

# De zoektocht naar de bronnen van leptospirose

Koen De Schrijver<sup>1</sup>

## Samenvatting

Vrij kort na elkaar beschreven Louis Landouzy en Adolf Weil aan het einde van de negentiende eeuw een nieuw gelijkaardig ziektebeeld. Weil had het over een nefritis met lever-symptomen en sprak over de 'Weilsche Krankheit'. Landouzy maakte er een acute 'fièvre bilieuse ou hépatique' van die hij gezien had bij Parijse rioolwerkers. Lange tijd bleef het onduidelijk wat de oorzaak van die ziekte was. Ging het om een koortsige leverziekte die ook bij zeelui en kolonisten al beschreven was of betrof het een geslachtsziekte? Had de ziekte een bacteriële oorzaak? Kon de ziekte via de maag darm opgenomen worden en waar kwam de infectie vandaan? Kort na het begin van Wereldoorlog I raakte de zoektocht in een stroomversnelling toen leptospirose toenam bij Duitse en Engelse frontsoldaten die in modderige loopgraven aan de IJzer vochten. In het bloed van enkele soldaten die leden aan een koortsige geelzucht vond men een ongekende nieuwe spiraalvormige bacterie. In 1915 tijd hadden de Japanse onderzoekers Inada en Ido bij mijnwerkers al een bacterie ontdekt die ze leptospira noemden. Kort daarop bleek dat een al of niet intacte huid fungeerde als porte d'entrée en dat de bruine rat een belangrijke rol speelde bij de overdracht..

## Inleiding

Aan het einde van de negentiende eeuw kwam een nieuwe tak van de medische wetenschap tot volle bloei. Wat de zestiende eeuw was voor de anatomie, de zeventiende voor de fysiologie, waren de negentiende en het begin van de twintigste eeuw voor de bacteriologie. In het spoor van Louis Pasteur (1833-1895) en Robert Koch (1843-1910) ontdekten microbiologen verschillende micro-organismen die de oorzaak waren van belangrijke infectieziekten. Na de bacteriën voor anthrax, tuberculose en cholera, volgde een resem nieuwe pathogene agentia. Telkens waren klinische observatie, proefdieronderzoek, microscopisch onderzoek en kweek essentieel voor de ontrafeling van de besmettingsketen. Dit gold ook voor leptospirose, een zoönose die recent terug in opmars is en waarbij de bruine rat fungeert als het archetypische reservoirdier.

## Koortsige geelzucht

Voor 1883 is over leptospirose maar erg weinig bekend. Gevallen van 'kwaadaardige geelzucht' of van

'koortsige geelzucht' zouden al verhoogd voorgekomen zijn in China bij rijstwerkers (1). Ook in Japan sprak men van een bijzondere herfstkoorts bij rijstboeren (1,2). Ook vermoedde men dat soldaten van Napoleon die Caïro belegerden in 1798, leden aan een koortsige voor leptospirose verdachte geelzucht (1,2). Het probleem was dat de surveillance van toen leed onder de afwezigheid van gedetailleerde klinische beschrijvingen. Ook bestond er nood aan het gebruik van eenduidige gevalsdefinities bij ziekten en vooral was er gebrek aan adequate microbiologische diagnostiek. Het is inderdaad helemaal niet evident om een klinisch onderscheid te maken tussen een virulent verlopende virale hepatitis, een cholecystitis, een dengue, een malaria, een gele koorts, een rickettsiose of een syfilis met leveraan-tasting of leverziekte van parasitaire aard.

## Ziekte van Weil of Fièvre bilieuse van Landouzy

In 1886 publiceerde Adolf Weil (1848-1916) een artikel in de "Deutsches Archiv für klinische Medizin" met als titel: "Über eine eigenthümliche mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende acute Infections-

1. Universiteit Antwerpen: ESOC. E-mail: [koen.deschrijver@uantwerpen.be](mailto:koen.deschrijver@uantwerpen.be)

krankheit” (3). Hij beschreef een merkwaardig ziektebeeld bij vier patiënten. Twee gevallen dateerden van 1870 en twee van 1882. Het ging om een koortsige ziekte gekenmerkt door lever- en miltvergroting, geelzucht en symptomen die wezen op een nierziekte. Het ging om een relatief ernstige kwaal, maar merkwaardig genoeg duurde ze relatief kort én zijn patiënten herstelden volledig. Later bleek dat de Parijse arts Louis Théophile Landouzy (1845-1917) al in 1883 bij Franse rioolwerkers een gelijkaardig ziektebeeld beschreven had. In de ‘Gazette médicale de Paris’ beschreef hij het als een ‘fièvre bilieuse ou hépatique chez des égoutiers de Paris’. In een tweede publicatie had hij het over een ‘typhus hépatique’ (4).

