

Leptospirose veroorzaakt door leptospiren uit de Grippotyphosa serogroep: een cluster van patiënten

Leptospirosis due to leptospire of the Grippotyphosa serogroup: a case series

Mw. drs. J.C.L. Notohardjo¹, mw. drs. M.J. van Dijk², mw. dr. A.J.L. Weersink³, mw. dr. M.G.A. Goris⁴, dr. E.C. Hagen⁵

SAMENVATTING

In augustus 2016 meldden 3 patiënten zich op de afdeling Spoedeisende Hulp in Amersfoort, nadat ze in open water van de Kromme Rijn bij Utrecht en het Zeumerse gat bij Barneveld hadden gezwommen. Uiteindelijk bleek bij allen sprake te zijn van leptospirose, veroorzaakt door het serovar Grippotyphosa uit de Grippotyphosa serogroep. Deze variant is in Nederland geassocieerd met muizen en muskratten en leidt meestal tot milde symptomen. Bij deze patiënten leidde de variant daarentegen tot potentieel fatale aandoeningen.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(4):115-119)

SUMMARY

In August 2016, 3 patients who swam in open water (Kromme Rijn near Utrecht and Zeumerse gat near Barneveld in the Netherlands) called in at the Emergency Department in Amersfoort. As became clear, all suffered from leptospirosis, due to the serovar Grippotyphosa of the Grippotyphosa serogroup. In the Netherlands, this serovar is associated with mice and muskrats and mostly causes mild symptoms. However, it caused potentially fatal disorders in this case series.

INLEIDING

Leptospirose is een zoönose die wordt veroorzaakt door spirochetes van het geslacht *Leptospira*. De ziekte heeft verschillende benamingen voor verschillende varianten, en wordt veroorzaakt door verschillende serovars, zoals de ziekte van Weil (serovar Icterohaemorrhagiae en Copenhageni), melkerskoorts (serovar Hardjo type Bovis) of modderkoorts (serovar Grippotyphosa).¹

CASUÏSTIEK

PATIËNT A

Een 70-jarige man bezocht de spoedeisende hulp (SEH) in Amersfoort. Sinds een week had hij last van diarree, misselijkheid, oligurie en koorts. Anderhalve week daarvoor had de patiënt in open water van de Kromme Rijn bij Utrecht en het Zeumerse gat bij Barneveld gezwommen. Bij lichamelijk onderzoek viel een matig zieke man op. De resultaten van

¹arts-assistent en aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, ²arts-assistent en aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, ³arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, ⁴hoofd Nationaal Referentielaboratorium voor Leptospirosen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ⁵internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M.J. van Dijk, arts-assistent, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Maatweg 3, 3813 TZ, Amersfoort, tel.: 030 850 50 50, e-mailadres: mj.van.dijk@meandermc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: grippotyphosa, leptospirose, Nederland.

Keywords: grippotyphosa, leptospirosis, the Netherlands.

TABEL 1. Afwijkende uitslagen laboratoriumonderzoek patiënt A.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Hematologie		
Leukocyten	7,9 x 10 ⁹ /l	4,5-11,0 x 10 ⁹ /l
Trombocyten	102 x 10 ⁹ /l	150-350 x 10 ⁹ /l
Chemie		
CRP	136 mg/l	<5 mg/l
Natrium	129 mmol/l	135-145 mmol/l
Kreatinine	245 µmol/l	71-115 µmol/l
Ureum	19,6 mmol/l	3,0-9,2 mmol/l
CKD-EPI	22 ml/min/1,73m ²	>90 ml/min/1,73m ²
ASAT	75 IU/l	5-35 IU/l
ALAT	57 IU/l	5-45 IU/l
LDH	332 IU/l	100-250 IU/l
Urineonderzoek		
Eiwit	2+	neg-1+
Erythrocyten	163/µl	<17/µl

