

Zusammenfassung

Ein 12jähriger Junge erkrankte nach dem Baden in nahegelegenen Baggerseen an hohem Fieber und wäßrigen Brechdurchfällen. In der 2. Krankheitswoche kam es zu einer Oligurie. Klinisch waren allein eine diffuse abdominale Druckschmerzhaftigkeit, eine konjunktivale Reizung und später Unterschenkelödeme auffällig. In der 2. Krankheitswoche stiegen Kreatinin (7,2 mg/dl), Harnstoff (205 mg/dl) und Kalium (6,4 mmol/l) im Serum an. In der Urineiweißelektrophorese war eine tubuläre Proteinurie nachweisbar. Sonografisch entsprach das Bild einer interstitiellen Nephritis. Nach einer einmaligen Hämodialyse war das akute Nierenversagen vollständig reversibel. Die Diagnose *Leptospira-icterohaemorrhagiae*-Infektion wurde serologisch gestellt. Eine Leberbeteiligung lag nicht vor. In den heißen Sommermonaten können über kontaminiertes Wasser *Leptospiren* übertragen werden. Eine Nierenbeteiligung in Form einer interstitiellen Nephritis ist häufig (80%). In unseren Breiten führt sie selten (10%) zu einem akuten Nierenversagen und ist in der Regel (88%) mit einem Ikterus verbunden.

Schlüsselwörter

Leptospirose – Akutes Nierenversagen – Interstitielle Nephritis – Ikterus

Akutes Nierenversagen ohne Leberbeteiligung bei *Leptospira-icterohaemorrhagiae*-Infektion

M. Hufnagel¹, L. B. Zimmerhackl¹, J. U. Leititis¹, T. Tüchelmann¹, M. Brandis¹, S. Brem² und F. Schindera³

¹ Universitäts-Kinderklinik Freiburg

² Landesuntersuchungsamt Oberschleißheim

³ Städtisches Klinikum, Kinderklinik Karlsruhe

Eine Nierenbeteiligung tritt bei der Leptospirose mit einer Häufigkeit von ca. 70–80% [2], unabhängig vom Erregertyp, auf. Die Hauptsymptome sind milde Proteinurie, Hämaturie, Leukozyturie oder Zylindrurie. Ein akutes Nierenversagen ist in den gemäßigten Zonen eine seltene Komplikation einer *Leptospira-icterohaemorrhagiae*-Infektion, im Gegensatz zu den Tropen, wo es in 44–67% der Fälle auftritt [7]. In der Regel (in 60–88% [2]) ist das akute Nierenversagen mit einem Ikterus verbunden. Wir berichten von einem 12jährigen Jungen, der eine *Leptospira-icterohaemorrhagiae*-Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit in unseren Breiten erwarb, die zum akuten Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit führte, ohne klinische und laborchemische Zeichen einer Leberbeteiligung.

Fallbericht

Der 12jährige Junge erkrankte 2 Wochen nach der Rückkehr aus einem Urlaubsaufenthalt in Südfrankreich und Norditalien aus völliger Gesundheit akut an hohem Fieber bis 39,5 °C und wäßrigen Brechdurchfällen. Nach seiner Rückkehr hatte er mehrfach in nahegelegenen Baggerseen bei subtropischen Temperaturen gebadet. Auffällige Tierkontakte hatten nicht bestanden. Das Fieber hielt 1 Woche an. Myalgien, Arthralgien, Neuralgien, Kopf- oder Bauchschmerzen wurden zunächst verneint. Gegen Ende der 1. Krankheitswoche klagte er über heftigste Kopfschmerzen ohne klinische Zeichen eines Meningismus, und er wies ein flüchtiges, makulöses Exanthem an beiden Unterschenkeln auf. In der 2. Krankheitswoche trat komplizier-

end eine Oligurie hinzu, zuletzt mit einer minimalen Urinproduktion von 150 ml (=0,12 ml/kg/h) am Tag. Parallel dazu waren geringgradige Unterschenkelödeme aufgefallen.

