

Akut Böbrek Yetmezliği ve Sarılıkla Başvuran Bir Hastada Leptospiroz

Leptospirosis in a Patient With Acute Renal Failure and Jaundice

Tansu Sav¹, Bülent Tokgöz¹, Murat Hayri Sipahioğlu¹, Emine Alp², Oktay Oymak¹, Cengiz Utaş¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kayseri

ÖZET

Leptospiroz tüm dünyada görülen, insan ve hayvanları etkileyen infeksiyöz bir hastalıktır. Multipl organ tutulumu olabilir. Renal tutulum bu hastalıkta siktir.

Bu yazıda sarılık ve böbrek yetmezliği ile başvuran, Weil sendromu tanısı konan bir hastanın klinik özellikleri, erken tanı ve tedavinin önemi ve zorlukları anlatılmıştır. Leptospiroz şiddetli böbrek yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Sarılıklı ve böbrek yetmezlikli hastada klinisyen leptospirozdan şüphelenmelidir. Leptospiroz, immün komplekslere bağlı mezangiyoproliferatif glomerülonefrit, interstisyel nefrit veya akut tübüler nekroz ve sonucunda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Anahtar sözcükler: akut böbrek yetmezliği, leptospiroz

ABSTRACT

Leptospirosis is a re-emerging infectious disease, affecting both animals and humans worldwide. Multiple organ involvement may be encountered in leptospirosis. Renal involvement is very common.

We describe the patient with Weil's syndrome from central Anatolia in Turkey who presented with renal failure and jaundice. Illustrating the medical history, initial findings and clinical course, we point out the importance and difficulties of early diagnosis and treatment. This case indicates that leptospirosis presenting with renal failure is a severe disease. The association of acute renal failure and jaundice should lead the clinician to suspect leptospirosis. Leptospirosis may be associated with mesangioproliferative glomerulonephritis most likely mediated by immune complexes, interstitial nephritis, or acute renal failure resulting from acute tubular necrosis.

Keywords: acute renal failure, leptospirosis

2006;15 (2) 115-118

Giriş

Leptospiroz dünyada tüm bölgelerde bulunabilen, hayvanlarda ve insanlarda tüm organ ve dokuları etkileyebilen infeksiyöz bir hastalıktır (1). Multipl organ tutulumunun olması nedeniyle hastalar değişik semptom ve bulgularla başvurabilir. Tedavi edilmediğinde kendiliğinden düzelebileceği gibi,

ölüme kadar gidebilen komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Böbrek tutulumu siktir. Tutulum en sık tübülointerstisyel nefrit ve tübüler disfonksiyon şeklindedir (2).

Olgu

Altmış bir yaşında kadın hasta, acil servise iştahsızlık, bulantı, kusma, sarılık şikayetleriyle başvurdu. Başvurudan 10 gün önce boğaz ağrısı ile birlikte ağzında yaralar çıkmış ve yemek yiyemez olmuş. Dört gün önce ani baş dönmesi sonucunda düşmüş, ancak şuur kaybı olmamış. Son iki gündür göze çarpan sarılığı ortaya çıkmış. Hasta bulantı ve kusmasının devam etmesi, sarılığının artması, yapılan tetkiklerinde

Yazışma Adresi: Tansu Sav

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi, Talas, Kayseri

Tel : 0 (352) 437 93 49

Faks : 0 (352) 437 58 07

E-posta : tsav@erciyes.edu.tr, savtansu@gmail.com

böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilmesi üzerine yatırıldı. Anamnezinde hijyen şartlarının kötü olduğu ve farelerin bulunduğu bir evde yaşadığı öğrenildi. Özgeçmişinde bilinen ciddi bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde cilt ve skleraların ikterik olduğu, ağız içinde aftöz lezyonların bulunduğu, tonsillerinin hipertrofik olduğu görüldü. Ele gelen lenfadenopatisi yoktu. Karaciğer kot kavsini 5-6 cm geçiyordu ve ağrısızdı. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvarında; Hb: 12.7g/dL, BK: 18 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 108 mm/saat, Plt: 474 000, BUN: 106 mg/dL, Cre: 7.5 mg/dL, Gli: 116 mg/dL, Na: 132 mmol/L, K: 3.6 mmol/L, Cl: 99 mmol/L, T. Bil: 17.4 mg/dL, D. Bil: 13.7 mg/dL, ALP: 332U/L, AST: 42U/L, ALT: 28 U/L, GGT: 63 U/L, LDH: 507 U/L, T. Prot: 5.4 g/dL, Alb: 2.6 g/dL, Ca: 8.2 mg/dL, P: 4.3 mg/dL, Ürat: 11.9 mg/dL, CPK: 45 U/L idi. Kan gazı normal idi. Hepatit belirteçleri negatif idi. İdrar mikroskopisinde bol lökosit ve gram boyamasında Gr(-) basil vardı. Günlük 1.5 g proteinürisi mevcuttu. Batın ultrasonografisinde karaciğer 16 cm ve homojen ekoda, intrahepatik safra yolları ve portal ven genişliği normal, dalak ve bilateral böbrekler normal boyut ve ekoda izlendi. Parankim kalınlıkları normaldi ve ektazi yoktu. Leptospira IgM 1/800 (+) ve *Leptospira griptophosa* antikorları da 1/800 (+) gelmesi üzerine Weil hastalığı tanısı ile hastaya 4*1.5 milyon ünite penisilin G tedavisine başlandı. Tedavi ile onuncu gününde böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri tamamen normale dönen hasta taburcu edildi.

