

KLINISCHE LES

Leptospirose

Rens W.L. van de Weyer, Bart P. Ramakers en Peter Pickkers

DAMES EN HEREN,

Leptospirose is wereldwijd de meest voorkomende zoönose, met een incidentie in Nederland van 30-40 per jaar.¹ De klinisch manifestatie van deze ziekte varieert van een subklinische infectie tot een fulminant verlopende ziekte. Aan de hand van een casus bespreken we de klinische manifestaties van deze infectie om de herkenning van dit ziektebeeld te bevorderen. Tevens bieden we handvatten voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met leptospirose.

Patiënt A, een 62-jarige man, wordt door de huisarts verwezen nadat hij 2 dagen eerder acuut ziek geworden is met koorts tot 39°C, spierpijn en hoofdpijn. In de uren na het ontstaan van deze symptomen krijgt hij ook last van misselijkheid, waterdunne diarree en oligurie; de diarree heeft geen afwijkende kleur en er is geen bloedbijmenging. Nog geen 24 h later begint patiënt kortademig te worden in rust en is er sprake van hemoptoë. De kortademigheid wordt niet erger in rugligging en er is geen sprake van pijn bij de ademhaling. De dyspneu neemt in ernst toe en daarom gaat hij naar de huisarts.

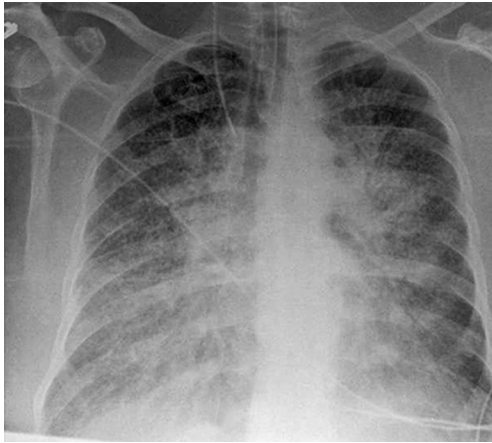
De huisarts ziet een ernstig dyspnoïsche patiënt met een saturatie van 85%. Patiënt is helder en alert, en is niet nekstijf. De bloeddruk bedraagt 100/60 mmHg met een polsfrequentie van 100 slagen/min, regulair en eequaal. De temperatuur is 37,8°C. Bij auscultatie van de longen is er sprake van bilateraal verscherpt ademgeruis met verspreide ronchi en eindinspiratoire crepitaties. Over het hart worden heldere harttonen zonder souffles gehoord. De buik is soepel met levendige peristaltiek en de lever en milt zijn niet vergroot. De huisarts besluit patiënt te verwijzen met als werkdiagnose ‘sepsis bij een bilaterale pneumonie’.

Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp wordt de anamnese aangevuld met de informatie dat patiënt hovenier is van beroep en regelmatig tuinen besproeit met slootwater. De reisanamnese is negatief en er is recent geen contact met dieren geweest. Aanvullend lichamelijk onderzoek toont gele en geïnjiceerde sclerae, een bloeddruk van 80/40 mmHg, een saturatie van 80% en petechiën over het gehele lichaam. Een thoraxfoto toont diffuse sluierring over beide longvelden die basaal het meest uitgesproken is, met verminderde afgrensbaarheid van het diafragma (figuur 1). De CT-scan van de thorax laat enig pleuravocht zien met beiderzijds opacities en luchtbronchogrammen, en ook matglasafwijkingen met versterkte interstitiële tekening (figuur 2); dit past het meest

Radboudumc, afd. Intensive Care, Nijmegen.

Drs. R.W.L. van de Weyer, cardioloog en fellow intensive care (thans: cardioloog-intensivist, Elkerliek Ziekenhuis, afd. Intensive Care, Helmond); dr. B.P. Ramakers, internist en fellow intensive care (thans: internist-intensivist, Bernhoven, afd. Intensive Care, Uden); prof.dr. P. Pickkers, internist-intensivist.

Contactpersoon: drs. R.W.L. van de Weyer
(rvandeweyer@elkerliek.nl).



FIGUUR 1 Thoraxfoto van patiënt A met diffuse sluiering over beide longvelden die basaal het meest uitgesproken is. Het diafragma is minder goed afgrensbaar.

bij een beginnend ‘acute respiratory distress syndrome’ (ARDS), mogelijk op basis van een pulmonale infectie. Gezien de versterkte interstitiële tekening kan een overvullingscomponent ook mee spelen.

