vücutta sararma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleriyle başvurmuştur. Akut böbrek yetmezliği, bilateral akciğer infiltrasyonu, hiperbilirubinemi, lökositoz ve trombositopeni saptanan hasta hemodiyalize alınmıştır. Hastadan kan, idrar ve balgam kültürleri ile serolojik testler için serum örnekleri alınarak seftriakson ve siprofloksasin tedavisi uygulanmıştır. Kültürlerinde patojen mikroorganizma üretilemeyen hastanın 10 gün arayla alınan iki serum örneğinde mikroskobik aglütinasyon testi (MAT) ile *Leptospira* antikor pozitifliği saptanmıştır. İlk serumda *L.semeranga Patoc I'*e karşı 1/200 titrede pozitif olan antikor düzeyi, ikinci örnekte *L.icterohaemorrhagiae Wijnberg* ve *L.semeranga Patoc I'*e karşı 1/400 titrelerde tespit edilmiştir. Hastamız erken başlanılan antibiyotik ve destek tedavisiyle tamamen iyileşmiştir. Sonuç olarak, bu rapor ile çoklu organ tutulumu ile seyreden Weil hastalığına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

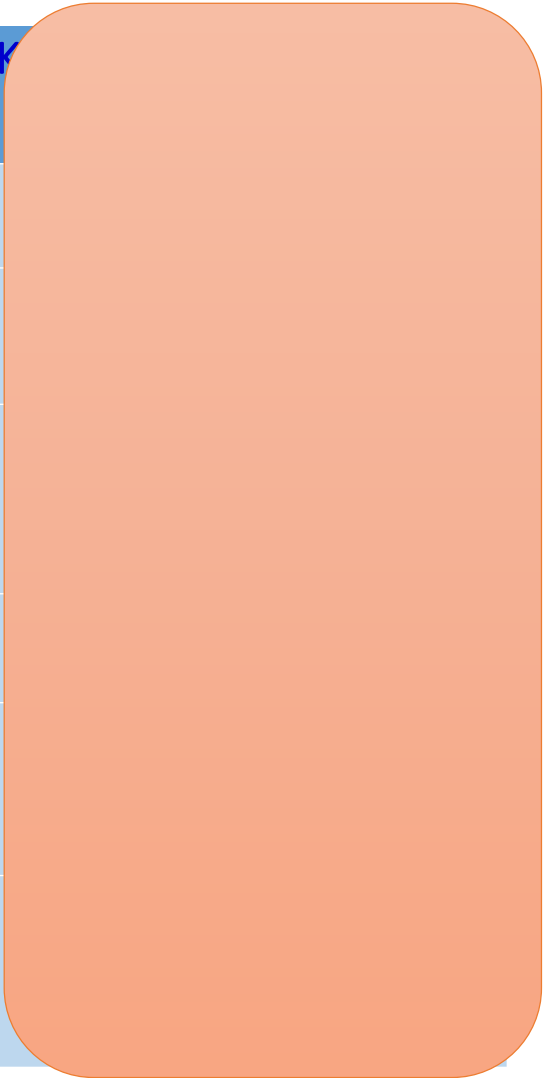
Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Komorbidite	Semptom Başlama Tarihi	Semptom başladıktan sonra hastaneye başvuru süresi
1	29	E	Yok	14 Ağustos 2017	4 gün
2	66	E	KAH	13 Ekim 2017	0 gün
3	68	K	DM, HT, MNG-Guatr	24 Kasım 2017	3 gün
4	24	E	Yok	3 Eylül 2017	5 gün
5	69	E	Yok	4 Haziran 2018	4 gün
6	24	E	Yok	17 Haziran 2018	3 gün
	Ort. 47				

Hasta No	MAT - 1	MAT - 2	MAT pozitif - Leptospira antijeni	PCR
1	Neg	1/100	<i>L. pomona</i>	
2	Neg	1/400	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	
3		1/400	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	
4	1/200		<i>L. pomona</i>	
5	Neg			Pozitif
6	1/200			Pozitif

Hasta No	Risk Faktörü	Başvuru Semptomları
1	Ormanda aktivite, Kümes hayvanı bakımı	Ateş, Bulantı-Kusma
2	1 hafta önce köyde aktivite	Ateş, Halsizlik
3	Kaynak suyu kullanımı	Ateş, Denge Kaybı, Bilinç Bulanıklığı
4	Tanımladı	Ateş, Halsizlik, İshal
5	1 hafta önce kapanla fare yakalama, 3-4 gün önce fındık bahçesinde çalışma	Ateş, Halsizlik
6	15 gün önce dereye düşme	Ateş, Sarılık