Aufnahmebefund

Der Aufnahmebefund zeigte einen hochfiebernden Jungen in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Er wog bei einer Größe von 169 cm (90.–97. Perzentile) 54 kg (90.–97. Perzentile). Initial war allein eine diffuse abdominale Druckschmerzhaftigkeit auffällig. Gegen Ende der 1. Krankheitswoche imponierten eine konjunktivale Reizung und ein blaßgelbes Hautkolorit. Die Skleren waren unverändert, Leber und Milz nicht vergrößert. Blutdruck und Herzfrequenz blieben während der gesamten Krankheitsphase, z. T. unter intravenöser Flüssigkeitssubstitution, normoton bzw. normofrequent.

Laborwerte

Initial waren BKS (68/96 mm/h n. W.) und CRP (12,7 mg/dl) erhöht. Im Blutbild fiel eine Granulozytose (85% Segmentkernige) auf, bei normaler Leukozytengesamtzahl (8000/μl), Hämoglobin (13,3 g/dl), Thrombozyten (151000/μl), Retikulozyten (0,3%) und LDH (216 U/l) lagen im Normbereich. Im Blutausschrieb konnten keine Fragmentozyten nachgewiesen werden. Blut-, Urin- und Stuhlkulturen sowie eine Lumbalpunktion erbrachten keine pathologischen Befunde. Im Urin waren vom 1. Krankheitstag an eine geringe Leukozyturie (40/μl) und Erythrozyturie (80/μl) nachweisbar. In der 2. Krankheitswoche stiegen parallel zur Oligurie die bis dahin im Normbereich gelegenen Retentionsparameter Kreatinin (maximal 7,2 mg/dl) und Harnstoff (maximal 205 mg/dl) sowie das Kalium (maximal 6,4 mmol/l) im Serum an. Es lag zu keinem Zeitpunkt eine Erhöhung der Transaminasen GOT (10 U/l), GPT (17 U/l), γ-GT (18 U/l) oder der Bilirubinwerte (gesamt

Acute renal failure without liver involvement in *Leptospira icterohaemorrhagiae* infection

M. Hufnagel, L. B. Zimmerhackl,
J. U. Leititis, T. Tüchelmann,
M. Brandis, S. Brem
and F. Schindera

Summary

A twelve year old boy acutely fell ill with high fever, vomiting and watery diarrhea after swimming in a local pond. In the second week oliguria was noted. On clinical examination there were only marked abdominal tenderness and conjunctival suffusion. Later tibial edema were obvious. During the second week creatinine (7.2 mg/dl), blood urea (205 mg/dl) and potassium (6.4 mmol/l) raised in the serum. The urine protein electrophoresis revealed tubular proteinuria. Ultrasound images were consistent with interstitial nephritis. The kidney function recovered after a single hemodialysis procedure. The diagnosis *Leptospira icterohaemorrhagiae* infection was made serologically. No liver involvement was evident. In hot summer conditions transmission of leptospires is possible by contact with contaminated water. During the leptospiremic stage interstitial nephritis occurs in 80%. Acute renal failure however is a rare complication (10%) in our latitude. It is usually (88%) associated with hyperbilirubinemia.

Key words

Leptospirosis – Acute renal failure
– Interstitial nephritis – Jaundice

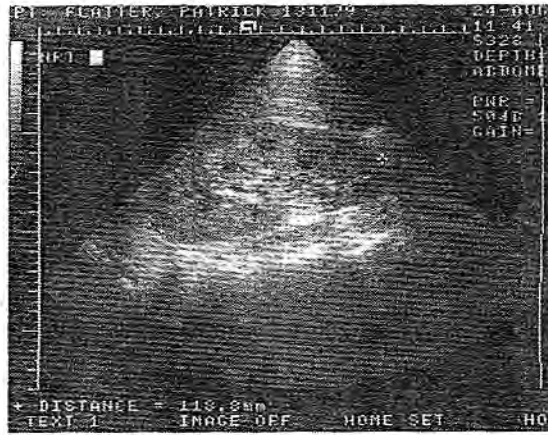


Abb. 1. Sonografie der rechten Niere. Vergrößerte Niere rechts mit 12,2 cm im bipolaren Längendurchmesser. Die Rindenstruktur ist echodichter, ähnlich der Leberstruktur, die Pyramiden erscheinen dagegen echoärmer. Der Befund ist vereinbar mit einer interstitiellen Nephritis

0,4 mg/dl) vor. In der Urineiwießelektrophorese konnte eine tubuläre Proteinurie mit erhöhter β_2 -Mikroglobulinausscheidung (0,54 mg/l, Normwerte bis 0,2 mg/l) und erhöhter α_1 -Mikroglobulinausscheidung (13,4 mg/l, Normwerte bis 5 mg/l) nachgewiesen werden. Sonografisch war das Bild mit vergrößerten Nieren beidseits und verstärkter Echogenität des Parenchyms mit einer interstitiellen Nephritis vereinbar (Abb. 1). Eine augenärztliche Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Uveitis.