Het aanvullend laboratoriumonderzoek toont onder andere leverenzymafwijkingen, nierfunctiestoornissen, een verhoogde creatinekinasewaarde, stollingsafwijkingen en een ernstige trombocytopenie (tabel 1).

Gezien de anamnese (beroep, koorts, myalgie), de bevindingen bij lichamelijk onderzoek (icterus, conjunctivitis) en de laboratoriumafwijkingen (lever- en nierfunctiestoornissen, stollingsafwijkingen) denken we aan leptospirose. Differentiaaldiagnostisch overwegen we ook virale hepatitis, trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch-uremisch syndroom, en een geprotraheerd beloop van een bacteriële of virale infectie (influenza- of hantavirus). Een virale hepatitis is echter minder waarschijnlijk gezien de combinatie van de lage transaminasewaarde en een forse stijging bilirubine-waarde. Ook trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch-uremisch syndroom is onwaarschijnlijk gezien de intrahepatische cholestase en de afwezigheid van neurologische afwijkingen.

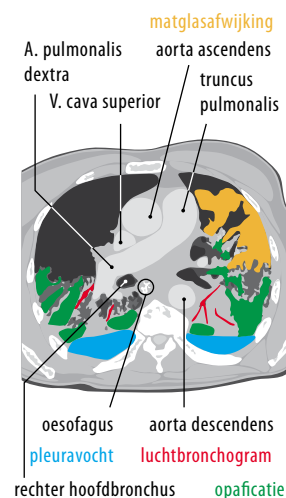
Patiënt wordt opgenomen op de IC voor behandeling met volumetherapie in de vorm van ringerlactaat en vasopressieve medicatie (noradrenaline), en invasieve beademing. Vanwege de ernstige oxygenatiestoornis wordt hij gedurende enkele dagen in buikligging beademd. Gedurende deze tijd is nierfunctievervangende therapie noodzakelijk. Op dag 3 bevestigt PCR-onderzoek van het bloed de diagnose ‘leptospirose’. Een dag later wordt een microscopische agglutinatietest van het serum verricht, die positief is voor de serogroep Icterohaemorrhagiae.

Patiënt wordt in totaal 7 dagen behandeld met ceftriaxon. Na 21 dagen beademing kan hij gedetubeerd worden en na 6 weken is er geen noodzaak meer voor nierfunctievervangende therapie. Na 28 dagen kan patiënt de IC verlaten en na 44 dagen wordt hij uit het ziekenhuis ontslagen.

BESCHOUWING

EPIDEMIOLOGIE

Leptospirose is een systemische infectieziekte veroorzaakt door spirochetten die behoren tot het genus *Leptospira*. Op basis van de antigeenkenmerken kan men de leptospiren in 26 serogroepen onderverdelen met > 250



FIGUUR 2 Transversale doorsnede van de CT-scan van de thorax van patiënt A met pleuravocht, beiderzijds opacities en luchtbronchogrammen, en matglasafwijkingen met versterkte interstitiële tekening.

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A bij opname

beplating	patiënt A*	referentiewaarde
leukocyten	22,7 x 10⁹	4,0-10,0 x 10 ⁹ /l
neutrofielen	90	50-80%
lymfocyten	5	15-40%
eosinofielen	2	0-6%
monocyten	3	4-8%
hemoglobine	6,5	8,4-10,8 mmol/l
trombocyten	11 x 10⁹	150-400 x 10 ⁹ /l
creatinine	208	60-110 µmol/l
natrium	134	135-145 mmol/l
kalium	3,7	3,5-4,5 mmol/l
ASAT	65	< 35 U/l
ALAT	29	< 45 U/l
alkalische fosfatase	134	< 115 U/l
γ-GT	31	< 40 U/l
creatinekinase	4.891	< 170
direct bilirubine	131	< 5 µmol/l
totaal bilirubine	141	< 17 µmol/l
protrombinetijd	17	12-15 s
geactiveerde partiële tromboplastinetijd	42	26-34 s
fibrinogeen	8.510	1.600-3.200 mg/l
D-dimeer	6.350	< 500 ng/l
troponine	135	< 14 ng/l

* Afwijkende waarden zijn in rood vermeld.

