

Um Caso Desafiante de Doença de Weil

A Challenging Case of Weil's Disease

Francisco Chambel Belém¹ , João Grilo² , Joana Coutinho² , Rui Filipe² , Ernesto Rocha² 

Resumo:

A leptospirose é a zoonose mais amplamente disseminada no mundo inteiro. Trata-se de uma doença reemergente, com ampla distribuição geográfica e, em Portugal, apresenta elevada distribuição, sendo uma doença de declaração obrigatória. Devido à inespecificidade dos seus sintomas e sinais iniciais, acaba muitas vezes por ser confundida por outras doenças, no entanto podendo ser de extrema gravidade. Os autores vão apresentar um caso desafiante de leptospirose e a complexidade da sua abordagem e tratamento.

Palavras-chave: Doença de Weil; Insuficiência Renal Aguda; Leptospirose.

Abstract:

Leptospirosis is the most widely disseminated zoonosis worldwide. It represents a re-emerging disease with a high distribution in Portugal, being a nationally notifiable disease. Due to the low specificity of the initial symptoms and signs, it is often confused with other diseases, however it can be extremely severe. The authors will present a challenging case of leptospirosis and the complexity of the approach and treatment.

Keywords: Acute Kidney Injury; Leptospirosis; Weil Disease.

Introdução

A leptospirose é a zoonose mais amplamente disseminada no mundo inteiro, sendo a sua causa uma espiroqueta, a *Leptospira*.¹ A *Leptospira* é uma bactéria aeróbia obrigatória, de grande mobilidade e facilidade de penetração nas mucosas.² É uma doença globalmente reemergente, sendo em Portugal endémica na Região Autónoma dos Açores¹ e de declaração obrigatória.

O ser humano é um hospedeiro acidental e a sua infeção resulta da exposição direta a fluidos ou mucosas de animais infetados ou da exposição indireta a água ou solos infetados com urina de roedores. A doença está geralmente associada a exposição profissional ou contacto com água doce em

atividades lúdicas. Deste modo é mais frequente em trabalhadores com profissão em meio rural, principalmente homens com idade entre os 25 e 64 anos.^{3,4}

As manifestações clínicas são variáveis, desde formas assintomáticas até formas fulminantes, sendo o fígado e o rim os principais órgãos afetados.^{5,6} O período de incubação varia de 2 a 26 dias.^{4,7} Nas formas sintomáticas a apresentação clínica é bifásica, a fase leptospirémica, que corresponde à disseminação hematogénica da bactéria, e é acompanhada por início súbito de febre, mialgias, astenia, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, hemoptises, dor ocular, normalmente anictérica e indolente. Em cerca de 10% dos casos ocorre a forma mais grave da doença, a leptospirose icterica, associada a manifestações potencialmente fatais, tais como o compromisso da homeostase, alterações neurológicas e insuficiência respiratória, hepática e renal.^{4,5,8} A presença da tríade constituída por manifestações hemorrágicas, icterícia e lesão renal aguda (LRA) caracteriza a síndrome de Weil.^{5,8} No final desta fase, inicia-se a fase imunogénica ou leptospirúrica, caracterizada pelo tropismo bacteriano da circulação para órgãos como o fígado, pulmão, rim, coração e cérebro, pela produção de anticorpos e pela excreção das leptospiros por via urinária.^{5,7}

Caso Clínico

Apresentamos um doente do género masculino, 72 anos de idade, independente para as actividades de vida diária. Residente em moradia térrea com terreno agrícola e criador de cabras e ovelhas. Diagnóstico conhecido de hipertensão arterial (HTA) essencial controlada com olmesartan 20 mg diário. Referiu ingerir 2 copos de vinho às refeições (40 g de álcool/dia) e negou tabagismo.

