

Updated ACVIM consensus statement on leptospirosis in dogs

Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) provide the veterinary community with up-to-date information on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of clinically important animal diseases. The ACVIM Board of Regents oversees selection of relevant topics, identification of panel members with the expertise to draft the statements, and other aspects of assuring the integrity of the process. The statements are derived from evidence-based medicine whenever possible and the panel offers interpretive comments when such evidence is inadequate or contradictory. A draft is prepared by the panel, followed by solicitation of input by the ACVIM membership which may be incorporated into the statement. It is then submitted to the Journal of Veterinary Internal Medicine (JVIM), where it is edited before publication. The authors are solely responsible for the content of the statements. The findings and conclusions in this report are those of the author(s) and do not necessarily represent the official position of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the International Renal Interest Society (IRIS), or the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID).

Tuyên bố đồng thuận của Nội khoa Thú y Hoa Kỳ (ACVIM) cung cấp cho cộng đồng thú y thông tin cập nhật về bệnh sinh lý, chẩn đoán và điều trị các bệnh động vật quan trọng về mặt lâm sàng. Hội đồng quản trị ACVIM giám sát việc lựa chọn các chủ đề có liên quan, xác định các thành viên hội đồng có chuyên môn để soạn thảo các tuyên bố và các khía cạnh khác để đảm bảo tính toàn vẹn của quy trình. Các tuyên bố được lấy từ y học dựa trên bằng chứng bất cứ khi nào có thể và hội đồng đưa ra các bình luận giải thích khi bằng chứng đó không đầy đủ hoặc mâu thuẫn. Hội đồng chuẩn bị một bản thảo, sau đó yêu cầu các thành viên ACVIM đóng góp ý kiến để có thể đưa vào tuyên bố. Sau đó, bản thảo được gửi đến Tạp chí Y khoa Nội khoa Thú y (JVIM), nơi nó được biên tập trước khi xuất bản. Tác giả chịu hoàn toàn trách nhiệm về nội dung của các tuyên bố. Các phát hiện và kết luận trong báo cáo này là của tác giả (các tác giả) và không nhất thiết đại diện cho quan điểm chính thức của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC), Hiệp hội Quan tâm Thận quốc tế (IRIS) hoặc Hiệp hội Quốc tế về Bệnh truyền nhiễm ở Động vật đồng hành (ISCAID).

Abstract

Tóm tắt

Since publication of the last consensus statement on leptospirosis in dogs, there has been revision of leptospiral taxonomy and advancements in typing methods, widespread use of new diagnostic tests and vaccines, and improved understanding of the epidemiology and pathophysiology of the disease. Leptospirosis continues to be prevalent in dogs, including in small breed dogs from urban areas, puppies as young as 11 weeks of age, geriatric dogs, dogs in rural areas, and dogs that have been inadequately vaccinated for leptospirosis (including dogs vaccinated with 2-serovar *Leptospira* vaccines in some regions). In 2021, the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Board of Regents voted to approve the topic for a revised Consensus Statement. After identification of core panelists, a multidisciplinary group of 6 experts from the fields of veterinary medicine, human medicine, and public health was assembled to vote on the recommendations using the Delphi method. A draft was presented at the 2023 ACVIM Forum, and a written draft posted on the ACVIM website for comment by the membership before submission to the editors of the Journal of Veterinary Internal Medicine. This revised document provides guidance for veterinary practitioners on disease in dogs as well as cats. The level of agreement among the 12 voting members (including core panelists) is provided in association with each recommendation. A denominator lower than 12 reflects abstention of ≥ 1 panelists either because they considered the recommendation to be outside their scope of expertise or because there was a perceived conflict of interest.

Kể từ khi công bố tuyên bố đồng thuận cuối cùng về bệnh leptospirosis ở chó, đã có sự sửa đổi về phân loại leptospirosis và những tiến bộ trong phương pháp phân loại, sử dụng rộng rãi các xét nghiệm chẩn đoán và vắc-xin mới, và hiểu biết sâu sắc hơn về dịch tễ học và bệnh sinh của bệnh. Bệnh leptospirosis vẫn phổ biến ở chó, bao gồm cả chó giống nhỏ ở khu vực thành thị, chó con mới 11 tuần tuổi, chó già, chó ở vùng nông thôn và chó chưa được tiêm vắc-xin phòng bệnh leptospirosis đầy đủ (bao gồm cả chó đã được tiêm vắc-xin *Leptospira*-2“serovar” ở một số vùng). Năm 2021, Hội đồng quản trị của (ACVIM) đã bỏ phiếu thông qua chủ đề cho Tuyên bố đồng thuận đã sửa đổi. Sau khi xác định được những người tham gia chính, một nhóm đa ngành gồm 6 chuyên gia từ các lĩnh vực thú y, y học của con người và y tế công cộng đã được tập hợp để bỏ phiếu cho các khuyến nghị bằng phương pháp Delphi. Một bản dự thảo đã được trình bày tại Diễn đàn ACVIM 2023 và một bản dự thảo bằng văn bản đã được đăng trên trang web của ACVIM để các thành viên bình luận trước khi gửi cho ban biên tập của Tạp chí Y học Nội khoa Thú y. Tài liệu đã sửa đổi này cung cấp hướng dẫn cho các bác sĩ thú y về bệnh ở chó cũng như mèo. Mức độ đồng thuận giữa 12 thành viên bỏ phiếu (bao gồm cả các thành viên hội đồng cốt cán) được cung cấp liên quan đến từng khuyến nghị. Mẫu số thấp

hơn 12 phản ánh việc không có ≥ 1 thành viên hội đồng bỏ phiếu vì họ cho rằng khuyến cáo nằm ngoài phạm vi chuyên môn của họ hoặc vì có xung đột lợi ích được nhận thấy.

Abbreviations

ACVIM

American College of Veterinary Internal Medicine

AKI

acute kidney injury; tổn thương thận cấp

ALP

alkaline phosphatase

ALT

alanine aminotransferase

aPTT

activated partial thromboplastin time; thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa

ARDS

acute respiratory distress syndrome; hội chứng suy hô hấp cấp

CBC

complete blood count; công thức máu

CDC

Centers for Disease Control and Prevention; Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh

CK

creatine kinase

CKDu

chronic kidney disease of uncertain etiology; bệnh thận mãn tính không rõ nguyên nhân

COVID-19

coronavirus disease of 2019; bệnh do vi-rút corona năm 2019

CT

computed tomography; cắt lớp vi tính

DGGR

1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester;

DNA

deoxyribonucleic acid

ECG

Electrocardiogram; điện tâm đồ

EDTA

ethylenediaminetetraacetic acid

EKST

extracorporeal kidney support therapy; liệu pháp hỗ trợ thận ngoài cơ thể

IRIS

International Renal Interest Society

ISCAID

International Society for Companion Animal Infectious Diseases; Hiệp hội quốc tế về bệnh truyền nhiễm ở động vật đồng hành

LOA

level of evidence; mức độ bằng chứng

LPHS

leptospiral pulmonary hemorrhage syndrome; hội chứng xuất huyết phổi do xoắn khuẩn leptospira

LPS

Lipopolysaccharide; nội độc tố

MAT

microscopic agglutination test; xét nghiệm ngưng kết vi mô/phương pháp vi ngưng kết

NAAT

nucleic acid amplification test; xét nghiệm khuếch đại axit nucleic

OR

odds ratio; tỷ lệ chênh lệch

PCR

polymerase chain reaction; phản ứng chuỗi polymerase

PT

prothrombin time; thời gian prothrombin

SARS-CoV-2

severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2

SDMA

symmetric dimethyl arginine

SDS-PAGE

sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis; điện di gel polyacrylamide-natri dodecyl sulfat

ST

sequence type; kiểu trình tự

SWGA

selective whole genome amplification; khuếch đại toàn bộ bộ gen có chọn lọc

UPC

urine protein-to-creatinine ratio; tỉ lệ protein/creatinine trong nước tiểu

1 INTRODUCTION AND EPIDEMIOLOGY

Leptospirosis is caused by the spirochete *Leptospira*, a zoonotic bacterial pathogen that infects a wide variety of mammals and poikilothermic animals worldwide.¹⁻¹² Pathogenic leptospire species can be serotyped into over 300 different serovars based on their outer lipopolysaccharide antigens.¹³ Serovars are organized into antigenically related serogroups. However, serogroup classification is confusing because the same serovar can be found in multiple different species, and each serogroup often contains a serovar with the same name (eg, serovar Grippotyphosa, serogroup Grippotyphosa). Therefore, there has been a move to classify *Leptospira* strains based on DNA sequence composition (sequence types [STs]).^{13,14} Based on sequence information, the 68 known species¹⁵ of *Leptospira* are grouped into 2 pathogenic subclades, P1 (Pathogens 1, pathogenic species) and P2 (Pathogens 2, intermediately pathogenic), and 2 saprophytic subclades S1 and S2.¹³ The P1 subclade is further divided into “high virulence” and “low virulence” pathogenic species. Most leptospirosis in dogs results from infections by P1-virulent species such as *Leptospira interrogans*, *Leptospira borgpetersenii*, and *Leptospira kirschneri*, although occasionally P2 species have been associated with severe disease in dogs.¹⁶

Bệnh Leptospirosis do xoắn khuẩn *Leptospira* gây ra, một tác nhân gây bệnh do vi khuẩn gây bệnh ở động vật lây nhiễm cho nhiều loại động vật có vú và động vật biến nhiệt trên toàn thế giới.¹⁻¹² *Leptospira* gây bệnh có thể được phân loại thành hơn 300 “serotyped” khác “serovars” dựa trên các kháng nguyên lipopolysaccharide bên ngoài của chúng.¹³ “Serovars” được phân loại thành các “serogroups” có liên quan về mặt kháng nguyên. Tuy nhiên, phân loại “serogroups” gây nhầm lẫn vì cùng một “serovar” có thể được tìm thấy ở nhiều loài khác nhau và mỗi thường chứa một “serovar” có cùng tên (ví dụ: “serovar” Grippotyphosa, “serogroups” Grippotyphosa). Do đó, đã có một động thái phân loại các chủng *Leptospira* dựa trên thành phần trình tự DNA (kiểu trình tự [ST]).^{13, 14} Dựa trên thông tin trình tự, 68 loài¹⁵ đã biết của *Leptospira* được nhóm thành 2 phân nhóm gây bệnh, P1 (Tác nhân gây bệnh 1, loài gây bệnh) và P2 (Tác nhân gây bệnh 2, gây bệnh trung gian), và 2 phân nhóm hoại sinh S1 và S2.¹³ Phân nhóm P1 được chia thành các loài gây bệnh "độc lực cao" và "độc lực thấp". Hầu hết bệnh leptospirosis ở chó là kết quả của nhiễm trùng do các loài độc lực P1 như *Leptospira interrogans*, *Leptospira borgpetersenii* và *Leptospira kirschneri*, mặc dù đôi khi các loài P2 có liên quan đến bệnh nặng ở chó.¹⁶

Infections with *Leptospira* spp. occur when mucous membranes or abraded skin are exposed to pathogenic strains that are shed from the renal tubules of infected reservoir hosts. **Worldwide, the most important reservoir hosts are rodents, especially *Rattus norvegicus*, in which a worldwide prevalence of infection of 30% has been identified, with prevalence exceeding 80% in some regions.**¹⁷ **Other wildlife and domestic animal species are also important in the epidemiology of disease (LOA 12/12).** Organisms contaminate soil and water and can remain viable in the environment for weeks to months when conditions are optimal.¹⁸ Biofilm formation contributes to the ability of the spirochete to persist in the environment and in renal tubules of reservoir hosts.^{19, 20} The spirochete can replicate in water-saturated soil,¹⁸ which might contribute to accumulation of organisms in the environment. Leptospirosis is especially prevalent in regions with higher annual rainfall and warm climates. To some extent, seasonal leptospirosis incidence varies geographically depending on local rainfall patterns and periods of freezing temperatures that decrease spirochete viability.^{8, 21} However, because transmission also occurs after direct contact with reservoir hosts, including predation, after bite wounds, and through venereal and placental transfer, disease can occur in urban regions, and at times of year when organisms survive poorly in the environment.^{8, 22-25} The presence of backyard poultry, composting, or poor sanitation (eg, hoarding), can increase rodent populations and exposure risk to leptospires outside and inside homes. Outbreaks also have been recognized in regions with semi-arid climates in association with dog daycare or kennel environments,²⁶⁻²⁸ possibly because of direct dog-to-dog or rodent-to-dog transmission. **All dogs are at risk of leptospirosis, regardless of signalment, geographic location, lifestyle, and the time of year (LOA 12/12).**

Nhiễm trùng do *Leptospira* spp. xảy ra khi niêm mạc hoặc da bị trầy xước tiếp xúc với các chủng gây bệnh được thải ra từ ống thận của vật chủ chứa bị nhiễm bệnh. Trên toàn thế giới, vật chủ chứa quan trọng nhất là loài gặm nhấm, đặc biệt là *Rattus norvegicus*, trong đó tỷ lệ nhiễm trùng trên toàn thế giới là 30% đã được xác định, với tỷ lệ nhiễm vượt quá 80% ở một số khu vực.¹⁷ **Các loài động vật hoang dã và động vật nuôi khác cũng quan trọng trong dịch tễ học về bệnh tật (LOA 12/12).** Các sinh vật làm ô nhiễm đất và nước và có thể tồn tại trong môi trường trong nhiều tuần đến nhiều tháng khi các điều kiện là tối ưu.¹⁸ Sự hình thành màng sinh học góp phần vào khả năng của xoắn khuẩn tồn tại trong môi trường và trong ống thận của vật chủ chứa.^{19, 20} Xoắn khuẩn có thể sinh sôi trong đất bão hòa nước,¹⁸ điều này có thể góp phần vào sự tích tụ của các sinh vật trong môi trường. Bệnh Leptospirosis đặc biệt phổ biến ở những vùng có lượng mưa hàng năm cao hơn và khí hậu ẩm áp. Ở một mức độ nào đó, tỷ lệ mắc bệnh leptospirosis theo mùa thay đổi theo vùng địa lý tùy thuộc vào mô hình lượng mưa tại địa phương và thời kỳ nhiệt độ đóng băng làm giảm khả năng sống của xoắn khuẩn.^{8, 21} Tuy

nhiên, vì quá trình lây truyền cũng xảy ra sau khi tiếp xúc trực tiếp với vật chủ chứa bệnh, bao gồm cả động vật ăn thịt, vết thương do cắn và qua đường tình dục và nhau thai, nên bệnh có thể xảy ra ở các vùng đô thị và vào những thời điểm trong năm khi các sinh vật sống sót kém hơn trong môi trường.^{8, 22-25} Sự hiện diện của gia cầm nuôi ở sân sau, ủ phân hoặc vệ sinh kém (ví dụ: tích trữ) có thể làm tăng quần thể động vật gặm nhấm và nguy cơ phơi nhiễm với leptospira bên ngoài và bên trong nhà. Các đợt bùng phát cũng đã được ghi nhận ở các vùng có khí hậu bán khô hạn liên quan đến môi trường chăm sóc chó hoặc chuồng trại,²⁶⁻²⁸ có thể là do lây truyền trực tiếp từ chó sang chó hoặc từ động vật gặm nhấm sang chó. **Tất cả các loài chó đều có nguy cơ mắc bệnh leptospirosis, bất kể tín hiệu, vị trí địa lý, lối sống và thời điểm trong năm (LOA 12/12).**

There is widespread serologic evidence of infection of domestic cats by *Leptospira* spp., but based on rare reports of clinical disease, cats are considered disease-resistant when compared with other animal species.^{29, 30} Pathogenic leptospires have been detected in the urine of up to 20% of apparently healthy cats using PCR and culture,³¹⁻³⁴ and thus cats may act as reservoir hosts. However, other studies worldwide have shown lower prevalence of leptospiuria (0% to 5%), even in free-roaming cats.^{35, 36} **Cats may be an under-recognized source of pathogenic leptospires in some regions and should be considered in One Health investigations that employ sequence typing methods to advance knowledge of disease epidemiology (LOA 11/11).**

Có bằng chứng huyết thanh học “serologic” rộng rãi về tình trạng nhiễm trùng ở mèo nhà do *Leptospira* spp., nhưng dựa trên các báo cáo hiếm hoi về bệnh lâm sàng, mèo được coi là có khả năng kháng bệnh khi so sánh với các loài động vật khác.^{29, 30} *Leptospira* gây bệnh đã được phát hiện trong nước tiểu của tới 20% mèo khỏe mạnh khi sử dụng PCR và nuôi cấy,³¹⁻³⁴ và do đó mèo có thể đóng vai trò là vật chủ chứa bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác trên toàn thế giới đã chỉ ra tỷ lệ mắc bệnh leptospira có trong nước tiểu thấp hơn (0% đến 5%), ngay cả ở mèo hoang.^{35, 36} **Mèo có thể là nguồn leptospira gây bệnh chưa được công nhận ở một số khu vực và nên được xem xét trong các cuộc điều tra “One Health” sử dụng các phương pháp phân loại trình tự để nâng cao kiến thức về dịch tễ học bệnh (LOA 11/11).**

Because immunity induced by vaccination with current *Leptospira* bacterins is serogroup-specific, knowledge of serogroups that commonly cause disease within a particular geographic region remains important for vaccine design. After introduction of 4-serovar vaccines in North America in the mid-2000s and subsequently in Europe and South America, leptospirosis has been recognized predominantly in unvaccinated dogs or dogs vaccinated with 2-serovar vaccines.^{6, 37} Although traditionally the dog has been considered the reservoir host for serovar Canicola, this paradigm has been challenged by

the identification of chronic subclinical infections in dogs with other serovars, the detection of serovar Canicola in dogs with acute disease, and the identification of other host species, such as rodents, horses, and pigs, as the source of serovar Canicola strains.^{17, 38, 39} In addition, 1 model indicated that rodents served as the main source of environmental contamination even when dog-adapted strains were present in a population of humans, rodents, and free-roaming and owned dogs.⁴⁰ **Given this observation, until additional evidence is available, dogs should not be assumed to be the reservoir host when serovar Canicola is identified or suspected as the cause of disease (LOA 12/12).** Because the pattern of seroreactivity identified by microscopic agglutination test (MAT) serology does not reliably predict the infecting serogroup,⁴¹ and many STs belong to a serogroup, accurate identification of potential sources of infection requires sequence typing. For example, a combination of sequence typing and serotyping was used to identify black rats as the likely source of infection of a dog in Japan with *L. interrogans* serogroup Australis.⁴²

