

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ

Kívia da Silva Joia

Resposta ao corticosteroide em um caso de nefrite tubulointersticial aguda por leptospirose.

Rio de Janeiro

2024

Kívia da Silva Joia

Resposta ao corticosteroide em um caso de nefrite tubulointersticial aguda por leptospirose.

Relato de caso apresentado ao Programa de Residência Médica em Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Nefrologia.

Orientador: Fabrício Guimarães Bino

Rio de Janeiro

2024

Kívia da Silva Joia

Resposta ao corticosteroide em um caso de nefrite tubulointersticial aguda por leptospirose.

Relato de caso apresentado ao Programa de Residência Médica em Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Nefrologia.

Aprovado em:

Banca examinadora

RESUMO

Este relato de caso tem por objetivo apresentar embasamento para futuros casos, nos quais a infecção causada pela Leptospira associada a injuria renal aguda, sem boa evolução após tratamento adequado da infecção, pode estar associada a nefrite tubulointersticial com necessidade de corticoterapia. Um paciente com epidemiologia importante e clássica apresentação clínica de síndrome de Weil, que teve o diagnóstico de leptospirose confirmado por testes sorológicos, evoluiu com injuria renal aguda com necessidade de hemodiálise intermitente diária na fase aguda da doença.

Contudo, apesar da melhora clínica após o tratamento com antibioticoterapia e suporte hemodinâmico, o paciente permanecia com necessidade de terapia renal substitutiva para manutenção da vida. Devido à evolução incomum, foi realizada biópsia renal, na qual concluiu-se o diagnóstico de nefrite tubulointersticial, predominantemente aguda, levando à realização de terapia com corticosteroide. Após o tratamento, o paciente teve a hemodiálise suspensa e seguiu em tratamento conservador da doença renal crônica.

Palavras-chave: Leptospirose. Nefrite tubulointersticial. Corticosteroide sistêmico

ABSTRACT

This case report aims to present basis for future cases, in which the infection caused by *Leptospira* associated with acute renal injury, that did not present successful development after appropriate treatment, may be related to Tubulointerstitial Nephritis that requires corticotherapy. A patient with important epidemiological evidence and Weil's Syndrome classic clinical presentation, with positive serological tests for leptospirosis, developed acute renal injury that demanded intermittent hemodialysis in the acute phase of the disease. However, in spite of the satisfactory clinical evolution following antibiotic therapy and hemodynamic support, the patient still had need of renal replacement therapy to survive.

Due the uncommon outcome, renal biopsy was performed leading to Tubulointerstitial nephritis diagnosis, mostly acute, that required corticotherapy. After the appropriate therapy, the patient had hemodialysis suspended and progressed to conservative management of the chronic kidney disease.

Key words: Leptospirosis; Tubulointerstitial nephritis; Systemic Corticosteroids.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO -----	07
2 - MÉTODO -----	10
3 - DISCUSSÃO -----	12
4 - CONCLUSÃO -----	13
AGRADECIMENTO -----	14
REFERÊNCIAS -----	15

1- INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa febril aguda que ocorre principalmente em áreas tropicais e subtropicais, associada a baixo poder socioeconômico por estar ligada à sua maior incidência em momentos de grandes inundações que contenham urina de animais infectados, principalmente roedores, pela bactéria espiroqueta *Leptospira*¹. Sua fisiopatologia é gerada pela inflamação do endotélio vascular por citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF-A) em vários tecidos ⁴.

O quadro clínico pode aparecer até 30 dias após a exposição e pode variar de formas leves, caracterizada por síndrome febril aguda com mialgia em panturrilhas e suflusão conjuntival, até potencialmente fatais. A evolução para síndrome de Weil é um exemplo dessa gravidade apresentando icterícia, injuria renal e hemorragia pulmonar^{1,2}.

A injúria renal aguda (IRA) é uma das complicações mais comuns e graves, caracterizada por incremento nos valores da creatinina sérica e redução débito urinário e classificado segundo o KDIGO (Figura 1).

