

Leptospiróza jako vzácná příčina akutního poškození ledvin u 14leté dívky

MUDr. Patrik Konopásek¹, MUDr. Ingeborg Vokálová², MUDr. Ivana Divišová², doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Praktický lékař pro děti a dorost, Alergologie-imunologie pro děti a dospělé, Kralupy nad Vltavou

Akutní poškození ledvin je závažný stav, který zvyšuje mortalitu i morbiditu u dětí. I když je pacient včas a řádně zaléčen, do budoucna si nese vyšší riziko vzniku chronického onemocnění ledvin. V této kazuistice prezentujeme pacientku, u které se rozvinulo akutní poškození ledvin při febrilním infektu bez nálezu jasného fokusu infekce. Etiologie onemocnění byla následně objasněna po propuštění pacientky z nemocnice.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, febrilní infekt, leptospiróza.

Leptospirosis as a rare cause of acute kidney injury in fourteen-year-old girl

Acute kidney injury is a severe condition which increases both mortality and morbidity in children. There is a long term risk of development of chronic kidney disease even if the patient is treated properly. We present a case of a patient who developed acute kidney injury during the course of a febrile infection of unknown origin. The etiology was subsequently clarified after patient's discharge from the hospital.

Key words: acute kidney injury, febrile infection, leptospirosis.

Úvod

Akutní poškození ledvin (AKI), dříve nazývané jako akutní selhání ledvin, je definováno jako náhlá porucha funkce ledvin s neschopností regulovat elektrolytovou a vodní rovnováhu a s nedostatečným vylučováním odpadních látek. Existují různé skórovací systémy AKI jako RIFLE, pediatrické RIFLE (pRIFLE) a AKIN. V roce 2012 organizace Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), která se zabývá implementací doporučených postupů v nefrologii, vytvořila standardizovanou definici AKI u dětí a dospělých vycházející z před-

chozích definic a založenou na vzestupu sérového kreatininu a poklesu diurézy. Dělení závažnosti AKI dle KDIGO shrnuje tabulka 1. Jedním z problémů při používání této klasifikace je často neznámá bazální hodnota kreatininu pacienta (1, 2).

Zatímco v rozvojových zemích patří mezi nejčastější příčiny AKI dehydratace při gastroenteritidě či sepsi, případně primární nefropatie (hemolyticko-uremický syndrom, glomerulonefritida), ve vyspělých zemích je etiologie častěji iatrogenní – např. AKI vzniklé v souvislosti s nefrotoxickou terapií či v rám-

ci multiorgánového selhání na jednotkách intenzivní péče (JIP). Incidence AKI u těchto pacientů dosahuje až 30 % a je spojena se zvýšenou morbiditou i mortalitou. Je potřeba si uvědomit, že data o incidenci v některých zemích jsou významně podhodnocena a vysoká mortalita v souvislosti s AKI je zde dána omezenou dostupností zdravotnické péče a eliminačních metod. U všech pacientů po prodělaném AKI je vhodné dlouhodobé sledování pro vyšší riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin (CKD) a hypertenze (HT) (3, 4, 5, 6).

Tab. 1. Stupně AKI dle KDIGO

Stupeň	Sérový kreatinin	Diuréza
1.	1,5–1,9× vyšší oproti bazální hodnotě nebo zvýšení o 26,5 μmol/l	< 0,5 ml/kg/h po dobu 6–12 h
2.	2–2,9× vyšší oproti bazální hodnotě	< 0,5 ml/kg/h více než 12 h
3.	3× vyšší oproti bazální hodnotě nebo zvýšení sérového kreatininu o 353,6 μmol/l nebo zahájení náhradní funkce ledvin nebo u pacienta < 18 let pokles glomerulární filtrace pod 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h více než 24 h nebo anurie více než 12 h

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Patrik Konopásek, Patrik.Konopasek@fnmotol.cz
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: *Pediatr. praxi* 2021; 22(2): 121–124
Článek přijat redakcí: 23. 11. 2020
Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2021

Běžně se AKI dle etiologie dělí na prerenální, renální a postrenální. Tato klasifikace má význam hlavně k určení správného léčebného postupu. V praxi se však většinou jedná o kombinaci příčin, přičemž společným patofyziologickým mechanismem je v 90 % ischemie. Pouze v 10 % se jedná o přímé působení toxinů na renální tkáň. Dělení AKI dle příčiny popisuje tabulka 2. Pro odlišení renální a prerenální příčiny AKI se tradičně používají parametry shrnuté v tabulce 3 (7).

