

Meningite por *Listeria monocytogenes*. Relato de casos em pacientes do Distrito Federal

Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. Case reports in patients of Distrito Federal, Brazil

Ernesto Hofer, Rejane Soares do Nascimento e
Marta Antunes de Oliveira

Resumo São descritos os primeiros casos de meningite por *Listeria monocytogenes* comprovados bacteriologicamente, em pacientes do Distrito Federal. Alguns comentários foram realizados com base nos achados laboratoriais, assim como, sobre certas peculiaridades clínico-epidemiológicas da listeriose humana.

Palavras-chaves: Listeriose. Meningite. *Listeria monocytogenes*. Distrito Federal.

Abstract It has been shown the role of *Listeria monocytogenes* as a etiological agent identified by bacteriological analysis among cases of human meningitis in Distrito Federal, Brazil. Laboratorial characteristics and some clinical and epidemiological aspects are reported.

Key-words: Listeriosis. Meningitis. *Listeria monocytogenes*. Distrito Federal.

Laboratório de Zoonoses Bacterianas do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ Rio de Janeiro, RJ e Laboratório de Bacteriologia do Instituto de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF.

Endereço para correspondência: Dr. Ernesto Hofer. Deptº Bacteriologia/IOC/FIOCRUZ. Av. Brasil 4365, Manguinhos, 21045-900 Rio de Janeiro, RJ.

Fax: (021) 270-6565

Recebido para publicação em 30/07/97.

A listeriose humana é uma doença de distribuição cosmopolita envolvendo, principalmente, recém-natos, idosos e pacientes imunodeprimidos, embora registram-se casos em indivíduos imunocompetentes. As manifestações clínicas com cursos agudo, subagudo e crônico, apresentam extraordinário polimorfismo. Tal fato resulta da localização da *Listeria monocytogenes* em inúmeros sítios anatômicos do hospedeiro, mas, sendo a meningite e a septicemia, as formas comumente relatadas em todos os grupos etários^{7 12 19}.

No caso do comprometimento ao nível do sistema nervoso central, do ponto de vista clínico, enfatiza-se que é indistinguível das outras meningites ou meningo-encefalites bacterianas agudas^{3 9}.

Em nosso meio as referências sobre o isolamento e identificação de *Listeria monocytogenes* de processos ou de espécimes clínicos, ainda são muito exíguas, salientando-se inclusive que na maioria das regiões do país, não se tem o registro da detecção desta bactéria^{2 4 6 11 17 22}. Baseados nestas premissas, focaliza-se no presente trabalho o acontecimento de *Listeria* em casos de meningite, no Distrito Federal.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de fevereiro a junho de 1989, o Instituto de Saúde do Distrito Federal (ISDF), Brasília, recebeu três espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR), com o diagnóstico clínico firmado como meningite bacteriana.

Acompanhando o material clínico, algumas informações foram coligidas dos prontuários, como pode ser observado na Tabela 1.

No estudo citológico, foram realizados os seguintes procedimentos: contagem e

determinação da celularidade total, utilizando-se a câmara de Funchs-Rosenthal e a contagem específica das células do sedimento através de esfregaços corados pelo método de Leishman¹³.

O exame bioquímico se concentrou nas determinações da proteína total e glicose, seguindo as especificações das normas técnicas do Ministério da Saúde²⁰.

A conduta bacteriológica obedeceu a orientação do ISDF, sendo os fluidos cefalorraquidianos semeados, imediatamente após a punção, em tubos contendo agar chocolate (Agar Mueller-Hinton acrescido de 10% de sangue desfibrinado de carneiro e aquecido) e incubados a 37°C por 24h em jarra com tensão de CO₂.

A partir do crescimento, efetuou-se a bacterioscopia pelo método de Gram, a verificação da hemólise em agar sangue de carneiro, a prova de CAMP com *Staphylococcus aureus* e *Rhodococcus equi*, os testes de fermentação da glicose, manita, L-ramnose, D-xilose e α -metil-D-manosídeo, motilidade à temperatura ambiente, pesquisa da catalase e redução de nitrato a nitrito¹⁸.