Hasta No	WBC	Hgb	Trom
1	6.900	13,5	23.000
2	10.100	13,0	63.000
3	8.800	10,5	10.900
4	13.200	13,2	144.000
5	13.700	11,3	60.000
6	19.000	13,9	48.000

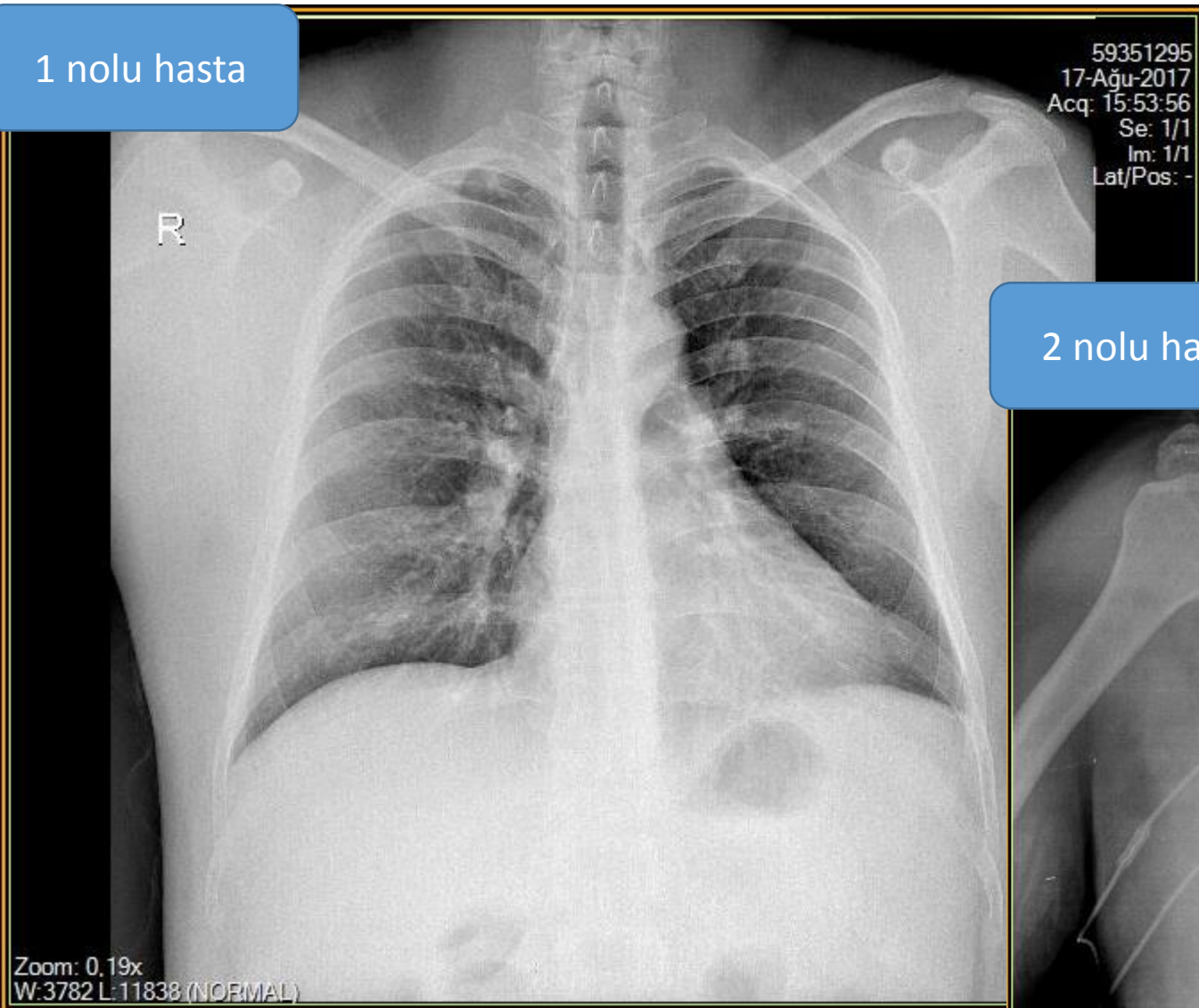
Hasta No	ALT	AST	Total Bilirubin	K
1	46	42	5,09	
2	46	36	3,36	
3	27	38	0,91	
4	37	31	0,73	
5	100	147	0,71	
6	76	172	12,41	



