



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
RESIDÊNCIA EM PATOLOGIA

Mateus Rodrigues Félix

**Leptospirose diagnosticada em paciente em exame pós-mortem com suspeita clínica de  
encefalite autoimune**

Brasília

2023

Mateus Rodrigues Félix

**Leptospirose diagnosticada em paciente em exame pós-mortem com suspeita clínica de encefalite autoimune**

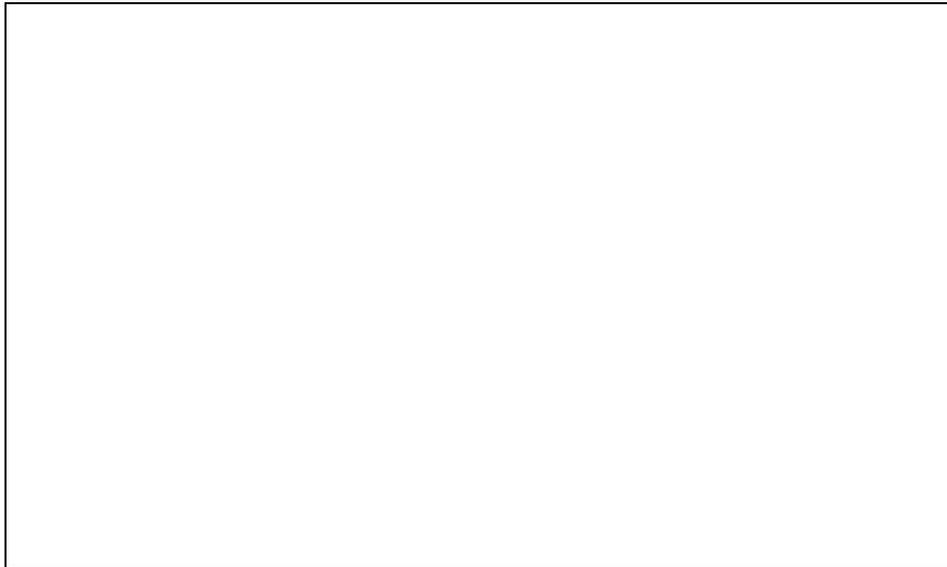
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista, ao Programa de Pós-Graduação, modalidade Residência do Hospital Universitário de Brasília.

Orientadora: Dra. Aline Alencar Giongo

Hospital Universitário de Brasília

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
HUB



Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste Trabalho de Conclusão de Curso, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Mateus Rodrigues Félix

**Leptospirose diagnosticada em paciente em exame pós-mortem com suspeita clínica de encefalite autoimune**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Especialista, ao Programa de Pós-Graduação, modalidade Residência em Anatomia Patológica, COREME do Hospital Universitário de Brasília, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Trabalho de conclusão de curso aprovado em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023, pela banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Orientadora: Dra. Aline Alencar Giongo

Avaliadores: Dra. Aline de Fátima Filha Santos

Brasília

2023

## **DEDICATÓRIA**

Dedico à ciência e aos que a utilizam com sabedoria para o bem dos que necessitam dela

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus preceptores pelo aprendizado e humanidade que tiveram para comigo. Agradeço aos meus colegas e amigos residentes pelo companheirismo e apoio nesse percurso. Aos pacientes que fizeram parte do meu aprendizado e espero ter contribuído para o seu processo de cura. Agradeço a todas pessoas que estiveram nesse caminho e agora fazem parte de quem sou. Ao Criador do universo, agradeço pela criação e por essa etapa da minha existência chamada vida.

O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano

*Sir Isaac Newton*

## RESUMO

FÉLIX, Mateus Rodrigues. *Leptospirose diagnosticada em paciente em exame pós-mortem com suspeita clínica de encefalite autoimune*. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Especialista, ao Programa de Pós-Graduação, modalidade Residência em Anatomia Patológica, COREME– Hospital Universitário de Brasília, Brasília, 2023.

**Resumo:** Relata-se caso de paciente previamente hígida com quadro de crises epiléticas de etiologia desconhecida. Aventada hipótese de encefalite autoimune, sendo tratada como tal, porém sem melhora de quadro clínico. Avaliada por equipe de reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) que, devido à falta de evidência clínica, laboratorial e falha terapêutica, sugestionou-se possibilidade de doença com manifestação atípica com encefalite como manifestação inicial. Paciente evoluiu com óbito sendo realizada autópsia com diagnóstico de doença principal Leptospirose. O presente caso evidencia a importância da autópsia como ferramenta diagnóstica e contribuinte para avaliação de diagnósticos clínicos e de medidas preventivas.

**Palavras chave:** Leptospirose; Encefalite; Necrópsia.

## ABSTRACT

FÉLIX, Mateus Rodrigues. *Leptospirosis diagnosed in a patient in post-mortem examination with clinical suspected autoimmune encephalitis*. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Especialista, ao Programa de Pós-Graduação, modalidade Residência em Anatomia Patológica – Hospital Universitário de Brasília, Brasília, 2023.

**Abstract:** We report a case of a previously healthy patient with epileptic seizures of unknown etiology. A hypothesis of autoimmune encephalitis was raised, being treated as such, but with no improvement in the clinical picture. Evaluated by a rheumatology team at the University Hospital of Brasília (HUB) which, due to the lack of clinical and laboratory evidence and therapeutic failure, suggested the possibility of a disease with an atypical manifestation with encephalitis as the initial manifestation. The patient died and an autopsy was performed with a diagnosis of the main disease Leptospirosis. The present case highlights the importance of the autopsy as a diagnostic tool and contributor to the evaluation of clinical diagnoses and preventive measures.

Keywords: Leptospirosis; Encephalitis; Necropsy.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.</b>	<b>Epidemiologia .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.</b>	<b>Agente etiológico .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.</b>	<b>Fisiopatologia .....</b>	<b>11</b>
	<b>2.3.1. Alterações hepáticas .....</b>	<b>12</b>
	<b>2.3.2. Alterações renais.....</b>	<b>12</b>
	<b>2.3.3. Alterações pulmonares .....</b>	<b>13</b>
	<b>2.3.4. Outras alterações orgânicas.....</b>	<b>13</b>
	<b>2.4. Manifestações clínicas .....</b>	<b>13</b>
	<b>2.4.1. Manifestações neurológicas. ....</b>	<b>14</b>
	<b>2.5. Abordagem diagnóstica e tratamento.....</b>	<b>14</b>
	<b>2.5.1. Microscopia .....</b>	<b>15</b>
	<b>2.5.2. Outros métodos complementares .....</b>	<b>15</b>
	<b>2.5.3. Tratamento.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>RELATO DE CASO.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1.</b>	<b>Necrópsia .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1.</b>	<b>Macroscopia .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.2.</b>	<b>Achados microscópicos.....</b>	<b>19</b>
	<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
	<b>Referências .....</b>	<b>26</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença zoonótica incidente principalmente em países subdesenvolvidos, sendo uma doença de caráter ocupacional em países desenvolvidos ou mesmo presentes no meio rural <sup>1</sup>. No Brasil, a incidência aumenta principalmente nos períodos de chuva <sup>2</sup>, em que aumenta-se a chance de contato com urina de roedores contaminados com a bactéria espiroqueta *Leptospira ssp.* Após a infecção pela espiroqueta, ocorre um período de incubação de 5 a 14 dias em média. As manifestações clínicas podem ser semelhantes à quadro gripais com sintomas leves como mialgia ou mesmo evoluir até para formas mais graves <sup>3</sup>, como a Síndrome de Weil, uma apresentação íctero-hemorrágica grave que pode culminar com o óbito do paciente. No presente trabalho, será feita uma revisão de literatura sobre leptospirose e exposto o relato de caso de uma paciente com internação prolongada que foi diagnosticada com leptospirose apenas no exame *post mortem*. O presente caso demonstra a importância ainda da necropsia clínica para o diagnóstico de casos não elucidados pela investigação clínica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Epidemiologia

