

POSSÍVEL INTERMEDIÇÃO DO SISTEMA IMUNE NA POLINEUROPATIA PERIFÉRICA PLÚMBICA

RELATO DE CASO

ELZA DIAS-TOSTA, ADRIANA ALVES**, MIRIAM CALMON***, LUIZ C. COLOMBO***

RESUMO - Relata-se o caso de paciente de 25 anos com ferimento por arma de fogo na articulação coxo-femural esquerda que desenvolveu, entre outros sinais de intoxicação plúmbica, polineuropatia periférica axonal predominantemente motora. Tratado inicialmente com corticosteróides em doses imunossupressoras obteve melhora, mas apresentava recidiva a cada tentativa de retirada da medicação. Demonstrados laboratorialmente níveis séricos tóxicos de chumbo, foi submetido à quelação com EDTA e à retirada cirúrgica do projétil, com boa recuperação da polineuropatia, sem necessidade ulterior de corticosteróides. Enfatiza-se: 1) o possível papel do sistema imune na fisiopatogenia da intoxicação por chumbo, podendo ser um dos motivos das diferentes apresentações clínicas das neuropatias plúmbicas na infância e no adulto; 2) a importância da retirada do material plúmbeo quando alojado em articulações.

PALAVRAS-CHAVE: projétil de arma de fogo, chumbo, articulação, polineuropatia periférica, corticosteróides.

Possible role of the immune system in lead neuropathy: case report

ABSTRACT - This is a case report of a twenty-five years old man who developed, due to lead intoxication, a severe axonal peripheral predominantly motor neuropathy, after a shotgun injury. The projectile was retained in the right hip. Before this diagnosis had been done he was treated with corticosteroids in immunosuppressive doses and showed an improvement, but he had worsened at each attempt to interrupt the drug. Because he had also other signs of lead intoxication, such as abdominal cramps, severe anemia and seizures it was search for the blood levels of lead that was 101.2 µg/dl. The patient was treated with calcium disodium edetate and surgical removal of lead fragments. After that he had a good outcome with no need of corticosteroids. It is emphasized the possible relevance of the immune system on the mechanism of plumbic intoxication and the importance of the withdrawal of the lead material retained in joints.

KEY WORDS: gunshot, lead, joint, peripheral neuropathy, corticosteroids.

Intoxicação por chumbo secundária a ferimentos por arma de fogo, nos quais os projéteis são retidos no organismo, tem sido raramente referida na literatura. Igualmente incomum é o acometimento do sistema nervoso periférico nas intoxicações por este metal^{5,12}. Apresentamos o caso de um paciente com quadro clínico de polineuropatia periférica de predomínio motor, com evolução prolongada, associado à presença de projétil de arma de fogo alojado na cavidade articular coxo-femural esquerda. Ressalta-se o fato de que foi observada melhora clínica expressiva da neuropatia plúmbica com o uso de corticosteróides em doses imunossupressoras. A fisiopatogenia da neuropatia devida à

intoxicação por chumbo ainda é motivo de discussão, seja em relação ao tipo de lesão (axonal ou desmielinização segmentar quando estudada em diferentes espécies animais), seja pelos níveis séricos considerados tóxicos na época que o paciente tem seus nervos examinados. Esta relação nível sérico e polineuropatia também não é absoluta, já que o chumbo sendo mobilizado de seus depósitos pode em determinados momentos estar em níveis tóxicos e lesar o nervo, sendo que uma dosagem sérica isolada pode não ser representativa. Também especula-se a causa das diferentes formas de apresentação desta intoxicação nas diversas faixas etárias, predominantemente central na infância e periférica no adulto.

Este relato visa apresentar dados que sugerem uma possível participação do sistema imune na fisiopatogenia da intoxicação por chumbo.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 25 anos, procedente do Maranhão, admitido no Hospital Universitário de Brasília - DF em maio-1990, após crise convulsiva tônico-clônica generalizada, apresentando-se torporoso, hipertenso (PA 180 x 120 mm Hg), taquicárdico (FC 140 bpm) e com severa anemia (hematócrito 23%). Algumas horas após a admissão apresentou nova crise convulsiva seguida de coma profundo e insuficiência respiratória aguda. O RX de tórax evidenciou infiltrado pneumônico no lobo superior direito (D). Foi intubado e encaminhado à UTI. Vinte dias depois o exame neurológico evidenciava tetraplegia flácida, arreflexica, amiotrófica, apenas com movimentos espontâneos das raízes dos membros e da falange distal do polegar D. Não havia comprometimento de nervos cranianos ou distúrbio esfinteriano. Todas as formas de sensibilidade estavam preservadas.