O doente foi encaminhado para avaliação no Serviço de Urgência (SU) por febre sem padrão específico (39°C), refratária a antipiréticos, associado a mialgias intensas e mal-estar inespecífico. O controlo analítico realizado no SU não apresentou alterações e o rastreio de SARS-CoV-2 foi negativo. Após 5 dias, já apirético, inicia quadro de vômitos, anorexia e dor abdominal difusa tipo moimha de intensidade moderada, tendo recorrido ao médico de família que receitou paracetamol 1 g e metoclopramida 10 mg. Nos 3 dias seguintes o quadro de vômitos agravou com aparecimento de icterícia, colúria e noção de diminuição significativa do débito urinário diário, tendo por isso recorrido ao SU, onde foi algaliado, apresentando nas 24 horas seguintes 100 cc de urina hemática.

¹Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

²Serviço de Nefrologia, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal



Figura 1: Doente à entrada no Serviço de internamento, proveniente do Serviço de Urgência. Apresenta-se marcadamente icteríco, com presença de colúria. De salientar que existiu consentimento verbal do doente para a utilização das imagens.

À observação no SU o doente encontrava-se lentificado, orientado. Normotenso, normocárdico com 95 bpm, polipneico em repouso, mas sem sinais de dificuldade respiratória. Pele e mucosas desidratadas e icterícas, com boa perfusão distal, sem erupções cutâneas ou sinais de picada de insecto recente. Na face apresentava um hematoma frontal e hematomas peri-orbitários com equimoses dispersas nos membros e tronco (Fig. 1). Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações de relevo. Abdomen globoso, mas sem alterações à palpação ou percussão. Discretos edemas periféricos.

Analicamente à admissão no SU salientava-se a anemia normocítica e normocrómica, trombocitopenia severa, azotémia, hiperbilirrubinémia à custa maioritariamente da bilirrubina direta e aumento da lactato desidrogenase (LDH) (Tabela 1).

Ecograficamente constatou-se rins normodimensionados com razoável diferenciação para a faixa etária, sem sinais obstructivos, e hepatomegalia homogénea com discreto líquido peritoneal limitado ao espaço perihepatovesicular. Gasmétricamente com acidemia metabólica hiperclorémica, sem hipoxemia. Tomografia abdominal sem contraste e radiografia de tórax sem mais alterações a referir.

Perante o quadro de lesão renal aguda (LRA) oligoanúrica com hematúria macroscópica, internou-se no serviço de Nefrologia com apoio de Gastroenterologia.

À admissão em Nefrologia foi colocado catéter venoso central na veia jugular interna direita e iniciada hemodiálise de baixo fluxo com baixos volumes para controlo de distúrbios electrolíticos.

Pela forte suspeita clínica de leptospirose instituiu-se antibioterapia com benzilpenicilina intravenosa durante 10 dias.

O estudo analítico dirigido solicitado após admissão não revelou alterações (Tabela 2).

Devido à anúria, as pesquisas de DNA de leptospira por técnica de PCR (*polymerase chain reaction*) foram realizadas no sangue, com resultados negativos. A pesquisa de anticorpos por teste de aglutinação para leptospira encontrou-se pendente 3 semanas.

O doente manteve-se em anúria nos primeiros cinco dias sendo necessária a realização de hemodiálise diária com balanços inicialmente negativos, evitando a sobrecarga de volume, durante um total de seis dias. Recuperou débitos urinários gradualmente e evoluiu para poliúria, com descida da creatininémia.

Realizou tratamento de suporte para a anemia e trombocitopenia com três unidades de concentrado eritrocitário e dois pools de plaquetas. Em relação à bilirrubina total atingiu um pico de 33,02 mg/dL ao quinto dia de internamento, tendo normalizado ao longo do internamento.

Apesar da forte suspeita clínica de leptospirose e da recuperação clínica com tratamento de suporte e penicilina, à data de alta, a pesquisa de DNA por leptospira no sangue tinha sido negativa, e ainda não estavam disponíveis os resultados dos testes de anticorpos por aglutinação.