verschillende serovars. De serogroepen Icterohaemorrhagiae, Mini, Grippotyphosa en Javanica kwamen in 2012 het meest voor bij Nederlandse patiënten.¹

Leptospiren overleven in een warme en vochtige omgeving. De incidentie van leptospirose in tropische gebieden ligt dan ook hoger dan in onze regio. De piekincidentie bij ons ligt in de zomer en de herfst. De meeste besmettingen (60%) vinden plaats in het buitenland, met name na een verblijf in de tropen. Binnen Nederland worden de meeste infecties opgelopen door contact met besmet oppervlaktewater tijdens recreatief gebruik.¹

KLINISCH BEELD

De besmettingsroute van leptospirose is meestal via de huid, respiratoire mucosa of conjunctivae, waarbij direct contact met besmette dieren of indirect contact met besmette urine vaak de bron vormt.¹ Na een infectie met leptospiren bedraagt de incubatietijd 1-2 weken. De klinische presentatie is vaak bifasisch. De acute fase wordt gekenmerkt door een scala aan symptomen, onder andere plotselinge koorts, spierpijn, hoofdpijn, misselijkheid, diarree en buikpijn. In deze fase zijn spirocheten aan-

toonbaar in het bloed, de liquor en het weefsel. Deze fase duurt ongeveer een week en wordt gevolgd door de 'convalescentiefase', waarin de productie van antilichamen opgang komt. Tijdens deze fase verdwijnen de leptospiren uit het bloed en de liquor, maar blijven ze aanwezig in de weefsels; de excretie van leptospiren in de urine komt nu op gang.²

Een onbekend, maar waarschijnlijk groot deel van de infecties met leptospira verloopt subklinisch. Bij 90% van de patiënten met symptomen is sprake van lichte leptospirose.² De prognose van deze infectie is over het algemeen goed en herstel treedt meestal op na ongeveer een week. Ernstige leptospirose verloopt snel en fulminant met ernstige complicaties en overlijden aan multiorgaanfalen.³ In tabel 2 staan de meest voorkomende bevindingen bij patiënten met leptospirose.

Leptospirose wordt vaak onderverdeeld in de klassieke icterische leptospirose, die een hoge mortaliteit (5-15%) kent en gepaard gaat met orgaanfalen en bloedingen, en anicterische leptospirose, die een veel lichter beloop kent.² Dit onderscheid is echter misleidend en kan leiden tot een verkeerde diagnose, omdat leptospirose gecompliceerd kan worden door ernstig respiratoir falen met longbloedingen zonder dat hierbij sprake is van icterus.⁴ Het is daarom beter om te spreken van lichte en ernstige leptospirose. De reden van het verschil in klinisch beloop is onduidelijk. Er lijkt geen relatie te bestaan tussen de ernst van ziekte en de serogroep van de infectie. Factoren die gerelateerd zijn aan een hogere mortaliteit worden

TABEL 2 Bevindingen bij 159 patiënten met leptospirose in Nederland in de periode 1991-1995³

kenmerk	patiënten; %
symptoom	
koorts	97
myalgie	75
hoofdpijn	68
oligurie of anurie	57
diarree	36
lichamelijk onderzoek	
icterus	52
conjunctivale vaatinjectie	48
meningeale prikkeling	14
splenomegalie	7
laboratoriumwaarde	
bilirubine: > 25 µmol/l	62
leukocyten: > 12 x 10 ⁹ /l	38
creatinine: > 200 µmol/l	38
trombocyten: < 50 x 10 ⁹ /l	37

TABEL 3 Factoren die gerelateerd zijn aan mortaliteit bij patiënten met leptospirose⁴**prognostische factor**

hoge leeftijd
 oligo- of anurie
 creatinine: > 200 µmol/l
 longbetrokkenheid
 hypotensie
 tromboytopenie
 hyperkaliëmie

genoemd in tabel 3.⁴ Deze factoren kunnen als leidraad gebruikt worden om te besluiten iemand al vroeg in het ziekteproces op de IC op te nemen, dan wel een reden zijn voor de huisarts om de patiënt naar het ziekenhuis te verwijzen.

