

COMPROMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO NA LEPTOSPIROSE

II. AVALIAÇÃO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

H.M.C. BEZERRA *, L. ATAÍDE Jr.*, S.L. HINRICHSEN **, F.M. TRAVASSOS ***,
P.T.C. TRAVASSOS ***, M.J.B. SILVA ****, M.B. SILVA *****

RESUMO — Entre 1-janeiro e 30-setembro-1990 foram estudados 77 pacientes com diagnóstico de leptospirose, admitidos no SDIP/UFPE. O exame neurológico foi anormal em 70 (90,91%) dos pacientes. O exame do LCR, realizado em 67 (87%) dos pacientes, foi anormal em 64 (95,52), tendo como achado mais frequente a pleocitose. Não houve diferença significativa no comportamento do LCR nas diversas formas clínicas neurológicas observadas, nem quando comparadas as formas ictericas com as não ictericas. Bastante significativos foram os resultados da reação de microaglutinação para leptospirose no LCR.

PALAVRAS-CHAVE: leptospirose, sistema nervoso, líquido cefalorraqueano, reação de microaglutinação.

Involvement of the nervous system in leptospirosis: II Cerebrospinal fluid examination.

SUMMARY — From January 1st up to September 30th 1990, 77 patients with leptospirosis diagnosis confirmed by laboratory studies were admitted at the Infectious and Parasitic Disease Service of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Pernambuco. The neurological exam was abnormal in 70 of the patients (90,91%). The cerebrospinal fluid (CSF) examination was carried out on 67 (87%) of the patients; it was abnormal in 64 (95,52%) yielding hypercytosis in the majority of cases. There was no difference in the CSF behavior in report to the several neurological forms nor in relation to the icteric or non-icteric forms of the disease. Significant were the results for the microscopic agglutination tests for leptospirosis in the CSF.

KEY WORDS: leptospirosis, neurologic forms, cerebrospinal fluid, microagglutination reaction.

A leptospirose com envolvimento do sistema nervoso central e/ou periférico tem sido avaliada através de várias pesquisas. A primeira publicação acerca de alterações do líquido cefalorraqueano (LCR) em pacientes com leptospirose ocorreu em 1910, na França, por Laubry e Parvu², antes mesmo do isolamento do seu agente etiológico no Japão, por Ido e Inada em 1915. Posteriormente, em 1917-1918 Costa e Troisier (apud Bittencourt e col.⁵) consideravam ser o LCR tão virulento ou mais que o sangue nesta enfermidade, com inoculações positivas a partir do LCR em 60% dos casos ictericos. Observaram ainda serem frequentes as alterações citológicas e químicas. Em 1947, Cargill e Beeson enfatizavam o valor do exame do LCR como procedimento diagnóstico na enfermidade de Weil⁷ e observaram que o LCR pode estar alterado mesmo na ausência de sinais meníngeos. Outros autores também reconheceram que a meningite leptospirótica

Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (SDIP/UFPE) e Laboratório Central da Secretaria da Saúde do Estado de Pernambuco (LACEN/SSPE): * Neurologista; ** Infectologista; *** Liquorologista; **** Bacteriologista; ***** Bioquímica. Aceite: 2-junho-1993.

Dra. Helena Maria Cortez Bezerra — Av. Manoel Borba 738 apto. 603 - 50070-000 Recife PE - Brasil.

podia ser inaparente clinicamente, apenas manifesta por alterações do LCR^{2,3,11}. A primeira publicação sobre leptospirose e a síndrome do LCR correspondente, no Brasil, foi feita por Bittencourt e col.⁵ em 1952, que evidenciaram serem as modificações do LCR fenômeno da fase septicêmica, ocorrendo sobretudo pleocitose com predominância de polimorfonucleares tipo neutrófilo. Observaram ainda que esta pleocitose se reduzia na fase imune, com tendência para linfocitose, nesta fase ocorrendo aparecimento de aglutininas.

O número reduzido de publicações no Brasil sobre o comprometimento do sistema nervoso na leptospirose nos levou a fazer avaliação neurológica sistemática acompanhada, quando possível, da análise do LCR em pacientes com diagnóstico presuntivo de leptospirose²⁻⁴.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Consta de 67 pacientes com leptospirose confirmada laboratorialmente pela reação imunológica de microaglutinação no sangue e/ou LCR, admitidos no SDDP/UFPE no período entre 1-janeiro e 30-setembro-1990. Estes pacientes, apresentando queixas sugestivas de comprometimento neurológico, foram submetidos a punção sub-occipital ou lombar, para análise do LCR.

