

Meningitis fatal a Listeria

Monocytogenes

Primer caso reportado en Cuba

Por los Dres.:

GONZALO RODRÍGUEZ MALAGAMBA,(14) JESÚS

MÉNDEZ BLANCO,(15) MIRIAM BERROA DEL

RÍO (16) Y GUSTAVO KOURI FLORES»****)

INTRODUCCION

La identificación de *Listeria monocytogenes* como causa de meningitis bacteriana no se realiza frecuentemente, debido a su morfología similar a la de los difteroides (*Corynebacterium*) no patógenos. Este organismo también produce conjuntivitis, uretritis y aborto, habiéndose aislado de pacientes con cuadros de mononucleosis infecciosa.

El organismo fue aislado por Murray y col.¹ en el curso de una epizootia en la colonia de conejos y curíeles del Laboratorio de la Universidad de Cambridge en el año 1926. Más tarde, en Medicina Veterinaria fueron descubiertas una serie de condiciones clínicas en animales domésticos en que *Listeria monocytogenes* era el agente etiológico.

La infección no fue reconocida en el hombre hasta 1932, en que el investigador danés Nyfedt² aisló el organismo de pacientes con un síndrome de mononucleosis infecciosa. Años después, en los Estados Unidos fueron reportados aislamientos de *L. monocytogenes* en ~~pacientes con meningitis.~~

14 Profesor del Dpto. de Microbiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana. Jefe Dpto. de Bacteriología del Hospital Comandante Manuel Fajardo.

15 Jefe Dpto. de Bacteriología del Hospital Nacional E. Cabrera. Jefe Laboratorio Clínico de la Quinta Covadonga Revolucionaria.

16 Médicos Residentes del Dpto. de Bacteriología del Hospital Cmdte. M. Fajardo.

En 1949 fue publicada una revisión de casos humanos hasta el número de 70. Los estudios realizados por el doctor Heinz Seeliger, de Bonn, Alemania Occidental y el Dr. G. Potel, de Halle, Alemania Oriental, permitieron descubrir muchos casos de *Listeriosis* humana. Seeliger y col.³ han recopilado unos 200 casos de *Listeriosis* humana reportados en el intervalo entre 1950-1955. Gray en una reciente revisión hace llegar la cifra de *Listeriosis* humanas reportadas hasta 700.

Murray,⁴ Seeliger³ y Hoeprich,⁵ han descrito ampliamente las manifestaciones de la *Listeriosis* que comprenden meningitis, granulomatosis del feto y el recién nacido, conjuntivitis, endocarditis, uretritis y un cuadro clínico indistinguible de la mononucleosis infecciosa. La meningitis es la forma predominante en los humanos; la granulomatosis fetal y del recién nacido que representan un porcentaje elevado en Europa, ha sido observada sólo ocasionalmente en los Estados Unidos y Canadá.'

La meningitis a *Listeria* es una infección grave y la tasa de mortalidad en los casos no tratados se eleva al 70% aproximadamente. Se dice, además, que aún con antibioticoterapia correcta la mortalidad es alta.

Debido a que en Cuba no había sido reportada enfermedad humana producida por *L. monocytogenes*, consideramos de interés realizar esta breve revisión a propósito de un caso de meningitis infantil, así como señalar el esquema de trabajo de Laboratorio necesario para el diagnóstico bacteriológico del germen.

CASO CLÍNICO:

A. F. C. Mase. 6 días de nacido. Natural fie la Habana.

Ingresa en la Quinta Covadonga Revolucionaria el día 20-1-64 presentando fiebre, convulsiones, rigidez de nuca y opistótonos. Se hizo el diagnóstico provisional de síndrome meníngeo.

Como datos positivos en el examen físico se auscultaron estertores roncós y húmedos en ambos campos pulmonares.

El paciente se mantiene en el mismo cuadro, presentando períodos de apirexia y apareciendo taquicardia, retención de orina y cianosis. El cuadro se mantiene, falleciendo el paciente aproximadamente a las 72 horas de su ingreso (23-1-64).

En el Hemograma se comprobó leucocitosis con una marcada desviación izquierda. El líquido cefalorraquídeo era hipertenso y de aspecto purulento; el examen citológico mostró 3,200 leucocitos por mmc. de los cuales el 72% eran segmentados. El examen bacteriológico

directo mostró en la coloración de Gram, bacilos Gram positivos pequeños.

El enfermo fue tratado con oxígeno, antipiréticos, Cloranfenicol (100 mg. IM), Tetraciclina (300 mg. en venoclisis), Fenobarbital, diuréticos y cardio-tónicos.

Bacteriología:

El estudio bacteriológico del L.C.R. fue realizado en el Dpto. de Bacteriología del Hospital Cmdte. Manuel Fajardo.

Examen directo:

Coloración de Gram: Bacilos cortos Gram positivos.

Cidtivo:

Siembra en agar sangre humana en ambiente de 10% de CO². Después de incubar a 37°C por 24 horas, se observaron colonias pequeñas de 0.5 mm. de diámetro aproximadamente, transparentes, convexas y no hemolíticas.