Leptospirose é uma doença que apresenta distribuição global, sendo mais incidente em países subdesenvolvidos <sup>4</sup>, havendo maior predomínio em áreas com saneamento básico precário, o que predispõe maior contato com reservatórios naturais da *Leptospira* e com o solo contaminado <sup>4,5</sup>. Em países desenvolvidos apresenta-se como doença ocupacional e do meio rural.

No Brasil, ocorre maior incidência de leptospirose em períodos com maior ocorrência de chuvas e em áreas com menor desenvolvimento socioeconômico <sup>6</sup>. No ano de 2020 foram notificados 1802 casos <sup>7</sup>, havendo notificação de 190 óbitos pela doença. Desses casos, 19 ocorreram no Distrito Federal havendo evolução para óbito em dois deles <sup>7</sup>.

### 2.2. Agente etiológico

A *Leptospira* é o agente etiológico causador da Leptospirose. O gênero *Leptospira* é dividido em duas espécies, sendo a *L. interrogans* responsável por todas as cepas patogênicas e *L. biflexa* são cepas saprofitas, que podem ser isoladas do ambiente.

A *L. interrogans* é uma bactéria de formato helicoidal, gram-negativas <sup>8</sup> que podem estar presentes no solo ou mesmo em animais hospedeiros <sup>9</sup>. Mais comumente, ficam nos roedores, localizados nos rins <sup>9</sup>, sendo eliminado pela urina para o meio ambiente. *L. interrogans* pode ser classificado em sorovares de acordo com características genéticas, podendo determinados sorovares apresentarem maior potencial patogênico de acordo com sua classificação <sup>10</sup>.

### 2.3. Fisiopatologia

A *Leptospira* pode entrar no organismo quando entra em contato com mucosas, conjuntiva ou lesões em pele <sup>11</sup>. A gravidade da doença irá depender do sorovar infectante e da resposta imune do hospedeiro. Os sorovares irão diferir em sua agressividade em vários aspectos, como quimiotaxia e enzimas citotóxicas que podem produzir <sup>11</sup>, além da evasão à resposta imune.

A lipoproteína LipL32 é expressa pela maior parte das *Leptospiras*, sendo encontrada em todas espécies patogênicas <sup>11,12</sup>. Essa lipoproteína é localizada na porção

externa da membrana celular da bactéria, podendo gerar hemólise, aumento de quimiocinas e NFkB. Outra importante proteína de membrana é a OmpL1<sup>13</sup> que pode produzir efeitos citotóxicos pela formação de porinas nas membranas das células. A adesão das células e invasão tecidual ocorre pela ligação de glicoproteínas, como a LigA e LigB<sup>14</sup>, à fibronectina presente na matriz extracelular do tecido conjuntivo. Essas glicoproteínas também apresentam importante papel na sobrevivência da *Leptospira* visto que podem se ligar ao Fator H (FH) e C4BP<sup>15</sup> que são reguladores do sistema complemento. A ligação das glicoproteínas à esses reguladores evitam a ação do sistema complemento contra a *Leptospira*.

Além do sistema complemento, ocorre resposta humoral contra a *Leptospira*, formando anticorpos que podem opsonizar essas bactérias<sup>11</sup>. Os anticorpos podem ser detectados após 4 a 5 dias<sup>16</sup> do início da infecção, podendo gerar agressão imunológica à outros órgãos<sup>17</sup>, gerando assim os sintomas da fase imune na manifestação anictérica dessa doença, como meningite e uveíte<sup>3,18</sup>. A resposta imunológica contra a *Leptospira* também está associada à hemorragia pulmonar<sup>11</sup>, gerando dano alveolar com a deposição de anticorpos e atuação do sistema complemento.

Pacientes que evoluem com formas mais graves, como a síndrome de Weil<sup>19</sup>, apresentam lesões orgânicas que contribuem para a evolução de óbito. Cada órgão apresenta determinado tipo de lesão pela *Leptospira*.

### **2.3.1. Alterações hepáticas**

O exame macroscópico do fígado apresenta aumento de tamanho e colestase. O exame microscópico exibe destrabeculação das zonas 2 e 3 do ácino hepático, na qual ocorre perda da arquitetura dos hepatócitos em trabéculas<sup>11</sup>. Essa lesão ocorre pela perda da E-caderina<sup>11</sup>, sendo associada à uma lesão direta da *Leptospira*. Outros achados observados são apoptose de hepatócitos, esteatose macrovacuolar, acúmulo de pigmento de bilirrubina pelos hepatócitos e hiperplasia das células de Kupffer e colestase.

### **2.3.2. Alterações renais**

As alterações renais mais características observadas na microscopia são a nefrite intersticial e necrose tubular aguda<sup>11,20</sup>. A *Leptospira* gera lesão tubular, porém é observada uma predileção pelo túbulo contorcido proximal, sendo um sítio importante

de pesquisa da presença de espiroquetas pela coloração argêntica. Lesões capilares podem ser evidenciadas, devido à lesão endotelial.

### **2.3.3. Alterações pulmonares**

A lesão observada nos alvéolos estão associadas à ação do sistema complemento e deposição de anticorpos, gerando lesões endoteliais <sup>11</sup>. Ocorre então aumento da permeabilidade capilar, podendo gerar desde edema alveolar, favorecendo o desenvolvimento de pneumonia, até extravasamento de hemácias – que a depender da severidade, pode gerar hemoptise à hemorragia pulmonar que pode culminar com o óbito do paciente <sup>19</sup>.

### **2.3.4. Outras alterações orgânicas**

Há alterações observadas em outros órgãos relacionadas às lesões endoteliais que, assim como no pulmão, ocorre por deposição de antígenos e lesão imune. As lesões endoteliais podem gerar <sup>11</sup> desde a formação de petéquias, até fenômenos hemorrágicos. Essas alterações podem ocorrer, por exemplo, no trato gastrointestinal – o que pode gerar hemorragia digestiva.

