

## ESTADO IMUNOLÓGICO NA LEPTOSPIROSE \*

Everaldo COSTA \*\*  
Ivo Coelho SILVA \*\*  
Genaro MIRANDA FILHO \*\*  
Valteli Valverde da SILVA \*\*  
Eulólio Moreira CALDAS \*\*\*  
Edilson BRITO \*\*\*  
Marilena B. SAMPAIO \*\*\*

RIALA6/531

COSTA, E.; SILVA, I.C.; MIRANDA FILHO, G.; SILVA, V.V.; CALDAS, E.M.;  
BRITO, E. & SAMPAIO, M.B. — Estado imunológico na leptospirose. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):93-100, 1981.

**RESUMO:** Vinte e dois pacientes com leptospirose, internados no Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, foram investigados no sentido de se detectar possível envolvimento imunológico na patogênese da doença. A alergia cutânea na doença foi avaliada mediante injeção de 0,1 ml de suspensão de leptospiros inativadas, denominada Leptospirin, obtendo-se 91% de positividade. Em cinco pacientes procedeu-se à biópsia da lesão dérmica, sendo o estudo histopatológico e a imunofluorescência compatíveis com processo de hipersensibilidade retardada (tipo IV). O estudo das imunoglobulinas e complemento sérico mostraram elevação de IgG e IgM, e redução de C1q e C3. A imunoeletroforese demonstrou redução da pré-albumina, ampliação de IgM (predominante) e IgG, além de aumento marcante da alfa-2-macroglobulina. Os achados sugerem que possíveis mecanismos imunológicos possam estar contribuindo na patogênese da doença.

**DESCRITORES:** leptospirose humana, estudo imunológico de pacientes.

### INTRODUÇÃO

A leptospirose determina lesões sistêmicas atribuídas a possível toxina (s) ainda não demonstrada experimentalmente.

Estudos recentes<sup>1, 2, 5</sup> revelaram a formação de imune-complexos determinando lesão tissular, tanto no modelo experimental como no homem. Assim, BRITO demonstrou a ocorrência de redução discreta de C<sub>3</sub> e C<sub>3a</sub>, depósitos de IgG, IgM e C<sub>3a</sub> em músculo da panturrilha e membrana basal glomerular, sendo nesta última observados ainda depósitos de IgA e fibrina, sugerindo o autor que as lesões musculares e renais são mediadas por complexos imunes, com participação de imunoglobulinas do hos-

pedeiro e presumíveis produtos antigênicos da leptospira.

Estudos poloneses e alemães<sup>2, 5</sup> demonstram que na leptospirose ocorre mecanismo de hipersensibilidade cutânea, caracterizada como do tipo IV. COSTA *et alii*<sup>4</sup> estudaram em nosso meio este fato, encontrando 84,6% de concordância da intradermorreação com Leptospirin para com a prova de soroaglutinação microscópica.

O presente trabalho visa avaliar as alterações imunológicas ocorrentes na doença, bem como investigar possíveis mecanismos imunológicos que possam explicar, pelo menos em parte, sua patogênese.

\* Realizado no Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, Brasil.

\*\* Do Hospital Couto Maia.

\*\*\* Da Universidade Federal da Bahia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 22 pacientes (19 do sexo masculino), internados no Hospital Couto Maia, Salvador, BA, com diagnóstico de leptospirose, os quais foram submetidos a exames de rotina laboratorial, visando compatibilizar o diagnóstico clínico com os dados fornecidos pelo laboratório. Assim, foram solicitados: hemograma, bilirrubinas, transaminase, tempo de protrombina, uréia, creatinina, soroaglutinação microscópica em campo escuro, exame sumário de urina e telerradiografia do tórax; exceto o exame radiológico, os demais foram repetidos pelo menos uma vez por semana.

A avaliação imunológica consistiu em: dosagem das imunoglobulinas G, M e A, dosagem de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Clq e imunoeletroforese. Estes exames foram realizados quando da admissão do paciente e repetidos uma semana após a mesma. O método utilizado para dosagem das imunoglobulinas foi o da imunodifusão em placa Hyland.

A partir do 10.<sup>o</sup> dia de doença, era aplicado 0,1 ml de Leptospirin na face anterior do antebraço esquerdo, realizando-se leituras após 8 e 24 horas da aplicação; 48 horas após a aplicação do Leptospirin, fazia-se a reação de Mantoux, utilizando o PPD Rt 23.