Leptospiralar dünyadaki en yaygın zoonozlardır. *Leptospira interrogans* türü altında 30 serogrup ve yaklaşık 240 serotip vardır. *Leptospira* ratlar, fareler, kirpi, tilki, köpek, sığır, koyun, domuz ve tavşanlarda konakçı olarak bulunur. Bu hayvanların böbreklerinde asemptomatik olarak yaşar ve idrarlarıyla dış dünyaya çıkar. İnsanlara bu idrarların direkt teması veya su, toprak ve yiyeceklerin kontaminasyonu sonucu bulaşır. Ayrıca zedelenmiş deri ve mukozalardan da vücuda girebilir (3). Mikroorganizma kuru ortamda 6 saat yaşarken, nemli ortamlarda 6 aya kadar yaşayabilir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle kalabalık gecekondular bölgeleri ve kötü sağlık koşulları hastalıkta önemli faktörlerdir (4).

Çocuklar dahil her iki cins ve tüm yaşlarda hastalık oluşur. Doruk insidansı 11-40 yaşları arasındadır. Erkeklerde daha sık görülür. Subklinik infeksiyondan fatal hastalığa kadar geniş bir spektrumda karşılaşırlar (3).

Genellikle subklinik seyreden leptospiroz fatal olabilir. Leptospiraya bağlı ateş, hemoraji, sarılık ve akut böbrek yetmezliği gibi semptomların bulunduğu tablo Weil sendromu olarak tanımlanır (5). Vakaların %90'dan fazlası anikteriktir (4).

Tedavi edilmeyen hastalar kronik taşıyıcı olarak yaşamlarını sürdürebilirler (2).

Semptomlar tipik olarak maruziyetten 7-13 gün sonra ortaya çıkar. Hastalık bifazik karakter izler. Leptospiremik fazda ani başlangıçlı, titremeye gelen ateş, baş ağrısı, kaslarda hassasiyet ve ağrı vardır. Hastaların yarısında iştahsızlık, bulantı ve kusma olur. Yüzde 25-85 oranında öksürük ve göğüs ağrısı olabilir. Bu dönemde idrarda ılımlı proteinüri, hiyalen ve granüler silendirler vardır. Bu bulgu birinci haftadan sonra hızla kaybolur. Bu dönem 4-10 gün sürer. Ardından 1-3 gün süren asemptomatik faz ortaya çıkar. İmmün fazda ateş ve konstitüsyonel semptomlar tekrar ortaya çıkar. Bu fazda en belirgin bulgu konjüge hiperbilirubinemidir. Viral hepatitin aksine AST düzeylerinde ılımlı bir artış ve vakaların %30'unda CPK'da artış görülebilir. Lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış sıklıdır. Aseptik meningoensefalit ve miyokardit gelişebilir. Karaciğer ve böbrek tutulumu karakteristiktir. Hastalarda atipik pnömoni, pulmoner hemoraji, akciğer ödemi, ARDS, interstisyel pnömoni şeklinde pulmoner komplikasyonlar da görülebilir (6). Sağ hipokondriyumda ağrı ve hassasiyet ile birlikte hepatomegali ve progresif sarılık oluşabilir. Epistaksis, hemoptizi, gastrointestinal sistem kanaması ve adrenal bez içine kanamalar görülebilir (3).

Böbrek tutulumu

En ciddi ve en sık ölüm nedeni böbrek tutulumudur. Piyüri, hematüri, granüler silendirlerin bulunduğu üriner sediment değişikliklerinden böbrek yetmezliğine kadar farklılık gösterebilir. Renal tutulum leptospirozun tüm formlarında görülebilir. Anikterik hastalarda proteinüri ve mikroskopik hematüri de olabilir. Proteinüri hafiftir ve ateşle ilişkilidir. Hematüri glomerüler hasardan ziyade hemorajik diyatezle ilişkili olabilir (7). Akut böbrek yetmezliği vakalarının %20-85'inde görülür. Üre ve serum kreatininde hızlı artış ile kendini gösterir. İkinci haftanın sonunda hastalar poliürik faza girerler. İdrar miktarında ve fraksiyone potasyum ekskresyonunda artış, proksimal tübüler lezyonlara bağlı olarak hipokalemi ortaya çıkar (2). Anikterik hastalarda böbrek yetmezliği, genellikle ılımlıdır ve oligürik değildir (3).