het laboratoriumonderzoek staan weergegeven in *Tabel 1*. Vanwege de verdenking op leptospirose werd gestart met intraveneus benzylpenicilline, wat na 5 dagen werd omgezet naar amoxicilline oraal. Tijdens opname herstelden de kliniek- en laboratoriumwaarden. De PCR voor het aantonen van DNA van leptospiren in urine en bloed, afgenomen op ziektedag 7, was negatief. Hetzelfde gold voor de kweek op heparinebloed en urine, alsook de serologische testen op antistoffen tegen leptospiren.² De diagnose 'leptospirose' werd bevestigd door onderzoek van vervolgs serum op ziektedag 26. De 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) gaf een viervoudige titerstijging bij IgM en Ig-totaal.³ De microscopische agglutinatietest (MAT) gaf de hoogste titer (1:320) met serovar Grippotyphosa. Dit impliceert dat de infectie vermoedelijk werd veroorzaakt door de serogroep Grippotyphosa.⁴

PATIËNT B

Een 59-jarige man werd doorverwezen omdat hij last had van braken, oligurie, hematurie en koorts sinds een week na het zwemmen in dezelfde wateren als patiënt A. Lichamelijk onderzoek toonde een niet-zieke man. De uitslagen van het laboratoriumonderzoek staan weergegeven in *Tabel 2*. Capillair bloedgas toonde een respiratoir gecompenseerde metabole acidose.

TABEL 2. Afwijkende uitslagen laboratoriumonderzoek patiënt B.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Hematologie		
Leukocyten	10,4 x 10 ⁹ /l	4,5-11,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiële granulocyten	9,2 x 10 ⁹ /l	1,5-8,0 x 10 ⁹ /l
Chemie		
CRP	250 mg/l	<5 mg/l
Natrium	126 mmol/l	135-145 mmol/l
Kreatinine	534 µmol/l	71-115 µmol/l
Ureum	28,2 mmol/l	3,0-9,2 mmol/l
CKD-EPI	9 ml/min/1,73m ²	>90 ml/min/1,73m ²
Bilirubine (totaal)	25 µmol/l	2-17 µmol/l
Alkalische fosfatase	130 IU/l	<125 IU/l
γ-GT	327 IU/l	5-55 IU/l
ASAT	137 IU/l	5-35 IU/l
ALAT	179 IU/l	5-45 IU/l
LDH	319 IU/l	100-250 IU/l
CK	241 IU/l	30-225 IU/l
Urineonderzoek		
Eiwit	3+	neg-1+
Leukocyten	183/µl	<28/µl

Direct werd gestart met intraveneus benzylpenicilline vanwege mogelijke leptospirose. De patiënt werd tweemaal gehemodialyseerd en bij ontslag na 10 dagen uitbehandeld met amoxicilline oraal. Poliklinisch herstelden de laboratoriumwaarden. De PCR, afgenomen op ziektedag 6, was positief in het serum, EDTA-plasma en urine, waarmee de diagnose leptospirose werd bevestigd. Een kweek van het heparineplasma en de urine bleef negatief, alsmede de serologische testen op antistoffen tegen leptospiren. De MAT op een vervolgsmonster, 4 weken later, toonde aan dat de infectie vermoedelijk was veroorzaakt door de serogroep Grippotyphosa (hoogste titer 1:320 met het serovar Grippotyphosa). Een ELISA toonde een viervoudige titerstijging (IgM en Ig-totaal).

PATIËNT C

Een 58-jarige vrouw had koude rillingen, misselijkheid, spierpijn, hoofdpijn en koorts sinds 5 dagen na het zwemmen in dezelfde wateren als patiënten A en B. Er werd een zieke vrouw gezien met koorts en droge slijmvliezen. Afwij-

TABEL 3. Afwijkende laboratoriumuitslagen patiënt C.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Chemie		
CRP	100 mg/l	<5 mg/l
ALAT	43 IU/l	5-34 IU/l
Liquor		
Aspect	troebel	helder
Totaal eiwit	820 mg/l	150-400 mg/l
Leukocyten	614,0 x 10 ⁶ /l	<5 x 10 ⁶ /l
Mononucleair	18%	
Polymorf	82%	
Albumine	636 mg/l	130-380 mg/l
IgG	83 mg/l	28-57 mg/l
Albumineratio	25,4 x 10 ⁻³ /l	2,1-9,9 x 10 ⁻³ /l

kende laboratoriumuitslagen staan weergegeven in Tabel 3. Een dag na het starten van intraveneus benzylpenicilline namen de hoofdpijnklachten van de patiënte toe. Vanwege meningeale prikkeling werd een lumbaalpunctie verricht (zie Tabel 3).