Terapie AKI závisí na etiologii, základem je časná diagnóza a odstranění vyvolávajícího inzultu (odstranění litiázy při obstrukci, přerušování nefrotoxicke medikace, doplnění tekutin při hypovolemii) a symptomatická terapie s cílem léčit možné komplikace AKI, jako jsou otoky, hypertenze, hyperkalemie, oběhová nestabilita a další. V indikovaných případech je poté potřeba zahájit některou z eliminačních metod (7).

Kazuistika

Čtrnáctiletou pacientku jsme přijali na naši kliniku pro suspektní akutní pyelonefritidu. Jednalo se o dívku z 1. fyziologické gravidity narozenou v termínu plánovaně císařským řezem (pro glaukom matky) s porodní hmotností 3 550 g a délkou 51 cm. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací, dobře prospívala, psychomotoricky se vyvíjela normálně. Ve 13 letech jí byla provedena tonzilektomie pro opakované angíny s následným vymizením potíží. Dlouhodobě byla sledována na kardiologii pro nevýznamnou nedomykavost pulmonální chlopně. V rodině se léčí matka pro hypotyreózu a hypertenzi, otec i její 10letý bratr jsou oba zdraví, matka matky je sledovaná na nefrologii pro nefrotický syndrom. Ve svém volném čase se dívka aktivně věnuje slalomu na divoké vodě.

Potíže pacientky začaly týden před hospitalizací, kdy pociťovala nevolnost, následně se objevila teplota s maximem 40 °C. Třetí den od prvních příznaků proto navštívila praktickou lékařku pro děti a dorost (PLDD), která vyšetřila moč testacím proužkem a PCR z nosohltanu k vyloučení koronavirové infekce – obojí s negativním nálezem, fyzikální vyšetření neobjasnilo infekční fokus. Den poté bylo vyšetřeno CRP s hodnotou 45 mg/l. Dále se dívka cítila lépe, teploty byly mírnější, CRP

Tab. 2. Dělení AKI dle příčiny (Převzato a upraveno z: Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy (7))

Příčina	Mechanismus	Příklad
Prerenální	Hypovolemie Postižení srdeční funkce Systémová vazodilatace Zvýšená vaskulární rezistence	Průjmy, popáleniny Srdeční selhání Anafylaxe, šok Cyklosporin A, NSAID*
Renální	Glomerulární Tabulární Intersticiální Cévní	Akutní glomerulonefritida Myoglobin, kontrastní látka Infekce, léky Trombóza renální žil, HUS**
Postrenální	Obstrukce (extra/intrarenální)	Litiáza

*NSAID – nesteroidní antiflogistika, HUS** – hemolyticko-uremický syndrom

Tab. 3. Rozlišení prerenálního a renálního AKI

Parametr	Prerenální	Renální
Osmolalita moči (mosmol/kg)	> 500	< 350
Specifická hmotnost moči	> 1 020	< 1 010
Koncentrace natria v moči (mmol/l)	< 20	> 40
Exkrecní frakce natria	< 1 %	> 1 %
Exkrecní frakce ury	≤ 35 %	> 35 %

pokleslo na 37 mg/l, sedmý den ale došlo opět ke zhoršení stavu a k elevaci CRP na 137 mg/l. Vzhledem k nejasnému fokusu infekce byla dívka odeslána PLDD k vyšetření a eventuální hospitalizaci na naše pracoviště.

Při přijetí na kliniku byla pacientka afebrilní (časně po podání antipyretik), v celkově dobrém stavu, měla krevní tlak 115/77 torr, tepovou frekvenci 70/minutu, saturaci 99 %, hmotnost 74 kg a výšku 171 cm. Byla bez jasných klinických známek dehydratace, udávala lehkou únavu, dle anamnézy močila dostatečně, fyzikální vyšetření neobjasnilo příčinu obtíží. Vyšetření močového sedimentu prokázalo pouze pyurii (87 leukocytů) bez další patologie. V krevních odběrech měla pacientka vyšší zánětlivé parametry (CRP 154,8 mg/l, prokalcitonin 1,54 µg/l), krevní obraz bez leukocytózy, mírnou hyponatremii 129 mmol/l a známky AKI s kreatininem 157 µmol/l (odpovídá glomerulární filtraci 40 ml/min/1,73 m² dle Schwarzova vzorce) a ureou 10,7 mmol/l. Na UZ břicha popsal radiolog lehce setřelou echotexturu levé ledviny. Výsledky biochemických vyšetření odpovídaly prerenálnímu AKI (exkrecní frakce natria 0,2 %, natrium v moči 16 mmol/l, exkrecní frakce ury 24,1 %, specifická hmotnost moči 1,019 kg/l), pozitivní však vyšly i markery tubulárního postižení (α1– mikroglobulin 73,27 mg/l a β2– mikroglobulin 12,52 mg/l). Stav jsme vyhodnotili jako akutní pyelonefritidu s AKI renálního typu s vyjádřenou prerenální složkou, pro kterou svědčily i nízké exkrecní frakce natria a ury. Zahájili jsme terapii Ampicilin/Sulbactamem

