Lesão hepática aguda por leptospirose em indivíduo com hemoglobinopatia SC: relato de caso

Acute liver failure due to leptospirosis in a individual with sickle cell disease: a case report

Rafael Amorim da Costa[1], Rubens Elias Dahlke[2], Júlia Paul[3], Laryssa Aparecida Ruediger[3], Izadora Kracik Faraco[3], Julia Michaela Schramm[3], Amanda Vieira Sarubbi[3]

RESUMO

A lesão hepática aguda é definida como dano hepatocelular associado à icterícia e coagulopatia (INR>1,5) em indivíduo sem doença hepática prévia. Neste estudo, relatamos o caso de um indivíduo portador de hemoglobinopatia SC que evolui com lesão hepática aguda associada à Síndrome de Weil, forma grave da infecção por leptospirose. Após a investigação de possíveis eventos trombóticos relacionados à doença de base do paciente, foi estabelecido o diagnóstico de leptospirose em associação com crise vaso-oclusiva como causas da lesão hepática aguda. Este estudo demonstra a relevância dos diagnósticos diferenciais de lesão hepática aguda, tendo em vista a baixa incidência (5-10%) de lesão hepática em quadros de infecção por leptospirose.

Descritores: Lesão hepática aguda; Leptospirose; Doença falciforme.

ABSTRACT

Acute liver injury is defined as hepatocellular damage associated with jaundice and coagulopathy (INR>1.5) in a individual without a prior history of liver disease. In this study, we report the case of a individual with sickle cell disease who developed acute liver injury associated with Weil's syndrome, a severe manifestation of leptospirosis infection. After investigating possible thrombotic events related to the patient's underlying disease, the diagnosis of leptospirosis in association with vaso-occlusive crisis was established as the cause of acute liver injury. This study highlights the importance of considering differential diagnoses for acute liver injury, given the low incidence (5-10%) of hepatic involvement in cases of leptospirosis infection.

Keywords: Acute liver injury; Leptospirosis; Sickle cell disease.

INTRODUÇÃO

A Lesão Hepática Aguda (LHA) é definida como dano hepatocelular associado à icterícia e coagulopatia (INR>1,5) em indivíduo sem doença hepática prévia. A Insuficiência Hepática Aguda (IHA) é a forma mais grave de lesão hepática, e é definida pelo aparecimento de encefalopatia hepática em indivíduos com LHA estabelecida[1].

Dentre as várias causas de LHA, está a infecção por leptospirose. A leptospirose é uma zoonose causada por espiroquetas patogênicas do gênero Leptospira[2]. Embora possa se apresentar com sintomas leves como febre, mialgias e astenia, também pode ser responsável por doenças fulminantes, como a LHA e a Síndrome de Weil (icterícia associada a insuficiência renal aguda e hemorragias, presente em até 10% dos casos)[3,4].

[1] Médico especialista em Clínica Médica e Medicina Intensiva, professor do curso de Medicina, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, Santa Catarina.
[2] Médico residente de Clínica Médica, Fundação Hospitalar de Blumenau, Hospital Santo Antônio, Blumenau, Santa Catarina.
[3] Acadêmica de Medicina, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, Santa Catarina.
Data de submissão: 03/04/2025. **Data de aceite:** 07/04/2025.
Autor correspondente: Rafael Amorim da Costa - E-mail: ra_morim@hotmail.com
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - CEPH do Hospital Santo Antônio.
Telefone: (47) 3231-4089 - E-mail: icds@hsan.com.br
Endereço: Rua Itajaí, 545, subsolo - Vorstadt - Blumenau, SC. Brasil.
Certificado de Apresentação de Apreciação Ética: 84475724.2.0000.5359.
O artigo não conta com financiamentos e conflitos de interesse.

Dentre as etiologias possíveis para LHA também podemos citar as causas vasculares isquêmicas e trombóticas, como a Doença Falciforme (DF)[5]. A DF é uma condição genética caracterizada pela presença da hemoglobina S (HbS). Quando ocorre em homozigose (HbSS), manifesta-se como anemia falciforme (AF), enquanto a forma heterozigótica, em associação com hemoglobina C, é conhecida como hemoglobinopatia SC (HbSC). A hemoglobinopatia SC apresenta um curso clínico menos grave e ocorre em uma idade mais avançada quando comparada à anemia falciforme[6].