A positividade do teste alérgico com Leptospirin foi avaliada através de eritema e/ou enduração no local da aplicação, adotando-se a seguinte graduação:

- 0 = negativa — eritema/enduração entre 0 e 9 mm de diâmetro;
- + = eritema/enduração entre 10 e 19 mm;
- ++ = eritema/enduração entre 20 e 29 mm;
- +++ = eritema/enduração acima de 29 mm.

Foram feitas biopsias das lesões dérmicas de 5 pacientes que apresentaram reação positiva ao Leptospirin.

Sempre que se aplicava o Leptospirin era colhido previamente sangue para soroaglutinação microscópica, realizada com bateria de antígenos vivos de 20 cepas de leptospirosas, cultivadas em meio EMJH e enriquecidas com "Bac-leptospira enrichment", usadas entre o 5.<sup>o</sup> e 7.<sup>o</sup> dias de crescimento. O título de 1:200 ou mais foi adotado como parâmetro de positividade. A doença foi considerada como tendo forma leve ou moderada quando havia boa evolução clínica e laboratorial, era anictérica ou havia icterícia sem hemorragias graves, sem sinais de comprometimento miocárdico e sem insuficiência renal aguda (IRA).

O Leptospirin foi preparado com cepas dos sorotipos *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *grippotyphosa*, *tarassovi*, *pomona*, *patoc* e *são paulo*, fornecidas pelo Instituto Von Ostertag, de Berlim, Alemanha.

## RESULTADOS

Os dados laboratoriais de rotina foram idênticos aos já amplamente observados na literatura desta doença.

Dentre os achados clínicos chamou a atenção a ocorrência de miocardite em dois pacientes e hemorragia digestiva em três; insuficiência renal aguda oligúrica ocorreu em dois pacientes e com diurese normal em treze outros; dois pacientes faleceram.

A distribuição por sexo e grupos etários encontra-se na tabela 2: nas tabelas 3, 4 e 5 encontram-se os valores obtidos na dosagem das imunoglobulinas G, M e A, tanto na primeira como na segunda avaliação, notando-se que IgG esteve elevada nas duas avaliações, predominando na última; IgM esteve igualmente elevada; em relação a IgA, 90% ou mais dos pacientes mantiveram-na em valores normais nas duas avaliações.

Segundo se vê na tabela 6, a imunoeletroforese mostrou redução da pré-albumina em mais de 50% dos casos, ampliação de IgG e IgM, sendo esta marcante na 2.<sup>a</sup> dosagem para IgM, e aumento da alfa-2-macroglobulina, que chegou a 100% na 2.<sup>a</sup> avaliação.

Das dosagens de complemento observa-se redução de C<sub>3</sub> e Clq, mais acentuada na 2.<sup>a</sup> avaliação, sugerindo consumo do complemento em processo imunológico, conforme se vê nas tabelas 7, 8 e 9.

Cinquenta e seis por cento (56%) dos pacientes foram reagentes ao teste tuberculínico, sendo que 19% foram reatores fortes (tabela 10).

Os dados de inoculação com Leptospirin encontram-se na tabela 11, sendo de chamar a atenção o alto grau de positividade do mesmo (91%), quando comparado com a soroaglutinação microscópica que se mostrou negativa em 3 casos (13,6%).

Os achados de biopsias de pele mostraram uma dermatite crônica ou subaguda e a imunofluorescência com padrão granular, multifocal, positivo para IgM, IgG, B1C; ausência de IgE, IgA e fibrina, achados estes compatíveis com uma reação de hipersensibilidade do tipo retardada. Os "sorovars" mais frequentes, nesta investigação, foram: *autumnalis*, *icterohaemorrhagiae*, *grippotyphosa* e *canicola*.