Em complemento à caracterização fenotípica do gênero *Listeria* e indicativos para a espécie *L. monocytogenes*, foram analisadas a estrutura antigênica para a identificação do sorovar²¹, a patogenicidade *in vivo* através da prova de Anton⁷, a suscetibilidade dos antimicrobianos pela técnica da difusão por discos^{1 16} assim como, a pesquisa de antibióticos no líquido^{13 20}.

RESULTADOS

A princípio, alguns outros detalhes de natureza clínica não referidos na Tabela 1, merecem ser apontados. Assim, no pequeno histórico de cada paciente, registrou-se em

Tabela 1 - Características demográficas e alguns outros aspectos dos três casos de listeriose.

Caso	Hospital	Registro	Internação (mês/ano)	Idade (ano/dia)	Sexo	Duração da doença (dia)	Evolução	Procedência
1	HRAS*	050181-2	02/89	8a	F	24	alta	Ceilândia
2	HRT**	140854-2	03/89	35a	F	35	óbito	Ceilândia
3	HRAS	-	06/89	10d	M	29	alta	Brasília

*Hospital Regional da Asa Sul, Brasília; **Hospital Regional de Taguatinga, DF.

todos a febre e excetuando-se o recém-nato (caso 3), os demais apresentaram um quadro com convulsão, cefaléia e vômitos. Já a rigidez de nuca e anorexia foram observados apenas

no recém nascido (caso 3). Salienta-se que a paciente (caso 2) era portadora de Lupus eritematoso sistêmico, também possuidora de úlcera de *stress*, provavelmente pelo uso de

corticóides e tendo sido internada um mês antes, em decorrência de uma pneumonia bacteriana (sem esclarecimento etiológico). Esta paciente evoluiu para o óbito. Apenas no caso 1, anotou-se um processo diarreico anterior e recente, mas sem especificação do agente.

Os dados obtidos na citometria e na bioquímica dos LCR estão representados na Tabela 2. Salieta-se que a bacterioscopia de Gram efetuada nesses materiais foi negativa, inclusive na segunda amostra colhida do caso

2, após uma semana de doença.

Os cultivos dos espécimes revelaram a presença de bastonetes gram positivos, sem inclusões citoplasmáticas, que foram caracterizados fenotipicamente como *Listeria monocytogenes* pelas seguintes particularidades: mobilidade típica à temperatura ambiente (25 a 28°C), catalase positiva, redução de nitrato a nitrito negativa, hemólise total no agar sangue e confirmado na prova de CAMP, apenas com *Staphylococcus aureus*, produção de ácidos sem gás em glicose,

Tabela 2 - Análise citoquímica dos líquidos cefalorraquidianos (LCR) dos três pacientes acometidos de listeriose.

LCR	Caso		
	1	2	3
Aspecto	turvo	turvo	turvo
Células/mm ³	502	680	835
Neutrófilos (%)	60	66	48
Linfócitos (%)	40	34	52
Glicose (mg/dl)	10	59	30
Proteínas (mg/dl)	80	269	100

L-ramnose, α -metil-D-manosídeo e negativa em manitol e D-xilose.

Todas as amostras evidenciaram a ceratoconjuntivite nas cobaias inoculadas (Anton positiva) e na identificação sorológica nos casos

1 e 3, foi reconhecido o sorovar 4b e as duas amostras do caso 2, foram caracterizadas como sorotipo 1/2a.

Quanto ao antibiograma, as amostras apresentaram o perfil lançado na Tabela 3.

Tabela 3 - Suscetibilidade in vitro aos antimicrobianos das amostras de *Listeria monocytogenes*.

Antimicrobiano	Caso/amostra		
	1 (L _{4b})*	2 (L _{1/2a})*	3 (L _{4b})*
Ampicilina	S**	S	S
Cefalotina	R***	S	S
Cefoxitina	R	R	R
Cefotaxima	R	R	R
Cloranfenicol	S	S	S
Eritromicina	S	S	S
Gentamicina	S	S	S
Oxacilina	R	R	R
Penicilina	S	S	R
Sulfa + trimetoprim	R	R	R
Tetraciclina	R	S	S
Vancomicina	S	S	S

* Sorovares; ** Sensível; *** Resistente

DISCUSSÃO

Finalmente, destaca-se que nos LCR não foi verificada a presença de agentes antibacterianos, no caso, limitado aos antibióticos.