As alterações vasculares podem ser observadas no miocárdio <sup>11</sup>, gerando extravasamento de células mononucleares, que gera miocardite.

O músculo estriado esquelético <sup>11</sup> pode exibir necrose hialina com infiltrado inflamatório macrofágico, estando associados à deposição de antígenos da *Leptospira*. A rabdomiólise pode intensificar a lesão renal por ser nefrotóxica.

## **2.4. Manifestações clínicas**

A leptospirose pode ser manifestada em dois espectros: forma anictérica e forma ictérica <sup>3</sup>. Após o contágio pela *Leptospira*, ocorre um período de incubação de 5 a 14 dias, mas pode variar de 2 a 30 dias <sup>21</sup>. Os pacientes infectados podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas variados, desde sintomas brandos até formas graves que podem evoluir para óbito. A manifestação anictérica pode ocorrer em duas fases. Na primeira fase <sup>3</sup> ocorrem sintomas semelhantes à síndrome gripal, manifestando mialgia, febre, cefaleia, náuseas, vômitos e outros sintomas inespecíficos, havendo dificuldade no diagnóstico nessa fase.

A fase subsequente da fase anictérica <sup>3</sup> dessa doença pode ser meningite asséptica, caracterizada por cefaleia, rigidez de nuca, náuseas e vômitos. Geralmente os

sintomas são auto-limitados, havendo melhora sintomática após 2 a 3 dias da manifestação inicial da doença. Outra manifestação clínica que pode ocorrer é a uveíte, também em decorrência de resposta de hipersensibilidade, ocorrendo hiperemia conjuntival, visão turva e dor ocular.

A fase ictérica<sup>3,11,19</sup> corresponde a fase na qual ocorre maior mortalidade dos indivíduos, sendo a forma mais grave, a síndrome de Weil. Essa síndrome é caracterizada pela tríade de icterícia, insuficiência renal aguda e hemorragia, havendo maior mortalidade dos pacientes nessa síndrome, sendo a principal causa de morte nesses pacientes os fenômenos hemorrágicos.

A síndrome de Weil cursa com nefrite intersticial, necrose tubular aguda, icterícia, colestase, alterações de secreção da bile e manifestações hemorrágicas. Alguns pacientes podem evoluir com insuficiência cardíaca.

#### **2.4.1. Manifestações neurológicas.**

As manifestações neurológicas que mais comumente ocorrem são cefaleia e meningite asséptica<sup>18</sup>, porém os pacientes podem manifestar quadros neurológicos mais abrangentes<sup>22</sup>. Entre esses sintomas, podem ser citados convulsões, meningoencefalite, coma e mielite. Quando ocorrem, a maior parte das manifestações são associadas à bacteremia, não havendo diferença significativa nas formas ictérica ou anictérica.

Foi realizado um estudo com 77 pacientes<sup>22</sup> que foram diagnosticados com leptospirose e demonstrado os sintomas neurológicos que apresentaram. Na casuística desse estudo, foram observados 6 pacientes que não apresentaram quaisquer outros sintomas, havendo uma manifestação neurológica pura.

#### **2.5. Abordagem diagnóstica e tratamento**

A investigação para leptospirose deve ser realizada em contexto clínico de doença febril, associado à história de possível exposição. A investigação laboratorial é mandatória, devido à maior parte dos casos apresentarem sintomas inespecíficos, sendo assim necessário métodos diagnósticos específicos para leptospirose<sup>23</sup>.

Exames laboratoriais sem especificidade podem demonstrar<sup>24</sup> aumento da velocidade de hemossedimentação, elevação de transaminases e de bilirrubinas. Se avaliado o líquido cefalorraquidiano, observa-se aumento de linfócitos e

polimorfonucleares. A função renal pode estar alterada, além da evidência de leucocitose e trombocitopenia em amostra de sangue periférico.

### 2.5.1. Microscopia

A investigação por microscopia de campo escuro <sup>25</sup> é realizada com amostra de fluidos corporais. Para que seja possível a observação da *Leptospira*, são necessárias que estejam presentes 10.000 bactérias para cada mililitro, havendo maior dificuldade da visualização das bactérias em períodos mais prolongados da doença, devido à atuação do sistema imune. Também são observadores dependentes <sup>25</sup>, fato que diminui a sensibilidade do exame.

Caso seja realizada biópsia tecidual, devem-se ser realizadas colorações argênticas para a identificação das espiroquetas, como Warthin-Starry. Porém, não é específica para a *Leptospira*, pela possibilidade de identificar outras bactérias espiroquetas <sup>26</sup>. Há registros da descrição dessa bactéria em 1907, utilizando-se da mesma coloração para *Treponema pallidum* <sup>26</sup>.

Amostras teciduais ainda podem ser submetidas ao exame imunohistoquímico <sup>27</sup>, havendo necessidade da presença de *Leptospira*. Apresenta alta especificidade para o diagnóstico de leptospirose, porém a sensibilidade pode não ser alta a depender do estágios precoces da doença.

### 2.5.2. Outros métodos complementares

O exame padrão-ouro para o diagnóstico de leptospirose é o Teste de Aglutinação Microscópica <sup>28</sup>, havendo alta sensibilidade, mesmo em fases precoces, pela possibilidade da identificação dos antígenos de vários sorovares de *Leptospira*.

A cultura é um exame inviável de ser realizado devido ao tempo de prolongado necessário de cultivo dessa bactéria <sup>29</sup>. A PCR é realizada com a amplificação do DNA da bactéria, porém, não identifica-se qual o sorovar responsável pela infecção. Outros testes que podem ser realizados, porém menos sensíveis e dependentes do tempo de infecção é a pesquisa de anticorpos para *Leptospira*.

### 2.5.3. Tratamento

O tratamento é dependente da fase da infecção. Na forma anictérica semelhante à síndrome gripal, realiza-se o tratamento sintomático, devendo haver ênfase na necessidade de hidratação para prevenir sintomas mais graves <sup>30</sup>. A evolução

para manifestações graves demanda suporte clínico mais agressivo<sup>30</sup>, como correção de distúrbios hidroeletrólíticos e hemotransfusões em caso de hemorragia severa.

A antibioticoterapia pode ser realizada com uso de betalactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas<sup>30</sup>.

### **3. RELATO DE CASO**

Paciente de 28 anos de idade, mulher, parda, natural e procedente de Ceilândia/DF. Previamente hígida, apresentou quadro de cefaleia intensa procurando Unidade de Pronto Atendimento em 15 de setembro de 2020, evoluindo com quadro de crise convulsiva. Foram instituídas medidas terapêuticas, porém houve aumento do número de crises convulsivas. A paciente foi internada no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF) em 25 de setembro de 2020, com quadro de crises epiléticas, havendo piora da frequência a despeito dos psicotrópicos utilizados. Foi indicada e realizada intubação orotraqueal em 1º de outubro de 2020.