i. v. (po řádném odebrání hemokultivace a moči ke kultivaci) a infuzní terapii. Na zavedené léčbě došlo u dívky velmi rychle ke zlepšení klinického stavu, další den již byla afebrilní, obdobně se promptně zlepšily i zánětlivé parametry a sérový kreatinin (graf 1). Po celou dobu hospitalizace byla pacientka normotenzní s vyrovnanými bilancemi tekutin, bez otoků. Původní diagnózu akutní pyelonefritidy nám bohužel vyloučilo negativní kultivační vyšetření moči, doplnili jsme proto předozadní snímek plic a rentgen vedlejších nosních dutin, které byly bez patologického nálezu. Hemokultivace byla obdobně negativní, fokus tedy zůstal nejasný, pro dobrou reakci na podanou terapii jsme však pokračovali ve stejném léčebném režimu. V den propuštění (6. den hospitalizace) byla laboratoř uspokojivá – kreatinin 59 µmol/l, CRP 18 mg/l a kontrolní ultrazvuk urotraktu s normálním nálezem. Nově došlo k rozvoji mírné hepatopatie (AST 1,3 µkat/l, ALT 1,62 µkat/l). Vzhledem k dobrému stavu pacientky ji bylo možno propustit do domácího léčení s doporučením dispenzarizace PLDD a nefrologické ambulance. Pro možnou asociaci elevace transamináz s podáváním potencovaného aminopenicilinu jsme dříve nasadili perorální cefuroxim. Celková doba antibiotické terapie byla 10 dní (Ampicilin/Sulbactam v dávce 2 g 3x denně i. v. po dobu 5 dní, Zinnat 500 mg 2x denně per os po dobu 5 dní). Před dimisí jsme doplnili sérologii virových hepatitid (A, B, C), EBV, CMV, vše s negativním nálezem, kontrolní vyšetření jaterních aminotransferáz za

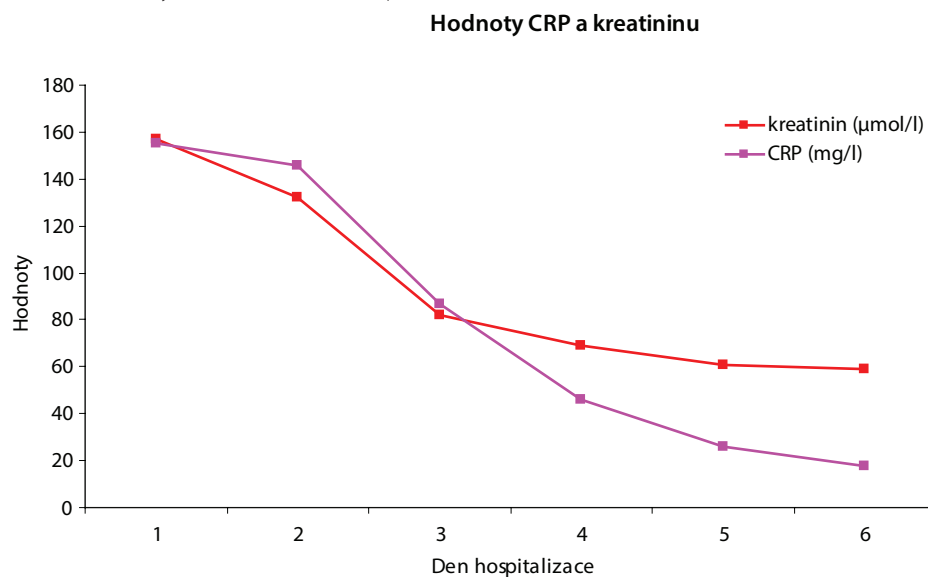
týden od propuštění ukázalo pokles hodnot jaterních testů (AST 0,41 μ kat/l, ALT 0,9 μ kat/l). Vzhledem k tomu, že se jednalo o dívku, která se aktivně věnovala vodnímu sportu a prodělala akutní infekci nejasné etiologie s AKI a rozvojem hepatopatie, PLDD dále vyšetřila ambulantní cestou leptospiry, kde vyšla pozitivní *Leptospira icterohaemorrhagiae* metodou mikroaglutinace-lýzy (MAL) v titru 1 : 800. Poté mohl být stav uzavřen jako leptospiróza s rozvojem AKI.