Dentre as formas de descompensação aguda da HbSC, a crise vaso-oclusiva é a mais comum e usualmente associada à icterícia por hemólise intravascular. Porém, em casos graves, ela também pode levar a dano hepático por oclusão de capilares e isquemia da circulação hepática[7]. Este estudo demonstra a importância no diagnóstico diferencial da lesão hepática aguda, considerando as diferentes possibilidades terapêuticas a depender da etiologia do dano hepático. Para tanto, foram empregues como primeiros diagnósticos diferenciais da síndrome ictérica colestática: colelitíase, trombose de veia porta, trombose de artéria renal e hepatite viral, que ao decorrer da investigação foram descartados.

METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso. O estudo foi realizado no Hospital Santo Antônio, localizado na cidade de Blumenau, Santa Catarina. O acesso ao prontuário foi concedido previamente pelo participante da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Fundação Hospitalar de Blumenau sob número de parecer 84475724.2.0000.5359.

Foram coletados dados sobre sintomas relatados, exame físico, exames laboratoriais e tomografia de abdome através do prontuário eletrônico do paciente. Por se tratar de um estudo descritivo, as informações foram discutidas com base na literatura científica disponível através das bases de dados MEDLINE, LILACS, EMBASE e SciELO.

DESCRIÇÃO DO CASO

Indivíduo masculino, 28 anos, com histórico de hemoglobinopatia SC em tratamento regular, deu entrada na emergência por dor abdominal com irradiação lombar, febre, disúria e polaciúria há 5 dias. O diagnóstico clínico inicial foi de pielonefrite, sendo solicitado exames iniciais e iniciado antibioticoterapia com ceftriaxona.

Na admissão, creatinina 5,21mg/dL; Tempo de Atividade de Protrombrina (TAP) de 16,9 segundos; Razão de Normalizada Internacional (INR) de 1,32; ureia 145mg/dL; Proteína C Reativa (PCR) 196mg/L; amilase 32U/L; hemoglobina (Hb) de 11,7g/dL; hematócrito (Ht) 35%, e plaquetas 318 mil. Exame parcial de urina apresentou leucocitúria, hematúria, flora discreta, proteína de 100mg/L e nitrito negativo. Também foi solicitado tomografia de abdome que evidenciou hepatomegalia. A hemocultura revelou crescimento bactéria gram negativa, sendo mantido antibioticoterapia.

Ao terceiro dia, paciente evolui com piora clínica importante, com icterícia, gengivorragia e intensificação da dor abdominal, mas sem sinais de irritação peritoneal. Novos exames demonstraram piora da função renal, associado a sinais de lesão hepática aguda, sem sinais de encefalopatia: creatinina 8,76mg/dL; ureia 243mg/dL; Creatina fosfoquinase (CPK) 225U/L; Transaminase glutâmica pirúvica (TGP) 2.747U/L; Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 6.013U/L, e Bilirrubinas totais (BT) de 19,70mg/dL (Indireta (BI) 8,19mg/dL e Direta (BD)11,51mg/dL). Deste modo, o paciente foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva devido deterioração clínica e laboratorial, com indicação de hemodiálise e novos exames para investigação sendo eles: sorologias para hepatites virais, leptospirose, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Também foram solicitados de exames de imagem como Ultrassonografia de abdome total, de veia porta e artérias renais, para a hipótese diagnóstica de colelitíase, trombose de veia porta e/ou de artéria renal.

Na investigação etiológica, as sorologias para HIV, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C e Sífilis foram negativas. Sorologias para Epstein-Baar IgM não reagente e IgG reagente. E Sorologia para Leptospirose IgG não reagente e IgM reagente pelo Ensaio Imunoenzimático (ELISA), portanto, estabeleceu-se o diagnóstico de Leptospirose como causa da disfunção hepática e renal, bem como do quadro febril. Também se confirmou crescimento de *E.coli* na hemocultura e estendido plano de antibioticoterapia por até 14 dias.

Ao nono dia, durante a internação na UTI, evoluiu com piora da anemia (Hb 6,8), piora progressiva da icterícia (BT 30,38, BD 16,55 e BI 14,33) e do padrão respiratório, sendo necessário suporte ventilatório em máscara de Hudson 15L/min e solicitado transfusão de um Concentrado de Hemácias. Já no 10º dia, as transaminases e bilirrubinas evoluíram em queda, porém com inversão no padrão da hiperbilirrubinemia (BT 30,22), passando a predominar bilirrubina indireta (BI 13,28). Frente a inversão apresentada associada a anemia e dosagem de haptoglobina consumida, a

complicação hepática e icterícia em conjunto com a anemia falciforme motivaram a suspeita de crise vaso-oclusiva em topografia hepática. Para tanto, ao realizar a ultrassonografia de veia porta e artérias renais, afastou-se a hipótese trombose de veias hepáticas e do sistema porta, e artérias renais. Também foi realizada angiotomografia, que descartou evento isquêmico nas artérias hepáticas.