Bởi vì khả năng miễn dịch được tạo ra do tiêm vắc-xin bằng vi khuẩn *Leptospira* hiện tại là đặc hiệu theo từng “serogroup-specific”, nên kiến thức về các “serogroup” thường gây bệnh trong một khu vực địa lý cụ thể vẫn quan trọng đối với việc thiết kế vắc-xin. Sau khi vắc xin “4-serovar” được giới thiệu ở Bắc Mỹ vào giữa những năm 2000 và sau đó là ở Châu Âu và Nam Mỹ, bệnh leptospirosis chủ yếu được phát hiện ở những con chó chưa tiêm vắc xin hoặc những con chó đã tiêm vắc xin “2-serovar”.^{6, 37} Mặc dù theo truyền thống, chó được coi là vật chủ chứa của “4-serovar Canicola”, nhưng mô típ này đã bị thách thức bởi việc xác định các bệnh nhiễm trùng cận lâm sàng mãn tính ở những con chó có các “serovar” khác, phát hiện “serovar Canicola” ở những con chó mắc bệnh cấp tính và xác định các loài vật chủ khác, chẳng hạn như loài gặm nhấm, ngựa và lợn, là nguồn gốc của các chủng “serovar Canicola”.^{17, 38, 39} Ngoài ra, 1 mô hình chỉ ra rằng loài gặm nhấm đóng vai trò là nguồn lây truyền chính ngay cả khi các chủng đã thích nghi với chó có mặt trong quần thể người, loài gặm nhấm và chó thả rông và chó nuôi.⁴⁰ **Với quan sát này, cho đến khi có thêm bằng chứng, không nên coi chó là vật chủ chứa khi “serovar Canicola” được xác định hoặc nghi ngờ là nguyên nhân gây bệnh (LOA 12/12).** Vì mô hình “seroreactivity” được xác định bằng xét nghiệm ngưng kết vi mô/phương pháp vi ngưng kết (MAT) không dự đoán đáng tin cậy “serogroup” gây nhiễm,⁴¹ và nhiều STs thuộc về một “serogroup”, nên việc xác định chính xác các nguồn lây nhiễm tiềm ẩn đòi hỏi phải phân loại trình tự. Ví dụ, sự kết hợp giữa phân loại trình tự và phân loại huyết thanh “serotyping” đã được sử dụng để xác định chuột đen là nguồn lây nhiễm có khả năng xảy ra ở một con chó ở Nhật Bản với “serogroup” *L. interrogans* Australis.⁴²

2 PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS

2 SINH LÝ BỆNH LÝ VÀ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

After entering the host through mucous membranes, skin lesions, or macerated skin, pathogenic leptospires enter the bloodstream and rapidly disseminate throughout the body.⁴³ In circulation, leptospires use multiple strategies to evade innate immune recognition and innate host defense and killing mechanisms.⁴⁴ Utilizing corkscrew motion, leptospires efficiently invade host tissues at gel-liquid borders such as vascular walls,⁴⁵ emigrating from the vascular space by binding to vascular endothelial cadherin and weakening endothelial cell barriers.⁴⁶ Breakdown of the endothelial cell barrier also may contribute to the development of leptospiral pulmonary hemorrhage syndrome (LPHS) in dogs and other host species.⁴⁷⁻⁴⁹ The molecular pathogenesis of leptospirosis has been reviewed recently.⁴⁶ **Although the most prominent manifestations of leptospirosis reflect acute tubulointerstitial nephritis and liver dysfunction, the disease is multisystemic, and many other organs are affected (Table 1; LOA 11/11).**^{1, 50} Associations between infecting strain and clinical manifestations of disease have not been clearly identified.⁵¹ Kidney and hepatic manifestations usually occur together, but occasionally are recognized in isolation.⁵² Liver dysfunction results from disruption of hepatocyte intercellular junctions by spirochetes, with leakage of bile into the circulation which is reflected biochemically as a cholestatic hepatopathy. Pathogenic leptospires have direct cytotoxic effects on platelets, with platelet destruction and de-adherence noted in vitro.⁵³ Aseptic meningitis has been described in up to 25% of humans with leptospirosis,⁵⁴ and appears to occur in dogs.⁵⁵ Histopathological lesions of LPHS lung tissue are characterized by various degrees of intra-alveolar hemorrhage in the absence of a marked inflammatory cell infiltrate or vasculitis. Intra-alveolar edema, fibrin, and hyaline membranes, which are characteristic of disorders with diffuse alveolar damage such as acute respiratory distress syndrome, also can be present, but are not a predominant feature.¹ Although the pathogenic mechanisms of LPHS are poorly understood, they likely are multifactorial, with both host- and pathogen-related factors playing a role.⁵⁶

Sau khi xâm nhập vào vật chủ qua niêm mạc, tổn thương da hoặc da bị loét, xoắn khuẩn *Leptospira* gây bệnh xâm nhập vào máu và nhanh chóng phát tán khắp cơ thể.⁴³ Trong quá trình lưu thông, xoắn khuẩn *Leptospira* sử dụng nhiều chiến lược để trốn tránh sự nhận diện miễn dịch bẩm sinh và cơ chế phòng vệ và tiêu diệt bẩm sinh của vật chủ.⁴⁴ Sử dụng chuyển động xoắn ốc, xoắn khuẩn *Leptospira* xâm nhập hiệu quả vào các mô vật chủ tại các ranh giới “gel-liquid borders” như thành mạch,⁴⁵ di chuyển ra khỏi không gian mạch máu bằng cách liên kết với cadherin nội mô mạch máu và làm suy yếu hàng rào tế bào nội mô.⁴⁶ Sự phá vỡ hàng rào tế bào nội mô cũng có thể góp phần vào sự phát

triển của hội chứng xuất huyết phổi do xoắn khuẩn *Leptospira* (LPHS) ở chó và các loài vật chủ khác.⁴⁷⁻⁴⁹ Cơ chế sinh bệnh theo phân tử của bệnh Leptospirosis đã được xem xét gần đây.⁴⁶ Mặc dù các biểu hiện nổi bật nhất của bệnh Leptospirosis phản ánh tình trạng viêm ống thận kẽ cấp tính và rối loạn chức năng gan, nhưng căn bệnh này là bệnh đa hệ thống và nhiều cơ quan khác cũng bị ảnh hưởng (Bảng 1; LOA 11/11).^{1, 50} Mỗi liên quan giữa chủng gây nhiễm bệnh và các biểu hiện lâm sàng của bệnh vẫn chưa được xác định rõ ràng.⁵¹ Các biểu hiện ở thận và gan thường xảy ra cùng nhau, nhưng đôi khi được nhận biết riêng lẻ.⁵² Rối loạn chức năng gan là kết quả của sự phá vỡ các mối liên kết giữa các tế bào gan do xoắn khuẩn, với sự rò rỉ mật vào hệ tuần hoàn được phản ánh về mặt sinh hóa là bệnh gan ứ mật. *Leptospira* gây bệnh có tác dụng gây độc tế bào trực tiếp lên tiểu cầu, với sự phá hủy và mất kết dính tiểu cầu được ghi nhận trong ống nghiệm.⁵³ Viêm màng não vô khuẩn đã được mô tả ở 25% số người mắc bệnh leptospirosis,⁵⁴ và dường như xảy ra ở chó.⁵⁵ Các tổn thương mô bệnh học của mô phổi LPHS được đặc trưng bởi các mức độ xuất huyết trong phế nang khác nhau khi không có thâm nhiễm tế bào viêm hoặc viêm mạch rõ rệt. Phù nề trong phế nang, fibrin và bệnh màng trong “hyaline membranes”, đặc trưng của các rối loạn có tổn thương phế nang lan tỏa như hội chứng suy hô hấp cấp tính “acute respiratory distress syndrome”, cũng có thể xuất hiện, nhưng không phải là đặc điểm nổi trội.¹ Mặc dù cơ chế gây bệnh của LPHS vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng chúng có thể là đa yếu tố, với cả các yếu tố liên quan đến vật chủ và mầm bệnh đều đóng một vai trò.⁵⁶

Sự tham gia của cơ quan	Các dấu hiệu lâm sàng có thể có	Điều tra chẩn đoán
Tổn thương thận cấp tính (viêm ống thận kẽ)	Nôn mửa, tiêu chảy, mất nước, lơ đờ, chán ăn, tiểu nhiều, khát nhiều, thiếu niệu, vô niệu, đau bụng	Tăng nitơ máu, rối loạn điện giải, SG mức bình thường “isosthenuria”, glucose niệu, protein niệu, trụ niệu “cylindruria”, mủ trong nước tiểu “pyuria”, vô thận tăng âm
Bệnh gan ứ mật	Nôn mửa, tiêu chảy, mất nước, lơ đờ, chán ăn, vàng da	Tăng men gan, tăng bilirubin máu, giảm albumin máu
Hội chứng xuất huyết phổi do <i>Leptospira</i>	Thở nhanh, ho ra máu, ral phổi	Thiếu máu, thiếu oxy máu, lan tỏa hoặc từng mảng mô kẽ đến phế nang

Bệnh đông máu	Đốm xuất huyết, bầm tím, tiểu máu, đại tiện phân đen, nôn ra máu, chảy máu cam	Thiếu máu, giảm albumin máu, giảm tiểu cầu, tăng fibrinogen máu
Viêm mạc	Phù ngoại biên, báng bụng nhẹ, tràn dịch màng phổi	Tràn dịch màng phổi, báng bụng nhẹ/dịch sau phúc mạc
Viêm tụy	Nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng	Tăng bilirubin máu, tăng hoạt động của enzyme gan, tăng hoạt động lipase đặc hiệu tụy ở chó, tăng lipase DGGR
Liên quan đến mắt	Viêm màng bồ đào, viêm kết mạc, xuất huyết võng mạc	Khám đáy mắt
Viêm cơ tim	Rối loạn nhịp tim	Tăng troponin huyết thanh, bất thường ECG
Viêm ruột	Nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng	Thành ruột dày lên, bằng chứng của lồng ruột
Viêm cơ	Không muốn di chuyển	Hoạt động CK tăng lên
Đường sinh sản	Sảy thai, vô sinh	
Da	Vôi hóa da	

Once the host mounts an acquired immune response, leptospire are cleared from the blood but may persist as biofilm in the eye⁵⁷ or the renal tubules.¹⁹ Progression of tubulo-

interstitial nephritis to renal fibrosis has been described in dogs.⁵⁸ *Leptospira* infection has been associated with acute interstitial nephritis of uncertain etiology in humans, which may be a precursor to chronic kidney disease of uncertain etiology.⁵⁹ **More evidence is needed before ascribing a causative role to leptospires in chronic hepatitis in dogs in the absence of kidney disease (LOA 11/11).**^{60, 61}

Khi vật chủ tạo ra phản ứng miễn dịch do mắc phải, *Leptospira* được loại bỏ khỏi máu nhưng có thể tồn tại dưới dạng màng sinh học “biofilm” trong mắt⁵⁷ hoặc ống thận.¹⁹ Sự tiến triển của viêm thận kẽ ống thận thành xơ thận đã được mô tả ở chó.⁵⁸ Nhiễm *Leptospira* có liên quan đến viêm thận kẽ cấp tính không rõ nguyên nhân ở người, có thể là tiền thân của bệnh thận mãn tính không rõ nguyên nhân.⁵⁹ **Cần có thêm bằng chứng trước khi quy vai trò gây bệnh của *Leptospira* trong viêm gan mãn tính ở chó khi không có bệnh thận (LOA 11/11).**^{60, 61}

The initial febrile phase of the disease is often non-specific. Some dogs may be evaluated by veterinarians in this phase, before there is biochemical evidence of organ dysfunction. Affected dogs may show inappetence, lethargy, vomiting, increased thirst and urination because of non-oliguric renal dysfunction, fever, or some combination of these signs. **Because leptospirosis can progress rapidly to acute kidney injury (AKI), the disease should be considered in dogs with acute onset of febrile illness, especially if unvaccinated for leptospirosis. The owners of such dogs should be informed that clinical re-assessment and biochemical testing are recommended should their dog's condition fail to improve within 24 hours. If the regional incidence of leptospirosis is high or the history otherwise supports the possibility of leptospirosis, nucleic acid amplification testing (NAAT) should be offered (see Section 3). Based on studies in humans,^{62, 63} empirical treatment with doxycycline for 7 days also could be considered, but more evidence is needed to support the latter recommendation to optimize antimicrobial stewardship (LOA 11/11).**

Giai đoạn sốt ban đầu của bệnh thường không đặc hiệu. Một số con chó có thể được bác sĩ thú y đánh giá trong giai đoạn này, trước khi có bằng chứng sinh hóa về rối loạn chức năng cơ quan. Những con chó bị ảnh hưởng có thể chán ăn, lờ đờ, nôn mửa, khát nước và đi tiểu nhiều hơn do rối loạn chức năng thận không thiếu niệu “non-oliguric”, sốt hoặc một số kết hợp của các dấu hiệu này. **Vì bệnh leptospirosis có thể tiến triển nhanh thành tổn thương thận cấp tính (AKI), nên bệnh này nên được xem xét ở những con chó khởi phát bệnh sốt cấp tính, đặc biệt là nếu chưa được tiêm vắc-xin phòng bệnh leptospirosis. Chủ sở hữu của những con chó như vậy nên được thông báo rằng nên đánh giá lại lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa nếu tình trạng của chó không cải thiện trong vòng 24 giờ. Nếu tỷ lệ mắc bệnh leptospirosis trong khu vực cao hoặc tiền sử**

bệnh chứng minh khả năng mắc bệnh leptospirosis, thì nên đề nghị xét nghiệm khuếch đại axit nucleic (NAAT) (xem Mục 3). Dựa trên các nghiên cứu trên người^{62, 63} điều trị theo kinh nghiệm bằng doxycycline trong 7 ngày cũng có thể được xem xét, nhưng cần có thêm bằng chứng để hỗ trợ khuyến nghị sau nhằm tối ưu hóa việc quản lý thuốc kháng khuẩn (LOA 11/11).

Clinicopathologic alterations observed in subsequent phases of the disease reflect its multisystemic nature, including direct organ injury and secondary complications such as aspiration pneumonia, pancreatitis, intestinal bacterial translocation, or sepsis. Observed changes are influenced further by the timing of presentation, the severity of the disease, and previous treatments.

Những thay đổi lâm sàng-bệnh lý được quan sát thấy trong các giai đoạn tiếp theo của bệnh phản ánh bản chất đa hệ thống của bệnh, bao gồm tổn thương trực tiếp các cơ quan và các biến chứng thứ phát như viêm phổi do hít phải, viêm tụy, chuyển vị vi khuẩn đường ruột, hoặc nhiễm trùng huyết. Những thay đổi được quan sát thấy bị ảnh hưởng thêm bởi thời điểm biểu hiện, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các phương pháp điều trị trước đó.