Em reunião multidisciplinar com a Gastroenterologia foi decidido alargar o diagnóstico diferencial, excluindo outras doenças com envolvimento hepático e renal, que incluíram a intoxicação por metais pesados como chumbo ou cobre, porfiria hepática ou doença de Wilson.

O doente teve alta ao 12º dia clinicamente melhorado. Analiticamente à data de alta apresentava Hb 8,8 g/dL, plaquetas

Tabela 1: Controlo analítico inicial do doente.

| Parâmetro laboratorial | Valor | Valores de referência |
|------------------------|-------|----------------------------------|
| Leucócitos | 12,84 | 4,0 - 10,0 x 10 ³ /μL |
| Linfócitos | 0,64 | 1,0 - 3,0 x 10 ³ /μL |
| Neutrófilos | 11,14 | 2,0 - 7,0 x 10 ³ /μL |
| Monócitos | 0,70 | 0,2 - 1,0 x 10 ³ /μL |
| Eosinófilos | 0,09 | 0,02 - 0,5 x 10 ³ /μL |
| Basófilos | 0,02 | 0,02 - 0,1 x 10 ³ /μL |
| Eritrócitos | 2,79 | 4,5 - 5,5 x 10 ⁶ /μL |
| Hemoglobina | 7,9 | 13,0 - 17,0 g/dL |
| Hematócrito | 24,4 | 40 - 50 % |
| VGM | 87,1 | 83 - 101 fL |
| HGM | 28,3 | 27 - 32 pg |
| MCHC | 32,4 | 31,5 - 34,5 g/dL |
| RDW | 12,0% | 11,6 - 14% |
| Plaquetas | 29,0 | 150 - 410 x 10 ³ /μL |
| Creatinina | 9,17 | 0,70 - 1,30 mg/dL |
| Ureia | 264,1 | 19,3 - 49,3 mg/dL |
| Sódio | 128 | 136 - 145 mmol/L |
| Potássio | 4,6 | 3,6 - 5,11 mmol/L |
| Cloro | 94 | 98 - 107 mmol/L |
| Cálcio corrigido | 8,5 | 8,7 - 10,4 mg/dL |
| AST | 186 | <34 U/L |
| ALT | 166 | 10-49 U/L |
| Fosfatase alcalina | 92 | 46 - 116 U/L |
| GGT | 99 | <73,0 U/L |
| LDH | 530 | 120 - 246 U/L |
| Bilirrubina total | 19,36 | 0,30 - 1,20 mg/dL |
| Bilirrubina indireta | 4,25 | 0,00 - 1,10 mg/dL |
| Bilirrubina direta | 15,11 | 0,00 - 0,30 mg/dL |
| PCR | 34,30 | < 5,0 mg/L |
| Procalcitonina | 2,30 | < 0,1 ng/mL |

133x10³/μL, creatinina 1,73 mg/dL, taxa de filtração glomerular de 38,59 mL/min/1,73 m² e bilirrubina total 7,25 mg/dL.

Á observação em consulta um mês após a alta, apresenta normalização dos valores de bilirrubina e plaquetas, e estabilização da função renal, com creatinina de 1,52 mg/dL e taxa de filtração glomerular de 45,12 mL/min/1,73m².

A pesquisa de anticorpos por teste de aglutinação foi positiva para *Leptospira* (Fig. 2). Os restantes resultados para porfíria

Tabela 2: Estudo analítico dirigido ao doente.

| Parâmetro laboratorial | Valor |
|---|-------------|
| Ag. HBs | Não reativo |
| Anti-HBs | Não reativo |
| Anti-HBc | Não reativo |
| Ac. VHC | Não reativo |
| Ac. VHA | Não reativo |
| VHA, IgM | Não reativo |
| Ac. VIH-1/2 | Não reativo |
| Hemoculturas | Negativas |
| Urocultura | Negativa |
| Fator reumatoide IgA, IgM | Negativo |
| Ac.anti-péptido citrulinado cíclico (CCP) | Negativo |
| Complemento C3, C4 | Normal |
| Ac.anti-celulares (IFI) | Negativo |
| Ac.anti-celulares | Negativo |
| Ac.anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) | Negativo |
| Ac.Anti-dsDNA | Negativo |
| Haptoglobina | Normal |
| <i>Coxiella burnetti</i> IgM, IgG | Negativo |
| <i>Brucella</i> IgM, IgG | Negativo |

hepática, doença de Wilson ou intoxicação por metais pesados foram negativos. Foi feita notificação obrigatória da doença.