Diskuze

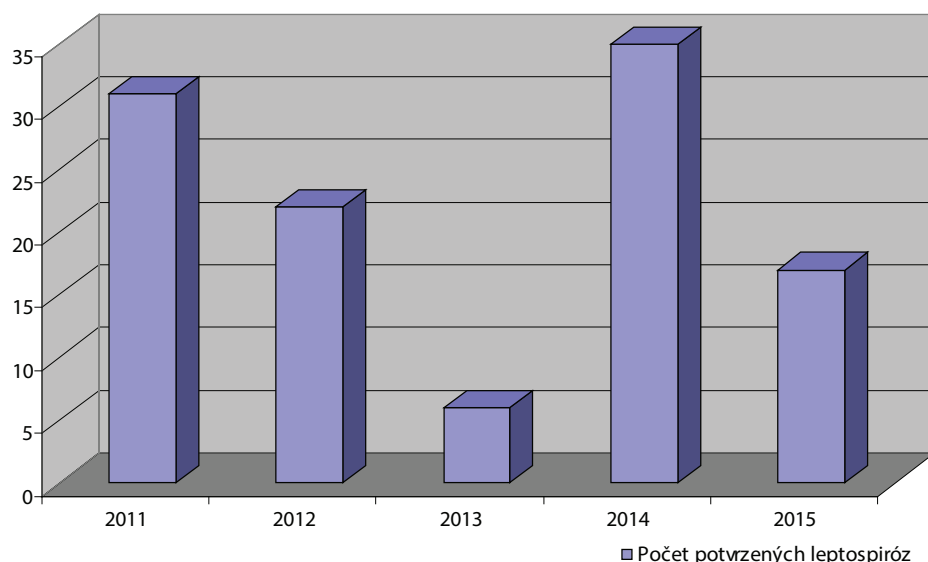
Leptospiróza je infekční onemocnění vyvolané obligátně aerobní spirochetou leptospirou. Jedná se o celosvětově nejrozšířenější zoonózu, lze ji nalézt na všech kontinentech mimo Antarktidu. Endemicky se vyskytuje v tropických oblastech, kde způsobuje závažné epidemie obzvláště v období dešťů. Rezervoár bakterie tvoří ledviny četných divokých i domácích zvířat, hlavní zdroj jsou poté malí savci. Člověk se infikuje buď přímým kontaktem s močí infikovaného zvířete, nebo nepřímo kontaminovanou vodou. Riziková je proto anamnéza opakovaného kontaktu se zvířaty (farmáři, veterináři), záplavy a vodní sporty. I když lidé netvoří rezervoár, v průběhu infekce dochází k vylučování bakterií a jsou popsány extrémně vzácné přenosy onemocnění nechráněným pohlavním stykem a při laktaci. U těhotných žen pak může dojít k transplacentárnímu poškození plodu (8, 9). Obecně je onemocnění poddiagnostikované, jelikož řada nemocných je asymptomatických, případně jsou symptomy velmi mírné, či se na leptospirózu v diferenciálně diagnostických úvahách nepomýšlí. V České republice je onemocnění poměrně vzácné, ročně se infikuje maximálně několik desítek lidí. Graf 2 ukazuje počet potvrzených infekcí v letech 2011–2015 (10).

Průběh onemocnění je typicky dvoufázový. První fáze, která se objeví po inkubační době 2–26 dní, trvá 3–7 dní. Pacienti mají nespecifické příznaky podobné chřipce: horečku, bolesti hlavy a svalů, nauzeu, zvracení, únavu a zarudlé spojivky. Někdy jsou patrné až konjunktivální sufuze. Většina infikovaných jedinců prodělá pouze tuto první fázi, u 10 % pacientů se rozvine 2. fáze nazývaná Weilův syndrom, která se projevuje komplikacemi v podobě

Graf 1. Hodnoty CRP a kreatininu za hospitalizace



Graf 2. Počet potvrzených leptospiróz v České republice v letech 2011–2015



AKI, žloutenky, aseptické meningitidy a plicního krvácení. Mortalita Weilova syndromu převyšuje 10% (11).