The most common CBC findings include neutrophilia (27%-94%), increased band neutrophils (3%-81%), lymphopenia (2%-29%), monocytosis (29%-68%), thrombocytopenia (14%-73%), and mild to moderate, non-regenerative anemia (18%-92%).^{48, 64-79} Uncommonly, severe anemia occurs, which may follow gastrointestinal or pulmonary hemorrhage.⁸⁰ Serum biochemistry alterations^{48, 64-68, 71-79} reflect organ dysfunction and may show different profiles depending on the geographic origin or the timing of presentation of reported cases. Acute kidney injury is associated with increased blood urea nitrogen (54%-100%), creatinine (55%-100%), and phosphate (42%-100%) concentrations. Hepatic injury manifests as increased liver enzyme activities, dominated by increased ALP (19%-94%), and to a lesser extent increased ALT (22%-87%) and AST (28%-69%). Hyperbilirubinemia (15%-94%) typically occurs in the absence of other clinicopathologic signs of liver failure. Mild to moderate hypoalbuminemia frequently is observed in dogs with leptospirosis (18%-88%). C-reactive protein has been moderately increased in all dogs with *Leptospira*-induced AKI,^{72, 77} but this was not different from dogs with AKI from other causes.⁷² Electrolyte abnormalities may relate to gastrointestinal or kidney dysfunction and may be aggravated by direct inhibition of the tubular Na⁺-K⁺-ATPase by leptospiral endotoxin.⁸¹ Frequently reported electrolyte abnormalities include hyperkalemia (12%-53%), hypokalemia (17%-41%), hyponatremia (12%-64%), and hypochloremia (12%-46%).^{64, 66, 71-73, 76, 77} In humans, leptospire usually induce hypokalemic, non-oliguric AKI with impaired tubular sodium reabsorption,⁸² and the same may occur in dogs. However, severe hyperkalemia may be encountered in dogs with oliguric or anuric AKI. In these dogs, hyperkalemia often is a limiting factor for successful conservative management. Serum creatine kinase activity was increased in

44% of dogs with leptospirosis, suggesting myositis.⁷⁷ Increased serum troponin I concentration in 69%-94% of dogs supports the presence of myocardial injury.^{77, 83} Its concentration was associated with frequency of cardiac arrhythmias but not with outcome, and it did not differ from dogs with AKI of other etiologies (83%), suggesting an indirect complication of AKI rather than a direct organ manifestation of leptospirosis.⁸³ Similarly, increased amylase and lipase activities have been reported in 40%-77% and 19%-100% of dogs with leptospirosis, respectively.^{66, 73, 77} These nonspecific changes may reflect pancreatitis, gastroenteritis, or decreased renal elimination. The more specific serum DGGR-lipase activity (which is increased in 29% of dogs with AKI) seems to be a feature of AKI rather than leptospirosis; it was not different between dogs with and without infectious causes of AKI.⁸⁴

Các phát hiện CBC phổ biến nhất bao gồm tăng bạch cầu trung tính (27%-94%), tăng bạch cầu trung tính dạng dải/chưa trưởng thành “increased band neutrophils” (3%-81%), giảm lympho (2%-29%), tăng bạch cầu đơn nhân (29%-68%), giảm tiểu cầu (14%-73%) và thiếu máu nhẹ đến trung bình, không tái tạo (18%-92%).^{48, 64-79} Hiếm khi xảy ra tình trạng thiếu máu nặng, nhưng có thể có nếu xuất huyết tiêu hóa hoặc phổi.⁸⁰ Biến đổi sinh hóa huyết thanh^{48, 64-68, 71-79} phản ánh rối loạn chức năng của cơ quan và có thể biểu hiện các hồ sơ khác nhau tùy thuộc vào nguồn gốc địa lý hoặc thời điểm biểu hiện của các trường hợp được báo cáo. Tổn thương thận cấp có liên quan đến nồng độ nitơ/ure máu tăng (54%-100%), creatinin (55%-100%) và phosphate (42%-100%). Tổn thương gan biểu hiện bằng tăng hoạt động của enzym gan, chủ yếu là tăng ALP (19%-94%) và ở mức độ thấp hơn là tăng ALT (22%-87%) và AST (28%-69%). Tăng bilirubin máu (15%-94%) thường xảy ra khi không có các dấu hiệu lâm sàng bệnh lý khác của suy gan. Giảm albumin máu nhẹ đến trung bình thường được quan sát thấy ở những con chó bị bệnh leptospirosis (18%-88%). Protein phản ứng C tăng vừa phải ở tất cả những con chó bị AKI do *Leptospira* gây ra,^{72, 77} nhưng điều này không khác với những con chó bị AKI do các nguyên nhân khác.⁷² Bất thường về điện giải có thể liên quan đến rối loạn chức năng đường tiêu hóa hoặc thận và có thể trở nên trầm trọng hơn do ức chế trực tiếp Na⁺-K⁺-ATPase ở ống thận bởi nội độc tố leptospira.⁸¹ Bất thường về điện giải thường được báo cáo bao gồm tăng kali máu (12%-53%), hạ kali máu (17%-41%), hạ natri máu (12%-64%) và hạ clo máu (12%-46%).^{64, 66, 71-73, 76, 77} Ở người, leptospira thường gây hạ kali máu, AKI không thiếu niệu bởi với tình trạng suy giảm tái hấp thu natri ở ống thận,⁸² và tình trạng tương tự cũng có thể xảy ra ở chó. Tuy nhiên, có thể gặp phải tình trạng tăng kali máu nghiêm trọng ở những con chó bị AKI thiếu niệu hoặc vô niệu. Ở những con chó này, tăng kali máu thường là yếu tố hạn chế để quản lý bảo tồn thành công. Creatine kinase hoạt động ở huyết thanh tăng ở 44% chó bị bệnh leptospirosis, gợi ý về bệnh viêm cơ.⁷⁷ Nồng độ troponin I huyết thanh tăng ở 69%-94% chó hỗ trợ cho sự hiện diện của tổn thương cơ tim.^{77, 83} Nồng độ của nó có liên quan đến tần suất loạn nhịp tim nhưng không liên quan đến kết quả và không khác với những con chó bị AKI do các nguyên nhân khác (83%), gợi ý về biến chứng gián tiếp của AKI chứ không phải là biểu hiện trực tiếp của bệnh leptospirosis.⁸³ Tương tự như vậy, hoạt động amylase và lipase tăng đã được báo cáo ở lần lượt 40%-77% và 19%-100% chó bị bệnh

leptospirosis.^{66, 73, 77} Những thay đổi không đặc hiệu này có thể phản ánh tình trạng viêm tụy, viêm dạ dày ruột hoặc giảm đào thải qua thận. Hoạt động DGGR-lipase huyết thanh đặc hiệu hơn (tăng ở 29% chó bị AKI) có vẻ là một đặc điểm của AKI chứ không phải bệnh leptospirosis; nó không khác nhau giữa những con chó có và không có nguyên nhân nhiễm trùng gây ra AKI.⁸⁴

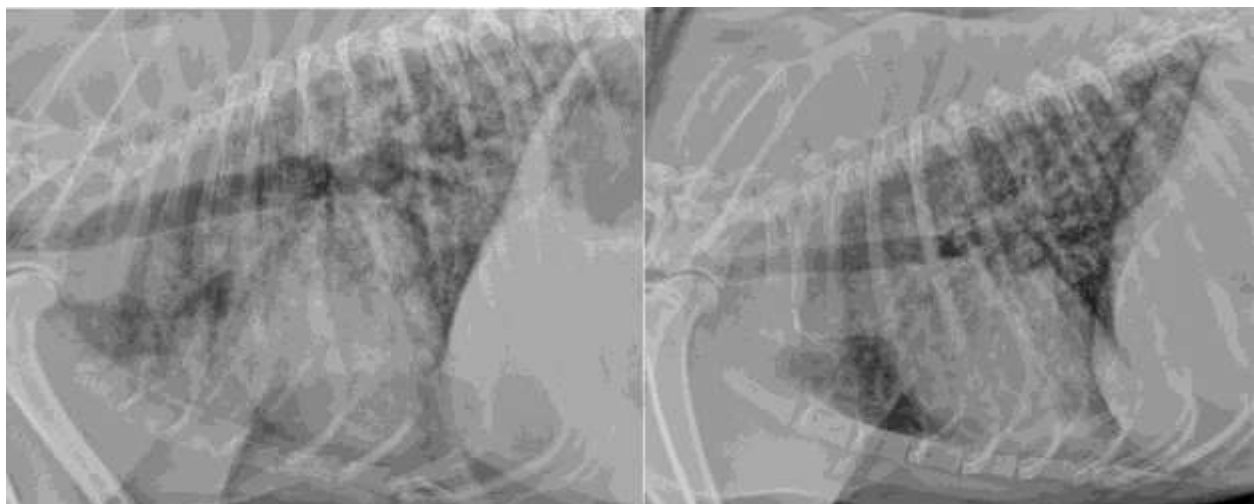
Xét nghiệm nước tiểu ở những con chó bị bệnh leptospirosis thường cho thấy SG bình thường “isosthenuria”, nhưng cũng có báo cáo về tình trạng SG thấp “hyposthenuria”.^{66, 67, 77, 79} Đường niệu do thận “Glucosuria thận” (18%-83%) và trụ niệu (8%-67%) là những chỉ số cụ thể của tổn thương ống thận.^{48, 66, 67, 71, 73-75, 77, 79} Protein niệu được báo cáo ở hầu hết những con chó bị bệnh leptospirosis (28%-81%) và mức độ thường nhẹ đến trung bình (tỷ lệ protein niệu trên creatinin [UPC] < 5), mặc dù UPC lên tới 20 đã được báo cáo.^{48, 77} Điện di gel polyacrylamide natri dodecyl-sulfat của protein niệu cho thấy cơ chế chủ yếu của protein niệu ở những con chó bị bệnh leptospirosis là sự tái hấp thu ống thận bị khiếm khuyết đối với các protein có trọng lượng phân tử thấp (protein niệu ống thận, 100%), kèm theo mất ở cầu thận các protein có trọng lượng phân tử cao do thay đổi đặc tính chọn lọc thẩm thấu ở 60%-90% chó (protein niệu cầu thận).^{77, 85} Những thay đổi khác được quan sát thấy khi phân tích nước tiểu bao gồm mù niệu nhẹ thỉnh thoảng (0%-100%), tiểu máu (17%-74%) và bilirubin niệu (20%). Leptospira thường không nhìn thấy được trong cặn nước tiểu khi sử dụng kính hiển vi quang học thông thường, vì chiều rộng của leptospira thấp hơn độ phân giải của kính hiển vi quang học, nhưng một số lượng lớn các sinh vật nhỏ, nhuộm màu đã được nhìn thấy trong cặn nước tiểu của 1 con chó.⁸⁶

Evaluation of hemostasis in dogs with leptospirosis indicates hemostatic abnormalities in up to 83% and disseminated intravascular coagulation in 6%-44% of dogs with leptospirosis.^{48, 73-75, 77, 87} In addition to thrombocytopenia, the most common abnormalities were hyperfibrinogenemia (43%-75%), hypofibrinogenemia (20%), prolonged prothrombin time (6%-33%), prolonged activated partial thromboplastin time (6%-83%), low antithrombin concentration (94%), and increased D-dimer concentrations (39%-63%). Thromboelastometric evaluation showed hypercoagulable profiles in 14 dogs (40%) and hypocoagulable profiles in 7 affected dogs (20%).⁸⁷

Đánh giá quá trình đông máu ở những con chó mắc bệnh leptospirosis cho thấy bất thường về đông máu ở 83% và đông máu nội mạch lan tỏa ở 6%-44% số chó mắc bệnh leptospirosis.^{48, 73-75, 77, 87} Ngoài tình trạng giảm tiểu cầu, những bất thường phổ biến nhất là tăng fibrinogen máu (43%-75%), giảm fibrinogen máu (20%), thời gian prothrombin kéo dài (6%-33%), thời gian thromboplastin một phân hoạt hóa kéo dài (6%-83%), nồng độ antithrombin thấp (94%) và nồng độ D-dimer tăng (39%-63%). Đánh giá độ đàn hồi huyết khối cho thấy hồ sơ tăng đông ở 14 con chó (40%) và hồ sơ giảm đông ở 7 con chó bị ảnh hưởng (20%).⁸⁷

Radiographic changes indicative of the severe pulmonary form of leptospirosis with hemorrhages (LPHS) typically develop bilaterally in the caudodorsal lung fields as a mild interstitial pattern, progressing to a reticulonodular pattern, and to focal or generalized alveolar infiltrates (Figure 1).^{1, 48, 88, 89} Marked abnormalities can be seen on radiographs before the occurrence of recognizable respiratory impairment. **Thoracic radiography is recommended in all dogs suspected to have leptospirosis, even in the absence of respiratory signs, because radiographic findings consistent with LPHS can aid in diagnosis of leptospirosis and should prompt judicious fluid therapy and close monitoring of respiratory function (LOA 10/10).** Repeated thoracic computer tomographic evaluation has shown the highly dynamic nature of the pulmonary lesions over time and a tendency to underestimate the lesion type and their severity using radiography.⁹⁰ Other radiographic changes include pleural effusion from fluid overload or a lobar alveolar pattern consistent with aspiration pneumonia.

Những thay đổi trên phim chụp X quang cho thấy dạng bệnh xuất huyết phổi do xoắn khuẩn leptospira (LPHS) thường phát triển ở cả hai bên trong các trường phổi “caudodorsal” dưới dạng mô kẽ nhẹ, tiến triển thành mô lưới nốt và thâm nhiễm phế nang khu trú hoặc toàn thân (Hình 1).^{1, 48, 88, 89} Có thể thấy những bất thường rõ rệt trên phim chụp X quang trước khi xuất hiện tình trạng suy giảm hô hấp có thể nhận biết được. Chụp X quang ngực được khuyến cáo cho tất cả những con chó nghi ngờ mắc bệnh leptospirosis, ngay cả khi không có dấu hiệu hô hấp, vì các phát hiện trên phim chụp X quang phù hợp với LPHS có thể hỗ trợ chẩn đoán bệnh leptospirosis và nên thúc đẩy liệu pháp truyền dịch thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp (LOA 10/10). Đánh giá chụp cắt lớp vi tính ngực nhiều lần/ nối tiếp đã chỉ ra bản chất “tổn thương có tính động cao” của các tổn thương phổi theo thời gian và xu hướng đánh giá thấp loại tổn thương và mức độ nghiêm trọng của chúng khi chỉ sử dụng chụp X-quang.⁹⁰ Những thay đổi khác trên X-quang bao gồm tràn dịch màng phổi do quá tải dịch hoặc mô hình phế nang thùy phù hợp với viêm phổi do hít phải.



HÌNH 1

Chụp X-quang ngực bên/nghiêng từ những con chó mắc hội chứng xuất huyết phổi do leptospira cho thấy mô hình phế nang-kẽ phổi hỗn hợp lan tỏa (trái) và mô hình nốt (phải). Cả hai con chó đều được xác nhận mắc bệnh leptospirosis dựa trên xét nghiệm huyết thanh “ serologic” giai đoạn cấp tính và giai đoạn phục hồi.

Abdominal ultrasound examination often identifies abnormalities associated with the affected organ systems.^{71, 91-93} Reported kidney changes include renomegaly, cortical and sometimes medullary hyperechogenicity, decreased corticomedullary definition, mild pyelectasia, a medullary band of hyperechogenicity, and perirenal fluid accumulation. Changes of the hepatobiliary system include hepatomegaly, diffuse hepatic hypoechogenicity, and thickening of the gallbladder wall. Peritoneal effusion, enlargement and hypoechogenicity of the pancreas, thickening of the gastric and less commonly intestinal wall, intestinal intussusception, splenomegaly with mottled echotexture, and abdominal lymphadenomegaly also may be observed.

Kiểm tra siêu âm bụng thường xác định các bất thường liên quan đến hệ thống cơ quan bị ảnh hưởng.^{71, 91-93} Các thay đổi về thận được báo cáo bao gồm thận to, tăng âm vỏ và đôi khi là tăng âm tủy, giảm phân biệt cấu trúc vỏ tủy, giãn bể thận nhẹ, dải tăng âm tủy và tích tụ dịch quanh thận. Các thay đổi của hệ thống gan mật bao gồm gan to, giảm âm gan lan tỏa và dày thành túi mật. Tràn dịch phúc mạc, phì đại và giảm âm tuyến tụy, dày thành dạ dày và ít gặp hơn là thành ruột, lồng ruột, lách to với cấu trúc âm lốm đốm/hỗn hợp và hạch to bụng cũng có thể được quan sát thấy.

3 DIAGNOSIS

3 CHẨN ĐOÁN

Leptospirosis should be considered a differential diagnosis in any dog evaluated for AKI, and especially when accompanied by hepatic dysfunction or evidence of pulmonary hemorrhage (see Case Definition). Although leptospirosis has been reported in dogs properly vaccinated using 4-serovar leptospirosis vaccines,⁹⁴ other differential diagnoses should be considered more likely in adequately vaccinated dogs (LOA 11/11). Leptospirosis should be considered in cats with AKI, ≥ 1 additional clinicopathologic findings suggestive of a systemic infection, and no other explanation for their clinical signs (LOA 10/10).

Bệnh leptospirosis nên được coi là chẩn đoán phân biệt ở bất kỳ con chó nào được đánh giá là AKI, và đặc biệt là khi đi kèm với rối loạn chức năng gan hoặc bằng

chúng xuất huyết phổi (xem Định nghĩa ca bệnh). Mặc dù bệnh leptospirosis đã được báo cáo ở những con chó được tiêm vắc-xin leptospirosis serovar-4 đúng cách,⁹⁴ các chẩn đoán phân biệt khác nên được coi là có khả năng xảy ra hơn ở những con chó được tiêm vắc-xin đầy đủ (LOA 11/11). Bệnh leptospirosis nên được xem xét ở những con mèo bị AKI, ≥ 1 phát hiện lâm sàng bệnh lý bổ sung gợi ý nhiễm trùng toàn thân và không có lời giải thích nào khác cho các dấu hiệu lâm sàng của chúng (LOA 10/10).

Specific diagnosis of leptospirosis is based on clinical suspicion together with the results of serologic tests and NAATs. **Because all available diagnostic tests have limitations, application of a combination of serologic assays and organism detection tests is recommended to optimize diagnosis of leptospirosis (LOA 12/12).**

Chẩn đoán cụ thể bệnh leptospirosis dựa trên nghi ngờ lâm sàng cùng với kết quả xét nghiệm huyết thanh học “serologic tests” và NAATs “nucleic acid amplification test; xét nghiệm khuếch đại axit nucleic. **Vì tất cả các xét nghiệm chẩn đoán hiện có đều có hạn chế, nên áp dụng kết hợp các xét nghiệm huyết thanh học “serologic” và xét nghiệm phát hiện vi sinh để tối ưu hóa chẩn đoán bệnh leptospirosis (LOA 12/12).**

The reference standard test for diagnosis of leptospirosis remains acute and convalescent serologic testing using the MAT. The report to the clinician lists the serovars tested and the serum titer at which 50% of organisms agglutinate as observed using darkfield microscopy. Veterinary diagnostic laboratories typically include a limited number (6 to 7) serovars. In contrast, panels used in reference laboratories for humans may include >30 different serovars, and it has been recommended that laboratories include both recent and locally circulating serovars.⁹⁵ Assays that include a large number of serovars are more sensitive, but more laborious to perform. The incubation period for leptospirosis is approximately 2 to 14 days, and in the first week of illness, titers are negative or low because of insufficient time for production of detectable antibody. Antimicrobial treatment early in the course of illness may suppress antibody production.⁹⁵ Thus, the sensitivity of a single acute MAT titer >1:800 in dogs has been estimated at only 50%.^{96,97} Conversely, unless very high (>1:3200), a single positive MAT titer lacks specificity and high titers in the first few days of illness should raise suspicion for recent previous vaccination, recent subclinical exposure, or longer duration of illness caused by *Leptospira* spp. infection than recognized by the owner. Such a situation should prompt consideration of alternative causes of illness. Titers can persist for at least 1 year after natural infection, and in 1 study, generally decreased by 4 months after vaccination.⁹⁸ Post-vaccinal titers may persist for longer and be maintained at high levels ($\geq 1:1600$), including titers to non-vaccinal serovars, if ongoing exposure to field strains occurs.⁹⁸ **Diagnosis of leptospirosis based on a single positive MAT test result is not recommended, and leptospirosis should not be ruled out based on a single negative**

test, especially when MAT includes a limited number of serovars (eg, 6 to 7 serovars; LOA 12/12). Although seroconversion (≥ 4 -fold change in titer) can occur as early as 3 to 5 days after dogs are presented to a veterinarian, an interval of 7 to 14 days is recommended between acute and convalescent phase samples to identify seroconversion (LOA 12/12).