Vanwege verdenking van meningitis werd de antibiotica omgezet naar intraveneus amoxicilline en ceftriaxon. De liquorkweek bleef negatief. De patiënte knapte op en werd na 5 dagen ziekenhuisopname met amoxicilline oraal uitbehandeld. De PCR voor leptospiren was positief in het serum en in het EDTA-plasma, afgenomen op ziektedag 5. De serologische testen op antistoffen tegen leptospiren waren negatief. Bij vervolgonderzoek op ziektedag 43 toonde een ELISA een viervoudige titerstijging. De kweek op leptospiren van het heparinebloed, dat was afgenomen op ziektedag 5, was positief. Uit typering van het isolaat kwam het *Leptospira kirschneri* serovar Grippotyphosa.

CLUSTER

Gezien het cluster van deze 3 patiënten lijken ze door dezelfde bron besmet te zijn. Vanwege de onduidelijkheid rond de precieze besmettingsplaats in stromend open water, werd brononderzoek niet verricht. Patiënt C had een bewezen infectie met het *L. kirschneri* serovar Grippotyphosa van serogroep Grippotyphosa. Gebaseerd op de MAT was ook bij patiënten A en B de serogroep Grippotyphosa de oorzaak van de infectie. Bij patiënten B en C was er een positieve PCR met *L. kirschneri*, behorend tot de serogroep en serovar Grippotyphosa. Al deze gegevens tezamen maakten het aannemelijk dat de 3 patiënten allen met hetzelfde serovar geïnfecteerd waren.

MICROBIOLOGIE EN TAXONOMIE

Leptospiren zijn spirocheten van het geslacht *Leptospira*. Er bestaan 2 verschillende classificatiesystemen. In het conventionele systeem zijn er 2 soorten: de saprofyten, *Leptospira biflexa* sensu lato en de pathogenen, *L. interrogans* sensu lato. De serovars worden onderscheiden op basis van serologische criteria. Verwante serovars zijn ingedeeld in serogroepen, een indeling die nuttig is voor epidemiologische doeleinden.⁵ Er zijn bijna 300 pathogene serovars bekend, ingedeeld in 25 serogroepen.⁶ Het nieuwe classificatiesysteem is gebaseerd op DNA-homologie en categoriseert leptospiren in 10 pathogene species, 5 intermediaire species en 7 niet-pathogene species.⁷

PATHOGENESE EN INCUBATIETIJD

Leptospiren leven in de nieren van de gastheer en worden uitgescheiden met de urine. Transmissie vindt plaats via huidlaesies of slijmvliezen, door urine besmette aerosolen of water, waarna leptospiren zich in bloed, weefsels en organen verspreiden.¹ Rond de zevende tot tiende ziektedag verlaten leptospiren de circulatie en organen, alhoewel ze langer in de nieren aanwezig kunnen zijn. De incubatietijd is gemiddeld 7 tot 12 dagen, variërend van 2 tot 30 dagen.¹

**EPIDEMIOLOGIE
INCIDENTIE**

Leptospirose is wereldwijd een veelvoorkomende zoönose. De incidentie varieert van 0,001-0,6 gevallen per 10.000 inwoners per jaar in gematigde klimaten, tot 10 per 10.000 in vochtige, tropische landen en tijdens epidemieën.^{1,8,9} Recentelijk werden in Nederland gemiddeld jaarlijks 30 gevallen van veelal ernstige leptospirose gediagnosticeerd, waarvan circa 75% werd opgenomen en 3% een dodelijke afloop had.¹⁰ De incidentie lijkt in westerse landen te dalen, mede door collectieve beschermingsmaatregelen zoals ratenbestrijding en hygiëne.¹¹

RISICO

Door gunstige overlevingscondities voor leptospiren, verminderde hygiëne en verhoogde blootstelling aan geïnfecteerde dieren is leptospirose hoog endemisch in tropische en subtropische gebieden. In gematigde klimaten heeft leptospirose een piekincidentie tijdens de zomer en herfst, en in warme klimaten tijdens het regenseizoen.^{5,12} Ongeveer twee derde van de gemelde infecties in Nederland wordt opgelopen in het buitenland.¹⁰ Mensen die tijdens hun beroep in aanraking komen met urine van besmette dieren of besmet materiaal lopen meer risico op leptospirose. Voorbeelden zijn veehouders, land- en tuinbouwers, rioolwerkers, mijnwerkers en militairen.