TABELA 1

*Bateria de antígenos utilizados*

Sorogrupo	Sorotipo	Cepa de referência
Icterohaemorrhagiae	<i>icterohaemorrhagiae</i>	R.G.A.
Javanica	<i>javanica</i>	Veldrat Batavia
Celledoni	<i>celledoni</i>	Celledoni
Canicola	<i>canicola</i>	Hond Utrecht IV
Ballum	<i>castellonis</i>	Castellon 3
Pyrogenes	<i>pyrogenes</i>	Salinem
Cynopteri	<i>butembo</i>	Butembo
Autumnalis	<i>autumnalis</i>	Akiyami A
Australis	<i>australis</i>	Ballico
Pomona	<i>pomona</i>	Pomona
Grippotyphosa	<i>grippotyphosa</i>	Moskva V
Hebdomadis	<i>wolffi</i>	3705
Bataviae	<i>bataviae</i>	Van Tienen
Tarassovi	<i>tarassovi</i>	Perepelicin
Panama	<i>panama</i>	Cz 214 K
Shermani	<i>shermani</i>	LT 821
Andamana	<i>andamana</i>	CH 11
Semaranga	<i>são paulo</i>	São Paulo
—	<i>buenos aires</i>	Buenos Aires
—	<i>rufino</i>	Rufino

TABELA 2

*Distribuição por sexo e grupo etário de 22 pacientes com leptospirose no Hospital Couto Maia, 1979*

Grupo etário (anos)	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
< 10	—	—	—
11 — 20	4	—	4
21 — 30	4	1	5
31 — 40	8	1	9
41 — 50	1	0	1
51 — 60	1	1	2
> 60	1	0	1
Total	19	3	22

TABELA 3

*Valores de IgG encontrados em pacientes com leptospirose, no Hospital Couto Maia, em 1979*

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 1500	4	20,0	1	8,0
1501 — 1981	5	25,0	3	25,0
1982 — 2463	9	45,0	6	50,0
2464 — 2944	2	10,0	2	17,0
Total	20	100,0	12	100,0

Valores normais de IgG: 800 — 1500 mg/dl.

TABELA 4

*Valores de IgM encontrados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979*

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 280	5	25,0	3	25,0
281 — 359	1	5,0	1	8,0
360 — 438	7	35,0	2	17,0
439 — 517	7	35,0	6	50,0
Total	20	100,0	12	100,0

Valores normais de IgM: 60 — 280 mg/dl.

TABELA 5

*Valores de IgA encontrados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979*

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 400	18	90,0	11	92,0
401 — 484	1	5,0	1	8,0
485 — 568	1	5,0	—	—
Total	20	100,0	12	100,0

Valores normais de IgA: 100 — 400 mg/dl.

TABELA 6

Dados de imunoelektroforese observados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, 1979

Achados	1. <sup>a</sup> avaliação (21 pacientes)		2. <sup>a</sup> avaliação (12 pacientes)	
	n.º	%	n.º	%
Redução pré-albumina	11	52,0	7	58,0
Ampliação de alfa-2-glicoproteína	2	9,5	1	8,0
Ampliação IgM	12	57,0	11	92,0
Ampliação pré-albumina	1	5,0	—	—
Aumento alfa-2-macroglobulina	12	57,0	12	100,0
Redução B-2 glicoproteína	—	—	1	8,0
Nórmal	1	5,0	—	—

TABELA 7

Valores de C<sub>3</sub> encontrados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 55	9	45,0	6	55,0
55 — 120 *	11	55,0	5	45,0
> 120	—	—	—	—
Total	20	100,0	11	100,0

\* Valores normais

TABELA 8

Valores de C<sub>3</sub> encontrados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 20	—	—	1	9,0
20 — 50 *	20	100,0	10	91,0
> 50	—	—	—	—
Total	20	100,0	11	100,0

\* Valores normais

TABELA 9

Valores de C<sub>q</sub> encontrados em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979

Valores (mg/dl)	1. <sup>a</sup> avaliação		2. <sup>a</sup> avaliação	
	n.º	%	n.º	%
< 10	4	20,0	4	40,0
10 — 25 *	16	80,0	6	60,0
> 25	—	—	—	—

\* Valores normais

TABELA 10

Resposta à reação de Mantoux realizada com PPD Rt-23, observada em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, 1979

Valores	Frequência	
	N.º	%
< 4	7	43,8
5 — 9	5	31,2
> 9	4	25,0
Total	16	100,0

TABELA 11

Resultados obtidos pela inoculação de Leptospirin em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, em 1979

Valores (mm)	N.º	%
< 9 (negativo)	2	9,0
10 — 19 (positivo +)	16	73,0
20 — 29 (positivo ++)	2	9,0
> 29 (positivo +++)	2	9,0
Total	22	100,0

