

Seftriakson ve Kortikosteroid Kombinasyonu ile Tedavi Edilen Pulmoner Leptospiroz Olgusu

A Case of Pulmonary Leptospirosis Treated with a Combination of Corticosteroid and Ceftriaxone

Derya SEYMAN¹, Nefise ÖZTOPRAK¹, Hande BERK¹, Filiz KIZILATEŞ¹, Ahmet ÖZSANCAK¹, Veli GÜNAY¹

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Leptospirozda, pulmoner tutulum ölümün ana nedenidir. Pulmoner leptospirozda sağ kalım erken ve uygun tedavi ile birlikte hızlı tanı koymaya bağlıdır. Bazı immunsupresif ilaçların hayatta sağ kalımı artırdığı bilinmektedir çünkü enfeksiyöz vaskülit leptospirozun neden olduğu pulmoner hasar patogenezinin sorumludur. Burada, ülkemizde sık bildirilmeyen veya mesleki pratiğimizde gözden kaçabilen, seftriaksona ek olarak kortikosteroid tedavisi ile başarılı tedavi edilen bir pulmoner leptospiroz olgusu sunuldu. 32 yaşında erkek hasta, bir haftadır devam eden ateş, halsizlik, kuru öksürük, solunum sıkıntısı, hemoptizi ve yaygın kas ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Olgunun iki hafta önce farelerin bulunduğu bir ahır çıplak ayakla temizleme öyküsü vardı. Hastada ateş, trombositopeni, yükselmiş kreatinin, bilirubin ve kreatin kinaz düzeyleri, akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltrasyon, azalmış oksijen saturasyonu ve leptospiroz ile uyumlu epidemiyolojik öykü vardı. Pulmoner leptospirozun yüksek şüphesinden dolayı seftriaksonun yanı sıra yüksek doz prednizolon 1 gr/gün ilk 3 gün süreyle, takip eden 7 günde ise 1 mg/kg oral prednizolon kullanıldı. Hızlı klinik düzelme gözlenen hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı ve sekelsiz taburcu edildi. Sonuç olarak, pnömoni ve solunum yetmezliği ile birlikte ateşli hastalığı olan hastalarda ayırıcı tanıda pulmoner leptospiroz da düşünülmeli ve kortikosteroid tedavisinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner leptospiroz; Kortikosteroid

SUMMARY

A Case of Pulmonary Leptospirosis Treated with a Combination of Corticosteroid and Ceftriaxone

Derya SEYMAN¹, Nefise ÖZTOPRAK¹, Hande BERK¹, Filiz KIZILATEŞ¹, Ahmet ÖZSANCAK¹, Veli GÜNAY¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

In leptospirosis, pulmonary involvement is the main cause of death. The survival in pulmonary leptospirosis depends on early and appropriate therapy as well as rapid diagnosis. Some immunosuppressive drugs have been known to improve survival because infectious vasculitis is responsible for the pathogenesis of pulmonary damage caused by leptospirosis. In this study, we aimed to report a case of

pulmonary leptospirosis not frequently reported in our country or may be overlooked in clinical practice that was successfully treated with corticosteroids in addition to ceftriaxone therapy. A 32-year-old man presented to our hospital with fever, malaise, dry cough, shortness of breath, hemoptysis, and general muscle ache persisting for one week. He had a history of cleaning a barn with mice barefoot two weeks ago. The patient had fever, thrombocytopenia, elevated creatinine, bilirubin, and creatine kinase levels, bilateral pulmonary infiltrates in chest radiograph, decreased peripheral saturation of hemoglobin with oxygen and epidemiological history compatible with leptospirosis. Due to high index of suspicion of pulmonary leptospirosis, high dose prednisolone was administered at the dose of 1 gr/day for the first 3 days, followed by oral prednisolone 1 mg/kg/day for 7 days alongside ceftriaxone. Rapid clinical improvement was observed. The patient did not need mechanical ventilation and was discharged without sequelae. Consequently, pulmonary leptospirosis should be considered in differential diagnosis of patients with febrile illness associated with pneumonitis and respiratory failure, and it should not be forgotten that corticosteroids therapy may be lifesaving.