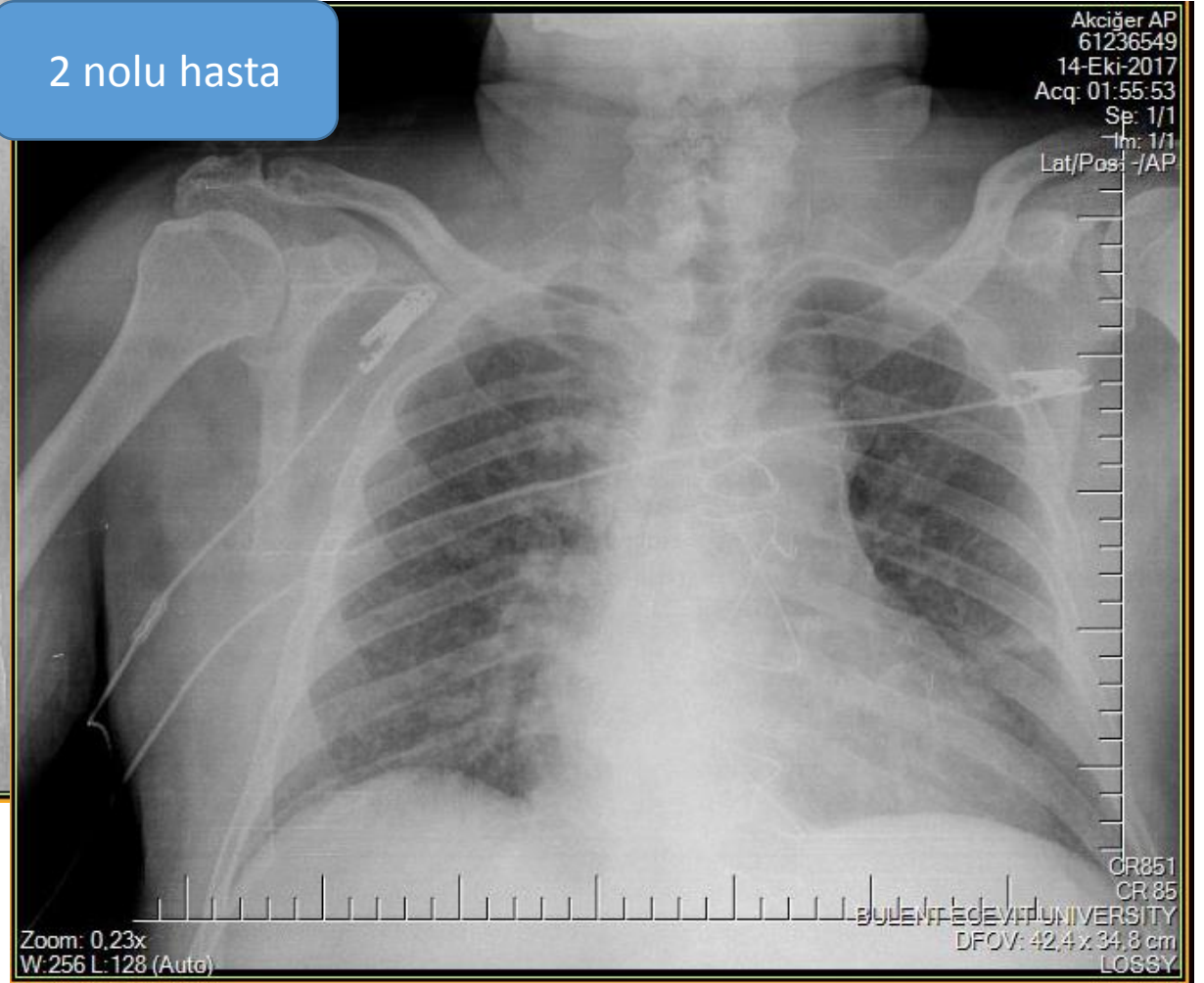
Hasta No	Proteinüri	Eritrositüri	Lökositüri
1	2+	1+	1+
2	1+	3+	Negatif
3	2+	Negatif	Negatif
4	Negatif	1+	Negatif
5	1+	2+	Negatif
6	3+	1+	2+

Hasta No	Hanta IgM	Hanta IgG	Kan kültürü	İdrar Kültürü
1	Negatif	Negatif		Üreme yok
2	Negatif	Negatif	Üreme yok	Üreme yok
3	Negatif	Negatif	Üreme yok	Üreme yok
4	Negatif	Negatif	Üreme yok	Üreme yok
5	Negatif	Negatif	Üreme yok	Üreme yok
6	Negatif	Negatif	Üreme yok	Üreme yok