Stage ^a	Serum creatinine level	Urine output
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • Increase of ≥ 0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/l}$) within 48 h, or • Increase of ≥ 1.5-fold above baseline, known or assumed to have occurred within 7 days 	<ul style="list-style-type: none"> • $<0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6 h
1	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1.5–1.9 times baseline, or • >0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/l}$) increase from baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • $<0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6–12 h
2	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2.0–2.9 times baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • $<0.5 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 12 h
3	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3.0 times baseline, or • Increase of serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl ($353.6 \mu\text{mol/l}$), or • RRT or • In patients aged <18 years, a decrease in eGFR to $<35 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • $<0.3 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 24 h or • Anuria for ≥ 12 h

Figura 1- Ilustração retirada Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2012¹⁵.

A injúria renal aguda na leptospirose pode evoluir rapidamente para necessidade de terapia de substituição renal (TSR) para manutenção da vida e está

diretamente relacionada à gravidade da lesão renal e ao risco de complicações subsequentes, como desequilíbrios hidroeletrolíticos, acidose metabólica e uremia³.

A fisiopatologia da IRA na leptospirose é especialmente complexa e multifatorial, incluindo resposta inflamatória sistêmica, disfunção endotelial e danos diretos às células tubulares renais causados pela bactéria e pelas toxinas formadas pela infecção⁴. O acometimento da perfusão renal, a ativação da inflamação e a possibilidade de formação de microtrombos podem contribuir para a obstrução das pequenas estruturas vasculares nos rins, resultando em isquemia e lesão renal continua⁵ (Figura 2). A IRA no contexto das formas mais graves de leptospirose está associada a uma alta taxa de mortalidade⁶.