Key Words: Pulmonary leptospirosis; Corticosteroid

GİRİŞ

Leptospiroz, tropikal bölgelerde daha sık olmakla birlikte ülkemizde de sık gözlenen leptospiroza cinsi spiroketlerin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. İnfeksiyon insanlara infekte hayvanlarla veya daha sıklıkla leptospirallerle kontamine su veya toprak ile direkt temas sonrası mukozal veya perkütan yolla bulaşır. Leptospiroz sıklıkla çiftçiler, askerler, madenciler, veteriner hekimler ve kanalizasyon işçilerinde görülür^[1]. Leptospiroz ayrıca avcılık, tatlı suda yüzme, rafting, dağ yürüyüşü gibi aktivitelerde bulunan kişilerde de bildirilmektedir^[2]. Hastalığın kesin tanısı klinik bulguların varlığı ile birlikte serolojik testlerin pozitifliği veya leptospiranın idrar veya kanda izolasyonu ile konur. Leptospiroz farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Hastalık çoğunlukla asemptomatik veya hafif seyirli bir klinik tablo şeklinde görülmele beraber çoklu organ tutulumu ile seyreden Weil hastalığı veya alveolar hemoraji ile karakterize pulmoner hemorajik sendrom (PHS) gibi ciddi klinik tablolara da yol açabilir.

Leptospirozda pulmoner tutulum insidansı %20-70 oranında bildirilmektedir^[3,4]. Pulmoner leptospiroz ciddi ve mortal seyirli olabilmektedir. Ülkemizde pulmoner leptospirozun insidansı konusunda birkaç olgu raporu dışında net bir veri yoktur^[5-7]. Bu yazıda literatürde belirtildiği kadar ülkemizde sık bildirilmeyen; mesleki pratiğimizde sık rastlanmayan veya gözden kaçabilen ve antibiyotiklerin yanı sıra kortikosteroid tedavisi verilen bir pulmoner leptospiroz olgusu sunuldu.

OLGU

32 yaşında erkek hasta, yaklaşık bir haftadır devam eden ateş, halsizlik, kuru öksürük, solunum

sıkıntısı, hemoptizi ve yaygın kas ağrısı şikayetleri ile hastanemizin acil servisine başvurdu. Özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü olmayan hastada sadece sigara kullanım alışkanlığı vardı. Olgunun ayrıntılı sorgulamasında şikayetleri başlamadan iki hafta önce farelerin de bulunduğu bir ahırda çıplak ayakla temizlik yaptığı öğrenildi. Başvurusunda yapılan fizik muayenesinde ateş 37.8°C, kan basıncı 100/60 mmHg, kalp atım sayısı 104/dakika, solunum sayısı 32/dakika idi. Bilinç açıktı ancak hafif uykuya eğilimli ve apatik görünümde idi, zaman zaman ajitasyon gösteriyordu. Ense sertliği yoktu, konjonktivalarda hiperemi ve skleralarda ikter vardı. Dinlemekle her iki akciğerde inspiratuvar raller duyuluyordu ve ağırlı hepatomegali mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normaldi.

Yapılan laboratuvar incelemesinde hemogramda beyaz küre 12.460/mm³ (%90.6 nötrofil, %5.2 lenfosit, %3.7 monosit), trombosit 86.000/mm³, hemoglobin 11.2 gr/dL idi. Rutin biyokimyasal incelemelerinde kan üre nitrojen 37 mg/dL (7-18 mg/dL), kreatinin 2.3 mg/dL (0.6-1.09 mg/dL), Na 124 mmol/L (136-146 mmol/L), aspartat aminotransferaz (AST) 206 U/L (0-50 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 76 U/L (0-50 U/L), kreatin kinaz (CK) 2459 U/L (0-171 U/L), total bilirubin 4.8 mg/dL (0.3-1.2 mg/dL), direkt bilirubin 3.6 mg/dL (0-0.2 mg/dL) idi, diğer parametreler normal sınırlardaydı. C-reaktif protein 64.2 mg/L (0-6 mg/L), eritrosit sedimentasyon hızı 54 mm/saat (0-20 mm/saat), protrombin-zamanı 15.9 sn (9.4-12.5 sn) ve INR 1.4 idi. Arteriyel kan gazı incelemesinde O₂ satürasyonu %84 ve respiratuvar alkaloz vardı. Akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda yamalı infiltrasyonlar görüldü

(Resim 1). Batın ultrasonografisinde ise hepato plenomegali ve safra çamuru dışında bir patoloji saptanmadı. Ekokardiyografi incelemesi normaldi.