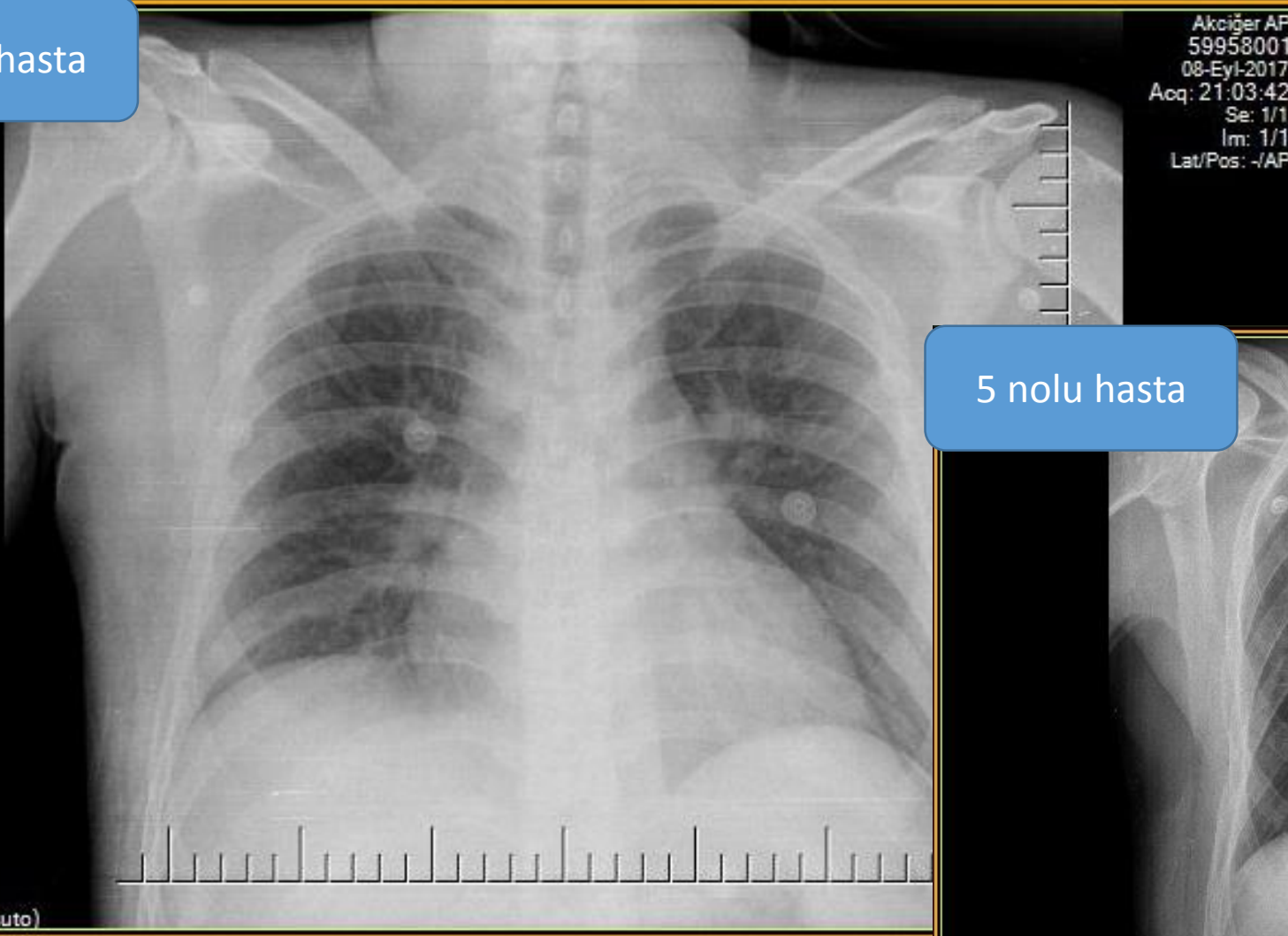
1 nolu hasta



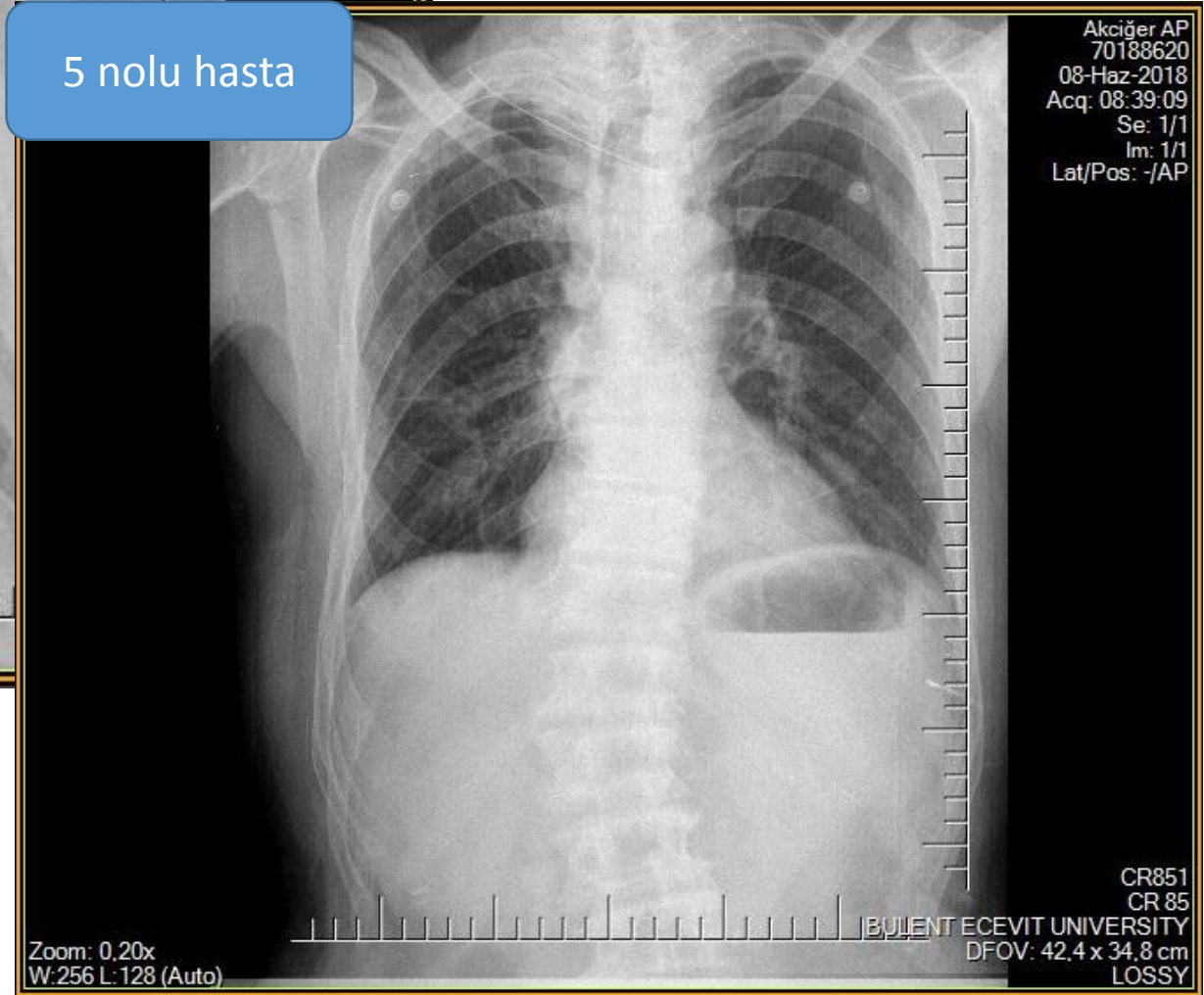
2 nolu hasta



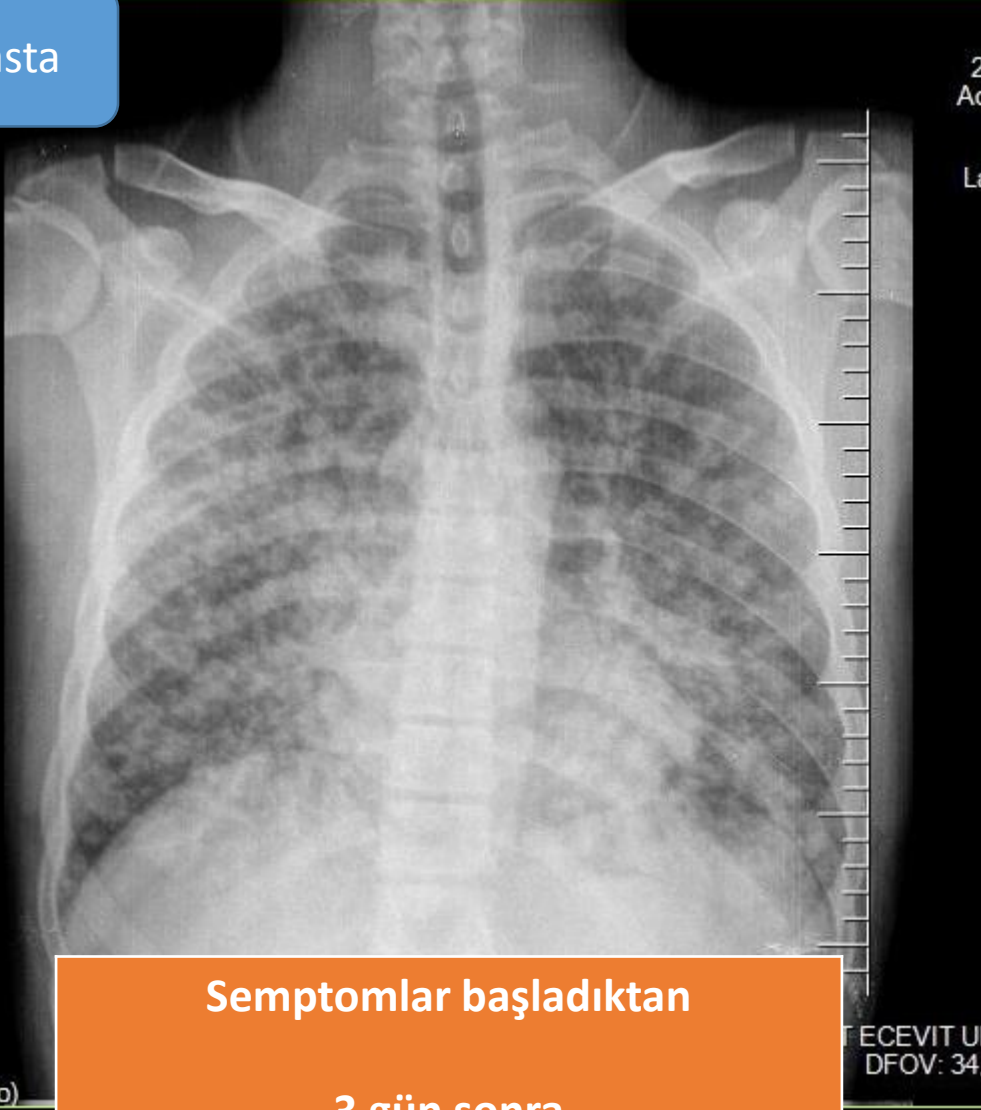
4 nolu hasta