Azotemi 2 gruba ayrılır. Birinci grupta azalmış renal perfüzyon ve prerenal azotemi vardır ve hidrasyona iyi cevap alınır. Diğer grupta ise tübüler nekroz vardır ve sıvı replasmanı ile olumlu sonuç alınamaz. Eğer hipotansiyon ve volüm açığı gibi bozukluklar düzeltilmezse, prerenal azotemi tübüler nekroza dönebilir. Böbrek yetmezliği ortalama iki haftada oluşur; ancak, dördüncü günde bile gelişebilir (8).

Böbrek yetmezliği patogeneğinde, hipovolemi ve/veya hipotansiyona sekonder hipoksi ve leptospiranın toksik ürünlerine bağlı direkt nefrotoksite gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

Şiddetli endotelial hasarın sonucunda vücut sıvılarının intravasküler alandan ekstravasküler mesafeye yer değiştirmesi ile hipotansiyon ve şok gelişebilir. Masif gastrointestinal sistem kanamaları da hipovoleminin önemli bir nedenidir. Hipotansiyonun nadir bir nedeni de adrenal hemorajiye sekonder adrenal yetmezliktir. Hipoperfüzyon, kardiyak disfonksiyonun da bir sonucu olabilir. Toksik tübüler zedelenmeden sitotoksik faktörler de sorumludur. Böbreklerde hematojen yayılımla glomerüler hasara neden olur. Peritübüler kapillerlerle böbreğe ulaşan mikroorganizma interstisyuma geçer. Renal tübüllerde ve tübüler lümende interstisyel nefrit ve tübüler nekroza neden olur. Böbrekler şişmiş, korteks soluk görünümde, medulla konjesyonedir. Glomerüllerde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ile birlikte mezangiyal proliferasyon vardır. İmmünfloresan mikroskopta mezangiyal alanda, bazen de etkilenen arteriyollerde C3 birikimi izlenir. Ara sıra mezangiyal bölgede C1q ve IgM birikimleri de izlenebilir. Elektron mikroskopta mezangiyal, paramezangiyal ve intramembranöz alanlarda dens depozitler görülebilir. Şişmiş endotelial hücrelerin endoplazmik retikulumlarında dilatasyon, mitokondrilerde büyüme vardır (3). Böbrekteki vasküler değişiklikler, özellikle kortikomedüller alanda platelet agregasyonu ile birlikte endotelial şişme ve nekrozdan ibarettir.

Leptospiraya bağlı böbrek yetmezliğinde biyopsi gerekli değildir, çünkü böbreğe spesifik lezyon yoktur. Ayrıca hastalıkla ilgili kanama diyatezi de biyopsi yapılmasını güçleştiren faktörlerdendir (7).

Renal kan akımının yüksek olması kanla yüksek sayıda mikroorganizmanın böbreğe gelmesine yol açar. Renal tutulum, mikroorganizmanın böbrek dokusuna invazyonu sonucu ortaya çıkar. Renal hasar bakteriyel enzimlerin, metabolitlerin, endo-

toksinlerin salınımından kaynaklanır ve kompleman aracılı renal hasar meydana gelir. Endotoksinin glikoprotein komponenti, renal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ 'ı inhibe eder. Apikal Na^+ , K^+ ve Cl^- kotransportörleri etkilenir ve potasyum atılımına yol açar. Ek olarak sistemik infeksiyonun non-spesifik etkileri (hipotansiyon, hipovolemi, hemoglobinüri ve miyoglobulinüri) de böbrek hasarına yol açabilmektedir.

Şiddetli leptospiroz vakalarında kardiyak output azalabilir. Glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı azalması, renal vasküler rezistansta artma ve tübüler nekroz böbrek yetmezliğinin diğer nedenleridir. İnfeksiyonun non-spesifik etkileri olan intravasküler koagülasyon, hemoliz, rabdomyoliz, sarılık ve artmış kan viskozitesi renal kan akımının azalmasına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (3).

Sonuç olarak, leptospiroza bağlı renal tutulum immün komplekslerle oluşan mezangiyoproliferatif glomerülonefrit, interstisyel nefrit ve akut tübüler nekroz şeklinde olabilir. Akut böbrek yetmezliği %50'den fazla vakada oligürik değildir (9).