Olgumuzda ateş, ikter, kas ağrıları, azotemi, CK yüksekliği olması ve uygun epidemiyolojik öykü nedeniyle ön tanı olarak leptospiroz düşünüldü ve empirik olarak seftriakson 2 x 1 g/gün başlandı. Kesin tanı amacıyla tedavi öncesi alınan serum örneği Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü/Spiroket Hastalıkları Laboratuvarına gönderildi. Hemoptizi ile solunum sıkıntısı olan ve oksijen saturasyonu %85 civarında seyreden hastanın bilateral infiltrasyonu ve krepitan ralleri olmasından dolayı leptospirozun pulmoner tutulumu olabileceği düşünüldü. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde (YÇAT) her iki akciğer üst lob segmentlerinde yamalı konsolidasyon alanları, alt loblarda daha belirgin olmak üzere retiküler dansite artışı ve interlobüler septal kalınlaşmalar saptandı, bu görüntülerin hemorajik pnömoni ile uyumlu olduğu bildirildi (Resim 2). Olguya bu radyolojik bulgular ile klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre pulmoner leptospiroz ön tanısı konuldu. Yatışını takip eden ilk 24 saat içinde pulse steroid (prednizolon 1 gr/gün, po) ve nasal oksijen 3 L/dakika tedavisi başlandı. Üç günlük pulse steroid tedavisi sonrası 1 mg/kg oral prednizolon tedavisi takip eden yedi gün boyunca devam edildi. Olgunun ayrıca günlük olarak böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri ile aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı takip edildi ve gerekli



Resim 1. Her iki akciğer alt zonlarda yamalı infiltrasyonlar.

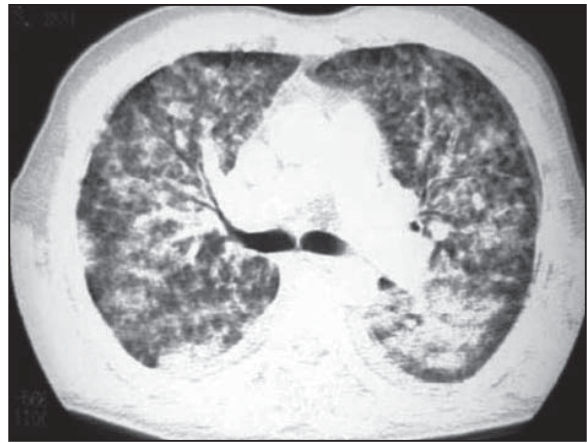
sıvı, elektrolit replasmanı yapıldı. Başvurusu sırasında alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olmadı; brusella tüp aglütinasyon testi, otoimmün ve viral hepatit belirteçleri negatifti.

Tedavinin üçüncü gününden itibaren genel durumu ve hepatorenal fonksiyonları düzelmeye başladı, ajitasyonu ve uykuya meyli kayboldu. Takiplerinde mekanik ventilasyon veya hemodiyaliz gereksinimi olmadı. Tedavinin altıncı gününde kan oksijen saturasyonu normal sınırlara geldi; tedavinin sekizinci gününde ise laboratuvar parametreleri ve PA akciğer grafisi normaldi. Başvuru sonrasında gönderilen mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) Leptospira serovar Patoc suş Patoc I'e karşı 1/800 titrede pozitif olarak geldi. Pulmoner tutulumlu leptospiroz tanısı doğrulanan hastanın antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi 10 güne tamamlandı, herhangi bir komplikasyon gelişmeden şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Leptospiroz bir infeksiyöz vaskülit olduğu için immun fazda hastalığın şiddeti ve tutulan organların sayısı hızla artarak hastalık progresyon gösterir. Birden fazla organ tutulumuna bağlı olarak sıklıkla yüksek ateş, ciddi ikter, kanama, böbrek ve pulmoner yetmezlik, nörolojik değişiklikler ve kardiovasküler kollaps gözlenir. Bundan dolayı Weil ve PHS leptospirozun en ciddi formlarıdır.

Pulmoner leptospiroz genelde diğer organ tutulumları ile beraberdir. Ciddi olmayan pnömoni; ikter, böbrek yetmezliği, trombositopeni gibi sistemik klinik bulguların eşlik ettiği veya etmediği



Resim 2. Her iki akciğerde retiküler dansite artışı.

ciddi pnömoni olmak üzere üç klinik formda sınıflandırılır^[8]. Ciddi pulmoner leptospirozda hemorajik pnömoni olur, ilerleyen vakalarda Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) veya difüz alveolar hemoraji gelişir^[9]. Olgumuzda ikter, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hemorajik pnömoni olduğu için, olgu sistemik bulguların eşlik ettiği ciddi pulmoner leptospiroz olarak kabul edildi ancak ARDS gelişmedi.