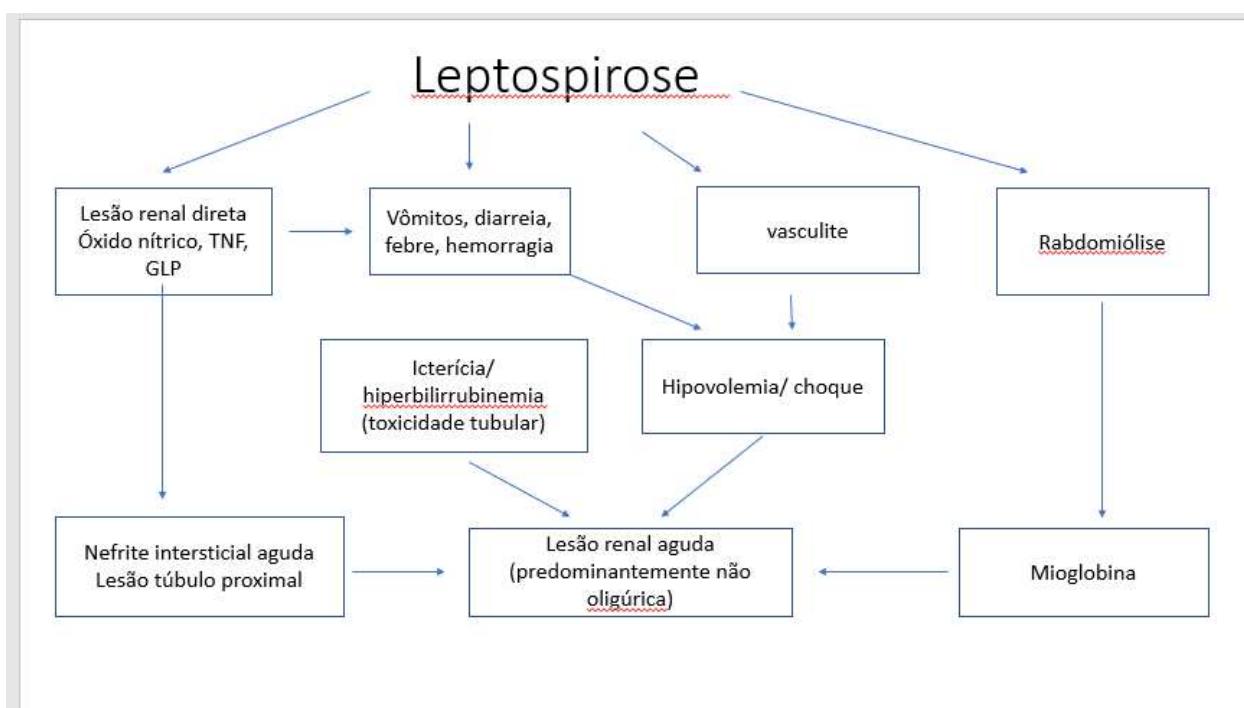


Figura 2- Adapatado de Abdulkadu e silva⁵

Na grande maioria de casos de IRA devido à leptospirose se faz necessário o início de TSR para controle de acidose refratária, hipervolemia, sintomas gerados pela uremia e, de forma menos comum, hipercalemia, sem controle por medidas clínicas³. A diálise tem como objetivo principal restabelecer o equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base, além de remover toxinas acumuladas no sangue devido a redução da função renal. Em muitos casos, a diálise será descontinuada com a função renal recuperada após a resolução da infecção e da resposta inflamatória sistêmica. Contudo, em casos mais graves ou em pacientes com múltiplas comorbidades, podem ter a recuperação

da função renal comprometida e sendo necessário um maior tempo de TRS⁸. É importante lembrar que, além da terapia de substituição renal, o manejo adequado da leptospirose engloba o uso de antibioticoterapia e o controle das condições clínicas⁹.

Nos casos em que a evolução renal não é satisfatória mesmo com a resolução da infecção abre-se margem para o questionamento e execução de biópsia renal. E assim avaliar a possibilidade de manutenção de insultos inflamatórios agudos, sobreposição de patologias e prognóstico da função renal¹⁰. Então, mesmo não sendo uma prática comum nos casos de IRA na leptospirose, às vezes, se faz necessário para otimização do tratamento e abordar diferentes mecanismos da injúria.

Estudos tem demonstrado a nefrite tubulointersticial aguda (NIA) desenvolvida pela presença da leptospira no tecido renal como um fator de grande importância na fisiopatologia da injúria renal. A presença da leptospira ou até mesmo das toxinas formadas geram um infiltrado inflamatório difuso associado a tubulite com predomínio de células mononucleares. Eosinófilos não costumam estar presentes quando a NIA secundária a uma infecção. Geralmente o comprometimento da função renal esta relacionada com a extensão do infiltrado no tecido renal¹⁰⁻¹¹.

Mediante uma infecção ou inflamação o corpo desencadeia uma resposta imunológica como a liberação de diversas moléculas sinalizadoras, como citocinas e prostaglandinas, que desencadeiam aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e com isso atraem células imunes. Porém, em alguns casos essa ativação torna-se exagerada provocando ainda mais danos aos tecidos¹².

Os corticosteroides agem nesse processo por várias vias celulares como inibição da transcrição de citocinas pro-inflamatórias, aumento da produção de proteínas anti-inflamatórias, estabilização das membranas dos lisossomos e supressão da migração de células imunes¹².

Não se encontra bem estabelecido na literatura as vantagens do uso de corticosteroides sistêmicos em casos de NIA por infecção¹³. Pois o que se encontra, na grande maior dos casos, é a resolução da injúria renal aguda com o controle da infecção¹⁴. Por isso se faz necessário o incentivo e discussão de casos fora desse padrão para criação de alternativas para interrupção da agressão renal e geração de oportunidade para descontinuidade da terapia de substituição renal. Além de contribuir

como uma melhor qualidade de vida dos pacientes e evitar as complicações dessa terapêutica.

2- MÉTODO

Usaremos um relato de caso, ocorrido no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ, na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, para discutir a resposta do uso de corticosteroides em paciente com nefrite tubulointersticial aguda por leptospirose.

