

## Hemorragia pulmonar resultante de leptospirose

### *Pulmonary hemorrhage resulting from leptospirosis*

Mauro Razuk Filho<sup>1</sup>, Cristina Schmitt Cavalheiro<sup>1</sup>, José Víctor de Miranda Pedroso<sup>1</sup>

#### RESUMO

A leptospirose é uma das zoonoses mais difundidas no mundo, embora os mecanismos de patogênese das espiroquetas pertencentes ao gênero *Leptospira* sejam em grande parte desconhecidos. A infecção humana ocorre tanto por contato direto com animais infectados ou indiretamente, através do contato com água contaminada pela urina ou solo, à medida que as espiroquetas facilmente penetram a pele humana. O presente relato expõe o caso de uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com leptospirose após ter tido contato com cão infectado por *Leptospira* sp. que apresentou quadro de hemorragia pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda e insuficiência renal aguda.

**Palavras-chave:** leptospirose; hemorragia; pulmão; síndrome do desconforto respiratório do adulto.

#### ABSTRACT

Leptospirosis is one of the most widespread zoonoses in the world, although the mechanisms responsible for the pathogenesis of spirochetes of the genus *Leptospira* are largely unknown. Human infection occurs either by direct contact with infected animals or indirectly, through contact with water or soil contaminated with urine, as the spirochetes easily penetrate human skin. The present report exposes the case of a female patient, diagnosed with leptospirosis after having had contact with a dog infected by *Leptospira* sp. that developed pulmonary hemorrhage, acute respiratory distress syndrome and acute renal failure.

**Keywords:** leptospirosis; hemorrhage; lung; respiratory distress syndrome, adult.

#### INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma das zoonoses mais difundidas no mundo, embora os mecanismos de patogênese das espiroquetas pertencentes ao gênero *Leptospira*, que inclui tanto espécies patogênicas como saprófitas *Leptospira*, são em grande parte desconhecidos. Caracteriza um problema emergente em saúde pública, principalmente nos grandes centros urbanos de países em desenvolvimento, fator agravado pela sua ampla distribuição geográfica. Ocorre tanto em áreas rurais como urbanas de zonas tropicais, subtropicais e regiões temperadas. Os surtos de doenças nos países desenvolvidos são normalmente associados à exposição ocupacional, turismo ou eventos esportivos. Os países em desenvolvimento têm a maior carga da doença, com meio milhão de casos registrados por ano e uma taxa de mortalidade variando de 5 a 10%.<sup>1-8</sup>

Em resumo, as bactérias espiroquetas do gênero *Leptospira* são capazes de sobreviver no ambiente por longos períodos de tempo, especialmente em áreas quentes e úmidas. As formas patogênicas do *Leptospira* sp. podem infectar muitos tipos diferentes de mamíferos (a exemplo: roedores, porcos e cães), que excretam as bactérias em sua urina. A infecção humana ocorre tanto por

contato direto com animais infectados ou indiretamente, através do contato com água contaminada pela urina ou solo; à medida que as espiroquetas facilmente penetram a pele humana.<sup>9-11</sup>

Várias espécies patogênicas do gênero *Leptospira* podem causar uma grande variedade de manifestações clínicas, que variam desde uma leve síndrome gripal a uma forma de doença grave, caracterizada por complicações multiorgânicas que podem levar à morte.<sup>6,7</sup> A leptospirose tem sido confundida com outras infecções incluindo dengue, febre tifoide, hepatite, influenza, meningoencefalite, febre amarela e malária. Infecções assintomáticas são comuns (em até 60 a 70%) em áreas endêmicas. A maioria dos pacientes apresenta-se com uma doença autolimitada febril anictérica. Devido à falta de especificidade na apresentação clínica, a leptospirose continua a ser uma doença subdiagnosticada. Apenas 10 a 15% dos pacientes desenvolvem as características clássicas da doença, com icterícia, hemorragia e proteinúria. Outras manifestações clínicas incluem hemorragia pulmonar, uveíte, colecistite acalculosa, miocardite e pancreatite.<sup>8</sup>

A forma hemorrágica pulmonar grave da leptospirose tem sido cada vez mais relatada. O envolvimento pulmonar

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil. Contato: mrazuk1991@gmail.com