La coloración de Gram a partir de dichas colonias, mostró bacilos cortos Gram positivos con cierta tendencia al pleomorfismo lo que los asemejaba a los *Coerynbacterium*.

1. *Identificación.*

Se sembraron 3 tubos de caldo cerebrocorazón (Brain Heart Infusión de los Laboratorios Difeo) que fueron incubados a 37°C, a temperatura ambiente (25°C aprox.) y en refrigeración (4°C aprox.) A las 24 horas se observó crecimiento en los tres tubos.

A partir del crecimiento obtenido en el tubo incubado en refrigeración se inocularon:

a) Un frasco con 50 ml de Caldo cerebrocorazón, incubándose a temperatura ambiente.

bl Un tubo de agar semiblando con 1 % de dextrosa (por picadura), incubándose a temperatura ambiente.

c) 2 juegos de 5 tubos cada uno de caldo peptona-extracto de carne con 1% de Dextrosa, Lactosa, Salieina, Rhamnosa y Manitol, incubándose un juego a 37°C y otro a temperatura ambiente.

di 2 tubos con caldo cerebrocorazón adicionado de 6.5% de Cloruro de Sodio, incubándose uno a 37°C y otro a temperatura ambiente.

Además, se inocularon por vía intraperitoneal 2 ratones blancos con 0.1 ml. del crecimiento obtenido en el tubo incubado en refrigeración.

II. Diagnóstico de *listeria monocytogenes*.

El diagnóstico se hizo basándose en los siguientes caracteres:

a) *Movilidad*. Esta fue determinada en una preparación en gota colgante a partir del frasco con 50 ml. de caldo cerebrocorazón incubado a temperatura ambiente. El movimiento era más bien lento ("perezoso") diferenciándose así del que presentan otros gérmenes móviles (Enterobacterias, Pseudomonas, etc.)

También la movilidad fue observada en el tubo de agar semisólido con 1 % de Dextrosa. por la formación de una zona de opacidad discoidal de 3 mm. de altura, situada por debajo de la superficie del medio. Se observó, además, ligero enturbiamiento del resto del medio.

b) Fermentación de Dextrosa, Salieina y Rhamnosa en 24 horas y no fermentación de Lactosa y Manitol en los juegos de tubos usados.

c) Crecimiento en los dos tubos usados en caldo cerebrocorazón con 6.5% de Cloruro de Sodio.

En cuanto a las inoculaciones en ratones, los resultados fueron los siguientes: A las 40 horas fue sacrificado uno de los dos ratones observándose abundante exudado peritoneal. Una coloración de Gram de este exudado mostró la presencia de numerosos leucocitos polimorfonucleares, así como de bacilos cortos Gram positivos con pleomorfismo (forma cocoides a veces en cadenas cortas de 3 ó 4 elementos, bacilos pequeños y bacilos medianos).

El exudado peritoneal fue subcultivado en agar sangre humana a 37°C, obteniéndose a las 24 horas abundante crecimiento en forma de colonias pequeñas, transparentes, convexas, no hemolíticas. La coloración de Gram a partir de las colonias reveló la presencia de bacilos cortos Gram positivos. Se siguió el mismo esquema de trabajo ya descrito y se obtuvieron los mismos resultados.

Los cortes histológicos del hígado de este ratón revelaron la presencia de numerosos focos de necrosis diseminados, observándose bacilos Gram positivos en el centro de algunos de ellos.

El segundo ratón murió a las 48 horas siguientes a la inoculación, no realizándosele la necropsia.

III. *Antibiograma*.

La sensibilidad *in vitro* fue determinada por el método de difusión en placa usándose discos de papel fabricados en el Instituto Nacional de Higiene.

Sensible: Penicilina, Eritromicina, Estreptomycin, Tetraciclina, Terra-

niicira, Neomicina, Novobiocina, Clo-ranfenicol y Furodone.

Resistente: Polimixin B y Coliicin.

La determinación del tipo serológico, de gran importancia epidemiológica, no fue posible realizarla por no existir en Cuba antisueros de *L. monocytogenes*.

La cepa fue liofilizada en el Instituto Nacional de Higiene para que en su oportunidad sea determinado el tipo serológico a que pertenece.

Epidemiología y profilaxis.

El conocimiento actual sobre la epidemiología de la infección por *L. monocytogenes* nos lleva a creer que se trata de una enfermedad de gran ubicuidad.

Entre los animales en que se ha aislado este germen y no siempre con manifestaciones clínicas, se hallan: conejo, curiel, oveja, zorra, vaca, pollo y canario. También se ha señalado por autores europeos la posibilidad de que las garrapatas (*Ixodes scapularis*) actúen transmitiendo el germen al igual que la larva de la mosca *Oestrus ovis*.

Es importante tener en cuenta los factores susceptibilidad y tolerancia del hospedero, tanto en el hombre como en los animales que hacen que una infección latente se convierta en enfermedad.