Realizada internação em UTI para controle de crises convulsivas, apresentando quadro de sepse de foco pulmonar por aspiração. Passou por avaliação de equipes multidisciplinares, sendo aventada inicialmente hipótese de encefalopatia autoimune, sendo realizadas corticoterapia e uso de imunoglobulina humana sem haver resposta terapêutica satisfatória. Evoluiu com hepatite, sendo associada ao uso de ácido valproico, ocorrendo suspensão do uso do medicamento.

A paciente foi admitida em UTI do hospital Universitário de Brasília no dia 26 de novembro de 2020 com suspeitas diagnósticas de encefalite autoimune mantida, com quadro de insuficiência renal aguda em recuperação e sepse de foco pulmonar. Foi avaliada pela equipe da reumatologia que, em vista da resposta insatisfatória à terapêutica prescrita e ausência de evidência de doença autoimune pelos dados clínicos e laboratoriais, sugeriu a possibilidade da encefalite da paciente ser manifestação inicial atípica de outra doença.

A paciente evoluiu com piora do quadro de choque séptico evoluindo com uso de drogas vasoativas em títulos cada vez maiores, evoluindo a óbito no dia 19 de dezembro de 2020. Foi solicitada necropsia e autorizada pelos familiares, sendo realizada no mesmo dia do óbito.

### 3.1. Necrópsia

#### 3.1.1. Macroscopia

Cadáver do sexo feminino, adulta, apresentando idade compatível com a idade referida. Pele e mucosas estavam ictéricas. No pescoço se observava orifício de traqueostomia. O exame interno foi realizado por retirada dos órgãos em blocos de acordo com a técnica de Ghon.

O pulmão esquerdo pesou 520 gramas e mediu 31,0 x 14,0 cm e o pulmão direito pesou 610 gramas e mediu 28,9 x 16,7 cm. Ambos os pulmões exibiram aderências entre os folhetos, aderências pleurais e petéquias na superfície pulmonar. Aos cortes, exibiu parênquima heterogêneo com áreas consolidação e áreas de hemorragia (figura 1).



Figura 1: Pulmão com parênquima de aspecto heterogêneo, com áreas enegrecidas e áreas de consolidação.

O coração pesou 610 gramas e parede ventricular esquerda medindo 1,9 cm de espessura e parede ventricular direita medindo 0,8 cm de espessura.

À abertura do estômago, intestino delgado e intestino grosso, foram observados presença de conteúdo sanguinolento em seu interior. O baço pesou 165,0 gramas e mediu 8,5 x 3,9 cm. Aos cortes, apresenta aspecto friável, de coloração vinhosa. O rim direito pesou 205 gramas e mediu 12,6 x 6,9 cm e o rim esquerdo pesou 215 gramas e mediu 12,2 x 5,4 cm. Ambos os rins estavam recobertos por cápsulas íntegras com presença de petéquias (figura 2).



Figura 2: superfície renal exibindo petéquias.

O fígado pesou 1875 gramas e mediu 25,6 x 13,9 x 6,5 cm. A superfície de corte era amarelada, com arquitetura anatômica habitual e aspecto em noz moscada (figura 3).



Figura 3: fígado com aspecto em noz moscada.

À abertura do crânio, houve saída de líquido cefalorraquidiano de coloração amarelada. O encéfalo, após fixação com formol, pesou 1200 gramas. Aos cortes, não foram observadas alterações arquiteturais compatíveis com necrose liquefativa, desvio de linha média ou mesmo aumento dos ventrículos cerebrais (figura 4).

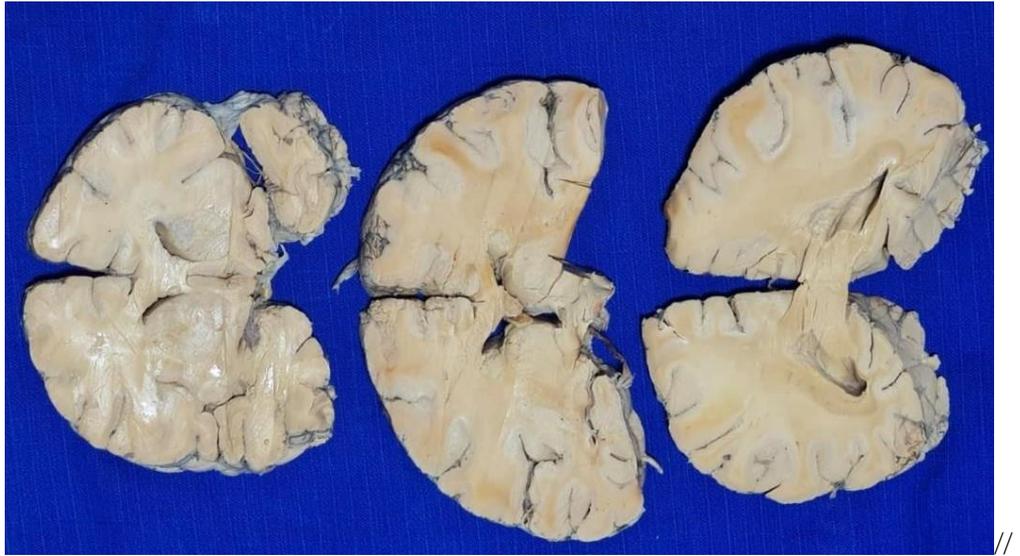


Figura 4: encéfalo

### 3.1.2. Achados microscópicos

Ao exame microscópico os pulmões exibiram alvéolos com áreas preenchidas por edema (figura 5.a), conteúdo hemorrágico e hemossiderófagos (figura 5.b) e as áreas de consolidação com intenso infiltrado mononuclear (figura 5.c).