5 nolu hasta



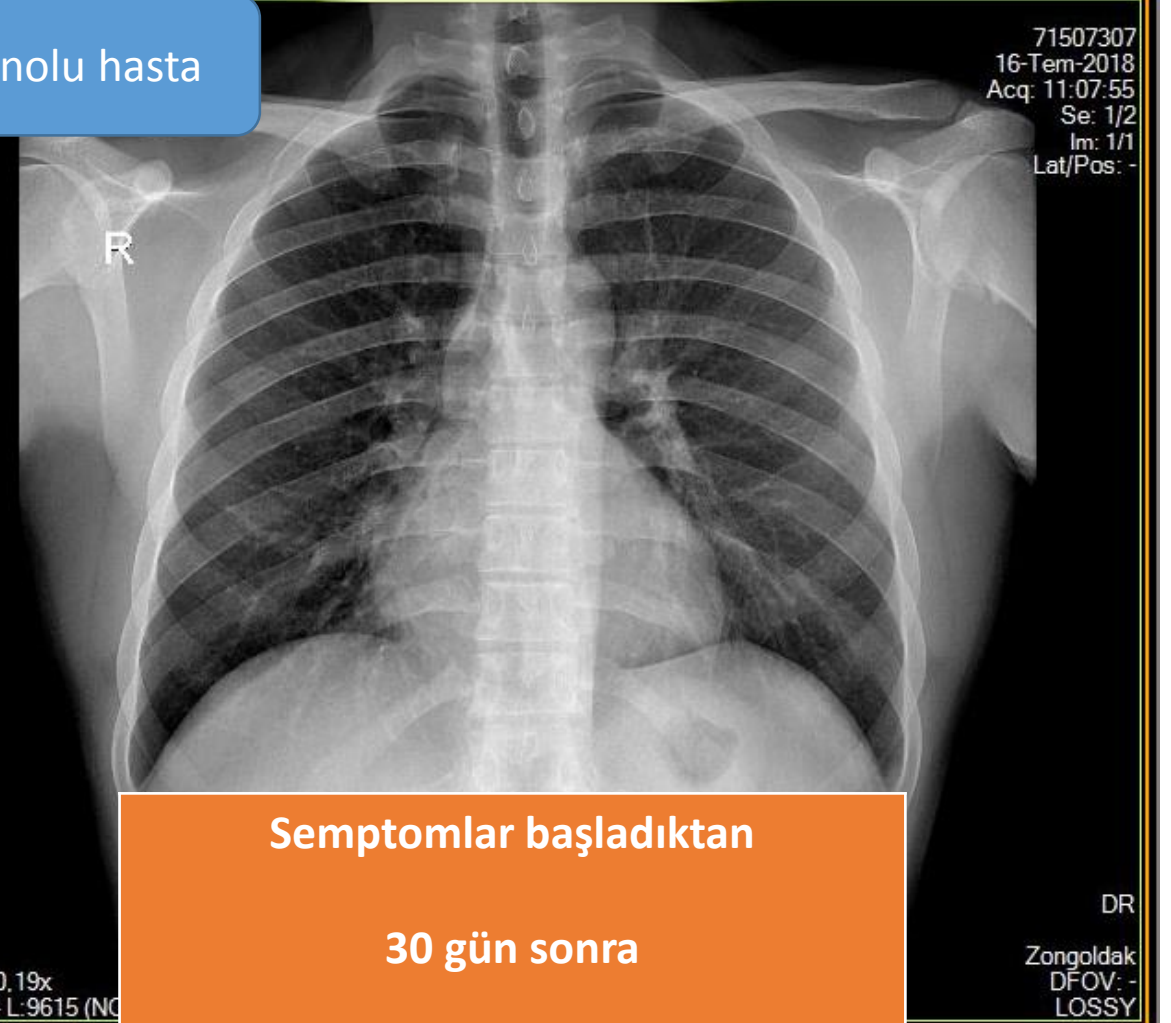
6 nolu hasta



Semptomlar başladıktan

3 gün sonra

6 nolu hasta

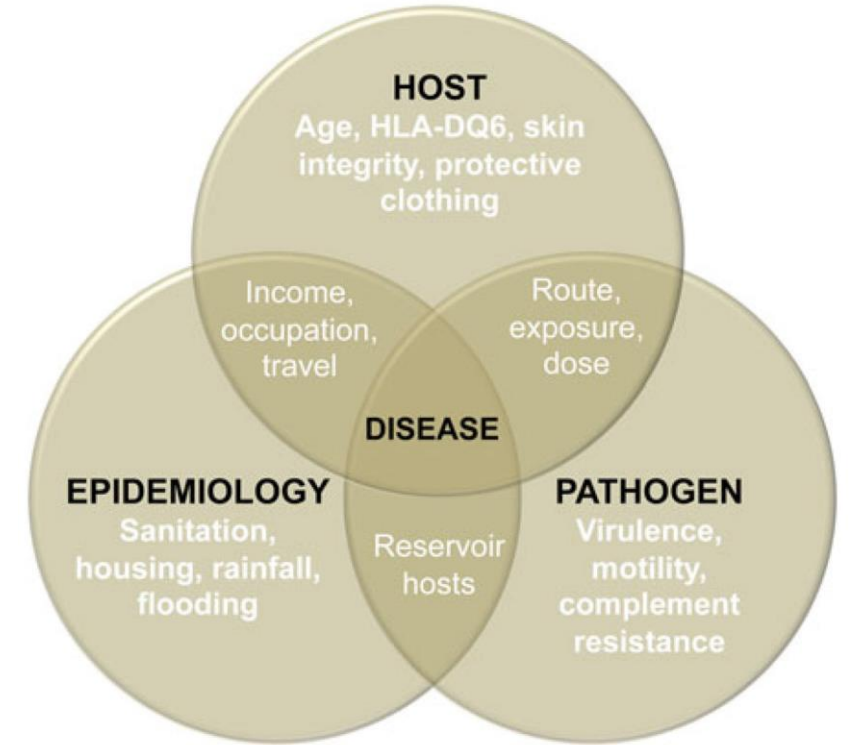