TABELA 12

*Sorotipos de leptospira identificados pela soroaglutinação microscópica em pacientes com leptospirose, Hospital Couto Maia, 1979*

Sorotipos	Freqüência
<i>Patoc</i>	2
<i>Grippotyphosa</i> + <i>icterohaemorrhagiae</i> + <i>autumnalis</i>	1
<i>Icterohaemorrhagiae</i> + <i>grippotyphosa</i>	2
<i>Autumnalis</i> + <i>javanica</i>	1
<i>Autumnalis</i>	2
<i>Andamana</i>	1
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	1
<i>Grippotyphosa</i>	1
<i>Canicola</i>	2
<i>Autumnalis</i> + <i>canicola</i>	1
<i>Autumnalis</i> + <i>andamana</i>	1
<i>Grippotyphosa</i> + <i>canicola</i>	1
<i>Autumnalis</i> + <i>icterohaemorrhagiae</i>	3
<b>Total</b>	<b>19</b>

*Observação:* 3 pacientes apresentaram soroaglutinação negativa, perfazendo um total de 22 pacientes estudados.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A patogenia da leptospirose carece ainda de dados definitivos que a expliquem, pois as tentativas de identificação de produtos tóxicos das leptospiros fracassaram. Recentemente têm surgido evidências de envolvimento imunológico na doença<sup>1</sup> e os achados verificados sugerem que, na leptospirose humana, a reação antígeno-anticorpo (Ag-Ac) possa ocorrer com consumo de complemento e que

as lesões musculares e renais possam ser mediadas por imune-complexos, com participação de imunoglobulinas do hospedeiro e outros possíveis fatores tóxicos e antigênicos da leptospira.

Também a alergia dérmica estudada através da inoculação de antígeno de leptospiros, denominado Leptospirin, mostra que a doença se caracteriza por processo de hipersensibilidade retardada, de alta especificidade e elevado grau de positividade<sup>3, 4, 5</sup>.

RIALA6/531

COSTA, E.; SILVA, I.C.; MIRANDA FILHO, G.; SILVA, V.V.; CALDAS, E.M.; BRITO, E. & SAMPAIO, M.B. — Immunologic study of patients with leptospirosis. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):93-100, 1981.

**ABSTRACT** — Immunologic tests were conducted in 22 patients with leptospirosis who had been admitted to Couto Maia Hospital, Salvador, state of Bahia, Brazil. Cutaneous allergy was disclosed through intradermal injection of 0.1 ml of a suspension of inactivated leptospiros, 91% of the patients giving a positive reaction. Immunofluorescence tests conducted in skin biopsies made in 5 patients as well as the pathologic picture suggested delayed type IV hypersensitivity. Electrophoresis showed increase of IgG and IgM and a reduction of serum complement Clq and C<sub>3</sub>. Immunelectrophoresis disclosed a reduction of pre-albumin, increase of IgM and IgG, besides a marked increase of alpha-2-macroglobulin. These findings suggest a participation of immunity mechanisms in the pathogenesis of leptospirosis.

**DESCRIPTORS:** leptospirosis, human, immunologic study of patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRITO, E. — *Imunopatologia das leptospiroses*. [Apresentado ao 16.º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, Salvador, 1978.]
2. BRZYK, T. & PARNAS, J. — Die allergische Intrakutanprobe bei Leptospirose mit Leptospirin P. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.*, 206: 272-5, 1968.
3. CALDAS, E. M.; SCHONBERG, A.; SAMPAIO, M.B.; COSTA, E. & PLANK, S.J. — Teste alérgico intracutâneo para o diagnóstico de leptospirose. *Arq. Esc. Med. vet. Univ. Fed. Bahia*, 3:11-25, 1978.
4. COSTA, E.; CALDAS, E.M.; SAMPAIO, M.B.; PLANK, S.J. & SCHONBERG, A. — Teste intradérmico para diagnóstico da leptospirose. *Rev. méd. Bahia*, 24:43-48, 1978.
5. OBIGER, G. & SCHONBERG, A. — Dei intrakutane Leptospirin-test an schuein im Rahenen der schlachttieruntersuchung und der piersenchenbkampfung. *Fleishwirtschaft*, 54:1649-50, 1974.

Recebido para publicação em 1.º de julho de 1971.