

Michał Czerwiński, Małgorzata Sadkowska-Todys

ANALIZA EPIDEMIOLOGICZNA ZACHOROWAŃ NA LEPTOSPIROZĘ
W POLSCE W LATACH 1995–2002
I. ROZPOZNANIE KLINICZNE I DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
Kierownik: *Andrzej Zieliński*

W pracy analizowano wpływ wystąpienia określonych objawów klinicznych na rozpoznanie leptospirozy oraz na wykonywanie badań laboratoryjnych w kierunku zakażenia krętkami. Zaproponowano także kryteria stosowane w definicji przypadku leptospirozy na potrzeby nadzoru epidemiologicznego dostosowane do warunków naszego kraju.

Słowa kluczowe: Leptospiroza, epidemiologia, Polska

Key words: Leptospirosis, epidemiology, Poland

Obecnie na terenie Unii Europejskiej wprowadzany jest ujednolicony system zbierania danych epidemiologicznych o chorobach zakaźnych w tym o leptospirozie. Ma to umożliwić porównywanie danych zbieranych w różnym czasie i w różnych krajach. Jednym z elementów tego systemu jest opracowanie definicji tych chorób dla celów nadzoru epidemiologicznego, które powinny być stosowane w krajach należących do Unii Europejskiej (1). W przypadku zakażenia krętkami *Leptospira* przyjęto wyłącznie definicję przypadku potwierdzonego leptospirozy, która wymaga aby rozpoznanie choroby oparte na obrazie klinicznym było potwierdzone badaniami laboratoryjnymi. Obraz kliniczny leptospirozy charakteryzuje się bowiem dużą różnorodnością objawów chorobowych przy jednoczesnym braku objawów patognomicznych, które w sposób jednoznaczny wskazywałyby na zakażenie krętkami *Leptospira*. Objawy kliniczne obejmują: gorączkę, ból głowy, dreszcze, bóle mięśni, wynaczynienia podspojówkowe, rzadziej zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wysypkę, żółtaczkę lub niewydolność nerek. Laboratoryjnie zachorowanie może być potwierdzone poprzez: izolację *Leptospira* z materiału klinicznego, wykazanie znamiennego wzrostu miana przeciwciał w teście aglutynacji mikroskopowej (MAT), wykazanie krętków *Leptospira* w materiale klinicznym metodą immunofluorescencji lub wykrycie swoistych dla *Leptospira* przeciwciał IgM w surowicy.

Również zalecenia ŚOZ i CDC wymagają, aby kliniczne rozpoznanie choroby było potwierdzone laboratoryjnie (2, 3). Według nich, na podstawie obrazu klinicznego można jedynie powziąć podejrzenie leptospirozy. Według zaleceń ŚOZ podejrzenie podejmuje się na podstawie kryteriów kliniczno-epidemiologicznych, czyli wystąpienia określonego zespołu objawów klinicznych, popartych informacjami o narażeniu na zakażenie. Według zaś

CDC drugim, obok klinicznego, kryterium przypadku podejrzanego jest jego wstępne badanie laboratoryjne np. stwierdzenie swoistych dla *Leptospira* przeciwciał w mianie przynajmniej 1:200 w MAT. Natomiast w obu przypadkach warunkiem postawienia ostatecznego rozpoznania leptospirozy według tych zaleceń jest laboratoryjne potwierdzenie zachorowania.

W Polsce leptospiroza ludzi podlega obowiązkowi zgłaszania na mocy ustawy o chorobach zakaźnych i zakażeniach z dnia 6 września 2001 roku. Nie została jednak opracowana definicja przypadku leptospirozy na potrzeby nadzoru epidemiologicznego a zgłoszenie zachorowania często dokonywane jest na podstawie rozpoznania klinicznego, które zazwyczaj uzupełnione jest informacją o narażeniu. Nie jest wymagane laboratoryjne potwierdzenie zachorowania, co jest powodem tego, że wiarygodność takiego rozpoznania bywa poddawana w wątpliwość.

Celem tej pracy jest przeanalizowanie danych o zgłoszonych zachorowaniach na leptospirozę w Polsce w latach 1995–2002, przedstawienie możliwości diagnostycznych tej choroby w kraju i zaproponowanie kryteriów rozpoznania leptospirozy.