Tiêu chuẩn xét nghiệm tham chiếu để chẩn đoán bệnh leptospirosis vẫn là xét nghiệm huyết thanh học giai đoạn cấp cấp và phục hồi bằng MAT. Báo cáo gửi bác sĩ lâm sàng liệt kê các “serovars” đã xét nghiệm và nồng độ hiệu giá kháng thể “serum titer” mà 50% sinh vật kết tụ khi quan sát bằng kính hiển vi trường tối. Các phòng xét nghiệm chẩn đoán thú y thường bao gồm một số lượng hạn chế (6 đến 7) “serovars”. Ngược lại, các bảng được sử dụng trong các phòng xét nghiệm tham chiếu cho con người có thể bao gồm >30 “serovars” khác nhau và khuyến cáo rằng các phòng xét nghiệm nên bao gồm cả “serovars” mới và lưu hành tại địa phương.⁹⁵ Các xét nghiệm bao gồm một số lượng lớn “serovars” nhạy hơn, nhưng tốn nhiều công sức hơn để thực hiện. Thời gian ủ bệnh của bệnh leptospirosis là khoảng 2 đến 14 ngày và trong tuần đầu tiên của bệnh, hiệu giá kháng thể “titer” âm tính hoặc thấp do không đủ thời gian để sản xuất kháng thể có thể phát hiện được. Điều trị bằng thuốc kháng khuẩn sớm trong quá trình bệnh có thể ức chế sản xuất kháng thể.⁹⁵ Do đó, độ nhạy của một hiệu giá kháng thể “titer” MAT cấp tính duy nhất $>1:800$ ở chó chỉ được ước tính ở mức 50%.^{96, 97} Ngược lại, trừ khi rất cao ($>1:3200$), hiệu giá kháng thể “titer” MAT dương tính duy nhất thiếu tính đặc hiệu và giá trị ở trong vài ngày đầu tiên của bệnh vì sẽ gây nghi ngờ về việc tiêm vắc-xin trước đó gần đây, tiếp xúc cận lâm sàng gần đây hoặc thời gian mắc bệnh dài hơn do nhiễm *Leptospira* spp. so với thời gian mà chủ sở hữu nhận ra. Tình huống như vậy nên thúc đẩy việc xem xét các nguyên nhân gây bệnh khác. Hiệu giá kháng thể có thể tồn tại ít nhất 1 năm sau khi nhiễm trùng tự nhiên và trong 1 nghiên cứu, thường giảm sau 4 tháng sau khi tiêm vắc-xin.⁹⁸ Hiệu giá kháng thể “Titer” sau khi tiêm vắc-xin có thể tồn tại lâu hơn và được duy trì ở mức cao ($\geq 1:1600$), bao gồm cả “titer” đối với các “serovars” không phải vắc-xin, nếu tiếp tục tiếp xúc với các chủng thực địa.⁹⁸ **Không khuyến cáo chẩn đoán bệnh leptospirosis dựa trên kết quả xét nghiệm MAT dương tính duy nhất và không nên loại trừ bệnh leptospirosis dựa trên một xét nghiệm âm tính duy nhất, đặc biệt là khi MAT bao gồm một số lượng “serovars” hạn chế (ví dụ: 6 đến 7 “serovars”; LOA 12/12). Mặc dù thay đổi kháng thể “seroconversion” (thay đổi ≥ 4 lần về hiệu giá kháng thể “titer”) có thể xảy ra sớm nhất là 3 đến 5 ngày sau khi chó được đưa đến bác sĩ thú y, nhưng nên có khoảng thời gian từ 7 đến 14 ngày giữa các mẫu test ở giai đoạn cấp tính và giai đoạn phục hồi để xác định thay đổi kháng thể “seroconversion” (LOA 12/12).**

Serological results should not be used to make firm conclusions about the infecting serovar because of paradoxical serologic cross-reactivity, especially early in the course of illness, and the potential for absence of the infecting serovar in the panel.^{14, 41, 95, 99} Interlaboratory variation in MAT results and challenges associated with maintenance of cultures over time further complicate this issue. Inclusion of more serovars in a panel is recommended to increase the sensitivity of the assay, not to aid in identification of the infecting serovar. **To promote quality assurance for MAT testing, practitioners should submit samples to laboratories that participate in the International Leptospirosis Society's *Leptospira* proficiency testing platform (LOA 11/11).**¹⁰⁰

Không nên sử dụng kết quả huyết thanh học “Serological” để đưa ra kết luận chắc chắn về “serovar” gây nhiễm vì phản ứng chéo huyết thanh học nghịch lý “paradoxical serologic cross-reactivity”, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của bệnh và khả năng không có “serovar” gây nhiễm trong bảng.^{14, 41, 95, 99} Sự khác biệt giữa các phòng thí nghiệm trong kết quả MAT và những thách thức liên quan đến việc duy trì nuôi cấy theo thời gian càng làm phức tạp thêm vấn đề này. Khuyến cáo nên đưa nhiều “serovar” hơn vào bảng để tăng độ nhạy của xét nghiệm, không phải để hỗ trợ xác định “serovar” gây bệnh. Để thúc đẩy đảm bảo chất lượng cho xét nghiệm MAT, các bác sĩ nên gửi mẫu đến các phòng thí nghiệm tham gia vào nền tảng thử nghiệm năng lực *Leptospira* của Hiệp hội Leptospirosis Quốc tế (LOA 11/11).¹⁰⁰

Point-of-care serologic tests based on lateral flow technology are available for rapid detection of antibodies to pathogenic leptospire in dogs.¹⁰¹ Studies from different geographic regions have yielded variable sensitivities and specificities for these assays in a clinical setting (Table 2), and positive and negative predictive values also will vary based on the estimated prevalence of *Leptospira* exposure in the tested dog population. As with MAT, these assays may be negative because of the lag in antibody production, or positive because of recent subclinical exposure or vaccination. The SNAP Lepto (IDEXX Laboratories, Inc, Portland, Maine) assay detects antibodies to the *Leptospira* membrane protein LipL32.¹⁰² An 83.2% agreement between this assay and MAT was observed when MAT titers were $\geq 1:800$; specificity was 96%.¹⁰² Similar to the MAT, the assay detects vaccinal antibodies up to 1 year post-vaccination.¹⁰² The WITNESS Lepto Rapid Test (Zoetis, Parsippany, New Jersey) is a point-of-care assay that detects IgM antibodies to whole cell extract from *L. kirschneri* serovar Grippotyphosa and *L. interrogans* serovar Bratislava.^{103, 104} Detection of vaccinal antibodies was noted in 24% of vaccinated dogs at 12 weeks post-vaccination.¹⁰⁴ To date, studies of the clinical specificity of this assay suggest that a positive IgM result in an unvaccinated dog with signs consistent with

leptospirosis strongly supports a diagnosis of leptospirosis (specificity >97%; Table 2).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ **However, because the sensitivity and specificity of these assays may vary regionally depending on circulating strains, more validation studies are needed from different geographic regions in dogs with leptospirosis before point-of-care antibody detection immunoassays can be recommended over MAT for diagnosis of leptospirosis. If antibodies are detected, quantification of the antibody titer using MAT is recommended as part of acute and convalescent phase titer evaluation to document recent exposure. A negative result with any point-of-care antibody detection assay does not rule out leptospirosis, and should be followed with a second antibody test, 7 to 14 days later, to document seroconversion (LOA 12/12).**

Các xét nghiệm huyết thanh học nhanh-tại chỗ “Point-of-care serologic” dựa trên công nghệ “lateral flow technology” có sẵn để phát hiện nhanh các kháng thể đối với leptospira gây bệnh ở chó.¹⁰¹ Các nghiên cứu từ các khu vực địa lý khác nhau đã đưa ra các độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau cho các xét nghiệm này trong bối cảnh lâm sàng (Bảng 2) và các giá trị dự đoán dương tính và âm tính cũng sẽ thay đổi dựa trên tỷ lệ lưu hành ước tính của phơi nhiễm *Leptospira* trong quần thể chó được thử nghiệm. Cũng như MAT, các xét nghiệm này có thể âm tính do độ trễ trong sản xuất kháng thể hoặc dương tính do phơi nhiễm cận lâm sàng hoặc tiêm vắc-xin gần đây. Test SNAP Lepto (IDEXX Laboratories, Inc, Portland, Maine) phát hiện các kháng thể đối với protein màng *Leptospira* LipL32.¹⁰² Có sự đồng thuận 83,2% giữa xét nghiệm này và MAT khi giá trị MAT $\geq 1:800$; độ đặc hiệu là 96%.¹⁰² Tương tự như MAT, test này phát hiện kháng thể vắc-xin lên đến 1 năm sau khi tiêm vắc-xin.¹⁰² “WITNESS Lepto Rapid Test” (Zoetis, Parsipanny, New Jersey) là xét nghiệm nhanh-tại chỗ phát hiện kháng thể IgM chống lại các “serovar” *L. kirschneri*, *Grippityphosa* và *L. interrogans* “serovar” Bratislava.¹⁰³,¹⁰⁴ Phát hiện kháng thể do vắc-xin được ghi nhận ở 24% số chó đã tiêm vắc-xin sau 12 tuần tiêm vắc-xin.¹⁰⁴ Cho đến nay, các nghiên cứu về độ đặc hiệu lâm sàng của xét nghiệm này cho thấy kết quả IgM dương tính ở chó chưa tiêm vắc-xin có các dấu hiệu phù hợp với bệnh leptospirosis hỗ trợ mạnh mẽ cho chẩn đoán bệnh leptospirosis (độ đặc hiệu > 97%; Bảng 2).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ **Tuy nhiên, vì độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm này có thể thay đổi theo vùng tùy thuộc vào chủng lưu hành, cần có thêm nhiều nghiên cứu xác nhận từ các vùng địa lý khác nhau ở những con chó bị bệnh leptospirosis trước khi có thể khuyến cáo xét nghiệm miễn dịch phát hiện kháng thể bằng test nhanh-tại chỗ thay cho MAT để chẩn đoán bệnh leptospirosis. Nếu phát hiện thấy kháng thể, khuyến cáo định lượng nồng độ kháng thể bằng MAT như một phần của quá trình đánh giá nồng độ giai đoạn cấp tính và giai đoạn phục hồi để ghi lại tình trạng phơi nhiễm gần đây. Kết quả âm tính với bất kỳ xét nghiệm phát hiện kháng thể nhanh-tại chỗ nào cũng không loại trừ bệnh leptospirosis và nên tiếp tục**

xét nghiệm kháng thể lần thứ hai sau 7 đến 14 ngày để ghi lại tình trạng thay đổi đối kháng thể (LOA 12/12).

địa điểm	Test nhanh-tại chỗ	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Tham khảo
Northeastern US	IDEXX SNAP Lepto	15/22 (68%)	111/131 (85%)	¹⁰⁷
Germany	Zoetis WITNESS	28/37 (76%)	59/60 (98.3%)	
Italy	Zoetis WITNESS	30/42 (71%)	36/36 (100%)	
	IDEXX SNAP Lepto	33/42 (79%)	26/36 (72%)	
Switzerland	Zoetis WITNESS	31/41 (76%)	28/28 (100%)	

Nucleic acid amplification tests can detect *Leptospira* DNA in blood or urine early in the course of disease, before a serologic response occurs.¹⁰⁸ **To optimize sensitivity of NAATs, specimens should be collected before administration of antibiotics. Also, both blood and urine should be submitted (LOA 12/12).** In humans, the leptospiremic phase of infection is very brief. When evaluated using blood, 1 assay had a sensitivity of 86% during the first 6 days of illness, which decreased to 34% after 7 days of illness.¹⁰⁹ In dogs with leptospirosis, the sensitivity of a different PCR assay was 9/42 (21%) when applied to blood or urine or both.¹⁰⁵ In another study, the sensitivity of PCR on blood and urine in dogs was 25% and 69%, respectively; specificity was 100% for both sample types.¹¹⁰ Some assays do not detect P2 species.¹⁰⁸ Negative urine NAAT results also may result from intermittent urinary shedding or the presence of inhibitors of nucleic acid amplification. Heparin can interfere with molecular assays, so blood should be collected into EDTA tubes. The stability of DNA may be adversely affected by storage; for submissions to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), urine specimens should be tested within 3 days of storage at 4°C, blood within 14 days at 4°C, and both urine and blood samples within 28 days of storage at -20°C, with a maximum of 3 freeze-thaw cycles.¹¹¹ Proficiency testing programs for laboratories that perform *Leptospira* PCR are available in some countries.¹¹² **Provided laboratory quality control is appropriate, a positive NAAT test result on blood in conjunction with consistent clinical signs is diagnostic for leptospirosis (see Case Definition). A negative result on blood or urine should not rule out leptospirosis. Because the DNA of pathogenic leptospires can be found in the urine of up to 20% of apparently healthy dogs,¹¹³⁻¹¹⁶ a positive NAAT test on urine must be interpreted in conjunction**

with clinical signs and the results of other diagnostic tests (LOA 12/12). Vaccination with inactivated *Leptospira* vaccines should not lead to positive PCR assay results.¹¹⁷

Xét nghiệm khuếch đại axit nucleic có thể phát hiện DNA *Leptospira* trong máu hoặc nước tiểu ở giai đoạn đầu của bệnh, trước khi phản ứng huyết thanh học xảy ra.¹⁰⁸ **Để tối ưu hóa độ nhạy của NAATs, mẫu bệnh phẩm nên được thu thập trước khi dùng kháng sinh. Ngoài ra, cả máu và nước tiểu nên được lấy (LOA 12/12).** Ở người, giai đoạn nhiễm trùng leptospiremic rất ngắn. Khi được đánh giá bằng máu, 1 mẫu máu xét nghiệm có độ nhạy là 86% trong 6 ngày đầu tiên của bệnh, giảm xuống còn 34% sau 7 ngày của bệnh.¹⁰⁹ Ở những con chó bị bệnh leptospirosis, độ nhạy của một xét nghiệm PCR khác là 9/42 (21%) khi áp dụng cho máu hoặc nước tiểu hoặc cả hai.¹⁰⁵ Trong một nghiên cứu khác, độ nhạy của PCR đối với máu và nước tiểu ở chó lần lượt là 25% và 69%; độ đặc hiệu là 100% cho cả hai loại mẫu.¹¹⁰ Một số xét nghiệm không phát hiện ra loài P2.¹⁰⁸ Kết quả NAATs nước tiểu âm tính cũng có thể là kết quả của việc thải nước tiểu không liên tục hoặc sự hiện diện của chất ức chế khuếch đại axit nucleic. Heparin có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm phân tử, vì vậy máu nên được thu thập vào ống EDTA. Độ ổn định của DNA có thể bị ảnh hưởng xấu bởi quá trình bảo quản; đối với các mẫu gửi đến Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC), mẫu nước tiểu nên được xét nghiệm trong vòng 3 ngày kể từ ngày bảo quản ở 4°C, máu trong vòng 14 ngày ở 4°C và cả mẫu nước tiểu và máu trong vòng 28 ngày kể từ ngày bảo quản ở -20°C, với tối đa 3 chu kỳ đông lạnh-rã đông.¹¹¹ Các chương trình thử nghiệm năng lực cho các phòng xét nghiệm thực hiện PCR *Leptospira* có sẵn ở một số quốc gia.¹¹² **Với điều kiện kiểm soát chất lượng phòng xét nghiệm là phù hợp, kết quả xét nghiệm NAATs dương tính trên máu kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng nhất quán có thể chẩn đoán bệnh leptospirosis (xem Định nghĩa ca bệnh). Kết quả xét nghiệm máu hoặc nước tiểu âm tính không nên loại trừ bệnh leptospirosis. Vì DNA của leptospirosis gây bệnh có thể được tìm thấy trong nước tiểu của tới 20% số chó khỏe mạnh,¹¹³⁻¹¹⁶ nên xét nghiệm NAATs dương tính trên nước tiểu phải được diễn giải kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng và kết quả của các xét nghiệm chẩn đoán khác (LOA 12/12).** Tiêm vắc-xin *Leptospira* bất hoạt không dẫn đến kết quả xét nghiệm PCR dương tính.¹¹⁷

Other organism detection tests include darkfield microscopy and culture. **Darkfield microscopy and culture have low sensitivity, and require technical expertise for proper interpretation, and thus are not recommended for routine diagnosis, although culture and serotyping may be valuable to inform prevention strategies in outbreak investigations (LOA 12/12).** Culture requires inoculation of special media, ideally at point-of-care, and laboratory expertise is required for subsequent isolation and

identification of *Leptospira* spp. Although the sensitivity of culture has been considered low and prolonged incubation times have been required, improvements in media and patient-side media inoculation have been associated with increased yields after incubation times as short as 24 to 72 hours.¹¹⁸ In the future, whole genome sequencing methods such as selective whole genome amplification may allow for diagnosis and sequence typing in outbreak investigations, without the need for culture. However, until vaccines are available that provide immunity that is not serovar-specific, culture and serotyping is required to inform vaccine selection.