Tanı

Tanı, kültür ya da seroloji ile konur. Mikroorganizma birinci fazda kandan ve daha sonra idrardan izole edilebilir. Antileptospiroza antikorları ikinci fazda tespit edilebilir. Anlamlı titre 1/400 ve üstü olmalıdır (3).

Serolojik testler

- Mikroskopik aglütinasyon testi (MAT): Yükselen titreler ya da başlangıç yüksek titreleri leptospiral infeksiyon için tanı koydurucudur. Temel avantajı serovarların izole edilebilmesidir. Dezavantajı ise titreler geç artması ve doruk düzeye ortalama 3-4 haftada ulaşmasıdır. Yüksek titreler uzun sürede normale gelir (10).
- ELISA: Spesifik IgM ve IgG antikorlarını tespit eder. Spesifik IgM antikorları hızlı teşhise yardım eder (10-11). Bu test serogrupları tespit etmez.

Ayrıca kompleman fiksasyon, serum ve tükürükten ELISA, hızlı IgM dipstick ELISA da tanı amaçlı kullanılabilen testlerdir.

Trombositopeni endotoksin maruziyetine sekonder olarak gelişebilir. Leptospiroza hemolizine bağlı hemolitik anemi şiddetli olabilir. $\text{TNF-}\alpha$, prokalsitonin ve solubl IL-2 reseptör düzeyi hastalık şiddetiyle orantılı olarak artar (12).

Tedavi

Hastalık kendini sınırlayıcıdır ve hafif vakalar spontan iyileşme eğilimindedir. Semptomatik vakalarda tedavi sıvı replasmanı ve elektrolit imbalansını düzeltme şeklinde olmalıdır. Penisilin, streptomisin, tetrasiklinler, kloramfenikol, eritromisin ve siprofloksasin kullanılabilir. Özellikle kristalize penisilin ve doksisiklin, ateş, hastanede kalma süresi ve leptospirüriyi belirgin azaltmaları açısından ön plana çıkan ilaçlardır.

Böbrek yetmezlikli hastalar diyaliz ihtiyacı gösterebilir. Sürekli veno-venöz filtrasyon yapılabilir. Plazmaferez özellikle sitokinlerin ve medyatörlerin kan seviyesini azaltmak için etkili olabilir (6). Mortalite değişik serilerde farklı olarak bildirilmektedir. Yüz kırk sekiz hastayı kapsayan bir araştırmada leptospiroza bağlı mortalite %3.4 bulunmuştur. Ölüm nedenleri böbrek yetmezliği, miyokardit ve kanamalardır. Kötü prognoz kriterleri ise ileri yaş, pulmoner komplikasyonlar, hiperbilirubinemi, diare ve hiperkalemidir. Akut böbrek yetmezliğinin uzun dönem prognozu iyidir. Glomerüler filtrasyon hızı ortalama iki ay içinde normale döner. Şiddetli leptospiroz vakalarında kan değişimi de konvansiyonel tedavilere ek olarak fayda sağlayabilir (13).

Kaynaklar

1. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literatu-

- re. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1128-34. Review.
2. Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:73-7.
3. Chugh KS, Sitprija V, Jha V. Acute renal failure in the tropical countries. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C. *Oxford Clinical Nephrology*. 3rd Edition. Oxford University Press Inc. New York 2005, pp:1614-30.
4. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1975;5(4):413-67.
5. Yang CW, Pan MJ, Wu MS, Chen YM, Tsen YT, Lin CL, Wu CH, Huang CC. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 1997;30(6):840-5.
6. Niwattayakul K, Homvijitkul J, Niwattayakul S, Khaw O, Sitprija V. Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis. *Ren Fail* 2002;24(3):297-305.
7. Muthusethupathi MA, Shivakumar S, Vijayakumar R, Jayakumar M. Renal involvement in leptospirosis—our experience in Madras City. *J Postgrad Med* 1994;40(3):127-31.
8. Nicholson GD, Edwards CN, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Urinary diagnostic indices in the management of leptospirosis. Selection of patients for dialysis therapy. *West Indian Med J* 1989;38(1):33-8.
9. Chugh KS, Jha V. Other bacterial, viral, parasitic, and fungal infections. In: Massry SG, Glassock RJ. *Textbook of Nephrology*. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp:684-94.
10. Everard JD, Everard COR. Leptospirosis in the Caribbean. *Reviews in Medical Microbiology* 1993;4:114-22.
11. Terpstra WJ, Ligthart GS, Schooner GI. ELISA for the detection of specific IgM and IgG in human leptospirosis. *Journal of General Microbiology* 1985;131:377-85.
12. Petros S, Leonhardt U, Engelmann L. Serum procalcitonin and proinflammatory cytokines in a patient with acute severe leptospirosis. *Scand J Infect Dis* 2000;32(1):104-5.