Olgumuzda da olduğu gibi, pulmoner leptospirozda kuru öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi gibi solunumsal semptomlar genelde hastalığın dördüncü gününden sonra ortaya çıkar^[9]. Bu spesifik olmayan semptomlardan dolayı hastaların çoğuna tanı konulamamaktadır.

Pulmoner leptospirozda radyolojik olarak AC grafisinde bilateral alveolar infiltrasyon gözlenir. Bu görünüm viral pnömoni, bronkopnömoni, tüberküloz ve Goodpasture sendromu gibi pulmoner hemorajinin diğer nedenlerinde de gözlenir. YÇAT'de ise nodüler infiltrasyon, konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü ve retiküler patern görülebilir^[10]. Benzer şekilde hastamızın YÇAT'sinde retiküler dansite artışı ve konsolidasyon alanları vardı. Spesifik olmamasına rağmen epidemiyolojik hikayesi olan ateşli hastalarda tomografik bulgular var ise leptospiroz ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Pulmoner leptospirozda klinik tablo çok hızlı ilerler ve uygun tedaviye rağmen mortalite oranı %75'den fazladır^[11]. Pulmoner tutulumlu hastalarda dispne ve oliguri/anüri ciddi pulmoner tutulum ile ilişkili; mekanik ventilasyon ihtiyacı ve AST'nin 150 IU/L den yüksek olması ise mortalite ile ilişkili bağımsız faktörler olarak saptanmıştır^[12]. Sigara içiminin ise pulmoner tutulum için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir^[13]. Literatürle uyumlu olarak sigara içme öyküsü, dispne ve oligurisi olan olgumuzun AST düzeyi yüksek olmasına rağmen takiplerde ventilasyon ihtiyacı olmadı ve tamamen iyileşti.

Günümüzde leptospirozun antimikrobiyal tedavisinde halen penisilin, ampicilin, seftriakson ve doksisisiklin etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Pulmoner leptospiroz tedavisinde akciğer hasarının patogeneğinde anahtar rol oynayan immünolojik mekanizmaları durdurmak gereklidir. Bu amaçla

değişik immünosüpresif tedaviler uygulanmıştır. Literatürde özellikle yüksek doz glukokortikoidlerin kullanımını destekleyen olgu raporları ve makaleler vardır^[14-18]. Literatürde 1 g metilprednizolon ile yapılan üç günlük pulse steroid tedavisinin yanısıra immünosüpresifli plazma değişim tedavisinin de (24 saat ara ile iki kez plazma değişimi ve birinci plazma değişiminden sonra 20 mg/kg siklofosamid) mortalite oranını %50 azalttığı bildirilmiştir^[5,19,20]. Kortikosteroid tedavisine pulmoner semptomlar başladıktan sonraki ilk 12-24 saat içinde başlandığında ventilatör ihtiyacının azaldığı ve prognozun olumlu yönde etkilendiği belirtilmektedir^[18]. Olgumuza seftriakson tedavisinin yanı sıra pulmoner tutulum nedeniyle yatışının 10. saatinde yüksek doz prednizolon (1 g/gün 3 gün süreyle) başlandı ve takip eden 7 günde ise 1 mg/kg oral prednizolon kullanıldı. Bu tedavi ile klinik düzelmeye sağlandı, hasta sekelsiz iyileşti. Günümüzde pulmoner tutulumlu ciddi leptospirozda kortikosteroidlerin kullanımı konusunda net bilgi yoktur. Ciddi leptospirozda yüksek doz kortikosteroid kullanımının irdelendiği toplam beş çalışmanın dahil edildiği derlemede; çalışmalarda metodolojik sınırlamalar olmasına rağmen dört çalışma kortikosteroidlerin erken dönemde kullanılmasının yararlı olduğunu bildirirken yalnız bir çalışma kortikosteroid kullanımını destekleyen bir bulgu saptanmadığını ayrıca nozokomiyal infeksiyon riskinin de artabileceğini bildirmiştir^[21]. Pulmoner leptospirozda kortikosteroidlerin kullanımı konusunda bir önerinin oluşması için planlanan randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmanın sonuçları ise henüz yayınlanmamıştır^[22].