Paciente sexo masculino, 55 anos, foi admitido no serviço de emergência com retardo há quatro dias de febre e intensa mialgia com evolução de redução do débito urinário, icterícia e rebaixamento do nível de consciência. Com história de contato recente com água de enchente. Apresentava instabilidade hemodinâmica com necessidade de noradrenalina a 0.2 mcg/Kg/min, exame físico e ultrassom à beira leito com sinais de congestão pulmonar.

História patológica pregressa de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada e doença renal crônica com taxa de filtração estimada pelo *clearance* de creatinina pela fórmula de CKD-EPI de 55 ml/min/1.73 m².

Os exames de sangue iniciais revelaram elevação das enzimas hepáticas e da creatinina sérica, indicando disfunção hepática e renal (tabela1). Posteriormente testes sorológicos foram realizados e confirmaram o diagnóstico presumido de leptospirose. Foi realizado antibioticoterapia com ceftriaxona 2 gramas por 07 dias, suporte hidroeletrolítico e hemodiálise devido à injuria renal aguda *KDIGO* 3. Após mais de 6 semanas do início do tratamento apresentou melhora da icterícia, da disfunção hepática e normalização do débito urinário. Contudo, surpreendentemente a função renal não apresentava melhora, com escórias elevados, e seguia dependente de hemodiálise, mesmo após tentativas de suspensão de terapêutica, investigação laboratorial sem alteração e imagem do sistema urinário normal.

Então, foi realizada biópsia renal com resultado de nefrite tubulointersticial predominantemente aguda (imagens 3 e 4) e foi optado por pulso de metilprednisona 500 mg por três dias, seguidos de prednisona 0,5 mg/kg por três semanas. Após

término do tratamento, o paciente evolui com descontinuidade da hemodiálise e segue em tratamento conservador da doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimado pelo clearance de creatinina pela fórmula CKD-EPI de 33 ml/min/1.73m² (tabela 2).

Creatinina	14,4 mg/dL	Cálcio	7,4 mg/Dl
Ureia	267 mg/dL	Fósforo	6,4 mg/Dl
Hemoglobina	9,2 g/dL	Albumina	2,6 g/Dl
Leuco	12930/ mm ³	Bilirrubina total	18,7 mg/dL
Plaqueta	76000/ mm ³	Bilirrubina direta	17,6 mg/dL
INR	1,1	Ck	1563 U/L
TAP	12,9	Sódio	129 mEq/L
Potássio	5,1 mEq/L		