TABEL 4. Meldingscriterium leptospirose.

Acute koortsende ziekte
EN
>2 van de 11 symptomen: <ul style="list-style-type: none"> ● Hoofdpijn ● Spierpijn ● Koude rillingen ● Misselijkheid en/of braken ● Conjunctivale vaatinjectie ● Hemorragische diathese ● Acute uitslag ● Icterus ● Cardiale aritmie of falen ● Meningisme ● Anurie, oligurie en/of proteïnurie ● Respiratoire klachten met/zonder hemoptoë
EN/OF
Risicocontact met een gecontamineerde omgeving of met dieren die besmet zijn met <i>Leptospira</i>
EN
>1 van de 3 laboratoriumcriteria: <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Leptospira</i> spp. uit patiëntenmateriaal via kweek/PCR. ● Viervoudige of grotere titerstijging in MAT en/of IgM-ELISA in een serumpaars (sera afgenomen in de acute en herstelfase met tussenperiode van één of meer weken). ● Eenmalige hoge titer in MAT en/of IgM ELISA.

Risicoactiviteiten zijn waterrecreatie en sporten bij zoetwater, zoals 'obstacle runs'.⁵

MELDINGSPLICHT

Leptospirose is een meldingsplichtige ziekte groep C met een meldingscriterium (zie Tabel 4).¹ De GGD zorgt voor maatregelen rondom de patiënt of anderen, eventueel in overleg met het Nationaal Referentielaboratorium voor Leptospirosen.¹³ Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens het uitoefenen van een beroep moet dit door de bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.

DIAGNOSTIEK

KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

Uitingen van leptospirose zijn divers vanwege verschillende betrokken species/serovars en verspreiding van leptospiren in verschillende bloedvaten en weefsels. Door deze diversiteit is er veel overlap met andere aandoeningen, zoals influenza, dengue en hepatitis.¹ Naast de genoemde sympto-

men in Tabel 4 kan ook koorts, hepato-, spleno- en/of lymfadenopathie optreden.^{1,9}

In Nederland zijn modderkoorts en de ziekte van Weil het meest voorkomend. Modderkoorts is vaak een mildere variant van leptospirose, veroorzaakt door het serovar Grippotyphosa uit de Grippotyphosa serogroep. Het wordt overgedragen door muizen en muskusratten.¹¹ De beschreven patiënten hadden een ernstigere vorm van modderkoorts. De ziekte van Weil en 'severe pulmonary haemorrhagic leptospirosis' (SPHL) zijn ernstigere vormen, onder andere veroorzaakt door de serovars Icterohaemorrhagiae en Copenhageni. Beide zijn uit de serogroep Icterohaemorrhagiae en worden overgedragen door ratten. De ziekte van Weil wordt vaak verward met het syndroom van Weil met de klassieke trias: icterus, bloedingen en nierfalen. Het syndroom heeft echter geen associatie met de serovars Icterohaemorrhagiae of Copenhageni en hun gastheer, de rat.¹

In het algemeen verloopt het merendeel van de leptospirose-infecties asymptomatisch of mild. In alle gevallen kan echter een aseptische meningitis optreden.⁵ Ongeveer 10% van de ernstige leptospirosen is levensbedreigend, met name door nier-, lever-, cardiaal of respiratoir falen en hemorragische diathese.

