

REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER EM PACIENTE DIAGNOSTICADO COM LEPTOSPIROSE

Ana Carolina Albernaz Barbosa¹
Marcos Antônio Buzinaro²
Daniela de Stefani Marquez³

RESUMO

A leptospirose é uma zoonose global. Doença infecciosa febril aguda de amplo espectro clínico, podendo variar desde formas assintomáticas até formas graves com alta letalidade. O tratamento inclui antibióticos; sendo que, durante e após a terapia antimicrobiana pode ocorrer a reação de Jarisch-Herxheimer (RJH). Esta reação é caracterizada por uma resposta inflamatória aguda associada á liberação de grandes quantidade de citocinas, resultante do depuramento das espiroquetas da circulação. Relatamos um caso de RJH que ocorreu após o tratamento antimicrobiano em paciente diagnosticado com leptospirose.

PALAVRAS-CHAVE: Reação de Jarisch-Herxheimer; Leptospirose; Espiroqueta; Antibiótico; Tratamento.

ABSTRACT

Leptospirosis is a global zoonosis, an acute febrile infectious disease of broad clinical spectrum, ranging from asymptomatic to severe forms with high lethality. The recommended treatment includes antibiotics; and the reaction of Jarisch-Herxheimer can occur during and after antimicrobial therapy. This reaction is characterized by an acute inflammatory response associated with the release of large amount of cytokines, resulting from the clearance of spirochetes from circulation. We report a case of RJH which occurred after antimicrobial treatment in patient diagnosed with leptospirosis.

KEYWORDS: Jarisch-Herxheimer reaction; Leptospirosis; Spirochete; Antibiotics; Treatment.

1 Aluna do curso de Residência do Centro Universitário Atena;

2 Coordenador do curso de Medicina do Atenas;

3 Professora do curso de Medicina.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa causada por bactérias espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira*. Hospedeiros mamíferos selvagens e domésticos são reservatórios da doença (HARTSKEERL *et al*, 2011).

A leptospirose é primariamente uma zoonose, sendo o homem um hospedeiro acidental no ciclo de transmissão da doença. A infecção humana resulta da exposição direta ou indireta à urina de animais infectados, que abrigam a bactéria em seus túbulos renais, eliminando-as na urina. A penetração da bactéria ocorre através da pele lesionada, mucosas e até mesmo por meio da imersão de pele íntegra por longos períodos em água contaminada (HAAKE *et al*, 2015).

A leptospirose é uma doença de ampla distribuição mundial presente em diversos contextos epidemiológicos e sociais, porém sua ocorrência é maior nas populações pobres. A leptospirose afeta agricultores, pastores, pessoas que estão expostas a reservatórios animais ou a ambientes contaminados com a bactéria. Devido a mudanças climáticas e globalização, a leptospirose é uma ameaça a saúde (Costa *et al*, 2015).

Nos países em desenvolvimento, a leptospirose é um crescente problema de saúde pública. A transmissão da doença está fortemente correlacionada com fatores ambientais, inundações, desastres naturais e alta pluviosidade, crescimento populacional, urbanização, saneamento básico e higiene deficientes. O risco de adquirir a infecção depende do comportamento individual, como entrar em contato com animais, inclusive roedores e gado ou água contaminada (LAU *et al*, 2016).

A leptospirose pode apresentar-se como doença febril autolimitada e branda a uma doença grave e fulminante. A bactéria *Leptospira* acomete uma ampla gama de órgãos o que reflete a natureza sistêmica da infecção, sendo frequentemente confundida com outras causas de doenças febris agudas (HAAKE *et al*, 2015).

O diagnóstico da doença é realizado a partir da identificação direta de bactérias ou seus componentes em fluidos e tecidos corporais do hospedeiro, isolamento de *Leptospiras* em culturas, ou por detecção de anticorpos específicos através de ELISA, microaglutinação (SCHREIER *et al*, 2013).

O tratamento é realizado com antibióticos, Penicilina intravenosa (1,5 milhões de unidades IV a cada 6 horas), Ampicilina (0,5-1 g IV a cada 6 horas), Ceftriaxona (1 g IV a cada 24 h), ou Cefotaxima (1 g IV a cada 6 h). O início da terapia antimicrobiana impede a progressão para formas graves da doença, devendo ser iniciado assim que houver suspeita de leptospirose; haja vista, nas formas iniciais da doença o diagnóstico constituir um desafio, com necessidade de alta suspeita clínica, baseando-se em dados do paciente como, história de exposição, sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais (PANAPHUT *et al*, 2003).

A reação de Jarisch-Herxheimer (RJH) é uma reação inflamatória febril, descrita originalmente em pacientes diagnosticados com sífilis, que receberam tratamento com mercúrio e que pode ser deflagrada pelo início do tratamento com antibióticos em doenças causadas por espiroqueta (JARISCH *et al*, 1895).

REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

A Reação de Jarisch-Herxheimer (RJH) é uma resposta inflamatória aguda com liberação de citocinas em grande quantidade na corrente sanguínea, devido à lise das espiroquetas (GUERRIER *et al*, 2013; POUND *et al*, 2005). A RJH é bem descrita em casos de sífilis, doença de Lyme, febre recorrente transmitida por carrapatos e febre recorrente transmitida por piolhos; todavia, há poucos casos descritos e não se sabe ao certo a importância desta reação na leptospirose (SHENEP *et al*, 1986; MALOY *et al*, 1998; BRYCESON *et al*, 1972; FEKADE *et al*, 1996).

Os sintomas característicos da RJH são febre, cefaléia, mialgia, elevação aguda de temperatura, taquicardia, taquipneia, calafrios, hipotensão, que podem ocorrer horas após a administração de antibióticos betalactâmicos usados no tratamento das infecções por bactérias espiroquetas. Ao instituir o tratamento antimicrobiano no paciente com leptospirose, deve-se ficar atento a ocorrência desta reação (MOSS *et al*, 2012).

A RJH pode ser desencadeada após o uso de diversas medicações, incluindo, Tetraciclina, Penicilinas, Sulfonamidas e Bismuto. A destruição de espiroquetas devido à ação antimicrobiana ativa a cascata de citocinas e libera lipoproteínas, tais como o TNF-alfa, IL-1 beta e IL-6, ativando a resposta inflamatória (TSAI *et al*, 2014; POUND *et al*, 2005).

Uma maior proporção da RJH ocorreu na fase inicial da leptospirose, o que sugere uma maior probabilidade do evento antes da depuração natural das espiroquetas. Portanto, a menor proporção da RJH em pacientes com leptospirose em comparação com pacientes com outras infecções causadas por espiroquetas pode ser explicada por uma menor bacteremia (GUERRIER et al,2013).

Não se sabe a prevalência da RJH na leptospirose tratada com antibióticos. Além disso, dados sobre a ocorrência deste evento adverso são insuficientes. Guerrier & D'Ortenzio, em um estudo de revisão, sugerem que o tratamento antibiótico em pacientes com leptospirose leva a uma forma menos comum e menos grave da RJH do que em pacientes com outras com outras doenças causadas por espiroquetas. Todavia, protocolos e diretrizes sobre leptospirose enfatizam o monitoramento sistemático do quadro clínico do paciente logo após a administração de antibióticos (GUERRER et al, 2013).

RELATO DE CASO

Paciente 65 anos, sexo masculino, minerador, residia havia um mês em um galpão na área de mineração no interior do Estado de Goiás.

Apresentou quadro de mal-estar geral, febre, adinamia, hiporexia, perda ponderal de cinco quilos associada a mialgia em panturrilha, artralgia em membros superiores e inferiores e cefaléia intensa.

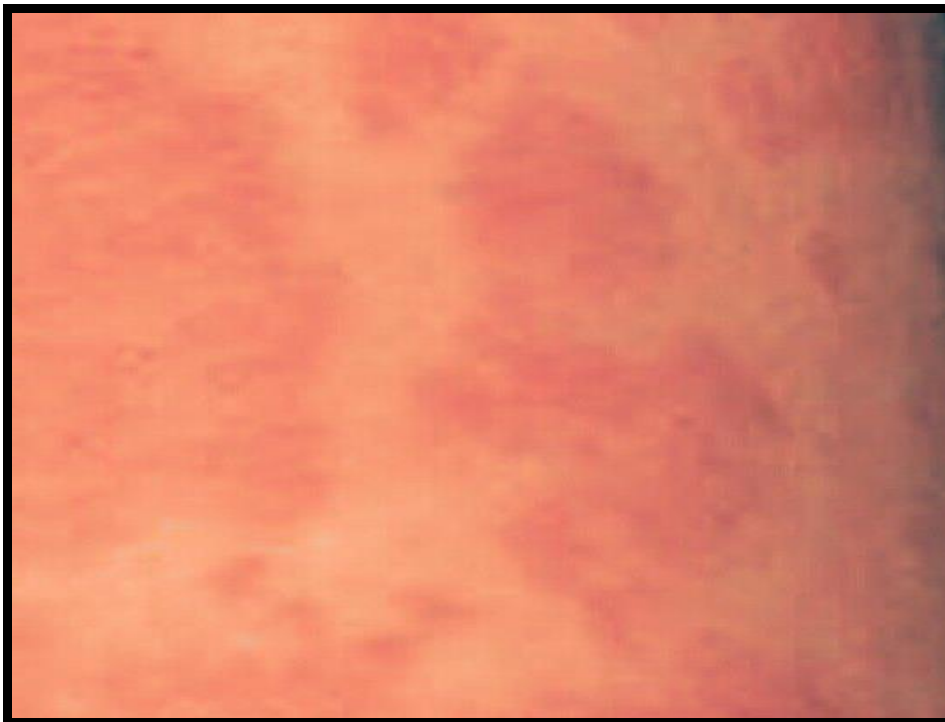
Foi internado durante três dias com suspeita de leptospirose. Foi solicitado ELISA para leptospirose com IgM reagente e foi prescrito Amoxicilina, 500mg VO, 8/8h durante 7 dias e alta hospitalar. Em consulta de retorno, referiu melhora dos sintomas, após o tratamento.