AKI se objeví u 20–85 % pacientů, u kterých se rozvinula 2. fáze onemocnění a je typicky normo nebo hypokalemické a non-oligurické. Hlavním mechanismem je tubulointericiální nefritida (TIN), kterou lze prokázat histologicky ve tkáni ledvin i u jedinců bez projevů AKI. Svůj podíl na rozvoji AKI pak může hrát i dehydratace v rámci febrilního infektu (12).

Základní laboratorní známky onemocnění jsou nespecifické, v krevním obraze můžeme nalézt leukocytózu, leukopenii i trombocytopenii. Významná část pacientů má zvýšené hodnoty jaterních transamináz, bilirubinu

a kreatininu kinázy. V případě AKI zjišťujeme elevaci renálních parametrů a patologický chemický močový nále. Diagnostika leptospirózy se opírá o metodu MAL, kde se jako pozitivní bere titr 1 : 100 a více, dalšími metodami jsou pak průkaz protilátek IgM metodou ELISA, eventuálně kultivační nále. Diagnostice se dají využít i moderní molekulárně genetické metody (PCR) (13, 14).

Základem léčby leptospirózy je podpůrná terapie s cílem zachování základních životních funkcí včetně eliminačních metod u pacientů se závažným průběhem AKI. Z antibiotik je leptospira in vitro citlivá na peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, streptomycin, azitromycin a další antibiotika.

Antibiotika se v praxi obvykle nasazují u pacientů s klinickými příznaky a etiologickým průkazem nemoci, nicméně přínos jejich užití je diskutabilní a jasně nebyl prokázán ani vyloučen (12, 15).

Průběh nemoci naší pacientky byl dvoufázový s následným rozvojem AKI bez jiných příznaků Weilova syndromu. Anamnéza byla riziková, pacientka se aktivně věnovala vodnímu sportu. Laboratorně se jednalo o renální typ AKI způsobený TIN s prerenální složkou. Vzhledem k promptní úpravě klinického stavu i laboratorních parametrů na TIN usuzujeme bez provedení invazivního vyšetření biopsie ledviny. I když je efekt

antibiotik u leptospirózy sporný, v našem případě se zdá být významný – po první dávce antibiotik jsme již mohli pozorovat zlepšení klinického stavu. Příčiny elevace transamináz v dětském věku jsou velmi rozmanité včetně možného vlivu podávané medikace. V diferenciální diagnostice naší pacientky je nutno zvažovat i vzácnější příčiny na základě anamnézy a průběhu onemocnění. Dívka je nadále sledována PLDD a v dětské nefrologické ambulanci, je v klinicky dobrém stavu, normotenzní, renální funkce i chemický nálezy v moči včetně tubulárních markerů jsou zcela v normě. Měsíc po hospitalizaci se aktivně účastnila mistrovství České republiky ve sla-

lomu na divoké vodě ve své věkové kategorii. Pro budoucí riziko rozvoje CKD bude u nás i nadále sledována a následně předána do péče dospělým nefrologům.

Závěr

Leptospiróza je celosvětově nejrozšířenější zoonóza, v České republice se ale jedná o poměrně vzácné a zřejmě i poddiagnostikované onemocnění. V 10% případů však může mít závažný průběh a je potřeba na ni pomyslet u každého febrilního infektu s rizikovou anamnézou, nejasným fokusem infekce a dvoufázovým průběhem choroby s rozvojem příznaků Weilova syndromu.

LITERATURA

1. Ciccía E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10: 77–84.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1): 1–138.
3. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017; 376: 11–20.
4. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis* 2020; 24(1): 19–26.
5. Benisty K, Morgan C, Hesse E, et al. Kidney and blood pressure abnormalities 6 years after acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 2020; 88(2): 271–278.
6. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Epidemiology of

acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(8): 1301–1314.

7. Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta 2019: 399s.
8. Adler B, De la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol* 2010; 140(3–4): 287–296.
9. Haake DAA, Paul N. LEVETT. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 387: 65–97.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Leptospirosis. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2018.
11. Segruo A C a Andrade L. Pathophysiology of Leptospirosis. *Shock* 2013; 39: 17–23.
12. Da Silva Junior GB, Srisawat N, Galdino GS, et al. Acute kidney injury in leptospirosis: Overview and perspectives. *Asian Pac J Trop Med* 2018; 11(10).

13. Day N. Leptospirosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: uptodate.com [online]. [cit. 4-11-2020]. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations--and-diagnosis?search=leptospirosis&source-search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1#PATIENT_INFORMATION. Path: uptodate.com; Topics by Specialty; Infectious Diseases; Other bacterial infections;
14. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(12): 757–771.
15. Charan J, Saxena D, Mulla S, et al. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med* 2013; 4(5): 501–510.