As manifestações clínicas comumente associadas à listeriose humana estão representadas pela meningite, septicemia, granulomatose séptica, além de outras formas

em que é possível aduzir como causa primária a deficiência de resistência orgânica, exemplificando-se a doença de Hodgkin, neoplasias, colagenoses, lupus eritematoso, leucemias, mielomas e transplante de órgãos. Por vezes, o problema está condicionado a uma infecção tolerada ou inaparente, em que a bactéria é carregada no trato intestinal, sem exteriorizar sinais clínicos^{12 19}.

Curiosamente, a *L. monocytogenes*, apesar da larga disseminação em natureza, tem uma casuística no homem, considerada esporádica. Talvez, esta exiguidade de casos comprovados bacteriologicamente, decorre de um conceito muito arraigado nos laboratórios clínicos de considerar qualquer bastonete gram positivo como contaminante, recebendo a identificação genérica de difteróide⁷.

Tomando por base a análise dos casos, observa-se que, laboratorialmente, aqueles parâmetros ditos inespecíficos do LCR, como as contagens global e diferencial, os teores de glicose e da proteína, foram úteis na presunção da natureza bacteriana das meningites. Assim, na Tabela 2, ficou evidente a pleiocitose, com predomínio dos neutrófilos (casos 1 e 2) e com a inversão do maior número de células linfocitárias no caso 3, talvez em decorrência da colheita mais tardia do LCR (4º ou 5º dia de doença). A hipoglicorraquia (< 40mg/dl) e proteína elevada (> 100mg/dl), embora com resultados conflitantes, predominaram.

Todos esses dados da análise citoquímica não devem ser interpretados como absolutos, uma vez que modelos atípicos podem ocorrer em 10% dos casos na fase inicial das meningites bacterianas. Segundo Greenlee⁵, a suspeição clínica prevalece na decisão de instituir, imediatamente, a terapêutica.

Quanto ao aspecto bacteriológico, destaca-se em princípio o problema da ausência de se visualizar o microrganismo nos esfregaços de LCR corados pelo Gram, tal como Takeuchi e cols²² e Esper e cols⁴ já tinham descrito. Por sinal, estes autores só obtiveram resultados mais satisfatórios, após a incubação dos LCR a

baixa temperatura (4-10°C) por alguns dias. Aliás, esta faceta da *Listeria* no líquido cefalorraquidiano, também se tem na maioria dos cultivos primários, razão pela qual, indica-se o frio-enriquecimento.

Em relação aos sorovares, estes se coadunam, perfeitamente, com achados anteriores⁷, com a predominância do sorotipo 4b. Também, o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos (Tabela 3) se compatibiliza com os dados referidos na literatura^{3 4 8 9}.

Salienta-se que o antibiótico de eleição para o tratamento da listeriose é a ampicilina, que quando associada à gentamicina tem uma resolução acentuadamente maior¹⁴. Ainda no terreno de confrontar com os dados de investigações anteriores^{4 8 14}, coaduna-se o presente resultado com as sensibilidades à eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol e a resistência às cefalosporinas de terceira geração, como a cefotaxima e cefoxitina.

É interessante destacar no campo da terapêutica, as observações de Cherubin e cols³ nos casos de meningites tratadas com cloranfenicol associado ou não a uma penicilina, com capacidade de penetração no sistema nervoso central. Verificaram, paradoxalmente às provas *in vitro* um elevado índice de mortalidade nesses pacientes. Alerta-se que alguns autores, destacando-se Iwarson e Larsson⁹, recomendam o cotrimoxazol no tratamento da meningite por *Listeria*, que nas nossas amostras se apresentaram como resistentes, embora em observação anterior⁸, 92% das listérias foram sensíveis a associação sulfa-trimetoprim.

Do ponto de vista epidemiológico, as informações obtidas foram muito limitadas, impossibilitando qualquer hipótese sobre os acontecimentos. Não há relato da presença de animais domésticos ou silvestres nos domicílios dos pacientes, assim como, nenhuma pesquisa foi efetuada na parturiente, que pudesse relacionar a presença de *Listeria* no canal cervical e/ou vaginal, com o aparecimento da doença no recém-nato. Provavelmente, este caso pode ser definido segundo Monnet¹⁵ e Larsson¹⁰, como uma forma tardia, cujos sinais

AGRADECIMENTOS

surgem após 5 a 6 dias de vida, exteriorizando-se sempre pela meningite e tendo como

mecanismo de transmissão a contaminação sofrida durante o parto ou através de infecção

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

hospitalar.