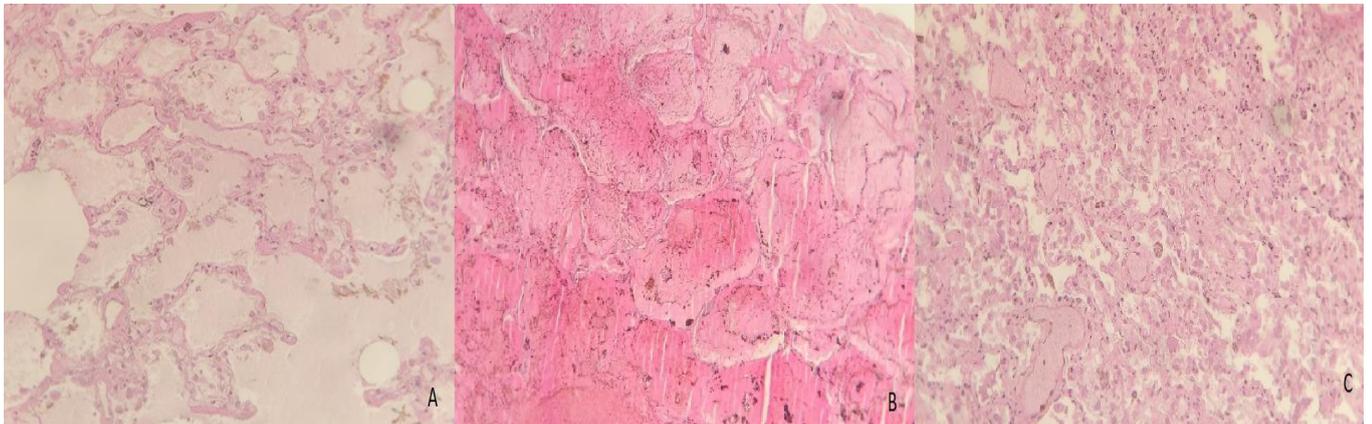


Figura 5: pulmão exibindo a) alvéolos preenchidos por edema; b) alvéolos preenchidos por conteúdo hemorrágico e hemossiderófagos; c) alvéolos preenchidos por infiltrado inflamatório mononuclear

O coração exibiu infiltrado inflamatório entre os cardiomiócitos e hipertrofia das fibras musculares. Foram observados nos rins anemia cortical, congestão medular e áreas de necrose tubular aguda (figura 6).

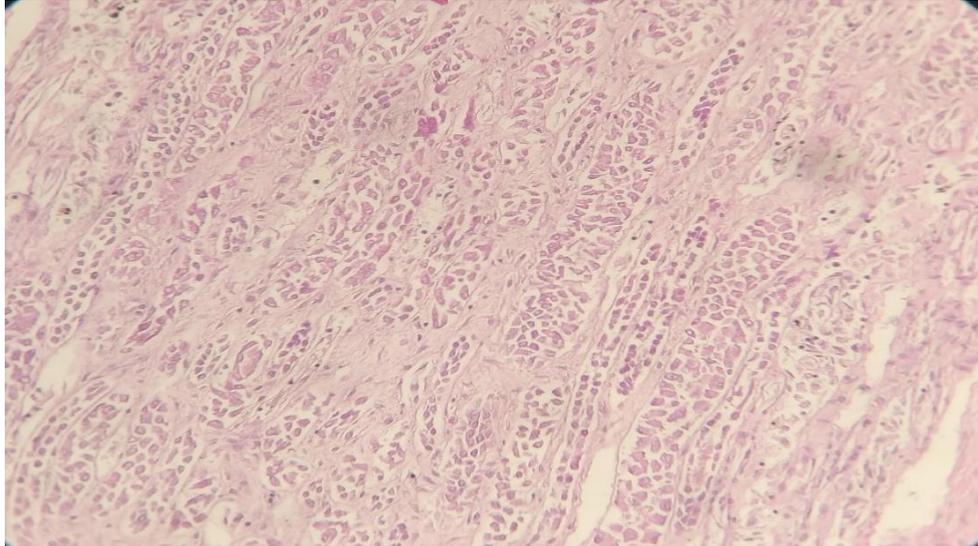


Figura 6: rim com necrose tubular aguda

O fígado exibiu infiltrado inflamatório mononuclear e destrabeculação de zona 2 (figura 7 a) de lóbulo hepático, poupando zonas periportais (figura 7 b). Foram realizadas coloração argêntica de Warthin-Starry que evidenciou presença de espiroquetas (figura 8). A marcação imuno-histoquímica específica para *Leptospira* ssp. confirmou a presença de bactérias viáveis em tecido hepático (figura 9).

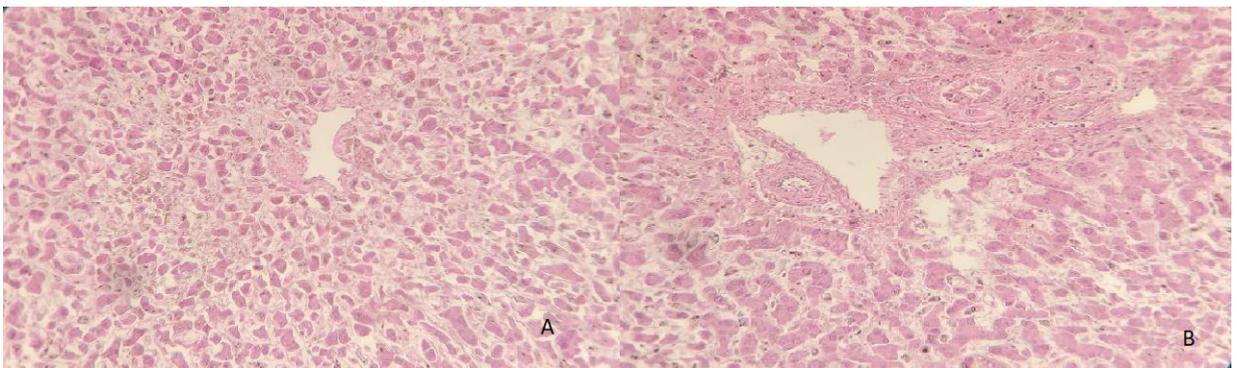


Figura 7: fígado exibindo a) destrabeculação de zona 2 do lóbulo havendo perda de coesão dos hepatócitos; b) zona periportal apresentando trabéculas preservadas

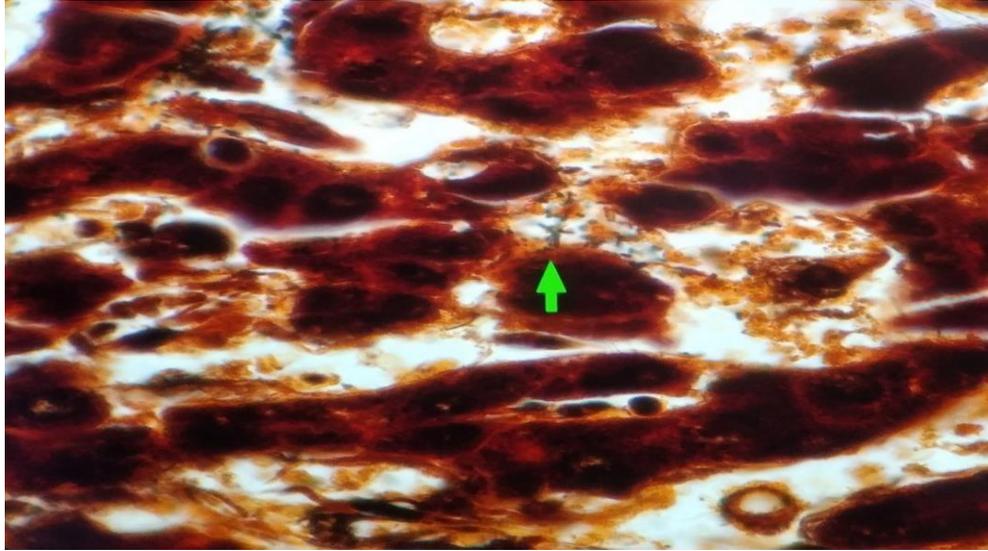


Figura 8: fígado com a coloração argêntica de Warthin-Starry, evidenciando presença de espiroquetas.