O paciente referia ferimento por arma de fogo em outubro-1987, permanecendo o projétil alojado na articulação coxo-femural esquerda (E). Relatava ainda constipação intestinal crônica, hiporexia e perda de 20 kg de peso nos últimos 3 anos. Onze meses depois surgiram tremores nos membros superiores e déficit motor progressivo nos 4 membros. Em outubro-1989, após piora progressiva do quadro motor, foi diagnosticada poliradiculoneurite crônica e iniciado tratamento com prednisona 60 mg/dia. Houve marcada melhora. A dose da medicação foi progressivamente reduzida e ao serem atingidos 40 mg/dia houve perda das aquisições motoras anteriores. Aumentou-se para 60 mg/dia e a cada vez que se reduzia a dose o paciente piorava. Em maio-1990, após haver suspenso por alguns dias o uso da prednisona, deu entrada no Pronto-Socorro, conforme anteriormente referido.

Foi reintroduzida prednisona na dose de 60 mg/dia e logo aumentada para 80 mg/dia. Um mês depois já deambulava com apoio e novamente, por duas vezes, foi tentada a redução do corticosteróide, seguida de piora do quadro e sendo necessária elevação da dose para os níveis anteriormente utilizados (Gráfico 1). Durante a internação o paciente mantinha quadro de hipertensão arterial e taquicardia controlados com propranolol 80 mg/dia. As crises convulsivas repetiram-se de forma esporádica, apesar da manutenção de fenitoína 300 mg/dia. Havia também episódios de intensa dor lombar e abdominal associados a náuseas, vômitos e anorexia.

O quadro de anemia, não ferropriva, mantinha-se de forma crônica, com exacerbações durante os episódios descritos, sendo o ponto de partida para o diagnóstico da intoxicação a presença de pontilhado basófilo nas hemácias de sangue periférico e em eritroblastos no mielograma. Após a realização de outros exames complementares (Tabela 1), firmou-se o diagnóstico de intoxicação por chumbo, com níveis séricos de 101,2 µg/dL (valor normal < 40 µg/dL) e excreção urinária de 121,5 µg/L (valor normal < 65 µg/L).

Foi tratado a partir de 03-julho-1991 com edetato dissódico de cálcio (EDTA) em infusão intravenosa diária de 1 g diluído em 500 mL de solução glicosada a 5%, durante 60 minutos, por 10 dias.

Cerca de 30 dias após o término da série de EDTA o paciente apresentou novamente quadro agudo de hipertensão arterial, taquicardia, náuseas, dor abdominal e lombar e anorexia, quando foram realizadas novas dosagens laboratoriais (Gráfico 2). Houve melhora da sintomatologia logo após a reinstituição da terapia quelante. O quadro motor permaneceu estável. Em outubro-1991 a articulação coxo-femural E foi explorada cirurgicamente. Durante o ato cirúrgico observou-se que a cápsula articular estava abaulada, a membrana sinovial espessada, com numerosas partículas de chumbo aderidas e o líquido sinovial era de coloração acinzentada. O laudo do material enviado à anatomia patológica foi: "processo inflamatório crônico com reação granulomatosa tipo corpo estranho."

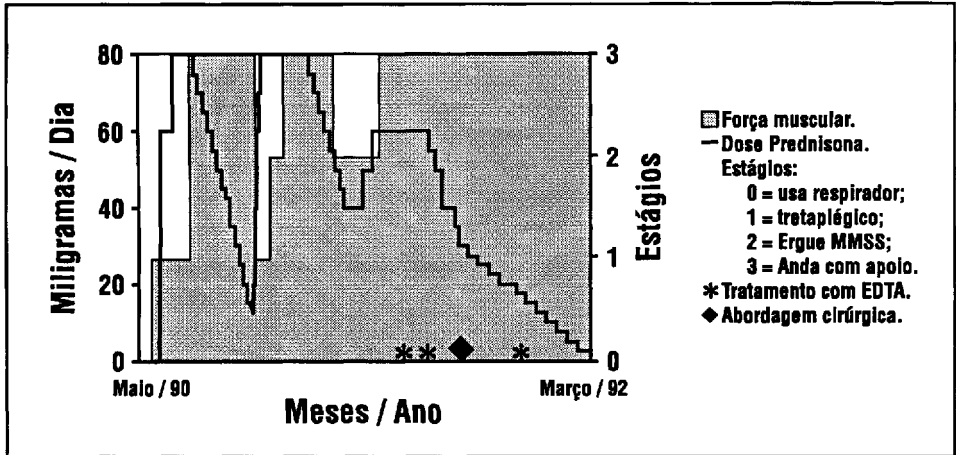


Gráfico 1. Força muscular e dose de Prednisona.