## Spirocheta interrogans

Toen onderzoekers in het begin van de twintigste eeuw op zoek gingen naar een eventuele bacteriële oorzaak, waren de Koch postulaten een leidraad bij het aantonen van het infectieus karakter van een ziekte. Deze postulaten of axioma’s van de infectiologie werden door Koch opgesteld aan het einde van de negentiende eeuw toen de causale oorzaak van bacteriën bij het ontstaan van een ziekte nog steeds sterk betwijfeld werd (5). Koch bouwde voort op de ideeën van de Italiaan Girolamo Fracastoro (1476-1553) en van de Duitse patholoog Friedrich Henle (1809-1884). Fracastoro en Henle stelden dat infectieziekten het meest waarschijnlijk veroorzaakt werden door minuscule, voor het oog onzichtbare organismen. Fracastoro sprak over zogenaamde ‘seminaria’ en schreef dit uit in zijn boek “De contagione e contagiosis morbis et eorum curatione” dat uitgegeven werd in 1546. Maar net als later Henle, kon Fracastoro zijn hypothese wetenschappelijk nooit hard maken.

In zijn postulaten stelde Robert Koch dat de micro-organismen die verantwoordelijk waren voor een infectieziekte enkel bij patiënten die leden aan de specifieke ziekte mochten voorkomen en niet bij de gezonde individuen. Ook moest men de bacteriën kunnen isoleren, kweken en verder overdragen naar andere proefdieren. Een aantal van deze postulaten bleken niet te kloppen en sommigen waren ook niet steeds van toepassing (6). Ook bij gezonde personen kunnen pathogenen voorkomen en kweek is niet altijd mogelijk. Ook kan het ziektebeeld variëren. Bij de bewijsvoering van het infec-

tieuze karakter van de leptospirose werden deze criteria strikt toegepast.

De eerst grote stap voorwaarts qua identificatie van de bacterie was de ontdekking van een micro-organisme in de nier van een patiënt, bij wie men vermoedde dat hij aan gele koorts leed. De Amerikaanse patholoog Arthur Marston Stimson (1876-1953) kon met zilverkleuring bacteriën in de niertubuli visualiseren die er spiraalvormig uitzagen (7). Ze hadden ook haakjes aan de uiteinden. Hij sprak van een *Spirocheta interrogans*. Het woord ‘interrogans’ stond voor vraagteken, een woord dat later ook voor Q-koorts of query fever gebruikt werd.

## Leptospira Icterohaemorrhagiae

Bij Duitse frontsoldaten die aan de IJzer vochten en die leden aan de “Weilschen Krankheit” konden Hübner en Reiter een verdachte bacterie uit het bloed isoleren (8). Voor hen was leptospirose een “Französische Krankheit” die opgelopen werd in de Vlaamse loopgraven. Ook in 1915 identificeerden de onderzoekers Inada (1874-1950) en Ido (1881-1919) een spiraalvormige bacterie in het bloed van Japanse mijnwerkers met de ziekte van Weil (8,9). Cavia’s konden intraperitoneaal besmet worden. Ze gaven de bacterie de naam *Leptospira Icterohaemorrhagiae*. Ook bij Britse en Franse soldaten die in Vlaanderen vochten en ook bij Italiaanse soldaten werd dezelfde bacterie gevonden. Stokes, Ryle, Costa, Troisier en Sisto waren de respectievelijk betrokken onderzoekers (8). De helse levensomstandigheden waarbij soldaten dagenlang in loopgraven in water en modder, en dit in gezelschap van duizenden ratten, waren ideaal voor de verspreiding van leptospirose. Infectieziekten waren toen geduchte vijanden. Ongeveer 15% van de sterfte onder de frontsoldaten kon verklaard worden door infectieziekten (10). Dysenterie, vlektyfus, schurft, buiktyfus, wondinfecties, longontstekingen, tetanus, hantavirusinfecties, tuberculose en geslachtsziekten en ook influenza waren verantwoordelijk voor een belangrijke morbiditeit (8). Leptospirose hoorde daar eveneens bij.