LABORATORIUMONDERZOEK

Diagnostiek naar leptospirose is lastig door de invloed van ziekteduur, antibiotica en kruisreacties tussen serogroepen op testeigenschappen.¹⁴ Directe diagnostiek op *Leptospira* uit patiëntmateriaal bij een ziekteduur van minder dan 11 dagen kan gedaan worden middels PCR of kweken van bloed, serum, weefsels, liquor of urine. Daarnaast kan diagnostiek plaatsvinden naar specifieke antistoffen, die meestal na 5 tot 7 ziektedagen aantoonbaar zijn door middel van MAT en/of ELISA.¹

BEHANDELING

Het starten van antibiotica bij een vermoeden van leptospirose gebeurt empirisch. In ernstige gevallen is intraveneus benzylpenicilline de eerste keus. Bij een mild beloop kan amoxicilline of doxycycline oraal worden gegeven.¹⁵ Bij zwangere vrouwen is doxycycline gecontra-indiceerd en wordt amoxicilline geadviseerd.¹ De behandeling is tevens gericht op ondersteuning. Bij nierfalen kan dialyse nodig zijn en bij respiratoir falen beademing.¹⁶

PREVENTIE

Preventie bestaat uit het geven van voorlichting over het voorkomen en verspreiden van leptospirose. Beschermingsmiddelen en hygiënemaatregelen zijn belangrijk. In hoog-endemische gebieden kan ongediertebestrijding worden toege-

past. In Nederland is geen vaccin beschikbaar mede door de lage incidentie.¹

PROFYLAXE

In Nederland wordt aan risicoberoepsgroepen voor leptospirose geen pre-expositieprofylaxe geadviseerd.¹ Post-expositieprofylaxe wordt geadviseerd bij directe massale blootstelling van huid of slijmvliezen aan leptospiren en bij een verhoogd risico op een ernstig beloop, zoals bij immuuncompromitteerden of zwangere vrouwen. Na mogelijke blootstelling dient er gedurende 4 weken op symptomen van leptospirose gelet te worden om bij klachten te starten met een behandeling met doxycycline.¹

CONCLUSIE

Bij een drietal patiënten dat in hetzelfde open water had gezwommen, bleek de doorgaans milde variant Grippotyhosa (overgedragen door muizen en muskusratten) te leiden tot verschillende potentieel fatale vormen van leptospirose. Door vroegtijdige behandeling met antibiotica en ondersteunende maatregelen trad er volledig herstel op bij ieder van de patiënten.

Wij bedanken dokter Hantaran, arts in opleiding tot arts infectieziektebestrijding van de GGD regio Utrecht, voor haar betrokkenheid.

REFERENTIES

1. LCI-richtlijn Leptospirose. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/leptospirose>
2. Ahmed A, Engelberts MF, Boer KR, et al. Development and validation of a real-time PCR for detection of pathogenic *Leptospira* species in clinical materials. *PLoS ONE* 2009;4:e7093.
3. Terpstra WJ, Ligthart GS, Schoone GJ. Serodiagnosis of human leptospirosis by enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA). *Zbl Bakt A* 1980;247:400-5.
4. Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:447-52.
5. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
6. Adler B, De la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol* 2010;140:287-96.
7. Bourhy P, Collet L, Brisse S, et al. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014;64:4061-7.
8. Abela-Ridder B, Bertherat E, Durski K. Global burden of human leptospirosis and cross-sectoral interventions for its prevention and control. Prince Mahidol Award Conference, Bangkok, Thailand; 2013.
9. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, sur-

- veillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 119.
10. Goris MG, Boer KR, Duarte TA, et al. Human leptospirosis trends, the Netherlands, 1925-2008. *Emerg Infect Dis* 2013;19:371-8.
11. Gsell O. The changing epidemiology of leptospirosis in Europe. A report on the 6th meeting of European *Leptospira* workers, Brno, Czechoslovakia, September 1988. *Zbl Bakt* 1990;273:412-27.
12. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:757-71.
13. Verpleegkundige stappenplan infectieziektebestrijding (VSI): leptospirose. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/stappenplan/leptospirose>
14. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol* 2013;46:245-52.
15. Kager PA, redacteur. Behandeling importziekten. Amsterdam: AMC; 2013.
16. Farrar WE. *Leptospira* species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, redacteers. Principles and Practice of infectious Diseases. New York: Wiley; 1995: p. 2137-41.

ONTVANGEN 26 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 7 MEI 2018.