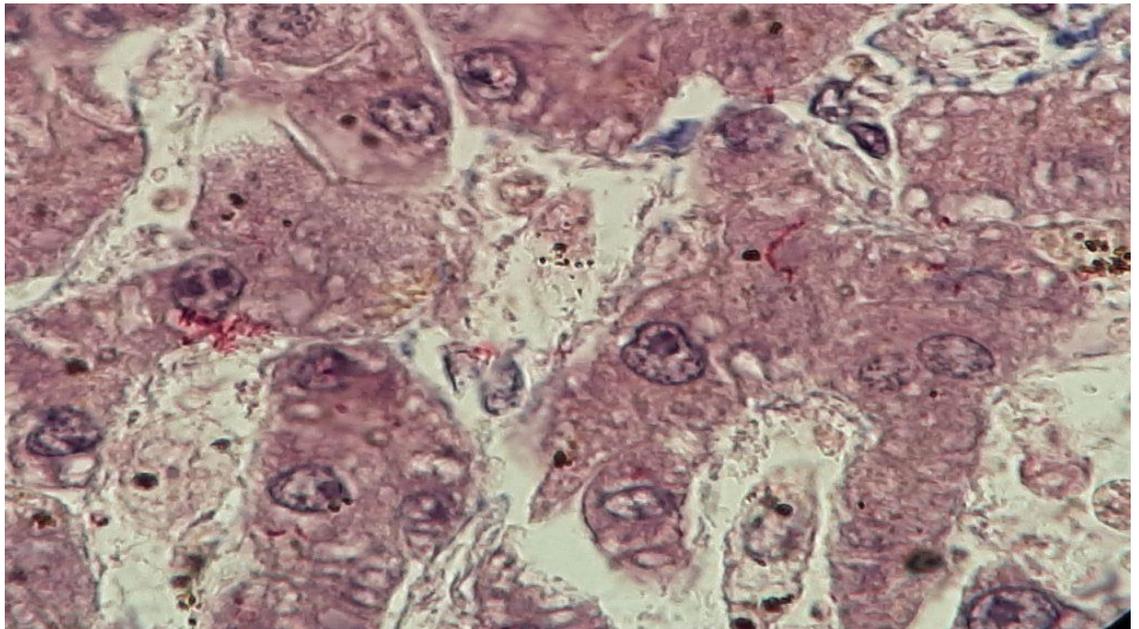


Figura 9: exame imuno-histoquímico com marcação imuno-histoquímica para *Leptospira ssp.*, vista na coloração em vermelho. Exame realizado como cortesia pelo Instituto Evandro Chagas

O encéfalo exibiu aumento dos espaços de Virchow-Robin e gliose (figura 10 e 11).