MATERIAŁY I METODY

Analizowano:

- 66 wywiadów epidemiologicznych zachorowań ludzi na leptospirozę, które wystąpiły w latach 1995–2002, nadesłanych do Zakładu Epidemiologii PZH przez Wojewódzkie Stacje Sanitarne-Epidemiologiczne (formularze o chorobie zakaźnej i zatruciu środkami ochrony roślin);
- dane z rocznych raportów o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatrucia w Polsce z lat 1995–2002;
- informacje nadesłane przez Wojewódzkie Stacje Sanitarne-Epidemiologiczne, dotyczące możliwości prowadzenia i wykonywania diagnostyki laboratoryjnej w kierunku leptospirozy w poszczególnych województwach (np. informacja o laboratorium, gdzie wysyłane są próbki do badań w kierunku leptospirozy, stosowanych testach diagnostycznych).

Analizowano zanotowane objawy kliniczne i dane o ciężkości przebiegu klinicznego, badania laboratoryjne stosowane w celu potwierdzenia rozpoznania i typy serologiczne leptospir w powiązaniu z ciężkością przebiegu klinicznego.

WYNIKI

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wywiadów epidemiologicznych 66 zachorowań zarejestrowanych w latach 1995–2002, co stanowiło 82,5% wszystkich zgłoszonych w tym czasie przypadków.