Ziekte van Weil Bij onze patiënt was sprake van ernstige leptospirose. Hij had de ziekte van Weil, omdat hij voldeed aan de trias van icterus, nierfalen en bloedingen, en omdat hij vermoedelijk besmet was door de urine van een rat die geïnfecteerd was met serogroep Icterohaemorrhagiae. Wanneer de eerder genoemde trias veroorzaakt wordt door leptospiren van een andere serogroep wordt gesproken van het syndroom van Weil. Hoewel leptospirose zich vaak specifiek uit, waren de aanwezigheid van icterus, geïnjecteerde sclerae en de informatie omtrent het beroep van deze patiënt richtinggevend.

Opvallend in deze casus is verder de ernstige respiratoire insufficiëntie, die bestond uit ernstige hypoxemie en hemoptoë, die al vroegtijdig in het ziektebeloop ontstond. Deze pulmonale uiting van leptospirose treedt op bij minder dan 5% van de patiënten en gaat gepaard met een mortaliteit van meer dan 50%.⁵ Deze vorm van orgaanfalen, die gekenmerkt wordt door intra-alveolaire hemorrhagie, moet gezien worden als een complicatie van leptospirose, die van de 4e-7e dag na het ontstaan van de infectie optreedt.⁵ Dyspneu in combinatie met auscultatoire afwijkingen en hemoptoë waren bij onze patiënt sterke aanwijzingen voor ernstige pulmonale betrokkenheid. Radiologisch passen de bilaterale, vlekkerige alveolaire infiltraten ook bij intra-alveolaire hemorrhagie. De longafwijkingen bij leptospirose kunnen snel progressief en binnen 72 h fataal zijn.⁶ Opname op de IC voor respiratoire ondersteuning is veelal geïndiceerd.

De icterus en leverfunctiestoornissen zijn het gevolg van vasculitis en endotheelschade zonder dat hierbij hepatocellulaire necrose optreedt.² De serumtransaminasewaarden zijn vaak niet hoger dan 4-5 keer de referentiewaarde en de waarde van alkalische fosfatase is slechts

minimaal verhoogd. Opvallend is de discrepantie tussen de vaak sterk verhoogde creatinekinasewaarde (type CK-MM in skeletspier) en serumtransaminasewaarden. Leverfunctiestoornissen en icterus zijn prognostisch niet relevant en deze verdwijnen volledig nadat de patiënt hersteld is van de infectie.²

Ernstige leptospirose gaat bij 40-70% van de patiënten gepaard met acute nierinsufficiëntie.⁷ Hierbij dient prerenale azotemie door dehydratie en een verminderde perfusiedruk te worden onderscheiden van een renale oorzaak van de nierinsufficiëntie. Bij prerenale azotemie volstaat rehydratie en optimalisatie van de bloeddruk. Bij een renale oorzaak is meestal sprake van tubulo-interstitiële nefritis, waarbij de aanwezigheid van spirocheten in de nier leidt tot interstitieel oedeem en cellulaire infiltraten. Vroegtijdige behandeling leidt tot herstel van de nierfunctie, maar irreversibele nierschade is ook beschreven.⁷ Tijdens leptospirose kan tevens een proximale tubulusdisfunctie optreden die zich kenmerkt door polyurie met hypokaliëmie. Deze complicatie treedt vanaf de 2e week van de infectie op. Door behandeling met nierfunctievervangende therapie is de mortaliteit van leptospirose duidelijk afgenomen.⁵

DIAGNOSE

Leptospiren kunnen gekweekt worden uit het bloed, de liquor en de urine. Bij de diagnostiek is het van belang dat in de regel leptospiren alleen de eerste 10 dagen gekweekt kunnen worden uit het bloed, vanaf de 1e-2e week uit de liquor, en vanaf de 2e week tot 1 maand na het begin van de infectie uit de urine. Omdat kweken lang op zich laten wachten is PCR van het bloed en later ook de urine een goed alternatief. Antilichamen in het bloed zijn 5-7 dagen na de primaire infectie aantoonbaar met de microscopische agglutinatietest (MAT) of ELISA. De resultaten van de MAT en ELISA zijn binnen 1 dag te verkrijgen. In de regel is de ELISA een aantal dagen eerder positief dan de MAT. In tegenstelling tot PCR of bloedkweek kan de MAT verschillende serogroepen van elkaar onderscheiden.