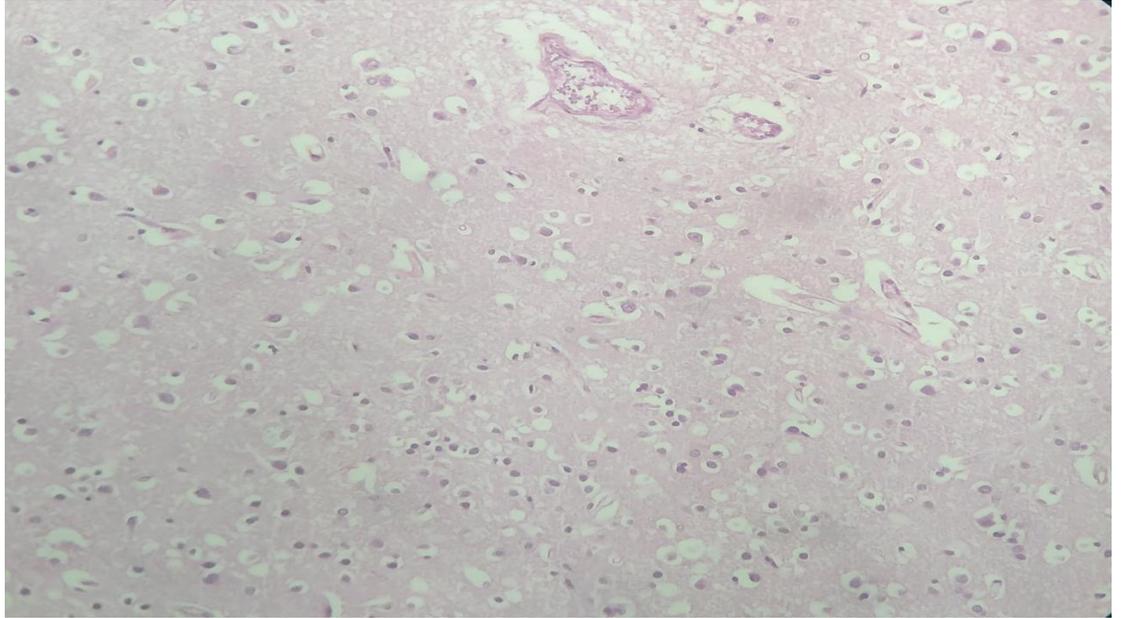


Figura 10: encéfalo exibindo gliose e aumento dos espaços de Virchow-Robin

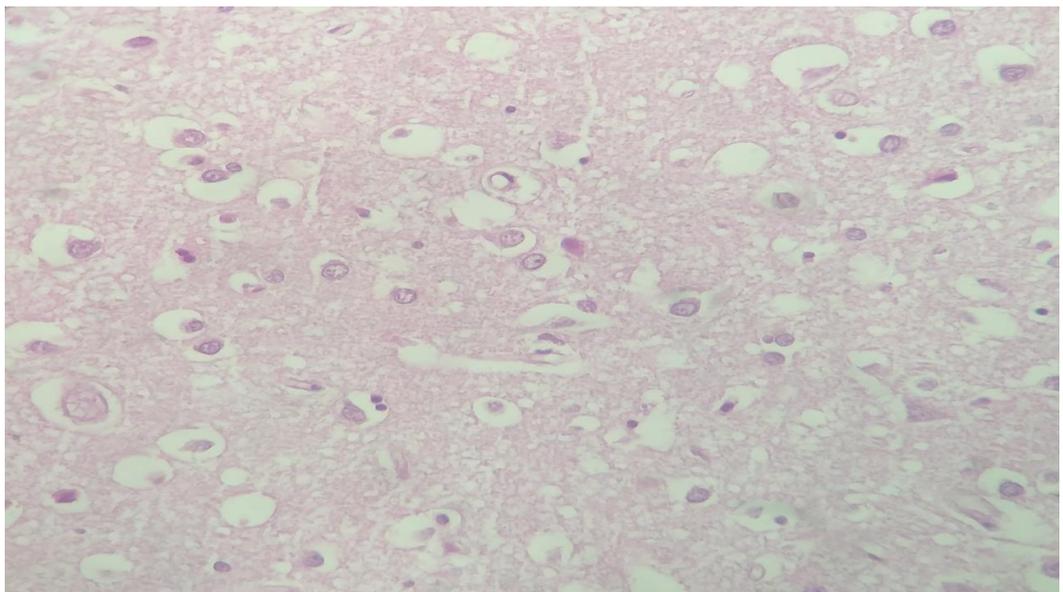


Figura 11: encéfalo

#### 4. DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de paciente internada em hospital por longo período para elucidação diagnóstica de crises convulsivas refratárias ao uso de terapias habituais. Pela hipótese diagnóstica aventada pela equipe de neurologia de encefalite autoimune não havendo diagnóstico preciso, foi realizado tratamento com corticoterapia e uso de ciclofosfamida, não havendo melhora terapêutica. Além disso, o período prolongado de

intubação orotraqueal levou ao quadro de sepse que evoluiu com choque séptico e posterior óbito de paciente.

A necropsia foi realizada no Hospital Universitário de Brasília a pedido da equipe de neurologia, em um contexto de suspensão de necropsias devido a pandemia pela doença COVID-19, sendo a primeira necrópsia de adulto sendo realizada nesta instituição durante a pandemia. Para segurança da equipe de necrópsia, a exposição foi a mínima possível durante o ato de necropsia, sendo os órgãos avaliados minuciosamente após a fixação em formol.

Ao exame macroscópico, foram vistas petéquias em órgãos, além do conteúdo sanguinolento no trato digestivo. Devido a esses achados, foi aventada a causa morte final como choque hipovolêmico que adveio de hemorragia digestiva alta em consequência de um quadro de discrasia sanguínea. As áreas de consolidações observadas no pulmão evidenciaram a pneumonia, bem como os achados microscópicos.

O aspecto friável e coloração vinhosa do baço é característica de sepse, assim como anemia cortical e congestão medular observada na microscopia renal. Os achados explanados confirmaram até o momento os achados clínicos do paciente, porém sem diagnóstico da doença de base.

Ao exame microscópico do encéfalo foram evidenciados sinais associado à encefalite, porém sem especificidade para doenças autoimunes. O fígado exibiu à microscopia destrabeculação da zona 2, preservando o espaço periportal, uma alteração típica de infecção por *Leptospira*<sup>11</sup>, sendo um achado emblemático, devido não ter nenhum dado clínico que corroborasse com essa suspeita diagnóstica. Foi realizada coloração argêntica Warthin-Starry em tecido hepático que evidenciou estruturas compatíveis com a bactéria *Leptospira*, sendo confirmado por exame imunohistoquímico.

Os achados morfológicos, associado à microscopia são compatíveis com a síndrome de Weil, pelas áreas de hemorragia pulmonar, icterícia e insuficiência renal aguda. A leptospirose gera inflamação do endotélio por mecanismos inflamatórios com o estímulo da secreção da citocina TNF- $\alpha$ , aumentando então a permeabilidade capilar além de poder ocorrer lesões capilares que podem provocar hemorragias<sup>11</sup>. As alterações vasculares podem ocorrer em pele, mucosas, pulmão e mesmo no trato gastrointestinal. Lesões em capilares do trato gastrointestinal podem levar a hemorragias

de grande monta podendo levar o paciente ao óbito devido à hemorragia do trato gastrointestinal, que foi a causa final do óbito da paciente do presente caso.

O caso foi levado em uma discussão conjunta com as especialidades do Hospital Universitário, não conseguindo haver um desfecho conclusivo para o caso. A equipe de reumatologia sugeriu uma encefalite atípica sem natureza autoimune, no último parecer antes do óbito - que poderia ocorrer como manifestação atípica na leptospirose. Porém, os achados morfológicos são de uma infecção aguda por *Leptospira* ssp, sendo que a paciente ficou internada pelo período de 2 meses e meio em ambiente hospitalar.

Na reunião foi levantada a possibilidade de uma cronificação da doença. O período de incubação da espiroqueta usualmente ocorre de 5 a 14 dias, podendo ocorrer entre 2 e 30 dias, sendo que antes de inteirar esse período a paciente foi internada no IHBDF, sendo realizadas terapias anti-inflamatórias e imunossupressora. Aventou-se a possibilidade que a imunossupressão medicamentosa poderia haver realizado uma cronificação da fase anictérica da doença, que pode cursar com manifestações atípicas, como crises convulsivas <sup>22</sup>. Outro dado não elucidado foi a não resposta terapêutica, devido ao uso dos antibióticos utilizados durante a internação agirem contra os soravares mais comuns da *Leptospira*.

O diagnóstico dessa paciente foi possível devido à realização da necropsia. A taxa realização de autópsias estão diminuindo desde a década de 1970 <sup>31</sup>, devido à segurança dos diagnósticos clínicos.

A necropsia serve é uma importante ferramenta para o diagnóstico das causas de óbitos, avaliação da qualidade do diagnóstico clínico e de tratamentos utilizados, pesquisas e ensino médico. Apesar do avanço tecnológico utilizadas na investigação clínica, ocorrem discrepâncias entre os diagnósticos clínicos e diagnósticos no exame *post mortem* <sup>32,33,34</sup>. Tal disparidade ocorre desde diagnósticos mais comuns <sup>32,34</sup> como infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar e broncopneumonia, bem como em casos de apresentação atípica e difícil diagnóstico, como o presente caso. Além dos objetivos já citados da necropsia, a autopsia levanta dados epidemiológicos referentes à mortalidade, permitindo assim diminuição do subdiagnóstico de doenças e melhora na abordagem da atenção primária pela identificação dos fatores de morbidade

## CONCLUSÃO

A leptospirose pode apresentar-se na forma anictérica com suas manifestações atípicas e forma ictérica. A paciente do nosso caso apresentou quadro de crise convulsiva, que embora seja rara, pode ocorrer a manifestação neurológica pura sem outros sintomas associados. Evoluiu ao final da internação prolongada com manifestações clínicas compatíveis com a forma ictérica da doença. O caso foi levado à sessão anatomopatológica do HUB, em conjunto com demais especialidades clínicas, sendo fechado como uma das apresentações atípicas raras de Leptospirose.

O presente relato de caso também evidencia a importância da realização de necropsias para elucidação de casos não diagnosticados pela investigação clínica. A necropsia utilizada como ferramenta diagnóstica, permite aprimoramento dos serviços de saúde devido à identificação de concordâncias e disparidades entre o diagnóstico clínico e diagnóstico no exame *post mortem* e busca por melhorias nas estratégias diagnósticas.