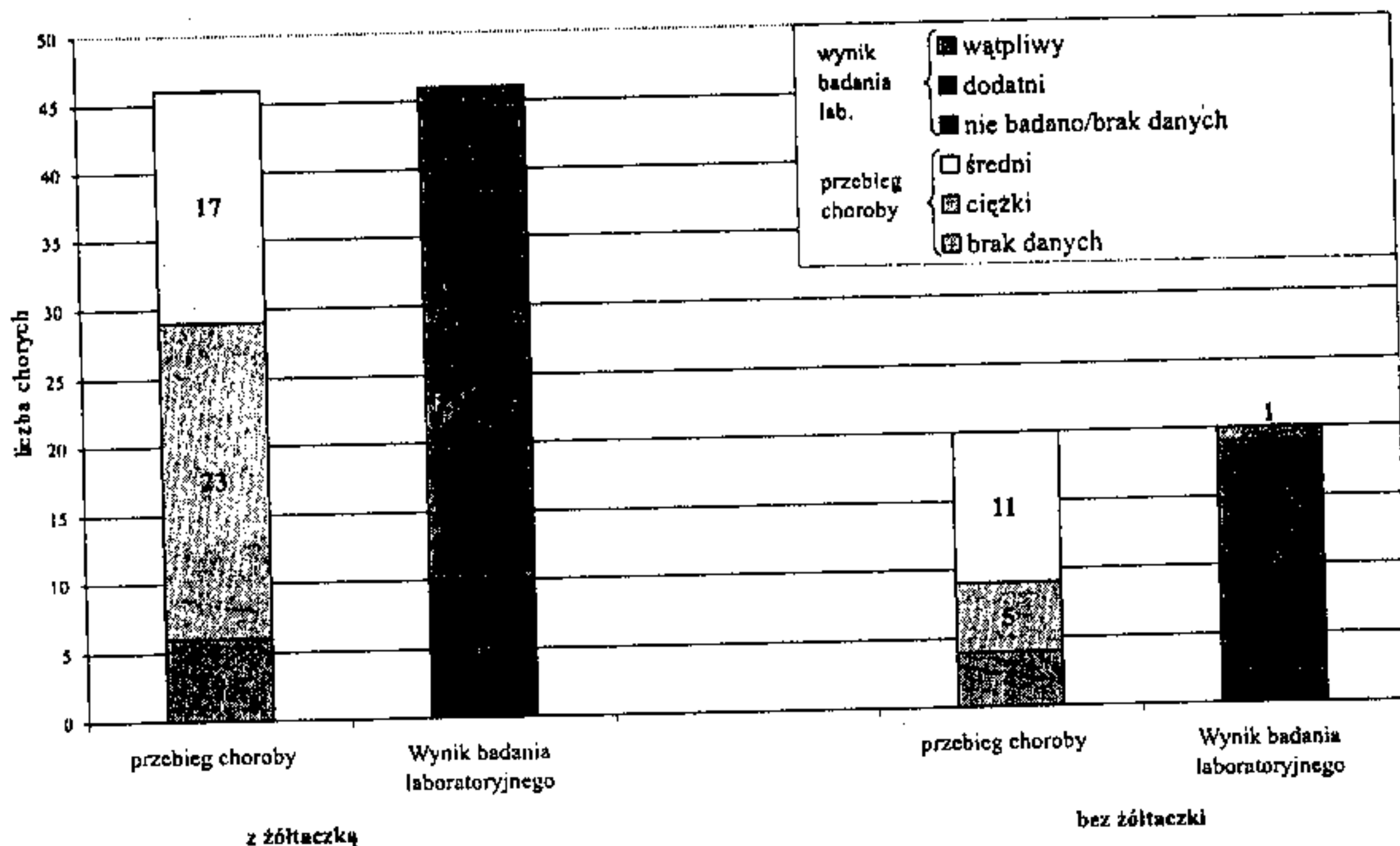
Objawy kliniczne

Stwierdzono, że leptospirozę najczęściej rozpoznawano, jeżeli wystąpiła w jej przebiegu żółtaczka – 46 zachorowań (70% analizowanych zgłoszeń). Z ankiet wynika dodatkowo, że dość często w przypadku wystąpienia u chorego żółtaczki, dopiero po otrzymaniu ujemnych wyników badań w kierunku wzv B, wykonywano badania w kierunku zakażenia krętkami *Leptospira sp.* Prawie tak samo często jak żółtaczkę obserwowano objawy grypo-

podobne – 45 (68%) zachorowań. Z reguły współistniały one z innymi poważnymi objawami klinicznymi – 35 zachorowań (78% przypadków z objawami grypopodobnymi) i jedynie w 9 przypadkach występowały wyłącznie objawy grypopodobne. Inne objawy, na występowanie których warto zwrócić uwagę to: częste występowanie bólów mięśni – 42 przypadki, a zwłaszcza mięśni kończyn dolnych (głównie łydek) – 19 przypadków; objawy ze strony nerek u 16 chorych, u których zazwyczaj współistniały z żółtaczką (13 przypadków) oraz objawy ze strony CUN – 5 przypadków, z których, uwzględniając przebieg kliniczny, tylko 2 mogą być rozważane jako postać oponowa leptospirozy. Interesujące jest także stosunkowo rzadkie – 4 zachorowania, występowanie krwotocznego zapalenia spojówek, które dawniej uznawano za typowy objaw ciężkiej, przebiegającej z żółtaczką leptospirozy. W 3 przypadkach objaw ten występował razem z żółtaczką, w tym w 1 również z objawami nerkowymi, a w czwartym przypadku doszło do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego i zapalenia płuc, którym towarzyszyły objawy grypopodobne.

Przebieg zachorowań

Odnotowano tyle samo zachorowań o średnim i ciężkim przebiegu – po 28 przypadków. Gdy występowała żółtaczka dominowały zachorowania o ciężkim przebiegu – szczegółowe dane przedstawia rycina 1. Przebieg zachorowań w których wystąpiły objawy grypopodobne był albo średni – 19 przypadków (42% wszystkich przypadków, w których wystąpiły objawy grypopodobne) albo ciężki – 18 przypadków (40% zachorowań). W zakażeniach, w których wystąpiły jedynie objawy grypopodobne – 9 chorych – w 6 przypadkach można uznać, że zachorowanie miało średni przebieg. Na uwagę zasługuje fakt, że nie zarejestrowano przypadków o łagodnym, grypopodobnym przebiegu klinicznym. Przebieg zachorowań na leptospirozę, którym towarzyszyły objawy oponowe był ciężki.



Ryc. 1. Żółtaczka a potwierdzenie laboratoryjne oraz ciężkość przebiegu choroby
 Fig. 1. Relationship between jaundice and course of the disease and laboratory confirmation

Z informacji podanych w ankietach wynika, że wszyscy chorzy na leptospirozę (66 osób) byli hospitalizowani. Z tego zgonem zakończyło się 11 (17%) zachorowań w tym aż 8, w których wystąpiła żółtaczka.