Tabela 1. Exames complementares.

- Esfregaço do sangue periférico: anisocitose, pecilocitose e algumas hemácias com pontilhado basófilo.
- Hematócrito: 26,8 % (variação = 19-32).
- Hemoglobina: 9,0 g/dL (variação = 8,2-10,7).
- Ferro sérico: antes da quelação = 199,5 µg/100 mL (variação:180-219); após a quelação = 99 µg/100mL (variação:90-145,7) [normal = 59 a 158].
- Mielograma: atipias nucleares, acúmulo de ferro nas células reticulares, sideroblastos em anel e pontilhado basófilo em eritroblastos.
- Coproporfirina (3 dosagens): 2.000 µg/L - 1.750 µg/L - 1.070 µg/L (normal < 150 µg/L).
- Ácido delta-aminolevulínico (3 dosagens): 22 mg/L - 20 mg/L - 20 mg/L (normal < 4,5 mg/L).
- Pesquisa de porfirina e porfobilinogênio repetidamente negativas
- Eletroencefalogramas: velocidade de condução nervosa sensitiva diminuída em nervo mediano D (34 m/s) e ulnar D (30 m/s) em 1989. Em 1990, nervos mediano D = 46 m/s, mediano E = 40 m/s, ulnar D = 47 m/s, ulnar E = 40 m/s, com ausência de resposta sensitiva no nervo radial. Em 1989 e 1990 o potencial de ação motor composto estava ausente em nervos mediano D, ulnar D e fibular D. Em 1989 os músculos deltóide e bíceps apresentavam potenciais de desnervação e traçados com características neurogênicas, os tibiais anteriores e fibulares não apresentaram atividade voluntária. Em 1990 evidenciava-se ausência de atividade voluntária em tibiais anteriores, fibulares e bíceps; no deltóide havia recrutamento de potenciais de unidade motora. Conclusão: Polineuropatia periférica axonal de predomínio motor.
- E.E.G.: normal.
- Líquido cefalorraquidiano: exames realizados em 12/10/89 e 08/05/90 foram normais; em 06/11/90 houve pequeno aumento de proteínas (= 72,8 mg/dL)
- Sorologia para HIV: negativa.
- Exame do sedimento urinário: proteinúria discreta, cilindros granulosos e hialinos, cristais de uratos amorfos.
- Dosagens de T₃, T₄ e TSH dentro dos limites da normalidade.
- Endoscopia digestiva alta: normal.

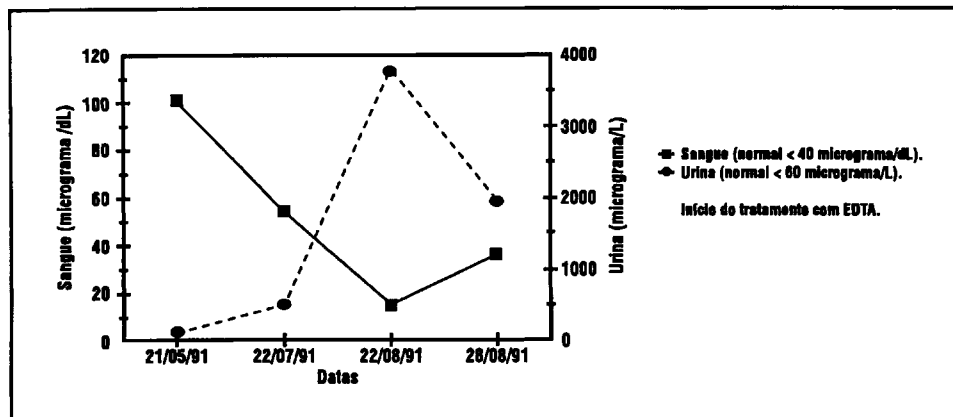


Gráfico 2. Níveis de chumbo e tratamento com EDTA.