Portanto, inicialmente o paciente teve LHA por leptospirose, e em segundo momento, a alteração hepática foi manifestada por crise vaso-oclusiva associada à anemia falciforme. Desse modo, estabeleceu-se tratamento para dor e medidas de suporte com oxigenoterapia para manter saturação de O2 acima de 96%, transfusão de hemácias para manter Hb acima 9g/dL. Ao 14º dia, o paciente recuperou-se completamente da hemólise, da disfunção renal e icterícia, recebendo alta hospitalar.

DISCUSSÃO

O caso relatado exibe um quadro clínico típico de leptospirose, que evoluiu rapidamente para forma grave, mas com um diferencial sobre o fator associado, a hemoglobinopatia prévia que contribuiu com anemia hemolítica. Entretanto, ressalta-se que na fase inicial da doença os sintomas eram pouco específicos, tendo como principais diagnósticos diferenciais quadro de infecção do trato urinário ou nefrolitíase, devido à dor abdominal intensa que irradiava para lombar, além de disúria. Contudo, a Injúria Renal Aguda (IRA) deste caso representa a gravidade da doença, os danos renais se devem provavelmente a lesão glomerular direta pelas leptospiras, resposta inflamatória exacerbada e alterações hemodinâmicas que provocam isquemia renal [2, 3]. Para tanto, a persistência do quadro álgico, sua localização, e o surgimento de icterícia e gengivorragia apontaram para possível etiologia hepática.

O diagnóstico de Lesão Hepática Aguda (LHA) por Leptospirose no caso do paciente descrito foi baseado em uma série de dados clínicos e laboratorial pelo método ELISA. O paciente apresentou como sinais e sintomas iniciais dor abdominal, febre e sintomas miccionais associados à icterícia que sugerem leptospirose como causa subjacente, pois é uma doença infecciosa frequentemente associada a complicações renais e hepáticas. Os resultados laboratoriais como a elevação das enzimas hepáticas, bilirrubinas e sorológico (IgM positiva) auxiliaram na confirmação diagnóstica, assim como na exclusão de outras infecções[8].

Além disso, a leptospirose é uma doença infecciosa especialmente prevalente em áreas tropicais e subtropicais, como o Brasil. Há publicações científicas que a indicam como uma patologia negligenciada, tendo baixo número de notificações, porém alta mortalidade, especialmente em populações vulneráveis com precárias condições sanitárias. Estima-se que ocorram anualmente cerca de 1,03 milhão de casos e 58.900 mortes em todo o mundo, tornando-a uma das zoonoses mais prevalentes[8]. No Brasil, a doença apresenta uma alta incidência, com registros em todas as regiões, sendo mais frequente no Su e Sudeste,

períodos de chuvas intensas e inundações[2]. Cerca de 10% dos casos graves de leptospirose evoluem para formas com comprometimento hepático significativo, como a Síndrome de Weil, caracterizada por icterícia, insuficiência renal e hemorragias[3].

De maneira semelhante, outras condições podem levar a disfunção hepática grave, como a síndrome de obstrução sinusoidal hepática, também denominada doença veno-oclusiva hepática (DVOH). Essa patologia é caracterizada pelo comprometimento do fluxo sanguíneo nos sinusóides hepáticos e nas veias centrolobulares, sendo uma das principais complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, indivíduos com anemia falciforme apresentam maior risco de desenvolver complicações hepáticas em decorrência da oclusão microvascular e da hemólise, mecanismos que compartilham semelhanças fisiopatológicas com a DVOH[10].

A suspeita de DVOH deve ser levantada em pacientes com anemia falciforme que manifestem sinais de disfunção hepática, incluindo elevação significativa das transaminases e da bilirrubina indireta. Essas alterações podem agravar o quadro de icterícia, como observado no presente caso. Além dos achados laboratoriais, exames de imagem, como ultrassonografia com Doppler da circulação hepática, podem fornecer informações valiosas para a avaliação diagnóstica, sobretudo quando analisados em conjunto com a apresentação clínica do paciente[11].