Badania laboratoryjne

Dane dotyczące miejsca badań laboratoryjnych i stosowanych testów w przypadku wystąpienia zachorowania na leptospirozę w poszczególnych województwach przedstawia tabela 1. Informacja została przygotowana na podstawie odpowiedzi udzielonych przez Wojewódzkie Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne.

Tabela 1. Możliwości diagnostyki w kierunku leptospirozy w Polsce

Table 1. Possibility of leptospira diagnosis in Poland

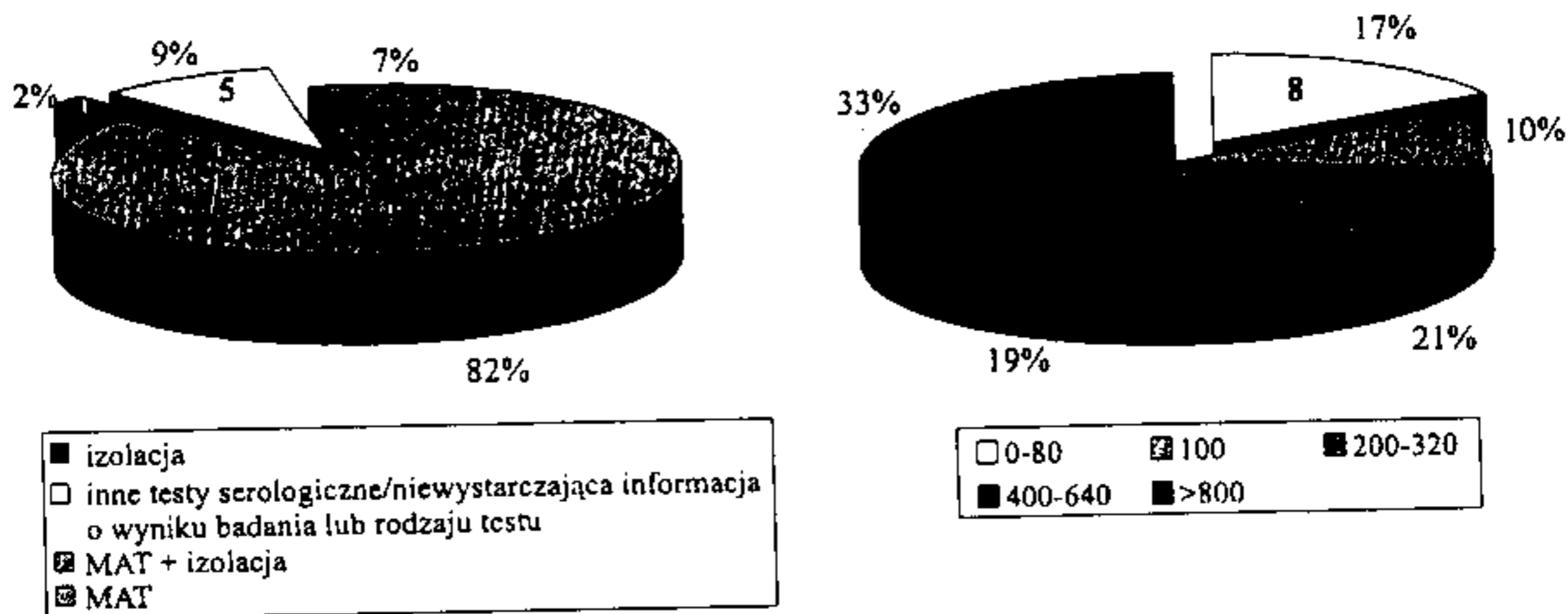
Województwo	Czy każdy przypadek zachorowania potwierdzany jest laboratoryjnie	Laboratorium do którego wysyłane są próbki	Metoda badania
Dolnośląskie	TAK	WSSE Wrocław	MAT*, w 1997 r. w okresie powodzi – dodatkowo posiew bezpośredni z moczu
Kujawsko-Pomorskie	TAK	ZHW Bydgoszcz	MAT
Lubelskie	została podana informacja o braku zachorowań na leptospirozę i laboratorium na terenie województwa		
Lubuskie	TAK	ZHW Bydgoszcz WSSE Wrocław	MAT
Łódzkie	TAK	WSSE Wrocław	
Małopolskie			
Mazowieckie			
Opolskie			
Podkarpackie	została podana jedynie informacja o braku zachorowań na leptospirozę na terenie województwa		
Podlaskie	TAK	ZHW Gdańsk	MAT
Pomorskie		WSSE Wrocław	
Śląskie			
Świętokrzyskie	została podana jedynie informacja o braku zachorowań na leptospirozę na terenie województwa		
Warmińsko-Mazurskie	TAK	ZHW Olsztyn	MAT
Wielkopolskie		ZHW Poznań	
Zachodniopomorskie		Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	testy serologiczne
		ZHW Szczecin	MAT
		WSSE Wrocław	