## REFERÊNCIAS

1. MCBRIDE, A. J.; ATHANAZIO, D. A.; REIS, M. G. KO AI. **Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis**, v. 18, p. 376-86, 2005.
2. SILVA, Talita Ribeiro et al. Alterações pluviométricas e incidência da leptospirose em humanos no Estado de Minas Gerais, Brasil, de 2001 a 2017. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e58410112089-e58410112089, 2021.
3. SANFORD, Jay P. Leptospirosis—time for a booster. **New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 8, p. 524-525, 1984.
4. VINETZ, Joseph. M. (2001). Leptospirosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, 14(5), 527–538.
5. ALMEIDA, Laerte Pereira de et al. Levantamento soroepidemiológico de leptospirose em trabalhadores do serviço de saneamento ambiental em localidade urbana da região sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, p. 76-81, 1994.
6. ALVES, Lorrane Barbosa et al. A RELAÇÃO ENTRE LEPTOSPIROSE, PRECIPITAÇÃO E AÇÃO PÚBLICA NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL-BRASIL. **Revista Eletrônica da Associação dos Geógrafos Brasileiros, Seção Três Lagoas-(ISSN 1808-2653)**, p. 133-150, 2018.
7. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2022. Disponível em:  
<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leptobr.def>> Acesso em: set. 2022.
8. JOHNSON, Russel. *Leptospira*. In: **Medical Microbiology. 4<sup>th</sup> edition**. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Capítulo 35. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8451/>> Acesso em set. 2022

9. ADLER, Ben. History of leptospirosis and *Leptospira*. In: ***Leptospira and leptospirosis***. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. p. 1-9.
10. PALLERONI, N. J.; IN, Pseudomonadaceae. **Bergey's manual of systematic bacteriology** (Edited by NR Krieg and J. G Holt), Vol. 1. 1984.
11. BRASILEIRO FILHO, Geraldo. Bogliolo patologia. 9<sup>ed</sup>. **Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan**, 2016. 1958-1967 p.
12. CULLEN, Paul A. et al. LipL21 is a novel surface-exposed lipoprotein of pathogenic *Leptospira* species. **Infection and immunity**, v. 71, n. 5, p. 2414-2421, 2003.
13. HAAKE, David A. et al. *Leptospiral* outer membrane proteins OmpL1 and LipL41 exhibit synergistic immunoprotection. **Infection and immunity**, v. 67, n. 12, p. 6572-6582, 1999.
14. CHOY, Henry A. et al. Physiological osmotic induction of *Leptospira interrogans* adhesion: LigA and LigB bind extracellular matrix proteins and fibrinogen. **Infection and immunity**, v. 75, n. 5, p. 2441-2450, 2007.
15. CASTIBLANCO-VALENCIA, Mónica Marcela et al. *Leptospiral* immunoglobulin-like proteins interact with human complement regulators factor H, FHL-1, FHR-1, and C4BP. **Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 6, p. 995-1004, 2012.
16. CHERNUKHA, Yu G. et al. The dynamics of IgM-and IgG-antibodies in *Leptospiral* infection in man. **Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. Erste Abteilung Originale. Reihe A: Medizinische Mikrobiologie und Parasitologie**, v. 236, n. 2-3, p. 336-343, 1976.
17. GUERREIRO, Hygia et al. *Leptospiral* proteins recognized during the humoral immune response to leptospirosis in humans. **Infection and immunity**, v. 69, n. 8, p. 4958-4968, 2001.

18. ROMERO, Eliete Caló; BLANCO, Roberta Morozetti; YASUDA, Paulo Hideki. Aseptic meningitis caused by *Leptospira* spp diagnosed by polymerase chain reaction. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, p. 988-992, 2010.
19. AREAN, Victor M. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). **The American journal of pathology**, v. 40, n. 4, p. 393, 1962.
20. DURMAZ CETIN, B. et al. Acute renal failure: a common manifestation of leptospirosis. **Renal failure**, v. 26, n. 6, p. 655-661, 2004.
21. SEJVAR, James et al. Leptospirosis in “eco-challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000. **Emerging infectious diseases**, v. 9, n. 6, p. 702, 2003.
22. BEZERRA, H. M. C. et al. Comprometimento do sistema nervoso na leptospirose I: Avaliação dos aspectos neurológicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 51, p. 457-463, 1993.
23. AHMED, Ahmed et al. Molecular approaches in the detection and characterization of *Leptospira*. **J Bacteriol Parasitol**, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2012.
24. BECIROVIC, Amela et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics of patients with leptospirosis in five-year period. **Materia socio-medica**, v. 32, n. 1, p. 15, 2020.
25. TURNER, L. H. et al. Leptospirosis III. Maintenance, isolation and demonstration of leptospires. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 64, n. 4, p. 623-46, 1970.
26. STIMSON, Arthur M. Note on an organism found in yellow-fever tissue. **Public Health Reports (1896-1970)**, p. 541-541, 1907.
27. UIP, David Everson; AMATO NETO, Vicente; DUARTE, Maria Seixas. Diagnóstico precoce da leptospirose por demonstração de antígenos através de exame

imuno-histoquímico em músculo da panturrilha. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, p. 375-381, 1992.

28. BLANCO, Roberta Morozetti; CASSIOLATO, Ana Paula; ROMERO, Eliete Caló. Avaliação do teste de aglutinação microscópica utilizando-se como antígeno *Leptospiras* saprófitas para o diagnóstico da leptospirose humana. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 74, n. 2, p. 90-96, 2015.

29. JOHNSON, Russell C.; HARRIS, Virginia G. Differentiation of pathogenic and saprophytic leptospire I. Growth at low temperatures. **Journal of bacteriology**, v. 94, n. 1, p. 27-31, 1967.

30. KATZ, Alan R. et al. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 11, p. 1834-1841, 2001.

31. VAN DEN TWEEL, Jan G.; TAYLOR, Clive R. The rise and fall of the autopsy. **Virchows Archiv**, v. 462, n. 4, p. 371-380, 2013.

32. KUIJPERS, Chantal CHJ et al. The value of autopsies in the era of high-tech medicine: discrepant findings persist. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 6, p. 512-519, 2014.

33. MOREIRA, Daniel Ribeiro; LANA, Ana Maria Arruda; GODOY, Pérsio. Estudo sobre a contribuição da autópsia como método diagnóstico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 239-245, 2009.

34. CORADAZZI, A. L.; MORGANTI, A. L. C.; MONTENEGRO, M. R. G. Discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 36, p. 385-391, 2003.

35. ESPINOSA-BRITO, Alfredo D.; MENDOZA-AMAT, José Hurtado de. In defense of clinical autopsy and its practice in Cuba. **MEDICC review**, v. 19, p. 37-41, 2017.