Discussão

A leptospirose tem requerido uma atenção especial pelo aumento da incidência em países desenvolvidos, o que pode ser explicado pelas crescentes alterações climáticas, aumento das viagens e importações de zonas endémicas. O diagnóstico é dificultado pela inespecificidade dos sinais e sintomas, particularmente nas formas anictéricas, sendo necessário alto grau de suspeição com base no contexto social e epidemiológico.^{5,8} A forma ictérica, descrita como doença de Weil, pode evoluir rapidamente com disfunção renal, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SARS) e diátese hemorrágica potencialmente fatal.⁹

O diagnóstico clínico é feito pelas manifestações clínicas, contexto social e epidemiológico. O isolamento da bactéria, que apenas é possível na primeira semana (fase leptospirémica), é essencial para um diagnóstico definitivo. Na fase leptospirémica pode ser detetado por hemocultura ou cultura do LCR e PCR, sendo este último o mais sensível. Na fase imunogénica, podem ser utilizados outros métodos como a urocultura e o Teste Aglutinação Microscópica (TAM), considerado

Pesquisa de anticorpos para *Leptospira

Método: Aglutinação - M. A. T. (Micro Agglutination Test)

| Pesquisa de anticorpos para <i>Leptospira</i> | Positivo |
|---|----------|
| Bratislava | <1/50 |
| Lora | <1/50 |
| Rachmati | 1/200 |
| Castellonis | 1/400 |
| Ballum | 1/100 |
| Bataviae | <1/50 |
| Canicola | 1/1600 |
| Celledoni | <1/50 |
| Cynopteri | <1/50 |
| Grippotyphosa | <1/50 |
| Valbusi | <1/50 |
| Copenhageni | <1/50 |
| Louisiana | 1/3200 |
| Mini | 1/3200 |
| Mozdock | <1/50 |
| Pomona | <1/50 |
| Sejroe | <1/50 |
| Wolffi | <1/50 |

Figura 2: Pesquisa de anticorpos para *Leptospira*.

gold-standard, com elevada especificidade.^{7,10}

A maioria dos casos é auto-limitada, por isso, o tratamento sintomático será suficiente.⁴ A LRA na leptospirose é geralmente não oligúrica e acompanhada de hipocaliemia, sendo a oligúria um fator de mau prognóstico associado a mortalidade. O tratamento foca-se na fluidoterapia e correção iónica necessária, devendo ser ponderado caso a caso. Em casos de LRA oligoanúrica, a instituição precoce de hemodiálise diária para manter o controlo rigoroso da azotemia e do volume de líquidos (devido ao risco de hemorragia pulmonar), parece ter impacto no aumento da sobrevivência, na prevenção de complicações pulmonares e no prognóstico renal dos doentes.^{11,12}

O benefício da antibioterapia no tratamento da leptospirose permanece controverso, principalmente na doença grave, dado que nenhum estudo demonstrou evidência de redução da mortalidade. A antibioterapia indicada na leptospirose é a penicilina, ceftriaxone, cefotaxima ou doxiciclina, não existindo superioridade evidente de nenhum destes, embora, sobretudo em apresentações tardias o tratamento com penicilina parece ter benefício na redução do tempo de hospitalização e redução de complicações, nomeadamente na LRA.^{13,14}

Os fatores de mau prognóstico na LRA associada a leptospirose são: idade > 60 anos, oligúria e pressão diastólica <60 mmHg, enquanto que os factores de bom prognóstico são:

hemodiálise diária (*versus* dias alternados ou diálise peritoneal) e uso de penicilina.^{12,14}

As medidas de controlo mais importantes para prevenir a leptospirose incluem evitar águas estagnadas, escoamento de água de uso animal, controlo da população de roedores e proteção de alimentos contra contaminação animal.