* MAT – test aglutynacji mikroskopowej

Potwierdzenie laboratoryjne

Za wynik dodatni badania laboratoryjnego uznano: izolację *Leptospira sp.* z materiału klinicznego lub wykazanie swoistych przeciwciał w surowicy pobranej od chorego w mianie przynajmniej 1: 100 w teście aglutynacji mikroskopowej (MAT). Za wątpliwy wynik badania laboratoryjnego przyjęto: stwierdzenie obecności swoistych przeciwciał w mianie 1: 80 w teście MAT, zastosowanie innego testu serologicznego oraz jeżeli w wywiadzie nie podano informacji o rodzaju testu lub wysokości miana, również gdy podano jedynie, że wynik badania laboratoryjnego w kierunku zakażenia krętkami był dodatni.

Według przyjętych w analizie kryteriów laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia krętkami *Leptospira sp.*, 41 (62%) zgłoszonych zachorowań uznano za przypadki potwierdzone leptospirozy – szczegółowe dane o przeprowadzonych badaniach przedstawia rycina 2. Wynik badania laboratoryjnego był wątpliwy w 13 (20%) zachorowaniach, które łącznie z 12 przypadkami, u których w ogóle nie wykonano badań laboratoryjnych lub brak było dostatecznej o nich informacji, uznano za przypadki podejrzane leptospirozy.



Ryc. 2. Badania chorych w kierunku zakażenia *Leptospira sp.* – rodzaje testów i uzyskane wyniki w teście aglutynacji mikroskopowej (MAT)

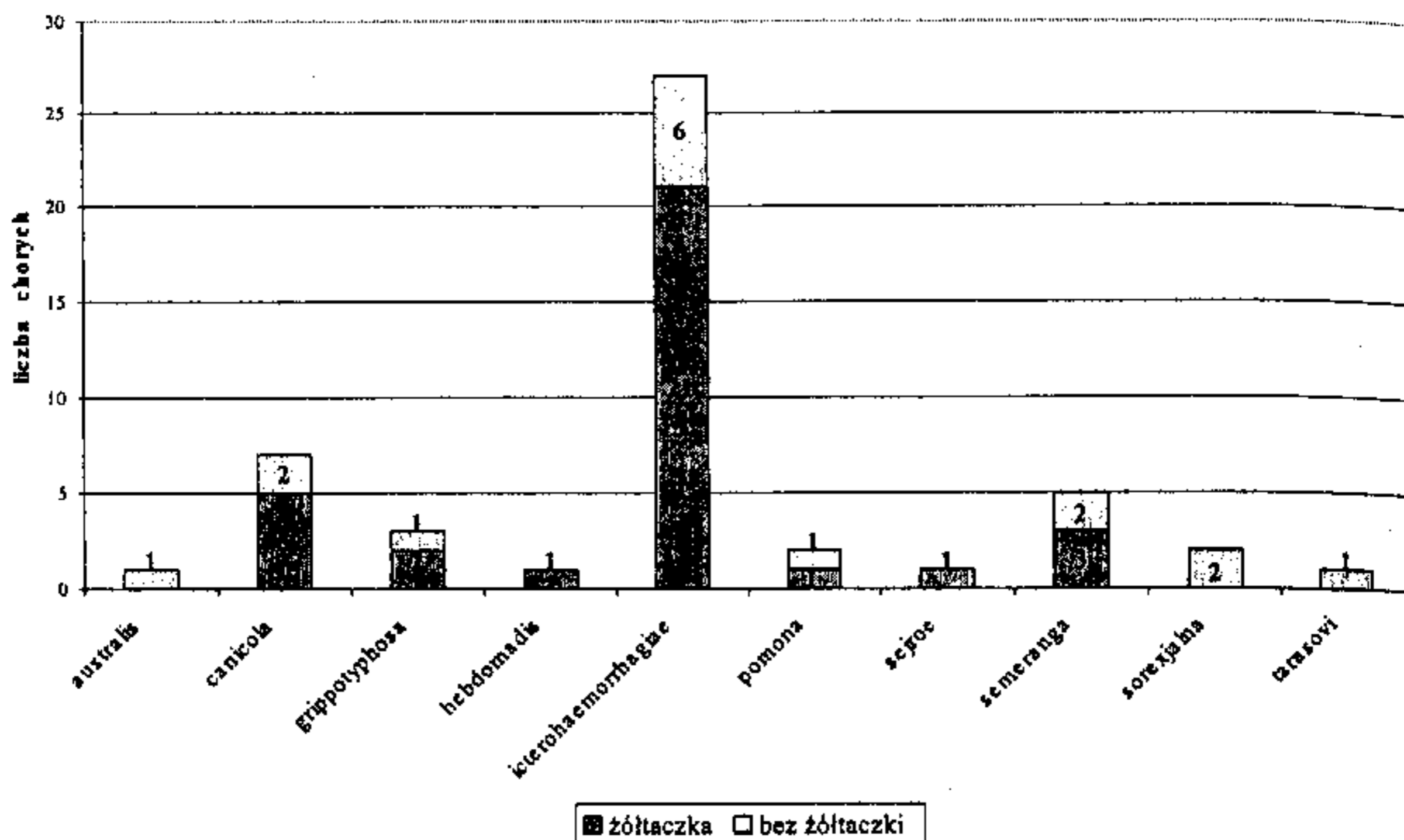
Fig. 2. Methods of laboratory diagnosis of Leptospirosis and results of MAT titers