O exame constou de: descrição da cor e aspecto; exame citológico global em câmara de Fuchs Rosenthal e perfil citomorfológico em preparados pela câmara de Suta; dosagem de proteínas pelo método de Denys-Ayer (ácido sulfossilicólico) e eletroforese das proteínas pelo método semimicro com fita suporte Cellologel; reações globulínicas de Pandy e Nonne-Appelt e reação coloidal de fuccina básica ou Takata-Ara; determinação de cloretos pelo método titulométrico do nitrato de mercúrico; determinação de glicose pelo método da ortotoluidina. Também foi realizada a reação de microaglutinação para leptospirose.

Em 4 pacientes o LCR foi coletado em duas ocasiões com intervalo médio de 8 dias entre a primeira e a segunda punção. Consideramos para efeito do nosso estudo o primeiro resultado, que apresentou maior pleocitose.

As diversas variáveis do LCR foram analisadas pelo teste do χ^2 (qui-quadrado), estabelecendo-se o nível de significância de 0,05 e efetuando-se análise de variância.

RESULTADOS

O comprometimento do sistema nervoso na leptospirose mostrou-se evidente, em nossa pesquisa também pelas alterações do LCR que, analisado em 67 pacientes (87%), mostrou-se anormal em 64 (95,52%) e normal em apenas 3 (4,48%). Embora este percentual tenha se mostrado mais elevado, quando analisada a anormalidade do LCR e as anormalidades do exame neurológico nos mesmos pacientes, através de teste de sensibilidade não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos.

O achado mais frequente foi a pleocitose que ocorreu em 56 (83,58%) dos pacientes examinados, sendo discreta ou moderada em 43 (76,78%) deles (Tabela 1). A contagem diferencial de células, avaliada em 53 (79,10%), mostrou predominância de linfomononucleares em 44 (88,01%) e de polimorfonucleares em apenas 9 (17,09%). Dos pacientes em que a contagem diferencial mostrou predominância de linfomononucleares, 9 foram puncionados até o 7º dia, 12 entre o 8º e o 10º dia e 23 após o 10º dias de doença. Naqueles em que houve predominância de polimorfonucleares, a punção foi feita: até o 7º dia em 4; entre o 8º e 10º em 3; mais de 10 dias em 2. Não foi feita contagem diferencial em 4 pacientes. A presença de hemácias foi verificada em 7 pacientes, dos quais: 4 apresentaram meningoencefalite; 2, hemorragia sub-aracnóidea; 1, meningoencefalite e polineurite associadas. O número de hemácias variou de 10 a 5000 por mm³. Dois dos pacientes apresentaram forma clínica relativamente leve (hemorragia sub-aracnóidea e meningoencefalite) e os outros 5 apresentaram formas graves, com envolvimento plurissistêmico e requerendo maior tempo de hospitalização. Os pacientes com formas mais graves apresentaram sangramento menos intenso.

Xantocromia ocorreu em 53 (79,10%) pacientes, 5 apresentando a forma anictérica.

Hiperproteínoorraquia foi verificada em 50 (74,62%) pacientes, nunca excedendo esta elevação 130 mg/%. Em apenas 4 amostras a taxa foi superior a 100 mg/%.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com os achados no LCR nas diversas formas clínicas de leptospirose.

Formas clínicas	Ictéricas					Anictéricas				Total
	M Enc + Polin	M Enc	Polin	H sub-aracn	Subtotal	M Enc + Polin	M Enc	Polin	Subtotal	
Número de pacientes	31	20	2	2	55	6	7	1	14	69
• Xantocromia	28	17	1	2	48	3	2	z	5	53
CÉLULAS										
• Pleocitose	27	15	z	2	44	6	6	z	12	56
— ligeira (5-10)	2	2	z	z	4	2	z	z	2	6
— discreta (11-50)	11	10	z	1	22	1	2	z	3	25
— moderada (51-200)	12	2	z	z	14	2	2	z	4	18
— nítida (201-1000)	2	1	z	1	4	1	2	z	3	7
HEMACIAS	1	3	z	2	6	z	1	z	1	7
PROTEÍNAS										
• Hiperproteínorraquia	24	15	z	2	41	3	6	z	9	50
— discreta (até 50)	10	8	z	z	18	2	3	z	5	23
— moderada (51-200)	14	7	z	2	23	1	3	z	4	27
GLICOSE										
• Aumentada	8	1	z	z	9	3*	1	z	4	13
• Diminuída	1	1	z	z	2	z	1	z	1	3
CLORETOS										
• Aumentados	1	z	z	z	1	z	z	z	z	1
• Diminuídos	6	4	z	2	12	3	2	z	5	17
IMUNOLOGIA PARA LEPTOSPIROSE										
• Positiva	23	12	z	1	36	3	3	z	6	42
• Negativa	7	6	1	z	14	3	3	z	6	20