A evolução foi satisfatória no pós-operatório e o paciente progressivamente passou a fazer novas aquisições motoras, sem a corticoterapia. Teve alta hospitalar retornando a cada 6 meses. Houve recuperação total dos movimentos dos membros superiores e bastante satisfatória dos membros inferiores. Deambulava com apoio devido ao encurtamento do membro inferior E pela retirada da cabeça do fêmur. Não mais apresentou qualquer manifestação sistêmica da intoxicação.

DISCUSSÃO

A intoxicação por chumbo secundária à retenção de projéteis de arma de fogo em seres humanos, embora incomum, é bem documentada. O risco de plumbismo nestas circunstâncias depende de uma série de variáveis incluindo a massa e a área de superfície do projétil, sua localização, o tempo de contato do chumbo com fluidos corporais, a presença de um solvente apropriado e um efetivo transporte do metal solubilizado às áreas susceptíveis. Um suprimento vascular abundante no local onde está alojado o fragmento de chumbo e seu contato prolongado com líquido sinovial, ou de bursas, têm sido pré-requisitos para o desenvolvimento de intoxicação em praticamente todos os casos relatados^{4,12}. Experimentalmente, já foi comprovado que o chumbo é mais solúvel no fluido sinovial do que no soro⁷. Deve ser enfatizado também que projéteis localizados em cavidades articulares são susceptíveis aos efeitos de mobilização da junta e às forças de fricção que, repetidamente exercidas, tendem a aumentar a taxa de dissolução do metal⁴.

Vários sistemas orgânicos podem ser afetados pelos níveis séricos tóxicos de chumbo propiciando o desenvolvimento de apresentações clínicas polimorfas: sistema hematopoiético (anemia, reticulocitose e pontilhado basófilo nos eritrócitos); trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, cólicas abdominais, anorexia e significativa perda de peso); sistema urinário (possibilidade de evolução para insuficiência renal); sistema nervoso central (convulsões, sonolência, mania, *delirium tremens* e coma); sistema nervoso periférico (neurite predominantemente motora)¹. O reconhecimento de tais sintomas como manifestações de intoxicação plúmbica em um paciente com um projétil retido, às vezes, é dificultado pela aparente falta de correlação temporal entre o acidente com o desenvolvimento do quadro clínico, já que há descrições de intoxicações por projétil retido após até 40 anos (média de 17 anos), acrescido da natureza intermitente de sua apresentação^{8,9}. O caso apresentado evoluiu com envolvimento de todos os sistemas acima citados. Sabe-se que a toxicidade do chumbo está associada aos seus níveis nos tecidos moles, porém este metal é armazenado primariamente no osso, sendo absorvido e liberado deste depósito de maneira similar ao cálcio. Acidose, imobilização, febre, infecção e outros estados de estresse mobilizam os depósitos de chumbo aumentando seus níveis séricos e nos tecidos moles, produzindo intoxicação³. Nosso paciente

desenvolveu o quadro agudo de plumbismo que justificou sua internação na UTI de nosso hospital, na vigência de pneumonia.

Nas intoxicações por chumbo a síntese do heme é alterada através da inibição das enzimas ácido δ -aminolevulínico desidratase e ferroquelatase, elevando significativamente os níveis urinários do ácido δ -aminolevulínico e das coproporfirinas, sem alterar a excreção do porfobilinogênio e das porfirinas. No caso em questão, as dosagens laboratoriais (Tabela 1) demonstram esta situação e também possibilitam o diagnóstico diferencial com as porfirias.

A patogênese das lesões associadas à intoxicação plúmbica ainda não está totalmente esclarecida¹¹. No presente relato sugerimos a intermediação do sistema imune na patogenia da neuropatia periférica plúmbica, pois o paciente apresentou boa resposta terapêutica a doses imunossupressoras de corticosteróides. Este comprometimento da resposta imune em seres humanos já foi descrito: 1) *in vitro* o chumbo nas concentrações semelhantes às encontradas em seres humanos expostos a este metal, em contato com linfócitos B humanos é capaz de induzir aumento significativo da secreção de imunoglobulinas²; 2) em relação ao rim, já foi evidenciada a presença de imunocomplexos na nefropatia plúmbica¹⁰. Por outro lado não se pode excluir outros fatores como o envolvimento dos radicais livres na fisiopatogenia da intoxicação plúmbica, como sugerem as semelhanças entre a intoxicação por chumbo e a porfiria, pois os dois cursam com aumento do ácido δ -aminolevulínico. O chumbo é capaz de acelerar *in vitro* a peroxidação lipídica Fe^{2+} -dependente e, por outro lado, radicais de oxigênio podem ser gerados *in vivo* pela autoxidação do ácido delta-aminolevulínico, o precursor da síntese do heme que se acumula na intoxicação plúmbica e pode induzir dano celular⁶. A alta atividade de enzimas antioxidantes eritrocitárias, superóxido dismutase e glutatona peroxidase, em trabalhadores expostos ao chumbo é consistente com esta suposição. Os radicais de oxigênio produziram lesão celular por alteração da integridade da membrana mitocondrial, aumentando sua permeabilidade aos íons hidrogênio⁶.