Các xét nghiệm phát hiện vi sinh khác bao gồm kính hiển vi trường tối và nuôi cấy. **Kính hiển vi trường tối và nuôi cấy có độ nhạy thấp và đòi hỏi chuyên môn kỹ thuật để diễn giải đúng, do đó không được khuyến cáo cho chẩn đoán thường quy, mặc dù nuôi cấy và định kiểu huyết thanh có thể có giá trị để thông báo các chiến lược phòng ngừa trong các cuộc điều tra dịch bệnh (LOA 12/12).** Nuôi cấy đòi hỏi phải cấy trong môi trường đặc biệt, lý tưởng nhất là tại điểm “point-of-care” và cần có chuyên môn trong phòng thí nghiệm để phân lập và xác định *Leptospira* spp sau đó. Mặc dù độ nhạy của nuôi cấy được coi là thấp và thời gian ủ/nuôi cấy dài là cần thiết, nhưng những cải tiến trong môi trường và cấy trong môi trường bên phía bệnh nhân có liên quan đến năng suất tăng sau thời gian ủ/cấy ngắn tới 24 đến 72 giờ.¹¹⁸ Trong tương lai, các phương pháp giải trình tự toàn bộ hệ gen như khuếch đại toàn bộ hệ gen có chọn lọc có thể cho phép chẩn đoán và định kiểu trình tự trong các cuộc điều tra dịch bệnh mà không cần nuôi cấy. Tuy nhiên, cho đến khi có vắc-xin cung cấp khả năng miễn dịch không đặc hiệu với “serovar”, nuôi cấy và định kiểu “serotyping” là cần thiết để thông báo lựa chọn vắc-xin.

Because of the characteristic patterns of laboratory abnormalities in leptospirosis, the disease lends itself well to diagnosis using machine learning. An algorithm for early diagnosis of leptospirosis that took into account CBC, serum biochemistry and urinalysis findings had a sensitivity of 100% and a specificity of 91% when applied to the hospital population at the University of California-Davis; specificity increased to 93% when a MAT titer obtained at patient intake was included in the model.⁹⁷ Efforts to refine such algorithms to enhance the early recognition of leptospirosis are encouraged.

Do các mô hình đặc trưng của các bất thường trong phòng xét nghiệm ở bệnh leptospirosis, căn bệnh này rất phù hợp để chẩn đoán bằng máy học “machine learning”. Một thuật toán chẩn đoán sớm bệnh leptospirosis có tính đến các phát hiện về CBC, sinh hóa và phân tích nước tiểu có độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 91% khi áp dụng cho quần thể bệnh viện tại Đại học California-Davis; độ đặc hiệu tăng lên 93% khi giá trị MAT thu được khi bệnh nhân nhập viện được đưa vào mô hình.⁹⁷ Những nỗ lực cải tiến

các thuật toán như vậy để tăng cường khả năng nhận dạng sớm bệnh leptospirosis được khuyến khích.

3.1 Case definition for leptospirosis in dogs

3.1 Định nghĩa ca bệnh leptospirosis ở chó

The following clinical and laboratory criteria have been developed as a case definition for leptospirosis in dogs (based on the CDC case definition for leptospirosis in humans¹¹⁹). A probable case meets the clinical criteria AND has ≥ 1 supportive laboratory criteria. A confirmed case meets the clinical criteria AND has ≥ 1 confirmatory laboratory criteria (LOA 12/12).

Các tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm sau đây đã được xây dựng như một định nghĩa ca bệnh leptospirosis ở chó (dựa trên định nghĩa ca bệnh của CDC về leptospirosis ở người¹¹⁹). Một ca bệnh có khả năng đáp ứng các tiêu chuẩn lâm sàng VÀ có ≥ 1 tiêu chuẩn xét nghiệm hỗ trợ “supportive laboratory criteria”. Một ca bệnh được xác nhận đáp ứng các tiêu chuẩn lâm sàng VÀ có ≥ 1 tiêu chuẩn xét nghiệm xác nhận “confirmatory laboratory criteria” (LOA 12/12).

3.1.1 CLINICAL CRITERIA

3.1.1 TIÊU CHUẨN LÂM SÀNG

1. Onset of systemic illness (nonspecific fever, lethargy, polyuria, polydipsia, anorexia, or some combination of these signs) within the past 2 weeks, with or without other clinical signs suggestive of leptospirosis:
 - a. Gastrointestinal (vomiting, diarrhea, abdominal pain)
 - b. Pulmonary (tachypnea, cough, hemoptysis)
 - c. Ocular (uveitis, conjunctivitis, scleral injection, punctate retinal hemorrhages)
 - d. Clinical suspicion for AKI (oliguria/anuria)
 - e. Icterus
 - f. Hemorrhage (ecchymoses, petechiae, epistaxis, hematuria, melena, hematemesis)

AND

2. Two or more of the following clinicopathologic abnormalities:
 - a. Neutrophilic leukocytosis, with or without a left shift
 - b. Thrombocytopenia

- c. Biochemical evidence of AKI (eg, isosthenuria together with increased serum creatinine or symmetric dimethyl arginine [SDMA] concentrations or both)
- d. Biochemical evidence of cholestatic hepatopathy
- e. Biochemical evidence of pancreatitis (increased serum pancreatic lipase or DDGR-lipase activity)
- f. Increased CK activity
- g. Glucosuria despite normoglycemia
- h. Active urine sediment (pyuria or granular casts)
- i. Radiographic findings consistent with pulmonary hemorrhage syndrome
- j. Abdominal ultrasonographic findings consistent with leptospirosis (findings supportive of pancreatitis, hyperechoic renal cortices, perirenal fluid)
- k. ECG-documented cardiac arrhythmias or increased serum troponin concentration

1, Bắt đầu có bệnh toàn thân (sốt không đặc hiệu, lờ đờ, tiểu nhiều, uống nhiều, chán ăn hoặc một số kết hợp của các dấu hiệu này) trong vòng 2 tuần qua, có hoặc không có các dấu hiệu lâm sàng khác gợi ý bệnh leptospirosis:

- a) Tiêu hóa (nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng)
- b) Phổi (thở nhanh, ho, ho ra máu)
- c) Mắt (viêm màng bồ đào, viêm kết mạc, viêm củng mạc, xuất huyết võng mạc dạng chấm)
- d) Nghi ngờ lâm sàng về AKI (thiếu niệu/vô niệu)
- e) Vàng da
- f) Xuất huyết (bầm tím, xuất huyết dưới da, chảy máu cam, tiểu ra máu, phân đen, nôn ra máu)

VÀ

2, Hai hoặc nhiều bất thường lâm sàng bệnh học “clinicopathologic” sau đây:

- a) Bạch cầu trung tính tăng, có hoặc không có chuyển dịch trái “with or without a left shift”
- b) Giảm tiểu cầu
- c) Bằng chứng sinh hóa về AKI (ví dụ, isosthenuria cùng với tăng nồng độ creatinine huyết thanh hoặc dimethyl arginine đối xứng [SDMA] hoặc cả hai)
- d) Bằng chứng sinh hóa của bệnh gan ú mật

- e) Bằng chứng sinh hóa của viêm tụy (tăng hoạt động lipase tụy huyết thanh hoặc DDGR-lipase)
- f) CK tăng
- g) Đường niệu “Glucosuria” mặc dù đường huyết bình thường
- h) Cặn nước tiểu hoạt động (mủ niệu hoặc trụ hạt)
- i) Phát hiện X quang phù hợp với hội chứng xuất huyết phổi
- j) Phát hiện siêu âm bụng phù hợp với bệnh leptospirosis (phát hiện hỗ trợ viêm tụy, võ thận tăng âm, dịch quanh thận)
- k) Loạn nhịp tim được ghi nhận trên ECG hoặc tăng nồng độ troponin huyết thanh

3.1.2 SPECIFIC LABORATORY CRITERIA

3.1.2 TIÊU CHÍ PHÒNG THÍ NGHIỆM CỤ THỂ

Diagnostic testing should be performed in dogs that meet clinical criteria. Although a history of potential exposure (predation, exposure to other animal species or water sources) should increase suspicion for leptospirosis, all dogs should be considered at risk, regardless of signalment, geographic region, and lifestyle.

Cần thực hiện xét nghiệm chẩn đoán ở những con chó đáp ứng các tiêu chuẩn lâm sàng. Mặc dù tiền sử phơi nhiễm tiềm ẩn (bị săn mồi, tiếp xúc với các loài động vật khác hoặc nguồn nước) có thể làm tăng nghi ngờ mắc bệnh leptospirosis, nhưng tất cả các con chó đều nên được coi là có nguy cơ, bất kể tín hiệu, khu vực địa lý và lối sống.

Supportive:

Hỗ trợ:

- a. *Leptospira* MAT titer ≥ 800 in ≥ 1 serum specimens
 - b. Detection of IgM antibodies against *Leptospira* in an acute phase serum specimen
 - c. Detection of pathogenic leptospires in urine using a NAAT
 - d. Visualization of spirochetes in a blood or urine specimen using darkfield microscopy by a *Leptospira* reference laboratory
- a) Hiệu giá kháng thể “titer” *Leptospira* MAT ≥ 800 trong ≥ 1 mẫu huyết thanh
 - b) Phát hiện kháng thể IgM chống lại *Leptospira* trong mẫu huyết thanh giai đoạn cấp
 - c) Phát hiện leptospira gây bệnh trong nước tiểu bằng NAAT
 - d) Hình ảnh xoắn khuẩn trong mẫu máu hoặc nước tiểu bằng kính hiển vi trường tối của phòng xét nghiệm tham chiếu *Leptospira*

Confirmatory:

Xác nhận:

- a. Fourfold or higher increase in *Leptospira* agglutination titer at a single laboratory between acute- and convalescent-phase serum specimens
 - b. Detection of pathogenic leptospires in blood using a NAAT
 - c. Isolation of *Leptospira* from a clinical specimen by a *Leptospira* reference laboratory
-
- a. Tăng gấp bốn lần hiệu giá kháng thể “titer” *Leptospira* hoặc cao hơn ở một phòng xét nghiệm duy nhất giữa các mẫu huyết thanh giai đoạn cấp tính và giai đoạn phục hồi
 - b. Phát hiện leptospira gây bệnh trong máu bằng NAAT
 - c. Phân lập *Leptospira* từ một mẫu lâm sàng bằng một phòng xét nghiệm tham chiếu *Leptospira*

4 TREATMENT AND PROGNOSIS

4 ĐIỀU TRỊ VÀ TIÊN LƯỢNG

Treatment of leptospirosis in dogs includes specific antimicrobial therapy and care of the individual organ systems affected to allow for repair, functional recovery, and survival. Depending on the grade of organ damage and dysfunction, interventions range from simple monitoring to supportive care, and in severe cases to temporary organ replacement (eg, dialysis) as a bridge to recovery.

Điều trị bệnh leptospirosis ở chó bao gồm liệu pháp kháng khuẩn cụ thể và chăm sóc các hệ thống cơ quan riêng lẻ bị ảnh hưởng để cho phép sửa chữa, phục hồi chức năng và sống sót. Tùy thuộc vào mức độ tổn thương và rối loạn chức năng của cơ quan, các biện pháp can thiệp bao gồm từ theo dõi đơn giản đến chăm sóc hỗ trợ và trong trường hợp nghiêm trọng là thay thế cơ quan tạm thời (ví dụ, lọc máu) như một tiếp nối để phục hồi.

4.1 Antimicrobial therapy

4.1 Liệu pháp kháng khuẩn

Based on the marked morbidity and potential mortality of the disease, and the risk of zoonotic transmission, as recommended for humans by the CDC,¹²⁰ dogs with suspected or probable leptospirosis should be treated with appropriate antimicrobials (LOA 12/12), despite lack of evidence for a clear benefit for affected humans.¹²¹ The optimal antimicrobial treatment for leptospirosis is unknown. However,

the sequential combination of initial treatment with an IV penicillin derivative to suppress bacteremia followed by PO doxycycline to avoid intra-renal persistence has been the traditional strategy in both humans and dogs with leptospirosis.^{1, 50} The justification for an initial penicillin-based therapy is the poor tolerance to PO doxycycline in animals with leptospirosis in which the clinical picture is dominated by gastrointestinal signs. Other antimicrobials with activity against leptospire (reviewed in the 2010 Consensus Statement)¹ are either less efficacious in clearing organisms from kidney tissue in rodent models, or are critical antimicrobials reserved in some countries for treatment of resistant bacterial infections in humans. Based on these data, **dogs with leptospirosis should be treated with doxycycline at a dosage of 5 mg/kg q12h PO for 2 weeks. Treatment should not be delayed pending results of diagnostic testing for leptospirosis. The optimal duration of antimicrobial treatment requires further investigation. If vomiting or other adverse reactions preclude doxycycline administration, dogs with leptospirosis should be treated initially with ampicillin (20-30 mg/kg IV q6-8h), amoxicillin (20-30 mg/kg IV q6-8h), or penicillin G (25 000-40 000 U/kg IV q6-8h; LOA 11/11). For penicillins, the panel recommends doubling the administration interval in dogs with AKI International Renal Interest Society (IRIS) Grade 4 and higher (serum creatinine concentration >440 µmol/L or >5 mg/dL; LOA 10/11 [1 reviewer recommended that interval adjustments be made based on kidney function regardless of AKI grade]).**¹²²

Dựa trên tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong tiềm tàng của bệnh, cũng như nguy cơ lây truyền từ động vật sang người, theo khuyến cáo của CDC,¹²⁰ chó nghi ngờ hoặc có khả năng mắc bệnh leptospirosis nên được điều trị bằng thuốc kháng khuẩn thích hợp (LOA 12/12), mặc dù không có bằng chứng về lợi ích rõ ràng đối với người bị ảnh hưởng.¹²¹ Phương pháp điều trị kháng khuẩn tối ưu cho bệnh leptospirosis vẫn chưa được biết. Tuy nhiên, sự kết hợp tuần tự giữa phương pháp điều trị ban đầu bằng dẫn xuất penicillin tiêm tĩnh mạch để ức chế nhiễm khuẩn huyết sau đó là doxycycline uống để tránh tình trạng tồn tại trong thận là chiến lược truyền thống ở cả người và chó mắc bệnh leptospirosis.^{1, 50} Lý do chính đáng cho liệu pháp ban đầu dựa trên penicillin là khả năng dung nạp kém đối với doxycycline uống ở động vật mắc bệnh leptospirosis, trong đó bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu là các dấu hiệu đường tiêu hóa. Các thuốc kháng khuẩn khác có hoạt tính chống lại leptospira (được xem xét trong Tuyên bố đồng thuận năm 2010)¹ ít hiệu quả hơn trong việc loại bỏ vi khuẩn khỏi mô thận ở các mô hình gặm nhấm hoặc là thuốc kháng khuẩn quan trọng được dành riêng ở một số quốc gia để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc ở người. Dựa trên các dữ liệu này, **chó bị bệnh leptospirosis nên được điều trị bằng doxycycline với liều lượng 5 mg/kg mỗi 12 giờ uống trong 2 tuần. Không nên trì hoãn việc điều trị cho đến khi có kết quả xét nghiệm chẩn đoán bệnh leptospirosis. Thời gian điều trị bằng thuốc kháng khuẩn tối ưu cần được nghiên cứu thêm. Nếu tình trạng nôn mửa hoặc các phản ứng có hại khác ngăn cản việc dùng doxycycline, những con chó bị bệnh leptospirosis nên được điều trị ban đầu bằng ampicillin (20-30 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ), amoxicillin (20-30 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ) hoặc penicillin G (25 000-40**

000 U/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ; LOA 11/11). Đối với penicillin, hội đồng khuyến cáo nên tăng gấp đôi khoảng cách dùng thuốc ở những con chó bị AKI Cấp độ 4 trở lên International Renal Interest Society (IRIS) (nồng độ creatinin huyết thanh >440 $\mu\text{mol/L}$ hoặc >5 mg/dL; LOA 10/11 [1 reviewer khuyến cáo nên điều chỉnh khoảng cách dùng thuốc dựa trên chức năng thận bất kể cấp độ AKI]).¹²²

4.2 Supportive care

4.2 Chăm sóc hỗ trợ

Treatment of organ dysfunction from leptospirosis is consistent with recommendations for other etiologies, prioritizing appropriate fluid, electrolyte, acid-base, and blood pressure management and support of gastrointestinal disturbances using antiemetics and gastroprotectants, as described in the 2010 Consensus Statement.¹ Early and proactive nutritional support, individualized pain management, supplemental oxygen therapy, mechanical ventilation, and short-term kidney replacement therapy in severe cases are additional management requirements in selective patients. Attention should be taken to avoid iatrogenic fluid overload, which exacerbates organ dysfunction and leads to additional complications.¹²³ Pulmonary manifestations in dogs with leptospirosis further limit tolerance to iatrogenic fluid excess.⁸⁹ Diuretics may increase urine production in AKI but are ineffective and even detrimental for prevention and treatment of AKI.¹²⁴ Their use should be limited to support volume management and increase potassium excretion in oliguric patients. Dogs with non-oliguric kidney failure may be markedly polyuric; some patients may require fluid rates >20 mL/kg/h to prevent hypovolemia. Blood pressure should be monitored at least twice daily in the initial phase of the disease and persistent hypertension not responsive to appropriate analgesia and volume correction should be treated using amlodipine (0.25-0.75 mg/kg/d, PO). Opioids are usually appropriate for pain control; non-steroidal anti-inflammatory drugs are not recommended. The use of diets for patients with kidney disease may not provide the protein needs of animals recovering from leptospirosis-induced AKI, and the fat content of kidney diets may predispose to or exacerbate concurrent pancreatitis. **Although the ideal food composition has not been defined, dogs with suspected or confirmed leptospirosis should be fed a highly digestible, normal-to-high protein diet with sufficient energy content to support gastrointestinal recovery and minimize catabolism as early as possible (LOA 10/10).** The use of naso-esophageal, esophageal, or esophago-jejunal feeding tubes facilitates efficient and early nutritional support with minimal risk of complications.