Consideramos o LCR de resultado mais alterado para os pacientes puncionados mais de uma vez. M Enc, meningocéfalite; Polin, polineurite; H subaracn, hemorragia subaracnóidea; *, um paciente diabético; z, zero.

As reações de Pandy e Nonne-Appelt para pesquisa de globulinas mostraram-se positivas em 22 pacientes e fortemente positivas em 21, totalizando 43 (64,17%) dos pacientes que tiveram o LCR examinado. A reação coloidal de Takata-Ara mostrou-se positiva em 20 (29,85%), sendo do tipo vermelho em 14 (70%), misto em 5 (25%) e floculante em 1 (5%). A eletroforese de proteínas foi realizada em apenas 16 pacientes (23,88%), tendo mostrado hipergamaglobulinorria em 2, com taxas de 15 e 20%. Ambos apresentavam quadro clínico de meningocéfalite.

A glicorria estava aumentada em 14 pacientes: a glicemia encontrava-se aumentada em 7 deles e normal em 5; em 2, não foi determinada. Hipoglicorria foi encontrada em 3 pacientes graves: em 2 com meningocéfalite e em 1 com meningocéfalite e polineurite associadas.

As reações imunológicas para leptospirose no LCR foram positivas em 43 (64,18%) e negativas em 21 (31,34%); não foram realizadas em 3 (4,48%)^{2,4}.

Para análise dos achados do LCR (Tabela 1) foram utilizados dois tipos de teste: qui-quadrado e análise de variância. Pelo teste do qui-quadrado foi analisada a pleocitose nos pacientes com meningoencefalite e polineurite associadas, comparando os ictericos e não ictericos, com resultados não significantes $\chi^2=4,110$; $p=0,2492$; para os mesmos dados, a análise da variância mostrou valor de $f=4,0140$, também não significante. A pleocitose entre os pacientes com meningoencefalite ao teste do qui-quadrado apresentou os seguintes resultados $\chi^2=3,573$ e $p=0,1659$; à análise de variância $f=3,9816$; ambos foram não significantes.

A dosagem de proteínas foi avaliada pelo teste do qui-quadrado sendo analisada nos pacientes das formas meningoencefalite e polineurite associadas, com $\chi^2=0,6750$ e $p=0,4113$; nos pacientes com meningoencefalite obtivemos valor de $\chi^2=0,1909$ e $p=0,8901$, também não significantes.

COMENTARIOS

A avaliação do LCR foi anormal em 64 (95,52%) dos pacientes. A maior frequência de anormalidades evidenciadas no LCR em relação a manifestações clínicas de meningite é relatada em outras pesquisas^{2,5,7}.

A pleocitose foi o achado anormal mais frequente no LCR em nosso estudo, encontrada em 83,58% do total de pacientes, independentemente da forma clínica apresentada. Considerando apenas os casos de meningoencefalite e polineurite associadas e as de meningoencefalite, encontramos 87% de pleocitose. Comparando os achados da literatura^{7,8}, encontramos valores semelhantes, de 87 e 83% respectivamente. Outros autores encontraram percentuais entre 45 e 63%^{1,2,5}. A pleocitose foi encontrada em todos os casos, se considerados apenas aqueles de meningite asséptica⁸ ou, ainda, formas graves de leptospirose². A pleocitose foi sobretudo tipo discreta ou moderada, o que também está de acordo com trabalho anterior⁷. Embora como achado raro, há referência na literatura a LCR com celularidade bastante elevada, com aspecto turvo e opalescente, semelhante ao observado em um de nossos pacientes^{5,6,9,10,12}.