Recebido em 17/01/2015. Aceito para publicação em 26/01/2016.

na leptospirose pode variar de 20 a 70% dos casos, sendo a hemorragia pulmonar um achado proeminente. Pode-se deixar de reconhecer essa forma da leptospirose, pois ela pode apresentar-se sem associação à insuficiência renal ou icterícia. É uma forma da doença de alta gravidade e mortalidade.<sup>12-14</sup>

O presente caso a ser relatado descreve a lesão capilar nos pulmões, que resulta em extravasamento das células sanguíneas. Nas formas pulmonares, a leptospirose causa reação inflamatória, caracterizada por infiltração de monócitos e neutrófilos, que pode ser surpreendentemente leve quando comparado com o dano vascular.<sup>15,16</sup>

O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de interesse acadêmico e realizar uma breve revisão da literatura sobre o tema.

Esse relato de caso foi realizado com a autorização da paciente por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (parecer número 608.535).

Para este trabalho foram utilizados dados da anamnese e do exame físico da paciente, além dos exames complementares sorológicos e de imagem. Também foi realizada a revisão de seu prontuário.

## RELATO DO CASO

Paciente feminina, 50 anos. Foi internada na unidade de terapia intensiva (UTI) do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) com quadro de febre, icterícia, dispneia e tosse com hemoptise após ter contato com cão infectado por *Leptospira sp.* Refere ter sido tratada inicialmente com Oseltamivir por 15 dias antes de receber tratamento específico para leptospirose. Evoluiu com piora do quadro de icterícia e redução da função renal. Ao exame físico, estava em mau estado geral (MEG) com icterícia 2+/4+.

Saturação de oxigênio era de 90%. Na ausculta do aparelho respiratório, o murmúrio vesicular estava ausente bilateralmente e havia presença de roncos. O aparelho cardiovascular apresentava bulhas rítmicas normofonéticas em dois tempos e sem sopros. Pressão arterial estava dentro dos padrões de normalidade (120x90 mm Hg). Abdome distendido com ruídos hidroaéreos presentes. Apresentava também edema de membros inferiores +/4+ e perfusão periférica reduzida.

No primeiro dia de internação, teve piora do quadro de icterícia febril, com insuficiência renal aguda dialítica, hemorragia alveolar (Figura 1), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e choque séptico. Hipótese diagnóstica de leptospirose. Foi iniciada a hemodiálise e a antibioticoterapia com meropenem 500 mg 1 x/dia endovenosa e penicilina G cristalina 2 milhões de 6 em 6 horas endovenosa e a paciente foi extubada.

Foram realizadas as seguintes sorologias com seus resultados: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) negativo, anti-vírus da hepatite C (anti-HCV) não reagente, anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) não reagente, anti-HIV não reagente, fator anti-núcleo (FAN) 1/160 com padrão citoplasmático fibrilar e imunoglobulina M (IgM) para leptospirose reagente, o que comprovou a hipótese diagnóstica. Ultrassonografia mostrou hepatomegalia e litíase renal à esquerda.

Foi extubada no 12º dia de internação, com suspensão da antibioticoterapia no 15º dia.

Após 18 dias de internação na UTI, a paciente apresentou melhora do quadro, com redução da hemorragia alveolar e da SARA (Figura 2). Recebeu alta da UTI no dia seguinte, com recomendação de manutenção da diálise.