Therapie und Verlauf

Unter der Verdachtsdiagnose Sepsis mit interstitieller Begleitnephritis wurde eine Therapie mit Cefotaxim eingeleitet, die nach 3 Gaben wegen Urtikaria, Pruritus und Dyspnoe abgesetzt werden mußte. Noch vor Diagnosestellung wurde der Junge bei steigendem Serumkalium einmalig hämodialysiert. Das akute Nierenversagen war danach vollständig reversibel, die Kaliumwerte normalisierten sich sofort, die harn-

pflichtigen Substanzen innerhalb von 10 Tagen. Abb. 2 zeigt den Verlauf von Kalium und Kreatinin im Serum.

Die Diagnose Leptospirose konnte serologisch mittels positivem Hämogglutinationshemmtest gestellt werden. Der Antikörperverlauf in der Mikroagglutinationsreaktion, durchgeführt im Landesuntersuchungsamt Oberschleißheim (Tabelle 1), sprach für *Leptospira icterohaemorrhagiae* als auslösendes Agens.

Diskussion

Unser Patient bot das klassische zweiphasige Krankheitsbild einer Leptospirose. Vorstellig wurde er initial mit hochfieberhaftem Brechdurchfall, der an eine harmlose Gastroenteritis denken ließ. In der 2. Krankheitswoche nahm die Erkrankung eine dramatische Wendung durch das Auftreten eines

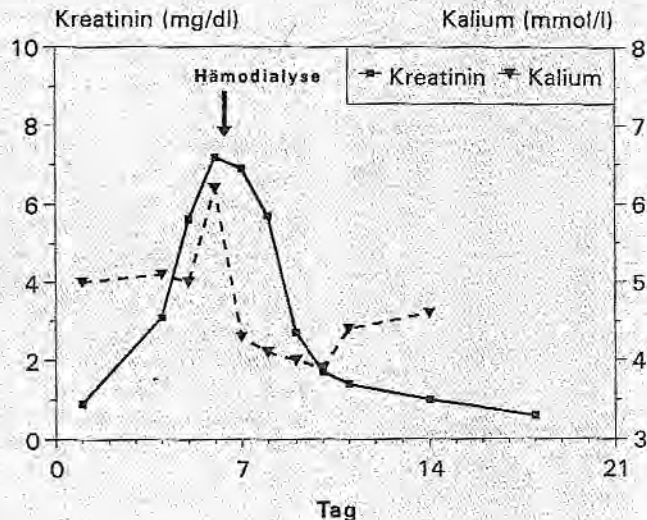


Abb. 2. Verlauf von Kalium und Kreatinin im Serum. Das Kalium normalisierte sich sofort nach der Hämodialyse, das Kreatinin hingegen lag erst nach 10 Tagen wieder im Normbereich

Tabelle 1
Mikroagglutinationsreaktion auf Leptospiren im Serum

	August 1992	März 1993
Leptospira icterohaemorrhagiae	1:25600	1:800
Leptospira canicola	1:12800	1:100
Leptospira javanica	1:1600	1:100
Leptospira grippityphosa	1:800	Negativ
Leptospira autumnalis	1:800	Negativ
Leptospira seiroe	1:800	Negativ
Leptospira bratislava	1:400	Negativ

Aufgrund von Kreuzreaktivitäten sind Antikörpertiter gegen mehrere Serotypen nachweisbar. Die am längsten, mit den höchsten Titerstufen persistierenden Antikörper sprechen für den auslösenden Serotyp

akuten Nierenversagens, jedoch ohne Leberbeteiligung.