Praktisch gezien wordt daarom geadviseerd om bij patiënten met een infectie korter dan 10 dagen PCR van het bloed in triplo te verrichten, in combinatie met een bloed- of liquorkweek, ELISA en eventueel een MAT. Bij patiënten met een infectie die langer dan 10 dagen bestaat wordt zowel een ELISA als een MAT ingezet, en een kweek en PCR van de urine.⁸ PCR van het bloed en bloed- en liquorkweken zijn in deze fase zinloos.

BEHANDELING

Er is tot op heden geen consensus over de optimale antibiotische behandeling van patiënten met leptospirose. Een recente review laat geen overlevingswinst of statis-

tisch significante ziekteduurverkorting zien bij patiënten met ernstige leptospirose die werden behandeld met penicillines, cefalosporines of doxycycline.⁹ Er is ook geen voorkeur voor een van deze middelen. Het probleem is echter dat goede studies naar de behandeling van patiënten met leptospirose ontbreken. Ook werd in studies waarin het effect op de mortaliteit of ziekteduur niet aantoonbaar was, de antibiotische behandeling pas laat in het ziektebeloop begonnen. Daarom wordt vroegtijdige behandeling met ceftriaxon of cefotaxim toch aanbevolen.

Naast antibiotische therapie lijkt er een mogelijke rol voor prednison te zijn, met name bij de behandeling van patiënten met pulmonale uitingen van leptospirose; verschillende kleine studies en casusbeschrijvingen hebben echter tegenstrijdige resultaten laten zien.¹⁰ Een grotere gerandomiseerde trial wordt op dit moment uitgevoerd om het effect te onderzoeken van prednison in een hoge dosis, namelijk methylprednison 1 g intraveneus gedurende 3 dagen, bij de behandeling van patiënten met pulmonale leptospirose.¹¹

Dames en Heren, deze casus illustreert een fulminant verloop van leptospirose. Herkenning van dit ziektebeeld is belangrijk, omdat de diagnose op klinische gronden vermoed kan worden en daardoor vroegtijdig een gerichte behandeling kan plaatsvinden. De zeldzaamheid van dit ziektebeeld maakt dit echter niet vanzelfsprekend. Met dit artikel hopen wij een bijdrage te leveren aan de herkenning, diagnostiek en behandeling van leptospirose.

- **Leptospirose kan een wisselend klinisch beeld geven, variërend van een subklinische, lichte infectie tot ernstige leptospirose met een hoge mortaliteit.**
- **Nierfalen en bloedingsneiging zijn de meest voorkomende symptomen bij patiënten met ernstige leptospirose en deze kunnen ook optreden in de afwezigheid van icterus; longbloedingen komen zelfs vaker voor zonder icterus.**
- **Bloedkweken die zijn afgenomen vóór de 2e ziekteweek of serologisch onderzoek van bloed dat is afgenomen na de 1e ziekteweek bevestigen de diagnose 'leptospirose'.**
- **De behandeling van patiënten met leptospirose bestaat uit intraveneuze behandeling met ceftriaxon, cefotaxim of hooggedoseerde penicilline, naast ondersteunende behandeling.**

Jakob L. Hauth, aios radiologie, en Anke W. van der Eerden, radioloog (beiden: Radboudumc) beoordeelden de radiologische beelden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 januari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A7797

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7797

LITERATUUR

- 1 Staat van zoönose 2012. Bilthoven: RIVM; 2013.
- 2 Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14:296-326.
- 3 Olszyna DP, Jaspars R, Speelman P, van Elzakker E, Korver H, Hartskeerl RA. Leptospirose in Nederland 1991-1995. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142:1270-3.
- 4 Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis. 1997;25:720-4.
- 5 Helmerhorst HJ, van Tol EN, Tuinman PR, et al. Severe pulmonary manifestation of leptospirosis. Neth J Med. 2012;70:215-21.
- 6 Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, et al. [Pulmonary manifestations of leptospirosis] (Frans). Rev Mal Respir. 2009;26:971-9.
- 7 Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(Suppl 5):73-7.
- 8 LCI richtlijn Leptospirose. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 9 Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD008264.
- 10 Jayakrishnan B, Ben Abid F, Balkhair A, et al. Severe Pulmonary Involvement in Leptospirosis: Alternate antibiotics and systemic steroids. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13:318-22.
- 11 Azevedo AF, de B Miranda-Filho D, Henriques-Filho GT, Leite A, Ximenes RA. Randomized controlled trial of pulse methyl prednisolone x placebo in treatment of pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. [ISRCTN74625030]. BMC Infect Dis. 2011;11:186.