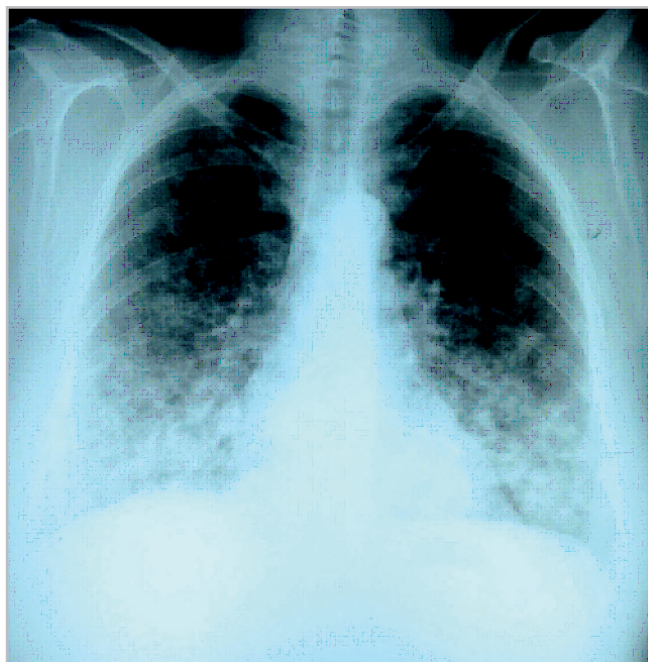


Figura 1. Radiografia anterior de tórax mostrando hemorragia alveolar e síndrome da angústia respiratória aguda.

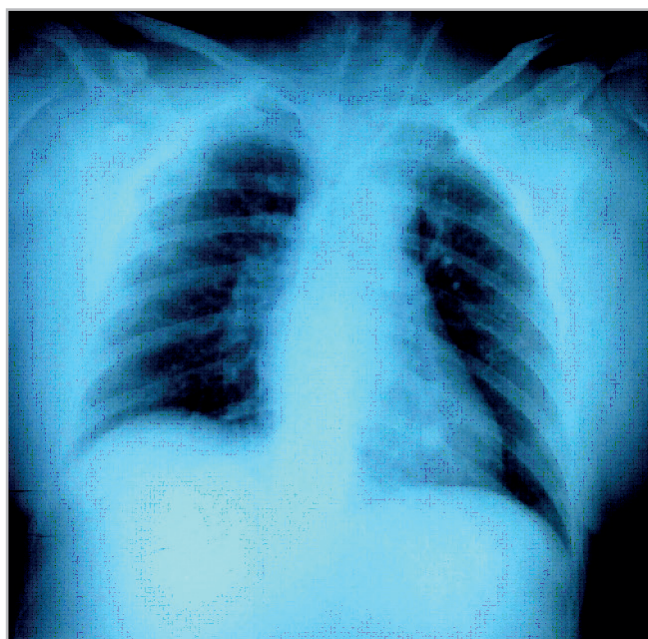


Figura 2. Radiografia anterior de tórax mostrando melhora do quadro de hemorragia alveolar e síndrome da angústia respiratória aguda.

## DISCUSSÃO

Foi analisado o quadro de uma paciente diagnosticada com leptospirose após ter tido contato com um cachorro infectado por espiroquetas do gênero *Leptospira*.

A paciente apresentou um quadro inicial de dispneia, hemoptise e ausência de murmúrio vesicular com presença de roncos na ausculta, o que permitiu a descoberta de hemorragia alveolar (Figura 1) decorrente de lesão nos capilares, o que levou ao extravasamento sanguíneo e, posteriormente, à reação inflamatória com deposição de fibrina, resultando em SARA, o que está de acordo com o descrito na literatura médica atual.<sup>17-20</sup>

Nas formas pulmonares, a leptospirose causa reação inflamatória, caracterizada por infiltração de monócitos e neutrófilos, que pode ser surpreendentemente leve quando comparado com o dano vascular.<sup>15,16</sup> Tal reação pode ser acompanhada de edema pulmonar, deposição de fibrina e reações proliferativas fibroblásticas. Essas alterações podem levar à hemorragia intra-alveolar e síndrome respiratória aguda, o que é muitas vezes fatal.<sup>17,18</sup>

Os sintomas iniciais são dispneia e hemoptise, combinados com anomalias na ausculta, que podem ser indicativos de grave envolvimento pulmonar. Tais sintomas geralmente começam entre o quarto e sexto dia da doença, que pode ser fatal, em menos de 72 horas. Além de terapia antibiótica adequada, a admissão pode se fazer necessária para a ventilação mecânica e UTI, de maneira a garantir a oxigenação adequada do sangue.<sup>19,20</sup>

Embora a icterícia possa ser um sinal que acompanha aparente comprometimento hepático, ela é geralmente transitória, uma vez que ocorre apenas a disfunção celular, e não a perda ou apoptose de hepatócitos.<sup>19,20</sup>

No caso descrito, a suspeita diagnóstica foi confirmada pela dosagem de IgM por ensaio imunoenzimático (ELISA), que apesar de não ser o padrão-ouro devido à sua baixa especificidade, possibilita a diferenciação da leptospirose da dengue hemorrágica, uma vez que a primeira é geralmente negativa nos estágios iniciais da doença, ao passo que a segunda é positiva.<sup>20</sup>