Sonuç olarak pulmoner leptospiroz mortalitesi yüksek olan, birçok pulmoner hastalık ile karışabilen ciddi seyirli bir leptospiroz formudur. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olduğu için pnömoni, solunum yetmezliği, hemoptizi ile birlikte ateşi olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka leptospiroz da yer almalı ve epidemiyolojik öykü dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle ciddi pulmoner leptospirozlu olgularda antibiyotik tedavisinin yanı sıra erken dönemde başlanan kortikosteroid tedavisinin de hayat kurtarıcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci* 2008;33:557-69.
2. Forbes AE, Zochowski WJ, Dubrey SW, Sivaprakasam V. Leptospirosis and Weil's diseases in the UK. *QJM* 2012;105:1151-62.
3. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:527-38.
4. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet* 2003;3:757-71.
5. Dursun B, Bostan F, Artac M, Varan HI, Suleymanlar G. Severe pulmonary haemorrhage accompanying hepatorenal failure in fulminant leptospirosis. *Int J Clin Pract* 2007;61:164-7.
6. Turhan V, Atasoyu EM, Kucukardali Y, Polat E, Cesur T, Cavuslu S. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage. *J Infect* 2006;52:e1-2.
7. Erdinc FS, Koruk ST, Hatipoglu CA, Kinikli S, Demiroz AP. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: mild to severe complications. *J Infect* 2006;52:e45-8.
8. Seijo A, Romer Y, San Juan J, Prieto R, Noguera M, De Vedia L, et al. Community acquired pneumonia and pulmonary hemorrhage in leptospirosis in the Buenos Aires metropolitan area. *Medicina (B Aires)* 2011;71:127-34.
9. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India* 2012;29:347-53. doi: 10.4103/0970-2113.102822.
10. Marchiori E, Lourenço S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochhegger B. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung* 2011;189:1-9. doi: 10.1007/s00408-010-9273-0.
11. Assimakopoulos SF, Fligou F, Marangos M, Zotou A, Psilopanagioti A, Filos KS. Anicteric leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome: a case series study. *Am J Med Sci* 2012;344:326-9.
12. Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, Dalban C, Poubeau P, Tixier F, et al. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Mal Respir* 201;28:e131-9. doi: 10.1016/j.rmr.2011.09.024.
13. Martínez García MA, de Diego Damiá A, Menéndez Villanueva R, López Hontagas JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:471-4.
14. Jayakrishnan B, Ben Abid F, Balkhair A, Alkaabi JK, Al-Rawas OA, George J et al. Severe Pulmonary Involvement in Leptospirosis: Alternate antibiotics and systemic steroids. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13:318-22.
15. Schulze MH, Raschel H, Langen HJ, Stich A, Tappe D. Severe *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae infection with hepato-renal-pulmonary involvement treated with corticosteroids. *Clin Case Rep* 2014;2:191-6. doi: 10.1002/ccr3.91.
16. Minor K, Mohan A. Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med* 2013;31:449.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2012.06.016.
17. Thunga G, John J, Sam KG, Khera K, Khan S, Pandey S, et al. Role of high-dose corticosteroid for the treatment of leptospirosis-induced pulmonary hemorrhage. *J Clin Pharmacol* 2012;52:114-6. doi: 10.1177/0091270010393341.
18. Kularatne SA, Budagoda BD, de Alwis VK, Wickramasinghe WM, Bandara JM, Pathirage LP, et al. High efficacy of bolus methylprednisolone in severe leptospirosis: a descriptive study in Sri Lanka. *Postgrad Med J* 2011;87:13-7. doi: 10.1136/pgmj.2009.092734.
19. Trivedi SV, Vasava AH, Bhatia LC, Patel TC, Patel NK, Patel NT. Plasma exchange with immunosuppression in pulmonary alveolar haemorrhage due to leptospirosis. *Indian J Med Res* 2010;131:429-33.
20. Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhargat PS, Juvele NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad Med J* 2006;82:602-6.
21. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekera K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108:743-50. doi: 10.1093/trstmh/tru148.
22. Azevedo AF, Miranda-Filho Dde B, Henriques-Filho GT, Leite A, Ximenes RA. Randomized controlled trial of pulse methyl prednisolone × placebo in treatment of pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. [ISRCTN74625030]. *BMC Infect Dis* 2011;11:186 doi: 10.1186/1471-2334-11-186.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Derya SEYMAN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Antalya-Türkiye

E-posta: seymander@gmail.com