Die Leptospirose ist eine weltweit [1–3] vorkommende Zoonose mit deutlicher Häufung in den Tropen. Über 200 [4, 8] verschiedene Serotypen sind bekannt. Genaue epidemiologische Daten für Deutschland fehlen. Dem Bundesgesundheitsamt in Berlin wurden 1992, im Jahr der Erkrankung unseres Patienten, insgesamt 30 Fälle dieser meldepflichtigen Infektion gemeldet (Dr. Rasch, persönliche Mitteilung). Siebzehn der Fälle wurden durch *Leptospira icterohaemorrhagiae* ausgelöst, 13 Erkrankungen verliefen anikterisch. Häufigkeit und Art der Nierenbeteiligung waren nicht zu eruieren. Die reale Inzidenz der Leptospirose dürfte deutlich höher liegen, da die Möglichkeit einer subklinischen Infektion, das Überwiegen unspezifischer Krankheitssymptome und die Beschränkung der serologischen Testung auf wenige Speziallabors die Diagnose schwierig machen. Reservoir der Erreger stellen Säugetiere dar, in erster Linie Ratten [1–3]. Die Erreger werden mit dem Urin (bis zu 100 Millionen/ml [1]) ausgeschieden. Für die Überlebensfähigkeit der Leptospiren außerhalb des Harntraktes sind Voraussetzungen notwendig. Die Umgebung muß warm und feucht [2] sein, Bedingungen wie sie in den Tropen ganzjährig, in unseren Breiten hingegen nur in warmen Sommermonaten gegeben sind. Die Transmission erfolgt in der Regel indirekt über Verschlucken oder Haut- und Schleimhautkontakt mit kontaminiertem Wasser oder Erde. Aufgrund der Inkubationszeit von 7–12 Tagen [1–3] (selten bis 26 Tagen

[8]) kam im Fall unseres Patienten am ehesten eine Infektionsquelle der heimatischen Umgebung in Frage. In Wasserproben der besuchten Baggerseen konnten mittels PCR-Technik jedoch keine Leptospiren nachgewiesen werden. Andere Fälle von Leptospirose in der Umgebung wurden nicht bekannt. Dennoch halten wir die Baggerseen für die wahrscheinlichste Infektionsquelle.

Die Leptospirose nimmt typischerweise einen biphasischen Verlauf. In der 1. Phase, der Septikämie, kommt es in bis zu 80% der Fälle hämatogen zu einer Nierenbeteiligung. Pathophysiologisches Korrelat ist eine interstitielle Nephritis. Klinische Symptome sind eine milde Proteinurie (67%), eine Leukozyturie (67%), seltener eine Mikrohämaturie (6%) oder eine Zylindurie [2]. In der 2. Phase der Organmanifestation werden 2 Krankheitsverläufe unterschieden: der anikterische und der ikterische Verlauf (als Morbus Weil bezeichnet). Die interstitielle Nephritis nimmt bei der anikterischen Form einen milden Verlauf, in der Regel ohne Einschränkung der Nierenfunktion. Beim ikterischen Verlauf ist eine Niereninsuffizienz fast obligat [2], unabhängig vom Schweregrad oder Serotyp. In unseren Breiten ist das akute Nierenversagen eine seltene Komplikation (10% [2]), im Gegensatz zu den Tropen (44–67% [7]). Pathohistologisches Korrelat des akuten Nierenversagens ist eine ausgeprägte Tubuluszellnekrose [1–3, 5, 6], wobei die Pathogenese nicht bekannt ist. Direkt toxische Einflüsse und lokale Hypoxien werden primär angeschuldigt [1–3, 7]. Die Bedeutung der Hypoxie stützt sich