Atualmente não existe consenso na escolha da antibioticoterapia da leptospirose. Por ser uma doença, na maioria dos casos leves e moderados, autolimitada, o uso de amoxicilina, ampicilina, doxicilina ou eritromicina pode auxiliar na redução dos sintomas e impedir a progressão da doença. Em casos mais graves, a utilização precoce de cefalosporinas ou penicilinas por via endovenosa tem se mostrado vantajosa.<sup>20</sup> Apesar de não descrita na literatura, a combinação utilizada no caso descrito de meropenem e penicilina G cristalina mostrou-se eficaz. O meropenem foi escolhido por ser eficaz no combate de infecções multirresistentes e do trato respiratório. A penicilina é o antibiótico de escolha no combate à leptospirose grave. O uso de metilprednisolona está sendo avaliado em um estudo randomizado.<sup>20</sup> Avanços no mapeamento genético da *Leptospira sp.* podem resultar em novas terapias em um futuro próximo.<sup>7</sup> Considera-se que a prevenção e vacinação de animais é a melhor forma de combate à essa doença.

O caso descrito, por apresentar uma vasta gama de sinais e sintomas condizentes com o quadro grave de leptospirose, mostra-se de grande interesse acadêmico.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Declaro não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Evangelista KV, Coburn J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010;5(9):1413-25.
2. Benschop J, Heuer C, Jaros P, Collins-Emerson J, Midwinter A, Wilson P. Sero-prevalence of leptospirosis in workers at a New Zealand slaughterhouse. *N Z Med J.* 2009;122(1307):39-47.
3. Desai S, van Treeck U, Lierz M, Espelage W, Zota L, Sarbu A, et al. Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):691-7.
4. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):1593-9.
5. Stern EJ, Galloway R, Shadomy SV, Wannemuehler K, Atrubin D, Blackmore C, et al. Outbreak of leptospirosis among adventure race participants in Florida, 2005. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):843-9.
6. McBride A, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(5):376-86.
7. Lehmann JS, Matthias MA, Vinetz JM, Fouts DE. Leptospiral pathogenomics. *Pathogens.* 2014;3(2):280-308.
8. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalisation of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis.* 2008;12(4):351-7.
9. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(10):631-8.
10. Leshem E, Meltzer E, Schwartz E. Travel-associated zoonotic bacterial diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):457-63.
11. Utzinger J, Becker SL, Knopp S, Blum J, Neumayr AL, Keiser J, et al. Neglected tropical diseases: diagnosis, clinical management, treatment and control. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13727.
12. Ricaldi JN, Vinetz JM. Leptospirosis in the tropics and in travellers. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(1):51-8.
13. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztainbok J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Inf Dis.* 1999; 29(6):1561-3.

14. Wuthiekanun V, Chierakul W, Limmathurotsakul D, Smythe LD, Symonds ML, Dohnt MF, et al. Optimization culture of *Leptospira* from humans with leptospirosis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(4):1363-5.
15. Medeiros FR, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):155-62.
16. Courtin JP, Di Francia M, Du Couëdic I, Poubeau P, Mahé C, Bapteste J, et al. Respiratory manifestations of leptospirosis. A retrospective study of 91 cases (1978-1984). *Rev Pneumol Clin.* 1998;54(6):382-92.
17. Park SK, Lee SH, Rhee YK, Kang SK, Kim KJ, Kim MC, et al. Leptospirosis in Chonbuk Province of Korea in 1987: a study of 93 patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;41(3):345-51.
18. Goncalves AJR, Carvalho JEM, Guedes e Silva JB, Rozembaum R, Vieira ARM. Hemoptise/s e síndrome de angústia respiratória do adulto como causas de morte na leptospirose. Mudanças de padrões clínicos e anatomopatológicos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1992;25(4):261-70.
19. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(1):142-8.
20. Helmerhorst HJ, van Tol EN, Tuinman PR, de Vries PJ, Hartskeerl RA, Grobusch MP, et al. Severe pulmonary manifestation of leptospirosis. *Neth J Med.* 2012;70(5):215-21.