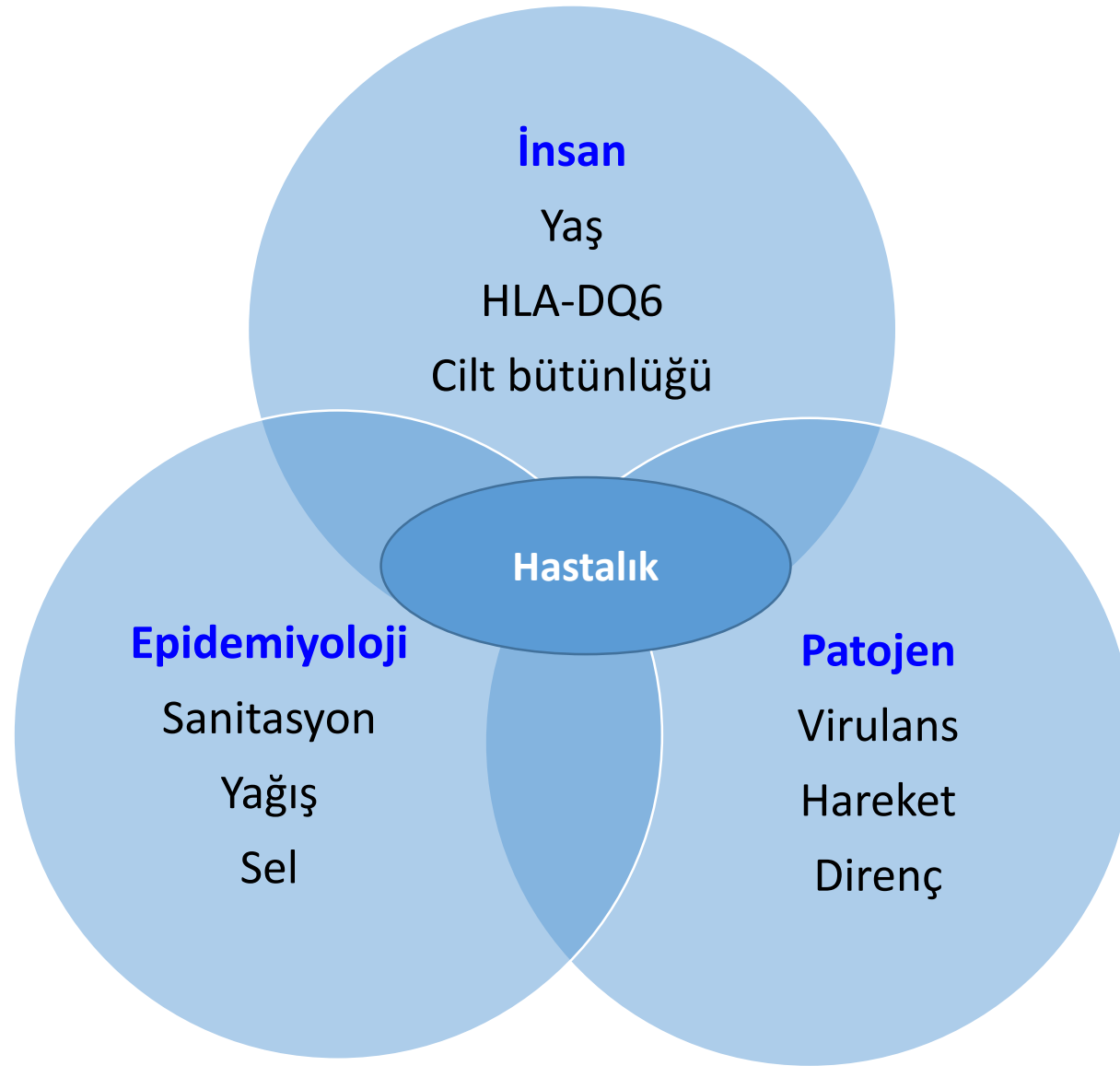


Semptomlar başladıktan

30 gün sonra

Hasta No	Antimikrobik Tedavi	Diğer tedavi	Sonuç
1	Seftriakson 7 gün		Taburcu
2	Seftriakson 7 gün		Taburcu
3	Seftriakson 2 gün, Meropenem 8 gün	ARDS nedeniyle Plazmaferez	Taburcu
4	Meropenem 10 gün		Taburcu
5	Seftriakson 7 gün		Taburcu

6	Seftriakson 7 gün		Hasta No	Leptospiroz ön tanısıyla yatırıldı.	MAT
			7	24 saat içinde Ex	1/50 <i>L. bratislava</i>
			8	48 saat içinde Ex	1/100 <i>L. hepabdominis</i>
					Kan kültüründe <i>E. coli</i> üredi



Teşekkürler