As manifestações hepáticas na anemia falciforme estão diretamente relacionadas à sua fisiopatologia. A doença ocorre devido a desoxigenação e polimerização da hemoglobina S (HbS) levando à rigidez, deformação e fragilidade do eritrócito. Como consequência, estima-se que dois terços da hemólise seja extravascular, enquanto o restante ocorre de forma intravascular, provavelmente devido à instabilidade da HbS. Durante a hemólise intravascular, a liberação excessiva de hemoglobina livre no plasma contribui para a disfunção celular, promovendo anemia hemolítica, asplenia funcional progressiva e o fenômenos vaso-oclusivos[12].

A crise vaso-oclusiva (CVO), manifestada pelo paciente em questão, resulta da interação entre endotélio, fatores plasmáticos, leucócitos, falcização e rigidez eritrocitária[6]. A hipóxia tecidual provocada pelos fenômenos CVOs desencadeia uma resposta inflamatória aguda, levando a dor intensa localizada e morte celular, especialmente em ossos, tórax e abdome[8].

Portanto, as manifestações da doença estão relacionadas não só ao fenômeno vaso-oclusivo, mas também às consequências da hemólise contínua, ambos contribuindo na diversidade de manifestações clínicas habitualmente observadas nestes pacientes.

CONCLUSÃO

A lesão hepática aguda (LHA) é uma condição grave e que pode estar associada a diferentes etiologias. Dentre as suas causas, casos graves de leptospirose podem levar à disfunção hepática, apresentando-se com icterícia, insuficiência renal e hemorragias. No caso relatado, foi acompanhado um indivíduo com histórico prévio de hemoglobinopatia SC, doença também associada a complicações hepáticas, sendo a principal forma a crise vaso-oclusiva (CVO), com IgM ELISA para leptospirose reagente. Após associação do tratamento de leptospirose ao de crise vaso-oclusiva, o paciente apresentou melhora. Dessa forma, apesar de ser um quadro raro, observa-se a importância do raciocínio clínico e estabelecimento de diagnósticos diferenciais, a fim de estabelecer a melhor conduta possível para recuperação do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Aziz R, Price J, Agarwal B. Management of acute liver failure in intensive care. British Journal of Anesthesia Education. 2021 Mar;21(3):110-6. doi:10.1016/j.bjae.2020.11.006
2. Marteli AN, Genro LV, Diament D, Guasselli LA. Análise espacial da leptospirose no Brasil. Saúde em Debate. 2020;44(126 jul-set):805-17. Disponível em: https://revista.saudeemdebate.org.br/sed/article/view/3212
3. Rocha IVM, Bissoli L, Carnio ME, Nilsen FC, Scaramel IC, Comodo GV. Leptospirose Evoluindo Com Síndrome De Weil: Relato De Caso. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2021 Jan;25:101504. doi:10.1016/j.bjid.2020.101504
4. Pavli A, Maltezou HC. Travel-acquired leptospirosis. J Travel Med. 2008 Nov-Dec;15(6):447-53. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00257.x
5. Domingues, N; Vicari, P. Colestase intra-hepática aguda no portador de anemia falciforme. Revista Científica do Iamspe. 13, n. 1, p. 1-10, 23 abr. 2024. doi:10.59752/rci.v13i1.190.
6. Avelar CEP, Fernandino DC, Lima EJL, Melo IMV, Andrade JDL, Tolledo JMN, et al. Hemoglobinopathy SC: variation of falciform disease in a case report. Revista Médica de Minas Gerais. 2018;28.
7. Fonseca E, Borges A. Anemia Falciforme: Manifestações Clinicas E Diagnostico Laboratoriais. REASE. 2024 Nov;10(11):960-9. doi:10.51891/rease.v10i11.16540
8. Ramos TMV, Balassiano IT, Silva T de SM da, Nogueira JM da R. Leptospirose: Características da enfermidade em humanos e principais técnicas de diagnóstico laboratorial. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2022;53(3). doi:10.21877/2448-3877.202102110
9. Martieli AN, Genro LV, Diament D, Guasseli LA. Análise espacial da leptospirose no Brasil. Saúde debate [Internet]. 2020Jul;44 (126): 805-17. Marteli AN, Genro LV, Diament D, Guasselli LA. Análise espacial da leptospirose no Brasil. Saúde debate [Internet]. 2020Jul;44(126):805-17. Available from: https://doi.org/10.1590/0103-1104202012616
10. Koskinas J, Manesis EK, Zacharakis GH, Galiatsatos N, Sevastos N, Archimandritis AJ. Liver involvement in acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: Prevalence and predisposing factors. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2007 Jan;42(4):499-507. doi:10.1080/00365520600988212
11. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021 Jan;73(1):366-413. doi: 10.1002/hep.31646
12. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2007 Sep 1;29(3):207-14. doi:10.1590/S1516-84842007000300003