W zachorowaniach, w których wystąpiła żółtaczka: w 56% leptospiroza była potwierdzona laboratoryjnie, w 22% wyniki były wątpliwe i również w 22% nie wykonano badań laboratoryjnych lub brak było o nich informacji. Zachorowania, w których nie obserwowano żółtaczki aż w 75% zostały potwierdzone laboratoryjnie, w 15% uzyskano wątpliwy wynik, a w 10% w ogóle nie przeprowadzono badań lub nie podano o nich informacji – rycina 3.

Klasyfikacja zachorowań

Kryteria laboratoryjne i kliniczne pozwoliły na następującą klasyfikację 66 analizowanych zachorowań:

- 25 przypadków podejrzanych, w których nie przeprowadzono badań laboratoryjnych lub ich wyniki były wątpliwe, natomiast obraz kliniczny odpowiadał zakażeniu krętkami *Leptospira sp.*



Ryc. 3. Typ serologiczny leptospira a żółtaczka

Fig. 3. Serovars of leptospira and jaundice

- 41 przypadków potwierdzonych, w których obraz kliniczny był poparty dodatnimi wynikami badań laboratoryjnych.

Typy serologiczne

Dane dotyczące typu serologicznego zamieszczone w „wywiadzie o chorobie zakaźnej i zatruciu środkami roślin” z założenia obarczone są błędem spowodowanym nieprzeprowadzeniem testu MAT po wyzdrowieniu chorego. Wyniki badań MAT wykonanych podczas zachorowania ma głównie na celu ustalenie, czy zakażenie wywołane jest saprofitycznym czy patogennym dla człowieka gatunkiem z rodzaju *Leptospira*. Natomiast badania, określające typ serologiczny dla potrzeb epidemiologicznych (np. ustalenie źródła zakażenia), aby ich wynik był miarodajny, powinny być wykonywane nawet w kilka miesięcy od zakażenia (4). Dlatego też przedstawione w tej analizie wyniki powinny zostać potraktowane jedynie jako przybliżenie do wiedzy o typach serologicznych powodujących zachorowania na leptospirozę ludzi na terenie naszego kraju.