A profilaxia antimicrobiana com doxiciclina em indivíduos com alto risco de exposição (trabalhadores de quintas, de limpeza de esgotos e de matadouro) pode ser útil, sobretudo em áreas endémicas.¹⁵

A relevância do caso assenta na sua apresentação clínica bastante inespecífica, necessidade de abordagem dirigida e no diagnóstico desafiante. Apesar do desenvolvimento dos métodos complementares de diagnóstico, continuam a ser limitadas, duradouras na resposta e com pouca sensibilidade, dificultando a confirmação do diagnóstico. A instituição de tratamento precoce perante a suspeita forte de leptospirose é de vital importância. ■

Declaração de Contribuição

FCB – Redação do artigo
 JG, JC, RF, ER – Revisão do caso
 Todos os autores aprovaram a versão final

Contributorship Statement

FCB – Drafting of the article
 JG, JC, RF, ER – Review of the case
 All authors approved the final version

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.
 Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.
 Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
 Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
 Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
 Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship
 Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
 Patient Consent: Consent for publication was obtained.
 Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Francisco Chambel Belém - franciscopcbelem@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Alameda Pêro da Covilhã, 6200-251 Covilhã

Recebido / Received: 2022/07/08

Aceite / Accepted: 2022/11/12

Publicado online / Published online: 2023/05/31

REFERÊNCIAS

1. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Leptospirose. 2020 [consultado Jan 2022] Disponível em: <http://ihmt.unl.pt/glossary/leptospirose/>.
2. Evangelista KV, Coburn J. Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010;5:1413-25. doi: 10.2217/fmb.10.102.
3. Vieira ML, Gama-Simões MJ, Collares-Pereira M. Human leptospirosis in Portugal: A retrospective study of eighteen years. *Int J Infect Dis.* 2006;10:378-86. doi: 10.1016/j.ijid.2005.07.006.
4. Kobayashi Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. *J Infect Chemother.* 2001;7:59-68. doi: 10.1007/s101560100011.
5. Leptospirosis, section 9, chapter 184. In: Loscalzo J, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21th ed. New York City: Mc-Graw Hill Professional; 2022. p.5334-52.
6. Araujo ER, Seguro AC, Spichler A, Magaldi AJ, Volpini RA, De Brito T. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch.* 2010;456:367-75. doi: 10.1007/s00428-010-0894-8.
7. Russell CD, Jones ME, O'Shea DT, Simpson KJ, Mitchell A, Laurenson IF. Challenges in the diagnosis of leptospirosis outwith endemic settings: a Scottish single centre experience. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48:9-15. doi: 10.4997/JRCPE.2018.102.
8. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Med Interne.* 2019;40:306-12.
9. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin Med.* 2022;22:14-7. doi: 10.7861/clinmed.2021-0784.
10. Suputtamongkol Y, Pongtavornpinyo W, Lubell Y, Suttinont C, Hoontrakul S, Phimda K. et al. Strategies for Diagnosis and Treatment of Suspected Leptospirosis: A cost-benefit analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e610.
11. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:107-15. doi: 10.1038/nrneph.2009.213.
12. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:739-44. doi: 10.2215/CJN.00680207.
13. Mukadi P, Tabei K, Edwards T, Brett-Major DM, Smith C, Kitashoji E et al. Antibiotics for treatment of leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022: 11; CD014959. doi: 10.1002/14651858.CD014959.
14. Daher EF, Silva GB, Abreu KL, Mota RM, Batista DV, Rocha NA, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:420-5. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01312.x.
15. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13:249-55. doi: 10.1016/S0924-8579(99)00134-x.