Os autores agradecem as Sras. Deise

Paranhos Feitosa e Darcília Maria de Andrade, do Departamento de Bacteriologia do Instituto Oswaldo Cruz, pelos serviços técnicos prestados.

1. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turker M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology* 45:493-496, 1966.
2. Bermudez LE, Velasco E, Carriço MKS, Panza M, Vidal E. Meningite por *Listeria monocytogenes* em um caso de doença de Hodgkin. *Revista Brasileira de Cancerologia* 30:29-32, 1984.
3. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. *Listeria* and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979: frequent causes of meningitis in adults. *American Journal of Medicine* 71:199-209, 1981.
4. Esper MRNR, Pessôa GVA, Hofer E, Lee IML, Melles CEA, Sakata EE, Calzada CT. Meningite por *Listeria monocytogenes* em São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 38:37-41, 1978.
5. Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis. *Infectious Disease Clinics of North America* 4: 583-598, 1990.
6. Hofer E. Pesquisa sobre a ocorrência de *Listeria monocytogenes* em fezes humanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 8:109-116, 1974.
7. Hofer E, Pessôa GVA, Melles CEA. Listeriose humana. Prevalência dos sorotipos de *Listeria monocytogenes* isolados no Brasil. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 44:125-131, 1984.
8. Hofer E, Oliveira LMA. Sensibilidade antimicrobiana em amostras de *Listeria* isoladas de diferentes fontes e regiões do Brasil. *Revista de Microbiologia, São Paulo* 19:109-112, 1988.
9. Iwarson S, Larsson S. Outcome of *Listeria monocytogenes* infection in compromised and non-compromised adults. A comparative study of seventy-two cases. *Infection* 7:54-56, 1979.
10. Larsson S. Clinical differences in neonatal listeriosis acquired in utero versus extramaternally. *In: Abstracts of 7th International Symposium on Listeriosis, Varna, 1977.* Ivanov I (ed) *Problems of listeriosis. Proceedings, Varna, p. 170-171, 1979.*
11. Leal NC, Hofer E, Costa MF, Sá AT. Isolamento de *Listeria monocytogenes* em líquido cefalorraquidiano, em Recife, Pernambuco, Brasil. *Revista de Microbiologia, São Paulo* 14:280-291, 1983.
12. McLauchin J. The pathogenicity of *Listeria monocytogenes*: a public health perspective, *Reviews in Medical Microbiology* 8:1-14, 1997.
13. Melles CEA. Influência da antibiótico terapia prévia no diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas, em São Paulo. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1982.
14. Moellering RC, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LJ. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1:30-34, 1972.
15. Monnet P. Listeriosis in neonatal unit. *In: Abstracts of 6th International Symposium on Listeriosis, Leicester, 1974.* Woodbine M (ed) *Problems of listeriosis. Proceedings, Leicester University Press, Leicester, p. 188-192, 1975.*
16. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance standards for antimicrobial disk-susceptibility tests. Approved Standard. NCCLS document M2-A4. 2nd edition, Pennsylvania 1990.
17. Piva JP, Giugnok, Maia TR, Brugger E, Dias CG, Matusiak R. Listeriose neonatal. A propósito de um caso. *Jornal de Pediatria* 62:128-130, 1987.
18. Roucort J, Catimel B. Caractérisation biochimique du genre *Listeria*. *Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene A* 260:221-231, 1985.
19. Schuchat A, Swaminathan B, Broome CV. Epidemiology of human listeriosis. *Clinical Microbiology Review* 4:169-183, 1991.
20. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Divisão Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Normas técnicas para o diagnóstico das meningites bacterianas. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 1986.
21. Seeliger HPR, Hohne K. Serotyping of *Listeria monocytogenes* and related species. *In: Bergan T, Norris JR (eds) Methods in Microbiology, Academic Press, London-New York, vol. 13, p. 31-49, 1979.*
22. Takeuchi C, Pessôa GVA, Hofer E, Melles CEA, Raskin M. Isolamento de *Listeria monocytogenes* de