Điều trị rối loạn chức năng cơ quan do bệnh leptospirosis phù hợp với các khuyến cáo về nguyên nhân khác, ưu tiên kiểm soát dịch, điện giải, axit-bazơ và quản lý huyết áp và hỗ trợ các rối loạn tiêu hóa bằng thuốc chống nôn và thuốc bảo vệ dạ dày, như được mô tả trong Tuyên bố đồng thuận năm 2010.1 Hỗ trợ dinh dưỡng sớm và chủ động, kiểm soát cơn đau theo từng cá thể, liệu pháp oxy bổ sung, thở máy và liệu pháp thay thế thận ngắn

hạn trong những trường hợp nặng là các yêu cầu quản lý bổ sung ở những bệnh nhân được chọn lọc. Cần chú ý tránh tình trạng quá tải dịch do bác sĩ gây ra, làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng cơ quan và dẫn đến các biến chứng khác.¹²³ Các biểu hiện ở phổi ở chó bị bệnh leptospirosis càng hạn chế khả năng dung nạp dịch dư thừa do bác sĩ gây ra.⁸⁹ Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng sản xuất nước tiểu ở AKI nhưng không hiệu quả và thậm chí có hại cho việc phòng ngừa và điều trị AKI.¹²⁴ Việc sử dụng thuốc này nên được giới hạn để hỗ trợ kiểm soát thể tích và tăng bài tiết kali ở những bệnh nhân thiếu niệu. Những con chó bị suy thận không thiếu niệu có thể bị đa niệu rõ rệt; một số bệnh nhân có thể cần tốc độ truyền dịch >20 mL/kg/giờ để ngăn ngừa tình trạng giảm thể tích máu. Huyết áp nên được theo dõi ít nhất hai lần mỗi ngày trong giai đoạn đầu của bệnh và tình trạng tăng huyết áp dai dẳng không đáp ứng với thuốc giảm đau và điều chỉnh thể tích dịch thích hợp nên được điều trị bằng amlodipine (0,25-0,75 mg/kg/ngày, uống). Thuốc nhóm “Opioids” phù hợp để kiểm soát cơn đau; thuốc chống viêm không steroid không được khuyến cáo. Việc sử dụng chế độ ăn cho bệnh nhân mắc bệnh thận có thể không cung cấp đủ nhu cầu protein của động vật đang phục hồi sau AKI do bệnh leptospirosis gây ra và hàm lượng chất béo trong chế độ ăn cho bệnh nhân thận có thể làm tăng hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng viêm tụy đồng thời. **Mặc dù thành phần thức ăn lý tưởng vẫn chưa được xác định, nhưng những con chó bị nghi ngờ hoặc đã được xác nhận mắc bệnh leptospirosis nên được cho ăn chế độ ăn có hàm lượng protein từ bình thường đến cao, dễ tiêu hóa với hàm lượng năng lượng đủ để hỗ trợ quá trình phục hồi đường tiêu hóa và giảm thiểu tình trạng dị hóa càng sớm càng tốt (LOA 10/10).** Việc sử dụng ống thông mũi-thực quản, hoặc thực quản-ruột non giúp hỗ trợ dinh dưỡng hiệu quả và sớm với nguy cơ biến chứng tối thiểu.

In dogs with hepatic dysfunction, consideration could be given to management of oxidative injury and inflammation using S-adenosyl methionine, silymarin, or vitamin E. However, there are no reported trials of these agents in patients with leptospirosis, and choleretics such as ursodeoxycholic acid have the potential for harm given current understanding of the disease's pathogenesis. **More evidence is needed before supplements such as S-adenosyl methionine, silymarin, vitamin E, or ursodeoxycholic acid can be recommended for treatment of leptospirosis (LOA 11/11).**

Ở những con chó bị suy gan, có thể cân nhắc đến việc kiểm soát tổn thương oxy hóa và viêm bằng S-adenosyl methionine, silymarin hoặc vitamin E. Tuy nhiên, không có báo cáo thử nghiệm nào về các tác nhân này ở những bệnh nhân mắc bệnh leptospirosis và các thuốc lợi mật như axit ursodeoxycholic có khả năng gây hại do hiểu biết hiện tại về cơ chế sinh bệnh của bệnh. **Cần có thêm bằng chứng trước khi có thể khuyến nghị các chất bổ sung như S-adenosyl methionine, silymarin, vitamin E hoặc axit ursodeoxycholic để điều trị bệnh leptospirosis (LOA 11/11).**

The therapeutic approach to the hemostatic disorders in dogs with leptospirosis varies based on the suspected dominant mechanism of the coagulopathy in an individual patient based on coagulation testing. Treatments may include replacement of consumed clotting factors with transfusions of fresh frozen plasma, which may require plasma exchange to prevent hypervolemia. A proactive approach should be considered in animals with leptospirosis, especially in the presence of hepatopathy, uremic thrombocytopeny, gastrointestinal ulceration, pulmonary hemorrhage, and systemic hypertension, when bleeding complications can become rapidly fatal. The use of desmopressin to facilitate von Willebrand factor release from the endothelium has shown benefit in humans with uremic thrombocytopeny, although it has the potential for adverse effects such as hyponatremia and arterial thromboembolic events.¹²⁵ Neither desmopressin nor pulse dexamethasone treatment showed benefit for treatment of humans with LPHS in a randomized clinical trial.¹²⁶

Phương pháp điều trị các rối loạn cầm máu ở những con chó mắc bệnh leptospirosis khác nhau tùy thuộc vào cơ chế chi phối nghi ngờ của bệnh lý đông máu ở từng bệnh nhân dựa trên xét nghiệm đông máu. Các phương pháp điều trị có thể bao gồm thay thế các yếu tố đông máu đã mất bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh, có thể cần trao đổi huyết tương để ngăn ngừa tăng thể tích máu. Nên cân nhắc một cách tiếp cận chủ động ở động vật mắc bệnh leptospirosis, đặc biệt là khi có bệnh gan, bệnh “uremic thrombocytopeny”, loét đường tiêu hóa, xuất huyết phổi và tăng huyết áp toàn thân, khi các biến chứng chảy máu có thể nhanh chóng gây tử vong. Việc sử dụng desmopressin để tạo điều kiện giải phóng yếu tố von Willebrand từ nội mạc đã cho thấy lợi ích ở người mắc bệnh “uremic thrombocytopeny”, mặc dù nó có khả năng gây ra các tác dụng phụ như hạ natri máu và các biến cố huyết khối tắc mạch động mạch.¹²⁵ Cả điều trị bằng desmopressin và dexamethasone theo nhịp đều không cho thấy lợi ích trong điều trị cho người mắc LPHS trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.¹²⁶

4.3 Extracorporeal kidney support therapy

4.3 Liệu pháp hỗ trợ thận ngoài cơ thể

Leptospirosis is 1 of the most frequent etiologic indications for extracorporeal kidney support therapy (EKST), having a high potential for successful outcome.¹²⁷ The indications for hemodialysis are prioritized to resolve hyperkalemia, severe azotemia, fluid imbalance, metabolic acidosis, and the cumulative systemic comorbidities attending progressive AKI. Early hemodialysis has been associated with increased survival and shorter hospital stays in humans with leptospirosis.¹²⁸ **Early dialytic intervention is recommended to prevent the morbidity of AKI rather than as a delayed salvage for failed conventional management. Early referral to centers providing EKST should be considered for dogs in IRIS AKI Grade 4, when serum creatinine concentration exceeds 5 mg/dL (440 μmol/L; LOA 11/11).** Extracorporeal kidney support therapy extends the window for recovery by restoring fluid, electrolyte and acid-base balances,

the opportunity for nutritional support, and establishing an acceptable quality of life during the critical phase of kidney failure. More than 1 to 2 weeks of dialytic support rarely are required. A study of 36 dogs with leptospirosis reported >80% recovery in dogs with severe AKI treated with EKST after failing prior conservative medical management.⁶⁷ Both intermittent hemodialysis and continuous hemodialysis platforms have been used successfully in dogs with leptospirosis^{67, 129} With the incorporation of a hemoperfusion cartridge in the extracorporeal circuit, cytokines, and even pathogens or their products may become therapeutic targets.¹³⁰ Alternatively, plasma separated from the circulating blood by continuous flow centrifugation or by membrane filtration can be treated using adsorptive techniques or replaced with fresh frozen plasma from healthy donors (therapeutic plasma exchange) to modulate the exaggerated immune response of the animal to the pathogen.¹³¹ This approach has been applied successfully to human patients¹³² and results are promising in dogs with severe leptospirosis.¹³³

Bệnh leptospirosis là 1 trong những chỉ định nguyên nhân thường gặp nhất đối với liệu pháp hỗ trợ thận ngoài cơ thể (EKST), có khả năng thành công cao.¹²⁷ Các chỉ định thẩm phân máu được ưu tiên để giải quyết tình trạng tăng kali máu, tăng nitơ máu nặng, mất cân bằng dịch, nhiễm toan chuyển hóa và các bệnh lý toàn thân đi kèm bị tích lũy khi AKI tiến triển. Thẩm phân máu sớm có liên quan đến việc tăng khả năng sống sót và rút ngắn thời gian nằm viện ở người bị bệnh leptospirosis.¹²⁸ Can thiệp thẩm phân sớm được khuyến cáo để ngăn ngừa bệnh tật do AKI thay vì là biện pháp cứu chữa chậm trễ cho các biện pháp điều trị thông thường không thành công. Cần cân nhắc chuyển sớm đến các trung tâm cung cấp EKST cho chó bị AKI IRIS Cấp độ 4, khi nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 5 mg/dL (440 μ mol/L; LOA 11/11). Liệu pháp hỗ trợ thận ngoài cơ thể kéo dài thời gian phục hồi bằng cách khôi phục sự cân bằng chất lỏng, chất điện giải và axit-bazơ, cơ hội hỗ trợ dinh dưỡng và thiết lập chất lượng cuộc sống chấp nhận được trong giai đoạn suy thận quan trọng. Hiếm khi cần hỗ trợ thẩm phân hơn 1 đến 2 tuần. Một nghiên cứu trên 36 con chó bị bệnh leptospirosis đã báo cáo rằng tỷ lệ phục hồi >80% ở những con chó bị AKI nặng được điều trị bằng EKST sau khi không đáp ứng với phương pháp điều trị bảo tồn trước đó.⁶⁷ Cả hai nền tảng thẩm phân máu ngắt quãng và thẩm phân máu liên tục đều đã được sử dụng thành công ở những con chó bị bệnh leptospirosis^{67, 129} Với việc kết hợp hộp-lọc máu “hemoperfusion” trong mạch ngoài cơ thể, các cytokine và thậm chí cả các tác nhân gây bệnh hoặc sản phẩm của chúng có thể trở thành mục tiêu điều trị.¹³⁰ Ngoài ra, huyết tương tách ra khỏi máu lưu thông bằng phương pháp ly tâm dòng chảy liên tục hoặc lọc màng có thể được xử lý bằng các kỹ thuật hấp phụ hoặc thay thế bằng huyết tương đông lạnh tươi từ những người hiến tặng khỏe mạnh (trao đổi huyết tương điều trị) để điều chỉnh phản ứng miễn dịch quá mức của động vật đối với tác nhân gây bệnh.¹³¹ Phương pháp này đã được áp dụng thành công cho bệnh nhân là người¹³² và kết quả rất khả quan ở những con chó bị bệnh leptospirosis nặng.¹³³

4.4 Monitoring response to treatment

4.4 Theo dõi phản ứng điều trị

At a minimum, consideration should be given to performing a serum biochemistry panel in dogs with acute leptospirosis every 24 hours during hospitalization to monitor kidney function, bilirubin concentration, liver enzyme activities, serum protein concentrations, C-reactive protein, and electrolyte and acid-base status. Consideration also should be given to monitoring packed cell volume every 24 hours, and the CBC every 48 hours during hospitalization (LOA 10/10). Urine production can be measured using a closed urine collection system or, to decrease the risk of nosocomial urinary tract infection, frequent monitoring of body weight (eg, every 3 hours for anuric or severely polyuric dogs). Serial physical examinations with monitoring of body weight, blood pressure, respiratory rate, lung sounds, and possibly thoracic imaging are indicated to assess for early signs of overhydration. Initially, urine output should be monitored or estimated at least every several hours. Administered fluid volumes should be adjusted accordingly to prevent overhydration. **Referral to a 24-hour care facility is recommended if adequate monitoring is not available within the practice (LOA 11/11).** For dogs requiring urinary catheterization, indwelling, rather than intermittent, urinary catheterization is recommended to decrease the risk of exposure of attending staff to infective urine. Once azotemia resolves or stabilizes and the patient can maintain hydration and vascular volume, IV fluid therapy should be gradually tapered and then discontinued. After at least 7 days from the onset of illness, consideration should be given to obtaining convalescent MAT titers before discharge from hospital to increase the likelihood of follow-up testing.

Ít nhất, cần cân nhắc thực hiện xét nghiệm sinh hóa huyết thanh ở những con chó bị bệnh leptospirosis cấp tính cứ sau 24 giờ trong thời gian nằm viện để theo dõi chức năng thận, nồng độ bilirubin, hoạt động của men gan, nồng độ protein huyết thanh, protein C phản ứng “protein C-reactive”, tình trạng điện giải và axit-bazơ. Cũng cần cân nhắc theo dõi “packed cell volume” cứ sau 24 giờ và CBC cứ sau 48 giờ trong thời gian nằm viện (LOA 10/10). Có thể đo lượng nước tiểu bằng hệ thống thu thập nước tiểu kín hoặc, để giảm nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu trong bệnh viện, cần theo dõi thường xuyên cân nặng (ví dụ, cứ sau 3 giờ đối với chó vô niệu hoặc đa niệu nặng). Cần tiến hành khám lâm sàng định kỳ, theo dõi cân nặng, huyết áp, nhịp thở, âm phổi và có thể chụp x-quang ngực để đánh giá các dấu hiệu ban đầu của tình trạng thừa nước. Ban đầu, cần theo dõi hoặc ước tính lượng nước tiểu ít nhất sau mỗi vài giờ. Lượng dịch truyền nên được điều chỉnh phù hợp để tránh tình trạng thừa nước. **Khuyến cáo nên chuyển đến cơ sở chăm sóc 24 giờ nếu không có đủ phương tiện theo dõi tại phòng khám (LOA 11/11).** Đối với những con chó cần đặt ống thông tiểu, nên đặt ống thông tiểu liên tục thay vì đặt ngắt quãng để giảm nguy cơ tiếp xúc/phơi nhiễm của nhân viên chăm sóc với nước tiểu có nhiễm trùng. Khi tình trạng tăng nitơ huyết đã được giải quyết hoặc ổn định và bệnh nhân có thể duy trì đủ nước và thể tích mạch máu, nên giảm dần

liệu pháp truyền dịch tĩnh mạch và sau đó ngừng hẳn. Sau ít nhất 7 ngày kể từ khi phát bệnh, nên cân nhắc lấy hiệu giá kháng thể MAT của bệnh nhân đang hồi phục trước khi xuất viện để tăng khả năng xét nghiệm theo dõi.

Dogs should be re-examined no later than 1 week after discharge, at which time a CBC, serum biochemistry panel, urine specific gravity should be performed. If not obtained at discharge, convalescent MAT titers should be considered at this time. Dogs recovering from severe forms of AKI often show various degrees of permanent loss of kidney function and should be monitored and managed appropriately for their IRIS Stage of chronic kidney disease.¹³⁴

Chó nên được tái khám chậm nhất là 1 tuần sau khi xuất viện, tại thời điểm đó, cần thực hiện xét nghiệm CBC, sinh hóa huyết thanh, trọng lượng riêng của nước tiểu. Nếu không thực hiện xét nghiệm này khi xuất viện, cần xem xét hiệu giá kháng thể MAT của chó đang hồi phục tại thời điểm này. Chó đang hồi phục sau các dạng AKI nghiêm trọng thường biểu hiện các mức độ mất chức năng thận vĩnh viễn khác nhau và cần được theo dõi và quản lý phù hợp với các Giai đoạn theo IRIS của bệnh thận mãn tính.¹³⁴

Treatment typically is associated with gradual return of serum urea, SDMA, and creatinine concentrations to reference ranges within 10 to 14 days. Regeneration of kidney tissue may continue for weeks to months, and residual damage may remain long-term. The serum bilirubin concentration decreases more slowly than activities of serum ALT and ALP. Platelet counts often improve within 1 week of initiating antimicrobial treatment. C-reactive protein concentrations decrease within 4 to 10 days of antimicrobial treatment; serial monitoring is recommended in animals with slow recoveries or ongoing comorbidities. A delay in normalization of C-reactive protein concentration may indicate secondary inflammatory or infectious complications and justifies re-evaluation with additional diagnostic testing.⁷²

Điều trị thường liên quan đến việc nồng độ urê huyết thanh, SDMA và creatinine dần trở lại phạm vi tham chiếu trong vòng 10 đến 14 ngày. Sự tái tạo mô thận có thể tiếp tục trong nhiều tuần đến nhiều tháng và tổn thương còn lại có thể vẫn tồn tại lâu dài. Nồng độ bilirubin huyết thanh giảm chậm hơn hoạt động của ALT và ALP huyết thanh. Số lượng tiểu cầu thường cải thiện trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng khuẩn. Nồng độ protein C phản ứng giảm trong vòng 4 đến 10 ngày sau khi điều trị bằng thuốc kháng khuẩn; khuyến cáo theo dõi liên tục ở những động vật phục hồi chậm hoặc mắc bệnh đi kèm đang diễn ra. Sự chậm trễ trong việc bình thường hóa nồng độ protein C phản ứng có thể chỉ ra các biến chứng viêm hoặc nhiễm trùng thứ phát và biện minh cho việc đánh giá lại bằng các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung.⁷²

5 PROGNOSIS

5 TIÊN LƯỢNG

Negative prognostic factors in dogs include hyperbilirubinemia and hypocoagulability.¹³⁵ Negative prognostic findings in humans include oliguria, a combination of hyperbilirubinemia and high serum creatinine concentration, respiratory complications, hypocoagulability, and severe thrombocytopenia; icterus alone may not be a negative prognostic finding.^{136, 137} In 254 dogs with acute leptospirosis, a serum bilirubin concentration of at least 10 $\mu\text{mol/L}$ (0.6 mg/dL) was strongly associated (odds ratio [OR], 16.4; $P < .001$) with death or euthanasia.⁴⁹ Leptospiral pulmonary hemorrhage syndrome has been associated with mortality of up to 70%^{48, 49} although mild forms exist that can resolve with antimicrobial treatment. Normalization of C-reactive protein with treatment parallels a favorable clinical course of the disease.⁷² A clinical scoring system has been developed and validated for dogs with AKI managed with EKST; higher scores are associated with poorer outcomes.^{138, 139} For dogs treated using EKST (and not for other dogs with leptospirosis), this model could be used cautiously as a tool for therapeutic decision making. Of several models developed (A through D), Segev's model C, using a cut-off score of 19.9, has demonstrated the optimal combination of sensitivity and specificity, correctly predicting survival outcomes in 80% to 87% of dogs (Table 3).¹³⁸⁻¹⁴⁰ A diagnosis of leptospirosis was reported in 21%-31% of dogs in these studies. Model C includes a weighting factor for leptospirosis (-8.47), which improves likelihood of survival. This model was applied to a cohort of 40 dogs with AKI treated in Italy with EKST, 5 of which had leptospirosis.¹⁴⁰ Negative prognostic factors in this study were anuria, respiratory complications, disseminated intravascular coagulation, pancreatitis, and IRIS grade of AKI.