Typ serologiczny *Leptospira* został określony w 39 zachorowaniach, uznanych za potwierdzone laboratoryjnie, i 11 zachorowaniach prawdopodobnych (wynik badań laboratoryjnych wątpliwy). Najczęściej stwierdzano zakażenie typem serologicznym *L. icterohaemorrhagiae* 26 (39%) przypadków wszystkich zachorowań, następnie *L. canicola* – 7 (11%) zachorowań i *L. semeranga* 5 (8%) przypadków. Aż w 29 zakażeniach obserwowano reaktywność surowicy z więcej niż jednym serotypem.

W zakażeniach wywołanych *L. icterohaemorrhagiae* nieznacznie przeważały zachorowania o ciężkim przebiegu, natomiast *L. canicola* – średnim. W zakażeniach innymi typami serologicznymi, również stwierdzano zachorowania zarówno o ciężkim jak i śred-

nim przebiegu, nawet jeżeli były wywołane typami serologicznymi, które dość często powodują także zachorowania o lekkim przebiegu klinicznym np. na 3 zgłoszone przypadki zakażeniem *L. grippotyphosa* – 2 przebiegały wyjątkowo ciężko i doprowadziły do zgonu. W większości zakażeń spowodowanych *L. icterohaemorrhagiae* wystąpiła żółtaczka – rycina 3, w tym: 11 zachorowań miało przebieg ciężki, 7 średni, a w 3 nie podano informacji.

DYSKUSJA

W Polsce rozpoznawane są zakażenia *Leptospira* powodujące poważne zachorowania, w wyniku których prawie wszyscy chorzy są hospitalizowani. Na 80 zachorowań na leptospirozę, zgłoszonych w latach 1995–2002, nie była hospitalizowana tylko jedna osoba.

Wydaje się, że chociaż w Polsce leptospiroza występuje endemicznie to podejrzenie zakażenia krętkami *Leptosira* przez lekarzy jest bardzo rzadkie. Uzyskane wyniki wskazują, że żółtaczka jest głównym objawem w przypadkach, które bierze się pod uwagę jako przypuszczalnie wywołane przez te krętki. Uważa się, że objaw ten najczęściej obserwuje się w zakażeniach wywoływanych przez *L. icterohaemorrhagiae* (5). Dlatego też, może to być powodem, dla którego uzyskane wyniki wskazują, że większość zachorowań w kraju wywołana jest tym właśnie serotypem.

Niezbędne wydaje się wyjaśnienie sprawy zakażeń, w których wykazano najwyższą reaktywność surowic z serotypem *L. semeranga*, w tym jedno zakończone zgonem. Serotyp ten należy do gatunku *Leptospira biflexa*, uznanego za gatunek, do którego należą szczepy saprofityczne. Jest on używany w panelu surowic stosowanych do celów diagnostycznych. Ma to za zadanie zwiększenie zakresu identyfikowanych szczepów i ewentualne wykrycie nowych (2, 7). W Polsce w poprzednich latach również stwierdzano reaktywność surowic osób chorych na leptospirozę z tym serotypem (8, 9). W obecnej analizie wszystkie 5 zachorowań ludzi na leptospirozę, w których stwierdzono reaktywność surowic z *L. semeranga*, wystąpiło w województwie zachodnio-pomorskim, z tego: 2 były badane w Pomorskiej Akademii Medycznej, 1 w ZHW w Szczecinie a w przypadku 2 pozostałych brak jest informacji o miejscu badania. W przypadku gdy badania MAT wskazują na zakażenie krętkami należącymi do *Leptospira biflexa*, a więc powinny być niepatogenne dla ludzi, istnieje konieczność określenia gatunku i serotypu, który wywołał chorobę. Najbardziej miarodajne byłoby wyizolowanie krętków i scharakteryzowanie ich zarówno metodami serologicznymi np. przeciwciałami monoklonalnymi, jak i molekularnymi. Minimum, jakie powinno być zrobione w celu ustalenia serotypu, to przeprowadzenie testu MAT, nawet w kilka miesięcy po wyzdrowieniu. Dopiero wtedy można by wiarygodnie odpowiedzieć na pytanie, jaki serotyp jest odpowiedzialny za zachorowanie. Również w przypadkach, w których stwierdza się reaktywność surowicy z więcej niż jednym serotypem lub leczenie zostało dość wcześnie rozpoczęte (opóźnia to powstanie swoistych przeciwciał), serotyp powinien być określony na podstawie badań wykonanych w okresie rekonwalescencji pacjenta lub wręcz po całkowitym powrocie do zdrowia. Ponadto w ocenie wyników badań serologicznych należy uwzględnić, że reaktywność surowicy z więcej niż jednym serotypem może być następstwem przebytego, a nie obecnie trwającego zakażenia. W takich zachorowaniach również uzasadnione jest przeprowadzenie powtórnych badań w celu ustalenia serotypu odpowiedzialnego za zakażenie.