Tabela 1 – Exames de admissão

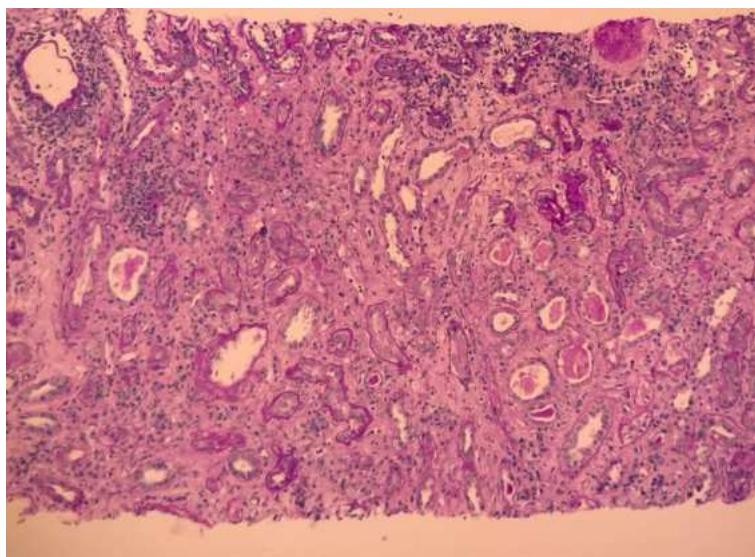


Imagen 3 – Biópsia Renal

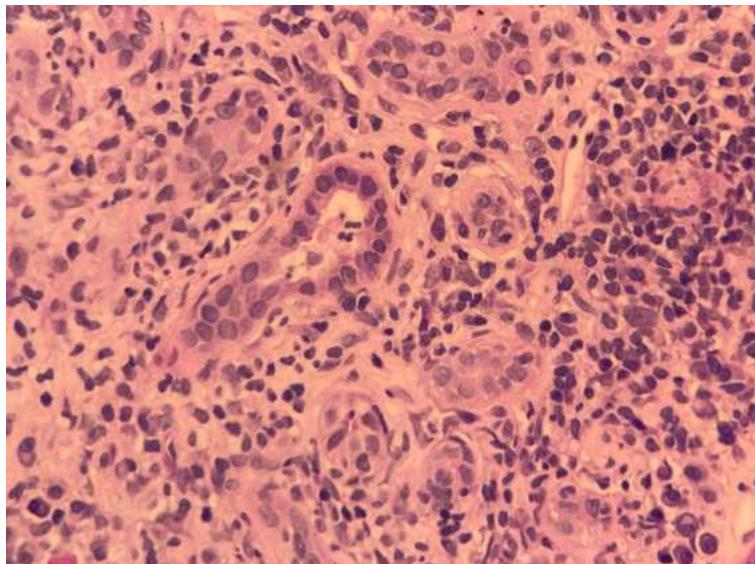


Imagen 4 – Biópsia Renal

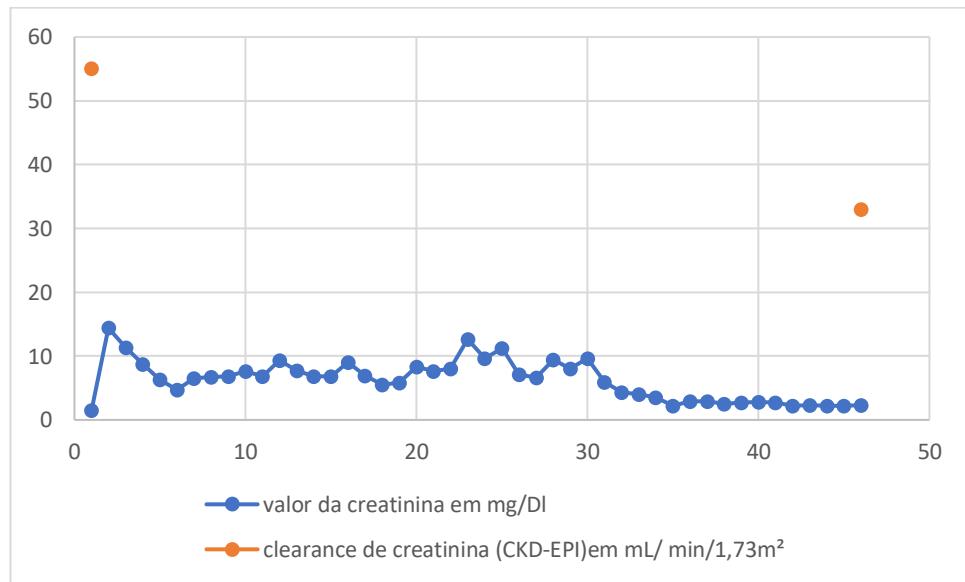


Tabela 2 – Evolução da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular

3- DISCUSSÃO

Neste caso a indicação de início de diálise foi categórica, sem a necessidade de avaliarmos um início precoce, pois o paciente apresentava indicações clássicas para início da terapêutica: hipervolemia e acidose metabólica refratários as medidas clínicas³⁻⁷. Apesar de não rara, a leptospirose costuma ter boa evolução e melhora da

injúria renal aguda com o tratamento com antibiótico e terapia de substituição renal como ponte até a resolução da infecção⁴.