Các yếu tố tiên lượng xấu ở chó bao gồm tăng bilirubin máu và giảm đông máu.¹³⁵ Các yếu tố tiên lượng xấu ở người bao gồm thiếu niệu, kết hợp giữa tăng bilirubin máu và nồng độ creatinin huyết thanh cao, biến chứng hô hấp, giảm đông máu và giảm tiểu cầu nặng; riêng vàng da có thể không phải là yếu tố tiên lượng nặng.^{136, 137} Ở 254 con chó bị bệnh leptospirosis cấp tính, nồng độ bilirubin huyết thanh ít nhất là 10 $\mu\text{mol/L}$ (0,6 mg/dL) có liên quan chặt chẽ (odds ratio [OR], 16,4; $P < 0,001$) với tử vong hoặc an tử.⁴⁹ Hội chứng xuất huyết phổi do leptospira có liên quan đến tỷ lệ tử vong lên tới 70%^{48, 49} mặc dù có những dạng nhẹ có thể khỏi bằng điều trị bằng thuốc kháng khuẩn. Chuẩn hóa protein C phản ứng với điều trị song song với quá trình lâm sàng thuận lợi của bệnh.⁷² Một hệ thống tính điểm lâm sàng đã được phát triển và xác nhận cho những con chó bị AKI được quản lý bằng EKST; điểm số cao hơn có liên quan đến kết quả kém hơn.^{138, 139} Đối với những con chó được điều trị bằng EKST (và không phải cho những con chó khác bị bệnh leptospirosis), mô hình này có thể được sử dụng thận trọng như một công cụ để đưa ra quyết định điều trị. Trong số một số mô hình được phát triển (A đến D), mô hình C của Segev, sử dụng điểm cắt là 19,9, đã chứng minh sự kết hợp tối ưu giữa độ nhạy và độ đặc hiệu, dự đoán chính xác kết quả sống sót ở 80% đến 87% số chó (Bảng 3).¹³⁸⁻¹⁴⁰ Chẩn đoán bệnh leptospirosis đã được báo cáo ở 21%-31% số chó trong các

ngiên cứu này. Mô hình C bao gồm một hệ số trọng số cho bệnh leptospirosis (-8,47), giúp cải thiện khả năng sống sót. Mô hình này đã được áp dụng cho nhóm 40 con chó bị AKI được điều trị tại Ý bằng EKST, trong đó có 5 con bị bệnh leptospirosis.140 Các yếu tố tiên lượng nặng trong nghiên cứu này là vô niệu, biến chứng hô hấp, đông máu nội mạch lan tỏa, viêm tụy và mức độ IRIS của AKI.

variable	Range (score) ^a		
Body weight (kg)	>36 (+1.00)	27.2-36.0 (+1.61)	≤27.1 (+2.73)
Red blood cells (×10 ⁶ cells/μL)	>4.93 (+1.00)	3.54-4.93 (+1.51)	≤3.53 (+3.61)
Lymphocyte count (cells/μL)	>1000 (+1.00)	510-999 (+1.69)	≤509 (+3.44)
Creatinine (mg/dL)	≤13.2 (+1.00)	>13.2 (+2.26)	
Phosphorus (mg/dL)	≤18.2 (+1.00)	>18.2 (+3.13)	
Ionized calcium (mmol/L)	>1.1 (+1.00)	0.87-1.1 (+1.99)	<0.86 (+4.16)
Anion gap (mmol/L)	≤18.2 (+1.00)	>18.2 (+2.74)	
Albumin (g/dL)	>1.9 (+1.00)	≤1.9 (>2.52)	
Alanine aminotransferase (U/L)	<210 (+1.00)	≥210 (-2.43)	
Urine production (mL/kg/h)	>1.31 (+1.00)	0.1-1.31 (+1.44)	0 (+5.55)
Respiratory system involvement	No (+1.00)	Yes (+2.48)	
Neurological involvement	No (+1.00)	Yes (+3.76)	
Disseminated intravascular coagulation	No (+1.00)	Yes (+2.3)	

Variable	Range (score) ^a		
Etiology (for dogs with known leptospirosis and EG status)	Not leptospirosis or EG toxicity (+1.00)	Leptospirosis (-8.46)	EG toxicity (+2.3)

TABLE 3. Outcome prediction model for dogs with AKI managed with hemodialysis, incorporating scores when leptospirosis and ethylene glycol (EG) status are known (model C).¹³⁹

^a Scores for each variable are added (or subtracted as designated) to calculate the final predictive score. Scores >19.9 suggest severe disease and are correlated with poor outcome. Because predictions can be inaccurate when applied to individual dogs, they should be used cautiously as a guide for therapeutic decision-making but should not be used to discourage owners from pursuing treatment.

6 PREVENTION

6 PHÒNG NGỪA

Currently, bacterin vaccines containing serovars Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa, and Pomona are available in North America for prevention of leptospirosis in dogs. Quadrivalent vaccines containing serovars Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa, and Australis are available in Europe. Monovalent and bivalent vaccines for serogroups Icterohaemorrhagiae or Canicola or both remain available in many geographic locations including North America, Europe, South Africa, and Australia, but may not be adequate to protect against the serovars commonly found in those regions. Trivalent vaccines also are available in some regions, such as Europe and South America. Current vaccines can prevent disease resulting from experimental challenge and can decrease shedding of vaccinal serovars. A recent systematic review and meta-analysis of experimental trials of 21 commercially available vaccines found >80% protection against clinical disease and kidney carrier status in dogs (studies of vaccines designed for dogs in hamsters, guinea pigs, and other mammalian species were excluded).³⁷ However, trials typically involved use of high doses of leptospires administered intraperitoneally, conditions which do not mimic natural exposure. Vaccines protect for at least 12 months,¹⁴¹⁻¹⁴³ with several manufacturers providing product guarantee for 15 months after proper administration. Currently available bacterins elicit serogroup-specific immunity, although partial immunity to heterologous serogroups has been documented in some studies.^{1, 144, 145} Leptospirosis in dogs that have been fully vaccinated with 4-serovar vaccines has been documented,^{6, 94} consistent with <100%

efficacy of bacterins, but infections appear to be uncommon. Nevertheless, published data is limited regarding the incidence of naturally occurring leptospirosis (clinical or asymptomatic shedding) in such dogs. This situation may partly relate to the difficulty in definitively diagnosing leptospirosis in fully vaccinated dogs.

Hiện nay, vắc-xin chứa các “serovars” Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa và Pomona có sẵn ở Bắc Mỹ để phòng ngừa bệnh leptospirosis ở chó. Vắc-xin-4 “Quadrivalent” chứa các “serovars” Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa và Australis có sẵn ở Châu Âu. Vắc-xin-1 “Monovalent” và Vắc-xin-2 “bivalent” cho các “serogroups” Icterohaemorrhagiae hoặc Canicola hoặc cả hai vẫn có sẵn ở nhiều địa điểm địa lý bao gồm Bắc Mỹ, Châu Âu, Nam Phi và Úc, nhưng có thể không đủ để bảo vệ chống lại các “serovars” thường thấy ở những khu vực đó. Vắc-xin-3 “Trivalent” cũng có sẵn ở một số khu vực, chẳng hạn như Châu Âu và Nam Mỹ. Vắc-xin hiện tại có thể ngăn ngừa bệnh do thử thách thực nghiệm và có thể làm giảm sự phát tán của các “vaccinal serovars”. Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp gần đây về các nghiên cứu thực nghiệm của 21 loại vắc-xin có sẵn trên thị trường đã phát hiện ra rằng >80% khả năng bảo vệ chống lại bệnh lâm sàng và tình trạng mang mầm bệnh thận ở chó (các nghiên cứu về vắc-xin được thiết kế cho chó ở chuột đồng, chuột lang và các loài động vật có vú khác đã bị loại trừ).³⁷ Tuy nhiên, các nghiên cứu thường liên quan đến việc sử dụng liều cao leptospira được tiêm phúc mạc, các điều kiện không bắt buộc được phơi nhiễm tự nhiên. Vắc-xin có tác dụng bảo vệ trong ít nhất 12 tháng,¹⁴¹⁻¹⁴³ với một số nhà sản xuất cung cấp bảo hành sản phẩm trong 15 tháng sau khi tiêm đúng cách. Các loại vi khuẩn hiện có tạo ra khả năng miễn dịch đặc hiệu với “serogroups”, mặc dù khả năng miễn dịch một phần với các “serogroups” khác loài đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu.^{1, 144, 145} Bệnh leptospirosis ở những con chó đã được tiêm vắc-xin 4-“serovars” đầy đủ đã được ghi nhận,^{6, 94} phù hợp với hiệu quả <100% của vi khuẩn, nhưng các trường hợp nhiễm trùng có vẻ không phổ biến. Tuy nhiên, dữ liệu đã công bố còn hạn chế về tỷ lệ mắc bệnh leptospirosis tự nhiên (lâm sàng có triệu chứng hoặc không có triệu chứng) ở những con chó như vậy. Tình huống này có thể liên quan một phần đến khó khăn trong việc chẩn đoán xác định bệnh leptospirosis ở những con chó đã được tiêm phòng đầy đủ.

Leptospirosis vaccines require 2 initial injections spaced 4 weeks apart, which can be started in puppies at 12 weeks of age or later. Leptospirosis vaccines have similar immunological adverse effects as do other parentally administered vaccines.^{146, 147} Patient factors such as breed and size can influence the risk of vaccine-associated adverse events, regardless of the antigen source. Research approximately 2 decades ago indicated that some vaccines for dogs that included a *Leptospira* component contained high concentrations of bovine serum albumin, which could account for post-vaccinal IgE-based adverse events.¹⁴⁸ More recent research indicates protein content, concentrations, and severe adverse event rates are not higher for leptospirosis vaccines than distemper-parvovirus or rabies vaccines.^{147, 149} **Vaccines should be administered annually to all dogs starting at 12 weeks of age, regardless of breed, because leptospirosis is a**

zoonotic disease, can be severe or fatal despite treatment, and exposure can occur regardless of age, geography, or lifestyle. Because subclinical shedding has been documented in shelter dogs,¹¹³⁻¹¹⁵ initial and booster vaccinations, spaced 3 weeks apart, should be administered to shelter dogs at intake. Leptospirosis vaccination should be required for dogs by boarding or daycare facilities, because outbreaks have occurred in association with such facilities.²⁶⁻²⁸ In the absence of culture and serotyping information to determine the serovars causing disease in dogs in a region, vaccines containing the broadest array of serovars available should be used. Results of MAT-based serosurveys should not be used to guide vaccine selection when multiple vaccine types are available. There is no published evidence that seasonal timing of vaccination is important (LOA 12/12).

Vắc-xin leptospirosis yêu cầu tiêm 2 mũi đầu tiên cách nhau 4 tuần, có thể bắt đầu tiêm cho chó con khi được 12 tuần tuổi hoặc muộn hơn. Vắc-xin leptospirosis có tác dụng phụ miễn dịch tương tự như các loại vắc-xin khác dùng đường tiêm.^{146, 147} Các yếu tố của bệnh nhân như giống và kích thước có thể ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ liên quan đến vắc-xin, bất kể nguồn kháng nguyên là gì. Nghiên cứu cách đây khoảng 2 thập kỷ chỉ ra rằng một số vắc-xin cho chó có thành phần *Leptospira* chứa nồng độ “bovine serum albumin” cao, có thể giải thích cho các tác dụng phụ dựa trên IgE sau tiêm vắc-xin.¹⁴⁸ Các nghiên cứu gần đây hơn chỉ ra rằng hàm lượng protein, nồng độ và tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng không cao hơn đối với vắc-xin leptospirosis so với vắc-xin distemper-parvovirus hoặc vắc-xin dại.^{147, 149} **Vắc-xin nên được tiêm hàng năm cho tất cả các con chó bắt đầu từ 12 tuần tuổi, bất kể giống chó nào, vì bệnh leptospirosis là bệnh truyền nhiễm từ động vật sang người, có thể nghiêm trọng hoặc tử vong mặc dù đã được điều trị và tình trạng phơi nhiễm có thể xảy ra bất kể độ tuổi, địa lý hoặc lối sống.** Vì tình trạng đào thải vi khuẩn cận lâm sàng “subclinical” đã được ghi nhận ở những con chó ở trại tiếp nhận/ nuôi dưỡng,¹¹³⁻¹¹⁵ nên tiêm vắc-xin ban đầu và nhắc lại, cách nhau 3 tuần, cho những con chó ở trại tiếp nhận/ nuôi dưỡng khi tiếp nhận. Nên yêu cầu tiêm vắc-xin Leptospirosis cho chó tại các cơ sở trông giữ hoặc chăm sóc ban ngày, vì các đợt bùng phát đã xảy ra liên quan đến các cơ sở như vậy.²⁶⁻²⁸ Trong trường hợp không có thông tin về nuôi cấy và “serotyping” để xác định các “serovars” gây bệnh ở chó trong một khu vực, nên sử dụng vắc-xin có chứa nhiều “serovars” nhất có sẵn. Không nên sử dụng kết quả của các cuộc khảo sát “serosurveys” dựa trên MAT để hướng dẫn lựa chọn vắc-xin khi có nhiều loại vắc-xin. Không có bằng chứng nào được công bố cho thấy thời điểm tiêm vắc-xin theo mùa là quan trọng (LOA 12/12).

No leptospiral vaccines are currently approved for cats, nor is the use of biologicals for dogs currently recommended for cats.

Hiện tại, không có vắc-xin leptospira nào được chấp thuận cho mèo, và việc sử dụng chế phẩm sinh học dành cho chó hiện cũng không được khuyến khích cho mèo.

Evidence of recurrent leptospirosis in dogs after proper treatment is lacking. Nevertheless, vaccination is recommended as soon as possible after recovery from leptospirosis because (1) such dogs are at risk of ongoing exposure to the same or other serogroups, and (2) it is unknown whether or not life-long immunity results from natural infection (LOA 12/12). More studies are required to establish the true duration of immunity and degree of cross protection among specific serovars after natural infection in dogs.

Không có bằng chứng về bệnh leptospirosis tái phát ở chó sau khi điều trị đúng cách. Tuy nhiên, tiêm vắc-xin được khuyến cáo càng sớm càng tốt sau khi phục hồi sau bệnh leptospirosis vì (1) những con chó như vậy có nguy cơ tiếp xúc liên tục với cùng một nhóm “serogroups” hoặc nhóm “serogroups” khác và (2) không biết liệu khả năng miễn dịch suốt đời có phải là kết quả của nhiễm trùng tự nhiên hay không (LOA 12/12). Cần có nhiều nghiên cứu hơn để thiết lập thời gian miễn dịch thực sự và mức độ bảo vệ chéo giữa các “serovars” cụ thể sau khi nhiễm trùng tự nhiên ở chó.

Other methods of prevention include decreased access to potential sources of infection, such as marshy areas and standing water, and minimizing contact with wildlife and domestic animal reservoir hosts using fencing and rodent control.

Các biện pháp phòng ngừa khác bao gồm giảm tiếp cận với các nguồn lây nhiễm tiềm ẩn, chẳng hạn như vùng đầm lầy và nước đọng, và giảm thiểu tiếp xúc với động vật hoang dã và vật chủ chứa bệnh trong nhà bằng cách rào chắn và kiểm soát động vật gặm nhấm.