Chociaż UE przyjęła w definicji leptospirozy konieczność wykazania narastania przeciwciał, jeżeli testem potwierdzenia jest MAT, proponujemy aby w Polsce uznać za wystarczające dla przypadku potwierdzonego jednorazowe stwierdzenie miana co najmniej w rozcieńczeniu 1:400 lub wykazanie jego narastania. Ponadto uzasadnione jest również wprowadzenie możliwości kwalifikacji zachorowań jako przypadku podejrzanego. Pozwoliłoby to na uwzględnienie w liczbie zarejestrowanych zachorowań na leptospirozę tych, które z dużym prawdopodobieństwem nimi są, lecz brak np. drugiego badania MAT wykluczałoby je z tej liczby. Aktualnie jest to uzasadnione przede wszystkim względami ekonomicznymi. Ponadto w innych krajach europejskich stosowane są nawet mniej radykalne kryteria np. w Hiszpanii za potwierdzenie przypadku uznaje się stwierdzenie miana 1: 80 w drugim badaniu jeżeli pierwsze było ujemne (10). Również we wcześniejszych pracach, przedstawiających dane o zachorowaniach w Polsce, miano o tej wysokości uznawano za wynik dodatni (11, 12). Dodatkowo zostało ono uznane za optymalne przez zespół badaczy z Indii. Badali oni czułość i swoistość poszczególnych mian testu MAT dla zachorowań w zależności od tego czy wystąpiły one na terenach o wysokiej czy niskiej endemiczności (13).

W przypadku przeprowadzonej analizy, gdyby zmieniono przyjęte w niej kryteria na powyżej zaproponowane dla Polski, to z puli 41 przypadków uznanych za potwierdzone 11 musiałoby zostać zakwalifikowanych do przypadków podejrzanych.

Niepokojące jest jednak to, że tak mało zgłoszonych zachorowań na leptospirozę można uznać za przypadki potwierdzone. Dla porównania w Niemczech w 2001 roku zgłoszono 51 zachorowań na leptospirozę, a w 2002 roku – 58 przypadków – wszystkie z nich zostały potwierdzone laboratoryjnie (14). Niestety raporty te nie obejmują informacji o przypadkach, które były podejrzane o zachorowanie na leptospirozę ani o tym, czy były również takie zachorowania, które nie miały pełnego potwierdzenia laboratoryjnego, a jeżeli tak to jaki stanowiły odsetek rozpoznań.

WNIOSKI

1. Konieczne jest opracowanie definicji przypadku leptospirozy na potrzeby nadzoru epidemiologicznego dostosowanej do warunków naszego kraju, a w szczególności określenie kryteriów laboratoryjnego potwierdzenia zachorowania np. przyjęcia testu MAT jako metody standardowej, określenie wysokości miana uznawanego za wynik dodatni itd.
2. Wydaje się, że niezbędna jest popularyzacja informacji o leptospirozie w środowisku lekarskim np. o różnorodności obrazu klinicznego choroby i jej przebiegu.
3. Liczba zgłoszonych przypadków leptospirozy powinna być w większym odsetku potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych.
4. Wskazane jest również rozpowszechnianie informacji wśród lekarzy i pracowników stacji sanitarno-epidemiologicznych na temat możliwości wykonywania badań laboratoryjnych w kierunku zakażenia krętkami *Leptospira sp.* w kraju.
5. Opracowanie i wprowadzenie formularza wywiadu epidemiologicznego zachorowań na leptospirozę dostosowanego do specyfiki choroby ułatwiłoby pracownikom stacji sanitarno-epidemiologicznych prowadzenie dochodzenia epidemiologicznego. Jednocześnie pozwoliłoby na wyeliminowanie niepotrzebnych informacji a uzyskanie tych, które są niezbędne do rzetelnej oceny rozpoznania i odpowiedniej klasyfikacji przypadku.