auf Untersuchungen, die eine verminderte Nierendurchblutung nachweisen konnten [6]. Darüber hinaus tragen eine Endothelschädigung, eine erhöhte Blutviskosität und möglicherweise auch eine intravaskuläre Gerinnung in den Nierenkapillaren zur hypoxischen Schädigung bei. Einer direkt toxischen Schädigung durch die Erreger wird pathogenetisch die größte Bedeutung beigemessen. Leptospiren sind im Interstitium und im Tubuluslumen nachgewiesen worden, die Isolierung eines Nephrotoxins gelang jedoch bisher nicht [6]. In der Regel ist die Schädigung vollständig reversibel [1–3], allenfalls bleibt für Monate eine Hypostenurie zurück [2]. Je nach Ausmaß der Hypovolämie und des Defizites im Extrazellulärvolumen kann die Nierenschädigung persistieren und einen letalen Verlauf nehmen. Das akute Nierenversagen ist die häufigste Todesursache einer Leptospirose [1–3]. Die wichtigsten Differentialdiagnosen des akuten intrarenalen Nierenversagens sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Abhängig vom Erregertyp ist das akute Nierenversagen häufig mit einem Ikterus vergesellschaftet, bei *Leptospira icterohaemorrhagiae* bei 60–88% [2, 7]. Auch die Pathogenese des Ikterus ist nicht vollständig geklärt. In schweren Fällen ist eine Hämolyse die Ursache, aber auch ohne Hämolyse kann die Bilirubinerhöhung häufig beträchtlich sein [2, 3]. Eine hepatozelluläre Schädigung wird postuliert [1–3]. Allerdings sind die histologischen Veränderungen im Lichtmi-

Tabelle 2
Differentialdiagnose des akuten intrarenalen Nierenversagens.
(Modifiziert nach Suvanapha u. Sittiprija 1992 [7])

1. Hämolytisch-urämisches Syndrom
2. Akute interstitielle Nephritis
 - Medikamentös
Analgetika, Antibiotika, Saluretika, Phenytoin
 - Infektös
Adenovirus, Hantavirus, Malaria, Toxoplasmose, Typhus, Shigellose, **Leptospirose**
 - Immunreaktiv
Transplantatabstoßung
3. Akute Glomerulonephritiden
4. Renaler Gefäßverschluss

kroskop minimal und häufig nur im Elektronenmikroskop erkennbar, so daß eine Schädigung auf Leberzellebene vermutet wird [2].

Die Diagnose der Leptospirose wird serologisch gestellt. Methode der Wahl ist die Mikroagglutinationsreaktion [2, 8]. Es wird ein Antigengemisch der häufigsten Serotypen verwendet. Einzelne Serotypen weisen eine Kreuzreaktivität auf [1–3], deshalb sind zur genauen Serotypisierung wiederholte Bestimmungen notwendig. Während der akuten Krankheitsphase sind häufig Antikörpertiter gegen mehrere Serotypen positiv. Erst im Verlauf dominiert der auslösende Serotyp und weist dann die höchsten Antikörpertiter auf [2, 3], während die heterologen Reaktionen negativ werden. Auch im Fall unseres Patienten waren $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Erkrankung nur noch 3 der 7 zunächst positiven Antikörpertiter nachweisbar. Die höchste Titerstufe

sprach für *Leptospira icterohaemorrhagiae* als auslösenden Serotyp. Nur gegen diesen Serotyp besteht eine lebenslange Immunität. Therapie der Wahl ist hochdosiertes Penicillin G [1, 3, 8]. Das pathogenetische Verständnis läßt eine Antibiotikatherapie nur während der Septikämie sinnvoll erscheinen. Wir behandelten unseren Patienten nach Diagnosestellung nicht mehr antibiotisch, da zu diesem Zeitpunkt seine Nierenfunktion wieder normal war.

Unser Patient hat die *Leptospira icterohaemorrhagiae*-Infektion ohne Residuen überstanden.

Literatur

1. Farrar WD (1985) *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and practice of infectious diseases, 2nd edn. Wiley Medical, New York, pp 1338–1341
2. Feigin RD, Anderson DC (1975) Human leptospirosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 5:413–467
3. Feigin RD, Anderson DC. Leptospirosis (1992) In: Feigin RD, Cherry JD (eds) Textbook of pediatric infectious disease, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1167–1179

4. Jackson L, Kaufmann AF, Adams WG, Phelps MB, Andreassen C, Langkop CW, Francis BJ, Wenger JD (1993) Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatr Infect Dis J* 12:48–54
5. Sitprija V, Evans H (1970) The kidney in human leptospirosis. *Am J Med* 49:780–788
6. Sitprija V, Pipatanagui V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S (1980) Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies. *Kidney Int* 17:827–836
7. Suvanapha R, Sitprija V (1992) Acute renal failure in the tropics. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds) Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press, Oxford, pp 1124–1143
8. Watt G (1992) Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 5:659–663

Priv.-Doz. Dr. L. B. Zimmerhackl
Universitäts-Kinderklinik
Mathildenstraße 1
D-79106 Freiburg