Vinte e cinco dias após o início dos sintomas, apresentou intensa mialgia e prostração; icterícia ++/4+; hepatoesplenomegalia; lesões cutâneas no dorso caracterizadas por placas eritematosas, bordas elevadas e não descamativas; febre (40°C); calafrios; cefaleia e dispneia; sinais característicos da reação de Jarisch-Herxheimer.

Após hospitalização, foi prescrita medicação sintomática: Morfina 2mg de 6/6h e Dipirona 01 ampola 6/6h. Durante a internação apresentou fosfatase alcalina aumentada (231U/L), demais enzimas hepáticas normais, bilirrubina total aumentada (3 mg/dL), com predomínio da fração direta (2 mg/dL), uréia (80 mg/dL) e creatinina (1,8 mg/dL) hipocalemia (3,0 mEq/L), além de IgG para leptospirose reagente.

O paciente evoluiu com melhora clínica, mantendo-se afebril no segundo dia de internação, com melhora da dispnéia e mialgia; em bom estado geral, anictérico, acianótico, afebril, recebeu alta hospitalar no quarto dia de internação hospitalar com melhora da função renal e da icterícia.

Figura 1: Exantema macropapular em dorso, característico da RJH.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo pelo qual a reação ocorre não é claramente definido. Além disso, a prevalência da RJH na leptospirose é desconhecida.

A frequência reduzida com que se diagnostica a RJH em casos de leptospirose pode ser explicada pelo fato de muitas vezes não ser observada ou não relatada. Além disso, uma confusão entre os sintomas da RJH e o agravamento da leptospirose pode levar a subestimar a incidência deste evento.

Concluindo-se, por esses fatores, que muitas vezes a RJH acaba sendo um evento pouco diagnosticado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRYCESON, A. D. M. et al. Studies of the Mechanism of the Jarisch—Herxheimer Reaction in Louse-Borne Relapsing Fever: Evidence for the Presence of Circulating *Borrelia* Endotoxin. **Clinical science**, v. 43, n. 3, p. 343-354, 1972.

COSTA, Federico et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 9, p. e0003898, 2015.

FEKADE, Daniel et al. Prevention of Jarisch–Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor α . **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 5, p. 311-315, 1996.

GUERRIER, Gilles; D'ORTENZIO, Eric. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. **PloS one**, v. 8, n. 3, p. e59266, 2013.

HAAKE, David A.; LEVETT, Paul N. Leptospirosis in humans. In: **Leptospira and Leptospirosis**. Springer Berlin Heidelberg, 2015. p. 65-97.

HARTSKEERL, R. A.; COLLARES-PEREIRA, M.; ELLIS, W. A. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 4, p. 494-501, 2011.

JARISCH, A. Therapeutische versuche bei syphilis. **Wien Med Wochenschr**, v. 45, p. 721-724, 1895.

LAU, Colleen L. et al. Human leptospirosis infection in Fiji: an eco-epidemiological approach to identifying risk factors and environmental drivers for transmission. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 1, p. e0004405, 2016.

MALOY, Anna L.; BLACK, Robert D.; SEGUROLA, Romualdo J. Lyme disease complicated by the Jarisch-Herxheimer reaction. **The Journal of emergency medicine**, v. 16, n. 3, p. 437-438, 1998.

MOSS, Helen; COLLIER, Jonathan Marc; COLLIER, Sophie. An unusual response of dental sepsis to antibiotics: parallels with the Jarisch–Herxheimer reaction. **BMJ case reports**, v. 2012, p. bcr0720114500, 2012.

PANAPHUT, Thanachai et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 12, p. 1507-1513, 2003.

POUND, M. W.; MAY, D. B. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 291-295, 2005.

POUND, M. W.; MAY, D. B. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 291-295, 2005.

SCHREIER, Stefan et al. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. **Expert review of clinical immunology**, v. 9, n. 3, p. 263-280, 2013.

SHENEP, Jerry L.; FELDMAN, Sandor; THORNTON, Delaine. Evaluation for endotoxemia in patients receiving penicillin therapy for secondary syphilis. **JAMA**, v. 256, n. 3, p. 388-390, 1986.

SPICHLER, Anne et al. Outpatient follow-up of patients hospitalized for acute leptospirosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 7, p. e486-e490, 2011.

TSAI, Mao-Song et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, n. 1, 2014.