O perfil citomorfológico evidenciado no LCR em diferentes momentos evolutivos da doença não diferiu daquele observado por outros pesquisadores^{2,5,7}, ou seja, a presença de polimorfonucleares ocorreu sempre em fase mais precoce da doença com elevação subsequente dos percentuais de linfócitos. Pareceu-nos que a maior permanência de polimorfonucleares, em nosso estudo esteve relacionada a formas clínicas mais graves.

A xantocromia foi o segundo achado mais frequente, tendo sido observada em inclusive 5 pacientes anictéricos, o que não foi referido na literatura consultada. Pesquisas anteriores apontam a xantocromia como o achado mais frequente do LCR na leptospirose, ocorrendo entre 90 e 100% dos casos ictericos. A frequência, a intensidade e a precocidade da xantocromia têm sido enfatizadas no diagnóstico presuntivo de leptospirose^{5,7}. Avaliados 14 (77,78%) dos casos anictéricos, o LCR mostrou-se xantocrômico em 5 (35,71%) e turvo e opalescente em 1 (7,14%), não tendo sido estes resultados observados na literatura consultada.

Com relação à hiperproteinorrágua, nossos resultados são superiores aos observados por Heath e col.². Entretanto, Jeandel e col. encontraram hiperproteinorrágua como o achado mais frequente².

Níveis glicêmicos altos sugerem que a modificação da barreira hematoencefálica determinada pela doença permite a passagem de maior quantidade de moléculas de glicose para o LCR.

Em conclusão, o exame do LCR foi anormal em 64 (95,52%) dos pacientes avaliados. Embora este percentual tenha se mostrado um pouco mais elevado que o obtido para anormalidades da avaliação neurológica, não foi possível detectar diferença estatisticamente significante. No LCR, a pleocitose foi o achado mais frequente, seguido de xantocromia e hiperproteinorrágua. Comparando-se as diversas formas clínicas neurológicas, não houve variação significativa no comportamento do LCR.

REFERÊNCIAS

1. Berman SJ, Tsai CC, Holmes K, Fresh JW, Watten RH. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam: a study in 150 patients. *Ann Intern Med* 1973, 79:157-173.
2. Bezerra HMC. Comprometimento neurológico na leptospirose. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 1992.
3. Bezerra HMC, Ataíde LJr, Hinrichsen SL, Travassos FM, Travassos PTC, Silva MJB, Silva MB. Comprometimento do sistema nervoso na leptospirose: I. Avaliação dos aspectos neurológicos. *Arq Neuropsiquiatr* 1993, 51:457-463
4. Bezerra HMC, Ataíde LJr, Hinrichsen SL, Travassos FM, Travassos PTC, Silva MJB, Silva MB. Comprometimento do sistema nervoso na leptospirose: III. Reações imunológicas no sangue e líquido cefalorraqueano. *Arq Neuropsiquiatr* 1993, 51:469-474.
5. Bittencourt JMT, Corrêa MOA, Fujioka T, Tranchesi J, Bedrikow B. O líquido cefalorraquidiano na moléstia de Weil. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1952, 12:145-161.
6. Campbell AMG, Macrae J, Manderson WG, Sumner KC, Broom JC. Canicola fever in Bristol: clinical bacteriological and epidemiological notes on six human cases. *Br Med J* 1950, 11:336-340.
7. Cargill Jr WH, Beeson PB. The value of spinal fluid examination as a diagnostic procedure in Weil's disease. *Ann Intern Med* 1947, 27:396-400.
8. Lecour H, Miranda M, Magro C, Rocha A, Gonçalves V. Human leptospirosis: a review of 50 cases. *Infection* 1989, 17:10-14.
9. Middleton JE. Canicola fever with neurological complications. *Br Med J* 1955, 2:25-26.
10. Mudric V, Dosen H, Dimic E, Vukovic B. Meningite leptospirotica: serous meningitis in people affected by leptospirosis. *G Mal Infect Parasit* 1976, 28:414-420.
11. Spina-França A. Líquido cefalorraqueano. In: Tolosa A, Canelas H (eds). *Propedêutica neurológica* Ed 2. São Paulo. Sarvier, 1975.
12. Soueayrol L, Raoult D, Harle JR, Mailloux M, Gallais H, Casanova P. Méningites et méningoencéphalites a *Leptospira*: à propos de cinq cas observés à Marseille au cours de l'année 1984. *Bull Soc Path Ex* 1985, 78:563-573.