De etymologie van de leptospirocheet gaat terug tot de Griekse woorden leptos (klein) en speira (gedraaid). Lepton verwees ook naar de kleinste Griekse munteenheid en duidt op de beperkte grootte van de bacterie. Speira staat dan weer voor het

spiraalvormig karakter van de spirocheet.

Tot 1916 was er heel wat discussie over hoe leptospirose opgelopen werd. Weil zelf dacht aan een maagdartroute. Volgens hem waren ook luchtwegen en slijmvliezen niet uitgesloten. De oorlogsomstandigheden wezen op ratten als mogelijke bron en directe overdracht via de huid na maceratie en verwondingen. Inada kon in 1916 aantonen dat cavia's die direct contact hadden via de geschoren huid besmet konden worden met leptospirose (9).

## Reservoir

In 1917 kon dezelfde Inada bewijzen dat de bruine rat (*Rattus norvegicus*) het belangrijkste reservoir was van *Lepstospira Icterohaemorrhagiae*. Later werden ook andere serovars teruggevonden bij honden, vossen, runderen, varkens. De ziekte is niet overdraagbaar van mens op mens behalve

dan van moeder op kind via transplacentaire route. Leptospirose is in tal van beroeps categorieën beschreven. Oorspronkelijk ging het om rioolwerkers en mijnwerkers maar later kwamen ook uitbraken voor bij visbewerders, tuinbouwers, metselaars, slachters, suikerrietarbeiders en landbouwers. Militairen zijn om evidente redenen meer kwetsbaar.

## Nieuwe uitdagingen

Via immunologisch onderzoek, ELISA- technieken, elektronenmicroscopie en moleculaire technieken kan thans onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende serovars. Ook werd de oorspronkelijke indeling van de leptospirae herzien. Onderwerpen die thans nog verder onderzocht worden zijn de precieze pathogenese van de infectie en de rol van lipopolysacchariden. Tevens wordt gezocht naar eenvoudige, efficiënte, betaalbare en gedegen diagnostische technieken (2).

## Summary

### Historical aspects of leptospirosis

At the end of the nineteenth century Landouzy and Weil described a new identical syndrome characterized by a combination of febrile, hepatic and renal symptoms. Weil called it "the Weilsche Krankheit" and Landouzy talked about a "fièvre bilieuse ou hépatique" among sewage workers. The specific cause of the disease remained unknown until the beginning of the twentieth century when Stimson identified bacteria in the tubuli of a patient diagnosed as yellow fever. The First World War gave an extra boost in the findings, once bacteria were found in the blood of British and German soldiers who fought in trenches of the battlefields of Flanders at the IJzer. During the same period Inada and Ito, two Japanese scientists, discovered leptospira in the blood of Japanese miners. Shortly after that became clear that the skin was the most probable route of transmission and the brown rat was identified as the main reservoir.

**Trefwoorden:** leptospirose, Leptospira

## Literatuurreferenties

1. Van Hooste WL. Leptospirose: een literatuuroverzicht. Tijdschr voor Geneesk 2007; 19: 917-928.
2. Levett P. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001; 296-326.
3. Weil A. Über eine eigenthümliche mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende acute Infectionskrankheit. Dtsche Arch klin Med 1886; 39: 209-232.
4. Landouzy LT. Fièvre bilieuse ou hépatique? Gaz. Hôp. de Paris 1883; 56: 809.
5. Verbrugh HA, Kroes ACM, Sauerwein RW. Micro-organismen de mens en ontstaan van infectieziekten. Hfst I In: Hoepelman AIM, Kroes A, Sauerwein RW, Verbrugh. Microbiologie en infectieziekten. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2011. 12-72.
6. van der Veen J. Nieuwe virussen en postulaten van Koch. Ned Tijdschr Geneesk 1960; 104: 157-159.
7. Stimson A. Note on an organism found in yellow-fever tissue. Publ Hlth Rep 1907; 22: 541
8. Alston J, Brown HC. The Epidemiology of Weil's Disease. Proceedings of the royal Society of Medicine 1937: 741-756.
9. Inada R, Hoki R, Kaneko R. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease. J Exp Med 1916; 23: 377-402.
10. Lameire N. Oorlogen, rampen en nieren. Tijdschr voor Geneesk 2015; 71: 421-433.