

III. MENINGITIS POR MENINGOCOCO GRUPO C EN MENDOZA

Dra. Sara E. Curi de Montbrun, Profesora Adjunta.

Dr. Roberto M. Aprá, Profesor Adjunto.

Dr. Carlos L. Cantó, Ayudante de Cátedra.

Cátedras de Microbiología y de Clínica Médica I de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

A propósito de un caso esporádico de meningitis meningocócica, se estudia la transmisibilidad del agente entre sus contactos. Caso clínico: el 7/1/79 es internada en el Hospital Central de Mendoza una paciente de 25 años de edad procedente de una localidad semirural de la provincia, por cuadro compatible con síndrome meningeo.

Del LCR, purulento, se aísla *Neisseria meningitidis* cuyo estudio antigénico permite clasificarla como grupo C. La cepa aislada resulta resistente a sulfonamidas, altamente sensible a ampicilina y rifampicina y parcialmente sensible a gentamicina. El tratamiento con asociación de ampicilina y gentamicina parenteral, logró una rápida recuperación "ad integrum" del estado de salud. La paciente fue dada de alta, sin ninguna complicación interpuesta, a los 19 días de internación. Simultáneamente con el diagnóstico etiológico, se procedió a pesquisar el microorganismo en los más allegados contactos de la paciente. Se obtuvo exudado nasofaríngeo de 10 contactos familiares, 8 enfermeros, 3 médicos y 3 integrantes del personal del Laboratorio, uno de los cuales presentó un cuadro de rinoфарингитis aguda. Se comprobó infección asintomática por *N. meningitidis* grupo C en 9 familiares (90 %) y en 3 contactos hospitalarios (21 %). Se administró rifampicina a todos los portadores asintomáticos y ampicilina al contacto sintomático.

SUMMARY

Due to the occurrence of a sporadic case of meningococcal meningitis the transmissibility of the agent is studied among its contacts. On January 7th, 1979, a 25 year-old woman from a semi-rural area entered the Central Hospital of Mendoza with features compatible with a meningeal syndrome.

Neisseria meningitidis was isolated from her purulent CSF and after antigenic study it was classed as serogroup C. The isolated strain proved resistant to sulfonamide, highly sensitive to ampicillin and rifampin and partially sensitive to gentamicin. Treatment based on an association of parenteral ampicillin and gentamicin made quick "ad integrum" recovery possible. The patient left the hospital 19 days after entrance, having suffered no interfering complication. Right after obtaining the etiologic diagnosis, investigation of the microorganism in the patient's nearest contacts was performed. Nasopharyngeal exudate was obtained from 10 of her home contacts, 8 nurses, 3 physicians and 3 members of the laboratory staff. One of these members presented acutenasopharyngitis. Asymptomatic infection by *N. meningitidis* C was found in 9 (90 %) of the relatives and in 3 (21 %) of the hospital contacts. Rifampin was administered to all the asymptomatic carriers and ampicillin to the symptomatic one.

INTRODUCCION

Las grandes epidemias de meningitis meningocócica registradas durante la primera y segunda guerras mundiales, y las menos extendidas que se han presentado en épocas de paz, facilitaron la realización de estudios exhaustivos sobre la caracterización de su agente causal —*Neisseria meningitidis*—, además de la epidemiología, patogenia, tratamiento y profilaxis de la patología localizada o sistémica que produce.

Por la capacidad de este agente para causar brotes de enfermedad particularmente grave y debido a la dramática rapidez con que la meningitis y meningococemia pueden desencadenarse, se han realizado esfuerzos considerables tendientes a establecer medidas preventivas; desafiadas durante los últimos años por el aumento de la prevalencia de cepas sulfonamido-resistentes.

No son raros los casos esporádicos clínicamente graves, en los que resulta intrigante la génesis de la enfermedad meningocócica.

A propósito de un caso típico de meningitis meningocócica ocurrido en Mendoza, República Argentina, en enero de 1979, iniciamos este estudio partiendo del diagnóstico clínico, la confirmación bacteriológica y la determinación de susceptibilidad de la cepa aislada a los antibióticos, para un adecuado tratamiento.

Vinculado a este caso clínico índice, se realizó la investigación epidemiológica tendiente a establecer la presencia de *N. meningitidis* en la nasofaringe de los contactos familiares y hospitalarios (médicos, enfermeros y personal de laboratorio).

MATERIALES Y METODOS

Caso índice. Paciente de sexo femenino, de 25 años de edad, procedente de una localidad semirural de la provincia de Mendoza, internada el 7 de enero de 1979 en el Hospital Central, por cuadro compatible con síndrome meningeo. El examen bacteriológico de líquido cefalorraquídeo (LCR), purulento, permite aislar *N. meningitidis*.

El tratamiento con la asociación de ampicilina y gentamicina administrados por vía parenteral logró rápida recuperación del estado de salud "ad integrum". A los 19 días de su ingreso la paciente fue dada de alta, sin complicaciones interpuertas.

Contactos. Entre el segundo y cuarto día de internado el caso índice se identificaron 24 contactos: 10 familiares y 14 hospitalarios. La edad de los primeros osciló entre 4 y 49 años; los segundos, todos adultos mayores de 25 años, incluían 3 médicos, 8 enfermeros, el bacteriólogo y 2 colaboradores del laboratorio.