Nosso paciente apresentou durante meses após ter sido atingido pelo projétil de chumbo agravamento continuado da neuropatia, que melhorou progressivamente após a introdução de doses imunossupressoras de corticosteróides evidenciando, assim, o papel desta droga em sua evolução clínica. O fato de haver suspenso a medicação, por conta própria, e ter desenvolvido quadro de encefalopatia, com piora da neuropatia periférica, no contexto de um quadro infeccioso pulmonar, corrobora tal raciocínio. A dose-dependência ficou bem estabelecida clinicamente nas tentativas de redução do medicamento, sendo que somente após a cirurgia de extração do projétil, limpeza da articulação lesada e tratamento quelante de chumbo foi possível reduzir as doses da prednisona e, a seguir, suprimi-la, sem correspondente piora clínica.

CONCLUSÃO

O presente relato reforça os dados da literatura quanto ao fato de ser imprescindível a retirada de material plúmbeo alojado em cavidade articular, associada à terapêutica quelante do metal em casos de intoxicação por chumbo. Processos infecciosos podem agir como fator desencadeante ou agravante da intoxicação e a maior mobilização articular, quando da melhora clínica do paciente, pode ser responsável pela recidiva do quadro.

Os dados apresentados demonstram também que houve resposta clínica ao uso de corticosteróides em doses imunossupressoras sugerindo assim o envolvimento do sistema imune na patogenia da polineuropatia periférica plúmbica. Estes resultados encorajam o prosseguimento de estudos da fisiopatogenia da agressão do chumbo ao sistema nervoso visando melhor esclarecer o papel do sistema imune na diversidade das apresentações clínicas. Isto pode ser importante na determinação do quadro clínico em pessoas susceptíveis com diferentes níveis de exposição, repercutindo assim nos programas de controle ambiental.

REFERÊNCIAS

1. Beazley WC, Rosenthal RE. Lead intoxication 18 months after a gunshot wound. Clin Orthop Rel Res 1984;190:199-203.
2. Borella P, Giardino A. Lead and cadmium at very low doses affect *in vitro* immune response of human lymphocytes. Environm Res 1991;55:165-177.
3. Dillman RO, Crumb CK, Lidsky MJ. Lead poisoning from a gunshot wound: report of a case and review of the literature. Am J Med 1979;66:509-514.
4. Grogan DP, Bucholz RW. Acute lead intoxication from a bullet in an intervertebral disc space: a case report. J Bone Joint Surg 1981;63-A:1180-1182.
5. He F, Zhang S, Li G, Zhang S, Huang J, Wu Y. An electroneurographic assessment of subclinical lead neurotoxicity. Int Arch Occup Environm Health 1988;61:141-146.
6. Hermes-Lima M, Pereira B, Bechara JH. Are free radicals involved in lead poisoning ? Review. Xenobiotica 1991;21:1085-1090.
7. Leonard MH. The solution of lead by synovial fluid. Clin Orthop Rel Res 1969;64:255-261.
8. Linden MA, Manton WI, Stewart RM, Thal E, Feit H. Lead poisoning from retained bullets: pathogenesis, diagnosis and management. Ann Surg 1982;195:305-313.
9. Selbst SM, Henretig F, Fee MA, Levy SE, Kitts AW. Lead poisoning in a child with a gunshot wound. Pediatrics 1986;77:413-416.
10. Wedeen RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. Arch Intern Med 1979;139:53-57.
11. Windebank AJ. Metal neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. Peripheral neuropathy. Ed 3 Philadelphia: Saunders, 1993:1549-1570.
12. Wu PBJ, Kingery WS, Date ES. An EMG case report of lead neuropathy 19 years after a shotgun injury. Muscle Nerve 1995;18:326-329.