Porém, com a evolução desfavorável, se fez necessário a realização de biopsia renal para avaliarmos a necessidade de tratamento adicional e prognóstico¹⁵. Lembrando que o paciente já apresentava uma doença renal crônica e menor reserva funcional para sua recuperação. O achado da biópsia renal foi nefrite tubulointersticial predominantemente aguda e se fez necessário o uso de corticosteroide sistêmico para interromper a agressão ao parênquima renal.

Com isso, o paciente apresentou melhora da função renal e descontinuidade da terapia de substituição renal, se mantendo em tratamento conservador da doença renal crônica. O que possibilita maior grau de independência, qualidade de vida e distanciamento de complicações por ser submetido a uma terapêutica com circulação sanguínea extracorpórea¹⁶.

Entendemos que um relato de caso possui baixo grau de força científica para criar ou modificar tratamentos. Contudo, a partir dele é que verificamos a necessidade de maior conhecimento em determinadas áreas atípicas e a possibilidade de compartilhar dados para ampliar o conhecimento médico.

4- CONCLUSÃO

Fica claro que o uso de corticosteroides foi fundamental para controle da nefrite tubulointersticial aguda, impossibilitando a cronificação da injúria renal, garantindo a recuperação da função renal e a descontinuidade de hemodiálise. Além, de reforçar a lembrança da fisiopatologia multifatorial da injúria renal aguda causada pela leptospirose e a importância de recorremos a biópsia renal em casos atípicos. Contudo se faz necessário ampliação dos estudos colaborativos com determinação de dose e tempo de tratamento adequado.

AGRADECIMENTOS

Nada nessa vida é feito de maneira completamente isolada e chegar até aqui não foi algo fácil. Por isso, dedico essas poucas linhas para agradecer a minha rede de apoio, que de forma simples e delicada se faz presente na minha caminhada.

REFERÊNCIA

- 1- Chagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez SMS, Stein C, Abela RB, KO, AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: a systematic review. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-19, 17 set. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898>.
- 2- Siriwanij T, Suttinont C, Tantawichien T, Chusil S, Kanjanabuch T, Sitprija V. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology* 2005; 10:1-6.
- 3- 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.
- 4- Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal involvement in leptospirosis - new insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:248-52
- 5- Abdulkader RCRM, Silva MV. The kidney in leptospirosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2111-20
- 6- Daher EF, Zanetta DMT, Cavalcante M *et al*. Risk factors for death and changing patterns in acute renal failure of leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:630-4.
- 7- Bouchard J, Mehta RL. Timing of Kidney Support Therapy in Acute Kidney Injury: What Are We Waiting For? *Am J Kidney Dis* 2022 Mar;79(3):417-426. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.014. Epub 2021 Aug 28.
- 8- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Aken HV, Wempe C, Pavenstad H, Boanta A, Gerb J, Meersch M. Effect of Early vs Initiation of Renal Replacement With Acute Kidney Injury: The Plain Randomized Clinical Trial. 2016 May;315(20):2190-9.doi: 10.1001/jama.2016.5828.
- 9- Guidugli F, Castro AA, Atallah AN, Araújo MG. Antibiotics for treating leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD001306.
- 10-Ooi BS, Jao W, First MR, Mancilla R, Pollak VE. Acute interstitial nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Am J Med* 1975;59:614-29.

- 11-Kannerstein M. Histologic Kidney changes in the common acute infectious diseases . Am J Med Sci 1942;203:65-73.
- 12-Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanism of action and clinical considerations. Ann Intern Med 1976; 84:304-315.
- 13- Ellis D, Fried WA, Yunis Ej, Blau EB. Acute interstitial nephritis in children: report of 13 cases and review of the literature. Pediatrics 1981;67:67:862-70.
- 14-Tem RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ. Acute interstitial nephritis: Immunologic and clinical aspects. Mayo Clin Proc 1988;63:921-30.
- 15- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl.2012.
- 16- Martins MRI, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. Rev Latinoam Enferm. 2005;13(5):670-6.