En el hombre, al parecer tanto el feto como el recién nacido lucen ser muy susceptibles a la enfermedad, pudiendo encontrarse en forma latente en la madre gestante y en forma grave, mortal, en el feto.⁷

La transmisión de la infección por contacto directo con animales domésticos portadores o enfermos, así como por medio de sus productos (leche, carne, etc.) no ha sido plenamente probada aunque muchos autores la señalan.

En cuanto a la transmisión interhumana se carece de datos suficientes.

En el recién nacido la infección puede haber ocurrido durante el parto o inmediatamente después. La placenta constituye un lugar particularmente favorable para el anidamiento y multiplicación de la *Listeria* llegando allí del útero y a éste último por vía hematológica o por contigüidad de las vías urinarias infectadas. La existencia de una inflamación de la placenta con formación de abscesos, de granulomas y penetración del germen en la vena umbilical, da lugar a una infección generalizada del feto. Otro mecanismo posible es la infección secundaria del líquido amniótico produciéndose la infección del recién nacido al ingerir el líquido infectado.

La profilaxis debe consistir en normas generales de higiene y en el reconocimiento de la enfermedad o mejor de la infección en la madre por medio del cultivo de la orina en el último período de la gravidez y del tratamiento con sulfamidas o antibióticos según la sensibilidad de la cepa aislada.

COMENTARIO

Se repoi'ta la confirmación diagnóstica en una meningitis purulenta en que el agente etiológico *Listeria monocytogenes* ha sido señalado en la literatura médica mundial, lo que plantea la importancia del diagnóstico bacteriológico ya que muchas meningitis purulentas evolucionan sin que pueda hallarse el germen causal.

Es costumbre considerar los difteroides hallados en las siembras de *L. C. R.* como meros contaminantes; este criterio no debe ser mantenido, y todo difteroide debe ser considerado como *L. monocytogenes* mientras no se pruebe lo contrario.

Ciertas características tintoreales de este organismo deben ser tenidas en cuenta. El bacilo a veces se decorola en el

L. C. R- luciendo ser Gram negativo al examen directo, lo que plantea la necesidad de diferenciarlo de *Haemo philus influenzae*. En cuanto a morfología a veces aparecen formas esféricas, en cadenas cortas o como diplococos y se ha citado el hecho de que algunas meningitis purulentas diagnosticadas como meningitis neumocóccicas, basándose sólo en el examen directo, no lo eran en realidad, sino que eran meningitis a *L. monocytogenes* no diagnosticada.

La morfología, tamaño de la colonia y la beta-hemólisis descrita en muchas cepas, así como las formas cocoides pueden producir confusión con los estreptococos beta-hemolíticos.

Aprovechamos la oportunidad para señalar que en el mes de abril de 1963 fue aislado por la Dra. Belkis Carralero I amayo en el Laboratorio de Bacteriología

del Hospital Cmdte. Manuel Fajardo, un bacilo corto Gram positivo de la sangre de una paciente de 42 años con un síndrome febril prolongado y signos de patología urinaria. En esa ocasión el organismo fue identificado como *Listeria monocytogenes*. Esta cepa fue también liofilizada para su ulterior diagnóstico de tipo serológico.

RESUMEN

1. Se reporta el primer caso de meningitis fatal por *L. monocytogenes* en Cuba.
2. Se señalan una sistemática para la identificación bacteriológica del germen.
3. Se hace notar la importancia de la transmisión intrauterina.
4. Se Uama la atención sobre la posibilidad del aislamiento de *L. monocytogenes* por medio de] hemocultivo.

BIBLIOGRAFIA

1. —Murray, E. G. D., Webb, R. A. y Suiann, M. B. R.: Disease of rabbits characterized by Large Mononuclear Leucocytosis, caused by hitlierto undescribed bacillus, bacte- rium monocytogenes. *J. Path. and Bact.* 29: 407-39. Oct., 1926.
2. —Nysfeldt, A.: *Folia haematologica* 47: 1,144. 1932. Citado por Welshimer and Wingle- wish 171: 1319-23. Nov. 7, 1959.
3. —Seeliger, H. P. R. and Cherry, WB.: Human Listeriosis, its nature and diagnosis, United States Department of Health, Educatiori and Welfare, Public Health Service, Com. municable Disease Center, 1957.
4. —Murray, E. G. D.: Characterization of Listeriosis in man and other animals. *Cañad., Med. A. J.* 72 : 99-103. Jan. 15, 1955.
5. —Hoeprich, P. D.: Infection due to *Listeria m^rnocytogenes*. *Medicine* 37: 142-160. May, 1958.
6. — Felshimer, H. J. and Winglewish, N. E.: Listeriosis. Summary of seven cases of *Listeria meningitis*. *J. A. M. A.* 171: 1319-23. Nov. 7, 1959.
7. —Tolentino, P.: *Malattie Infettive*. Ed. Minerva Médica. 1961. Trattato di pediatria e puericultura a cura di Giovanni ce Toni.