7 PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS

7 Ý NGHĨA ĐỐI VỚI SỨC KHỎE CÔNG CỘNG

Leptospirosis in humans most often is subclinical or presents as an influenza-like illness that occurs after an incubation period of 3 to 30 days.¹⁵⁰ Transplacental infection during pregnancy can cause abortion or stillbirth. The most severe manifestations of leptospirosis in humans are hepatic and kidney failure (Weil's disease) or LPHS.¹⁵⁰ Readers are referred to the CDC website for more information about the disease in humans.¹⁵¹

Bệnh leptospirosis ở người thường là bệnh cận lâm sàng hoặc biểu hiện dưới dạng bệnh giống cúm xảy ra sau thời gian ủ bệnh từ 3 đến 30 ngày.¹⁵⁰ Nhiễm trùng qua nhau thai trong thai kỳ có thể gây sảy thai hoặc thai chết lưu. Các biểu hiện nghiêm trọng nhất của bệnh leptospirosis ở người là suy gan và suy thận (bệnh Weil) hoặc LPHS.¹⁵⁰ Độc giả được giới thiệu đến trang web của CDC để biết thêm thông tin về căn bệnh này ở người.¹⁵¹

Globally, leptospirosis in humans is most prevalent in regions with high humidity, rainfall, and flooding.¹⁵⁰ Globally, rodents are the main source of infection, although exposure to spirochetes shed by other wildlife species and production animal reservoir hosts also contributes to the disease in humans. Free-roaming dogs may represent a reservoir of infection for humans,¹⁵² although when both free-roaming dogs and rodents are present, isolates may be shared between rodents and dogs, with rodents being the main contributor to infection of humans.⁴⁰ Contact with adopted wild and pet rodents also has resulted in disease in humans.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Trên toàn cầu, bệnh leptospirosis ở người phổ biến nhất ở các khu vực có độ ẩm, lượng mưa và lũ lụt cao.¹⁵⁰ Trên toàn cầu, loài gặm nhấm là nguồn lây nhiễm chính, mặc dù việc tiếp xúc với xoắn khuẩn do các loài động vật hoang dã khác và vật chủ là động vật sản xuất thải ra cũng góp phần gây ra căn bệnh này ở người. Chó thả rông có thể là ổ chứa bệnh truyền nhiễm cho con người,¹⁵² mặc dù khi có thể cả chó thả rông và loài gặm nhấm, các ca bệnh có thể được chia sẻ giữa loài gặm nhấm và chó, trong đó loài gặm nhấm là tác nhân chính gây nhiễm trùng cho con người.⁴⁰ Tiếp xúc với loài gặm nhấm hoang dã và thú cưng được nhận nuôi cũng dẫn đến bệnh ở người.¹⁵³⁻¹⁵⁵

In developed countries, most exposure occurs because of recreational activities that involve water, or occupations that result in exposure to production animal reservoir hosts, wildlife, or contaminated water sources.¹⁵⁰ Increased rodent exposure resulting from homelessness, such as occurred after the COVID-19 pandemic or flooding associated with climate change, has the potential to contribute to emergence of leptospirosis in humans in developed countries.¹⁵⁶ In 2021, increased numbers of cases of leptospirosis in humans in New York City compared to previous years were thought to be the effect of decreased rodent control during the SARS-CoV-2 pandemic.¹⁵⁷

Ở các nước phát triển, hầu hết các trường hợp phơi nhiễm xảy ra do các hoạt động giải trí liên quan đến nước hoặc các nghề nghiệp dẫn đến phơi nhiễm với vật chủ chứa mầm bệnh như động vật sản xuất, động vật hoang dã hoặc nguồn nước bị ô nhiễm.¹⁵⁰ Việc tiếp xúc với loài gặm nhấm gia tăng do tình trạng vô gia cư, chẳng hạn như xảy ra sau đại dịch COVID-19 hoặc lũ lụt liên quan đến biến đổi khí hậu, có khả năng góp phần gây ra bệnh leptospirosis ở người ở các nước phát triển.¹⁵⁶ Vào năm 2021, số ca bệnh leptospirosis ở người tăng ở Thành phố New York so với những năm trước được cho là do tác động của việc kiểm soát loài gặm nhấm giảm trong đại dịch SARS-CoV-2.¹⁵⁷

Transmission from sick animals with leptospirosis (ie, incidental hosts) to other animals is rarely reported.¹⁵⁸ The few reports¹⁵⁹⁻¹⁶² suggesting transmission of pathogenic leptospires from pet dogs to humans have not been substantiated using molecular methods, although transmission from a sick dog to a child in the household recently was documented, likely because of handling of contaminated urine.¹⁶³

Việc lây truyền từ động vật bị bệnh leptospirosis (tức là vật chủ ngẫu nhiên) sang các động vật khác hiếm khi xảy ra đã báo cáo.¹⁵⁸ Một số ít báo cáo¹⁵⁹⁻¹⁶² cho thấy sự lây truyền bệnh leptospira từ chó nuôi sang người vẫn chưa được chứng minh bằng các phương pháp phân tử, mặc dù sự lây truyền từ chó bị bệnh sang trẻ em trong gia đình gần đây đã được ghi nhận, có thể là do xử lý nước tiểu bị ô nhiễm.¹⁶³

Although the potential exists for zoonotic transmission of pathogenic leptospires from sick dogs with leptospirosis to humans, the risk of such transmission appears to be low, especially when basic precautions are taken (LOA 12/12). In an investigation by the CDC, no evidence of zoonotic transmission was identified during an outbreak of leptospirosis in dogs in Arizona with high-risk exposures for humans.¹⁶⁴ Serosurveys of veterinarians, veterinary students, and rehabilitation workers handling wildlife potentially infected with leptospires found no seroreactivity in veterinarians and veterinary students; only 2 of 213 rehabilitation workers tested positive, with titers of 1:200 to a single serovar.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

Mặc dù có khả năng lây truyền bệnh leptospira từ động vật sang người từ chó bị bệnh leptospira sang người, nhưng nguy cơ lây truyền như vậy có vẻ thấp, đặc biệt là khi thực hiện các biện pháp phòng ngừa cơ bản (LOA 12/12). Trong một cuộc điều tra của CDC, không có bằng chứng nào về sự lây truyền bệnh leptospira từ động vật sang người được xác định trong một đợt bùng phát bệnh leptospira ở chó tại Arizona có nguy cơ phơi nhiễm cao đối với con người.¹⁶⁴ Các cuộc khảo sát huyết thanh đối với bác sĩ thú y, sinh viên thú y và nhân viên phục hồi chức năng xử lý động vật hoang dã có khả năng bị nhiễm leptospira không tìm thấy phản ứng huyết thanh ở bác sĩ thú y và sinh viên thú y; chỉ có 2 trong số 213 nhân viên phục hồi chức năng có kết quả xét nghiệm dương tính, với hiệu giá kháng thể 1:200 đối với một ‘serovar’ đơn.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

7.1 Veterinary healthcare workers

7.1 Nhân viên y tế thú y

The risk of zoonotic transmission of leptospires in a small animal clinic can be minimized when veterinary staff have a high index of suspicion for leptospirosis in dogs with consistent clinical signs and appropriate handling precautions are implemented. Anecdotal evidence suggests it is difficult to detect leptospires using NAATs in the urine of dogs receiving penicillin or doxycycline treatment, so appropriate antimicrobial treatment also should decrease the possibility of zoonotic transmission.¹⁶⁸ Positive PCR

results detected in animals receiving antimicrobials also may represent non-viable organisms. **All dogs with AKI should be suspected to have leptospirosis until an alternate diagnosis has been made, or if no other diagnosis is made, until 48 hours of appropriate antimicrobial treatment has been administered. However, given that apparently healthy dogs can shed pathogenic leptospires,¹¹⁴ standard hygiene precautions that decrease transmission of zoonotic pathogens in veterinary clinic environments, as defined by the National Association of State Public Health Veterinarians,¹⁶⁹ are recommended regardless of the presence or absence of illness (LOA 12/12).**

Nguy cơ lây truyền bệnh leptospirosis từ động vật sang người tại phòng khám thú y nhỏ có thể được giảm thiểu khi nhân viên thú y nhận biết được các chỉ số nghi ngờ cao về bệnh leptospirosis ở chó với các dấu hiệu lâm sàng nhất quán và các biện pháp phòng ngừa xử lý thích hợp được thực hiện. Bằng chứng giai thoại “Anecdotal evidence” cho thấy rất khó phát hiện bệnh leptospirosis bằng cách sử dụng NAAT trong nước tiểu của những con chó được điều trị bằng penicillin hoặc doxycycline, vì vậy, điều trị bằng thuốc kháng khuẩn phù hợp cũng sẽ làm giảm khả năng lây truyền bệnh từ động vật sang người.¹⁶⁸ Kết quả PCR dương tính được phát hiện ở những con vật được điều trị bằng thuốc kháng khuẩn cũng có thể biểu thị cho các sinh vật không còn sống. **Tất cả những con chó bị AKI nên được nghi ngờ mắc bệnh leptospirosis cho đến khi đưa ra chẩn đoán thay thế hoặc nếu không đưa ra chẩn đoán nào khác, cho đến khi đã áp dụng 48 giờ điều trị bằng thuốc kháng khuẩn phù hợp. Tuy nhiên, vì những con chó khỏe mạnh có thể thải ra leptospira gây bệnh,¹¹⁴ các biện pháp phòng ngừa vệ sinh tiêu chuẩn giúp giảm sự lây truyền các tác nhân gây bệnh từ động vật sang người trong môi trường phòng khám thú y, theo định nghĩa của “National Association of State Public Health Veterinarians”,¹⁶⁹ được khuyến cáo bất kể có hay không có bệnh (LOA 12/12).**

During the first 48 hours of treatment, movement of suspected or confirmed cases around the hospital should be minimized, and areas of contact disinfected promptly. Warning labels should be placed on cages, and pregnant humans should avoid contact with these patients. **Because leptospires are not easily transmitted between dogs (and between dogs and people), hospitalization in an isolation ward is not required, and it has the potential to negatively impact the level of care required for many critically ill dogs with leptospirosis (LOA 10/10).** If possible, patients should be placed in floor-level cages and housed away from high traffic areas. Care should be taken to avoid needle-stick injuries. Gloves, a waterproof disposable gown, and full-face protection (such as using a face shield) should be worn if aerosolization of urine is possible. Pressure washing of runs should be avoided. If a urinary catheter is not in place, dogs should be walked frequently enough that urination does not occur within the hospital. Patients should be taken to urinate in a restricted area, preferentially an area without moisture or water accumulation and with good drainage and exposure to ultraviolet light. Urine spills should be immediately cleaned and disinfected. Hand hygiene should be performed

before and after handling each patient after glove removal, and cages cleaned and disinfected daily. Normal laundering of bedding will inactivate leptospires, but individuals handling soiled bedding should wear protective clothing. Disposable bedding should be placed in biohazard bags and handled appropriately.

Trong 48 giờ đầu điều trị, nên hạn chế tối đa việc di chuyển các ca nghi ngờ hoặc đã xác nhận mắc bệnh xung quanh bệnh viện và khử trùng kịp thời các khu vực tiếp xúc. Nên dán nhãn cảnh báo trên chuồng và người mang thai nên tránh tiếp xúc với những bệnh nhân này. **Vì bệnh leptospira không dễ lây truyền giữa các con chó (và giữa chó và người) nên không cần phải nhập viện trong phòng cách ly và điều này có khả năng ảnh hưởng xấu đến mức độ chăm sóc cần thiết cho nhiều con chó bị bệnh nặng do bệnh leptospirosis (LOA 10/10).** Nếu có thể, nên để chó trong lồng ngang sàn và cách xa các khu vực có nhiều người qua lại. Cần cẩn thận để tránh bị thương do kim tiêm. Nên đeo găng tay, áo choàng dùng một lần chống thấm nước và bảo vệ toàn bộ khuôn mặt (như sử dụng tấm chắn mặt) nếu nước tiểu có khả năng bị bắn ra ngoài không khí. Nên tránh rửa bằng áp suất cao các đường thoát nước. Nếu không đặt ống thông tiểu, nên dắt chó đi dạo thường xuyên để không phải đi tiểu trong bệnh viện. Chó nên được đưa đi tiểu ở một khu vực hạn chế, tốt nhất là khu vực không có độ ẩm hoặc nước đọng, có hệ thống thoát nước tốt và tiếp xúc với tia cực tím. Nước tiểu tràn ra phải được làm sạch và khử trùng ngay lập tức. Vệ sinh tay phải được thực hiện trước và sau khi xử lý từng bệnh nhân sau khi tháo găng, và chuồng phải được làm sạch và khử trùng hàng ngày. Việc giặt giữ bình thường gói nệm sẽ vô hiệu hóa leptospira, nhưng những người xử lý gói nệm bị bẩn phải mặc quần áo bảo hộ. Gói nệm dùng một lần phải được đặt trong túi đựng chất thải sinh học và xử lý đúng cách.

Although all routine hospital disinfectants are active against leptospires, large volumes of urine in collection vessels can be inactivated by 1:1 dilution with 10% bleach (5000 ppm sodium hypochlorite), made fresh on the day of use. In dogs with indwelling urinary catheters, disinfectant should be injected directly into the collection bag before disposal (after removal from the patient).

Mặc dù tất cả các chất khử trùng thông thường trong bệnh viện đều có tác dụng chống lại leptospira, nhưng lượng nước tiểu lớn trong bình chứa có thể bị bất hoạt bằng cách pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với thuốc tẩy 10% (natri hypoclorit 5000 ppm), mới pha trong ngày. Đối với những con chó có ống thông tiểu liên tục, nên tiêm chất khử trùng trực tiếp vào túi đựng trước khi thải bỏ (sau khi lấy ra khỏi bệnh nhân).

All personnel who may have direct or indirect contact with a dog suspected to have leptospirosis should be informed of the risk. These include radiology personnel and laboratory personnel handling blood, urine, or tissue specimens from patients. Local public health agencies or the CDC can be contacted for guidance if additional questions arise regarding the public health risks and zoonotic transmission of leptospirosis or if an

exposure occurs. Further information can be found on the CDC webpage on Leptospirosis for Healthcare Workers.¹⁷⁰

Tất cả nhân viên có thể tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với chó bị nghi ngờ mắc bệnh leptospirosis nên được thông báo về rủi ro. Những người này bao gồm nhân viên X quang và nhân viên phòng xét nghiệm xử lý mẫu máu, nước tiểu hoặc mô từ bệnh nhân. Có thể liên hệ với các cơ quan y tế công cộng địa phương hoặc CDC để được hướng dẫn nếu có thêm câu hỏi liên quan đến rủi ro sức khỏe cộng đồng và lây truyền bệnh leptospirosis từ động vật sang người hoặc nếu xảy ra phơi nhiễm. Có thể tìm thêm thông tin trên trang web của CDC về Leptospirosis dành cho Nhân viên Y tế.¹⁷⁰

7.2 Precautions in the home environment

7.2 Các biện pháp phòng ngừa trong môi trường gia đình

Because leptospirosis usually does not commence until 7 to 10 days after infection, dogs in the first few days of illness (before veterinary care is sought) may not represent a clinically relevant source of zoonotic infection. Treated dogs returned to the home environment also represent a low risk to household members. Nevertheless, **until 48 hours of treatment with doxycycline has been completed, owners should avoid contact with their dog's urine and wear gloves and eye protection when cleaning up urine. Veterinarians should educate owners of affected animals about the zoonotic risk of leptospirosis, and recommend they contact their medical practitioner if they have questions about the disease in humans (LOA 12/12).** Owners should be informed that their dog likely contracted leptospirosis through ongoing direct or indirect contact with rodents, wildlife, or farm animals, and that they also may be at risk from such sources. Owners can be directed to the CDC's webpage on Leptospirosis in Pets for additional information.¹⁷¹ Routine vaccination of pet dogs is recommended to decrease the risk of zoonotic transmission of the disease, either by direct or indirect transmission.⁴⁰

Vì bệnh leptospirosis thường không bắt đầu cho đến 7 đến 10 ngày sau khi nhiễm trùng, nên những con chó trong vài ngày đầu tiên của bệnh (trước khi tìm kiếm sự chăm sóc thú y) có thể không phải là nguồn lây nhiễm từ động vật sang người có liên quan về mặt lâm sàng. Những con chó đã được điều trị được đưa trở lại môi trường gia đình cũng có nguy cơ thấp đối với các thành viên trong gia đình. Tuy nhiên, **cho đến khi hoàn tất 48 giờ điều trị bằng doxycycline, chủ sở hữu nên tránh tiếp xúc với nước tiểu của chó và đeo găng tay và kính bảo vệ mắt khi dọn dẹp nước tiểu. Bác sĩ thú y nên giáo dục chủ sở hữu của những con vật bị ảnh hưởng về nguy cơ lây nhiễm từ động vật sang người của bệnh leptospirosis và khuyến nghị họ liên hệ với bác sĩ nếu họ có thắc mắc về căn bệnh này ở người (LOA 12/12).** Chủ sở hữu nên được thông báo rằng con chó của họ có khả năng đã mắc bệnh leptospirosis thông qua tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp liên tục với các loài gặm nhấm, động vật hoang dã hoặc động vật trang trại và rằng chúng cũng có thể có nguy cơ từ những nguồn như vậy. Chủ sở hữu có thể được hướng

dẫn đến trang web của CDC về Bệnh Leptospirosis ở Vật nuôi để biết thêm thông tin.¹⁷¹ Nên tiêm vắc-xin thường xuyên cho chó cưng để giảm nguy cơ lây truyền bệnh từ động vật sang người, thông qua lây truyền trực tiếp hoặc gián tiếp.⁴⁰

Subclinical seroconversion has been documented in some dogs living in the same household with dogs with leptospirosis, possibly because of common exposure. **Because of the zoonotic potential of leptospirosis, after risk assessment, practitioners should consider prophylactic treatment of other dogs in the household that may have been coincidentally exposed, ideally with monitoring of acute and convalescent phase antibody titers (LOA 12/12). The recommended treatment is doxycycline, 5 mg/kg q12h PO for 14 days. More evidence is needed before prophylactic treatment can be routinely recommended for other apparently healthy animals in an exposure situation, such as cats, but a One Health approach to outbreak investigations is encouraged (LOA 12/12).** The extent of urinary shedding in such exposed pets, if it occurs at all, requires further study.

Đã ghi nhận tình trạng thay đổi kháng thể cận lâm sàng ở một số con chó sống cùng hộ gia đình với những con chó mắc bệnh leptospirosis, có thể là do tiếp xúc chung. **Do khả năng lây truyền từ động vật sang người của bệnh leptospirosis, sau khi đánh giá rủi ro, các bác sĩ nên cân nhắc điều trị dự phòng cho những con chó khác trong hộ gia đình có thể đã vô tình tiếp xúc, lý tưởng nhất là theo dõi hiệu giá kháng thể trong giai đoạn cấp tính và giai đoạn phục hồi (LOA 12/12). Phương pháp điều trị được khuyến nghị là doxycycline, 5 mg/kg mỗi 12 giờ uống trong 14 ngày. Cần có thêm bằng chứng trước khi có thể khuyến cáo điều trị dự phòng thường quy cho các loài động vật khỏe mạnh khác trong tình huống tiếp xúc, chẳng hạn như mèo, nhưng khuyến khích áp dụng phương pháp “One Health” đối với các cuộc điều tra dịch bệnh (LOA 12/12).** Mức độ bài tiết nước tiểu ở những vật nuôi tiếp xúc như vậy, nếu có, cần phải nghiên cứu thêm.