Caso secundario. El profesional del laboratorio de Bacteriología, que realizó la obtención de las secreciones nasofaríngeas de todos los contactos, presentó rinofaringitis febril aguda a los 5 días de iniciado el muestreo.

RECOLECCION DE LAS MUESTRAS

El LCR se obtuvo por punción lumbar en condiciones de asepsia. El material se recolectó en dos tubos de centrifuga esterilizados, que fueron remitidos al laboratorio para examen bacteriológico y químico, respectivamente.

Las muestras de secreción nasofaríngea se obtuvieron mediante hisopo preparado con torunda de algodón hidrófilo inserta en varilla de madera de 15 cm de longitud y esterilizados en tubos de ensayo de 18 x 150 mm. Las secreciones se extrajeron en el laboratorio y fueron procesadas en forma inmediata. Los contactos se mantuvieron en todos los casos en situación de ayuno durante 12 horas previas a la extracción; y ninguno había recibido durante los últimos 10 días tratamiento antibacteriano.

MEDIOS DE CULTIVO

Medio base (MB). Extracto de carne (Oxoid), 0,5 %; Proteosa Peptona Nº 3 (Difco), 2,0 %; cloruro de sodio, 0,5 %; glucosa, 0,5 %; Bacto Agar (Difco), 1,5 %; pH 7,4-7,6.

Medios enriquecidos: 1. Agar sangre (As). Al MB fundido y mantenido a 45-48 C se agregó, bajo suave agitación, 6 % de sangre desfibrinada de ovino.

2. Agar chocolate (Ach). Se preparó siguiendo la misma técnica anterior, manteniendo el medio a 80 C y agregando 4 % de sangre desfibrinada.

Medio selectivo. Agar Columbia -GM (Britania).

TECNICAS DE ENSAYO

El LCR fue centrifugado durante 5 minutos a 3.000 x g.

Los preparados en fresco del sedimento se examinaron al microscopio. Todos los materiales clínicos fueron observados previa coloración de Gram Nicolle y cultivados en Ach, As y GM. Las placas sembradas se incubaron a 36 C durante 24-48 horas en atmósfera con tensión aumentada de CO₂. Las colonias de diplococos gramnegativos se sometieron a la prueba de oxidasa por el

método de discos impregnados (Britania). Las cepas de neisserias oxidasas positivas se tipificaron por contrainmuno-electroforesis (CIEF)^(1,2) y coaglutinación (CoA).⁽³⁾ La susceptibilidad a quimioterápicos y antibióticos se determinó por el método de difusión de Kirby-Bauer.⁽⁴⁾

RESULTADOS

A partir del LCR del caso índice se aisló *N. meningitidis*. La misma especie bacteriana fue detectada en el exudado nasofaríngeo de 9 de 10 contactos familiares y en 3 de 14 hospitalarios. Todas las cepas de *N. meningitidis* aisladas durante este estudio pertenecieron al grupo C. De las secreciones del caso secundario se aisló *N. meningitidis* C como única especie bacteriana presente. Este cuadro microbiano se acompañó con abundante exudado leucocitario y marcada fagocitosis de diplococos gramnegativos.

Las cepas de meningococos aisladas en este brote tuvieron idéntica susceptibilidad a los quimioantibióticos. Fueron resistentes a sulfonamidas, parcialmente sensibles a gentamicina y muy sensibles a penicilina, ampicilina, cloranfenicol, eritromicina, sisomicina, tobramicina, cefalosporinas, espiramicina y rifampicina.

Todos los contactos positivos fueron sometidos a tratamiento profiláctico con rifampicina.

El caso secundario se trató con ampicilina.

DISCUSION

La importancia que el diagnóstico bacteriológico tiene en las meningitis sépticas, como medio idóneo para establecer su etiología, es indiscutible.

En el caso índice el aislamiento del microorganismo causal se concretó sin inconvenientes técnicos, sobre todo porque la paciente no había recibido quimioterápicos ni antibióticos, antes de la obtención del LCR.

La metodología moderna por CIEF y CoA, debe destacarse por su rapidez y sensibilidad.⁽²⁻³⁾

Con este estudio queda registrada la implicancia de *N. meningitidis* C, en un brote acaecido en la provincia de Mendoza, como causa de enfermedad y estado de portador.

La paciente índice constituyó un caso típico esporádico, dentro de un grupo familiar infectado con *N. meningitidis* C en el 90 % de sus miembros. A esto se agrega el estado de portador en 21 % del personal hospitalario vinculado al diagnóstico y tratamiento de la paciente y sus contactos (tabla 1).

TABLA 1

Frecuencia de *Neisseria meningitidis* C en exudado nasofaríngeo

Tipo de contacto	Positivo	Negativo	Total
Familiar	9 (90 %)	1 (10 %)	10 (100 %)
Hospitalario	3 (21 %)	11 (79 %)	14 (100 %)
Total	12	12	24

Es de interesante experiencia la infección clínica sufrida por uno de los operarios del laboratorio de Bacteriología, quien, a los cinco días de incubación, presentó rino-faringitis purulenta y febril. Esto corrobora la gran importancia de la transmisión nasofaríngea, por lo que se sugiere el uso de barbijos para todo el personal que opere en circunstancias similares.

En general las meningitis meningocócicas tienen su máxima incidencia a fines de invierno y principios de primavera; sin embargo, casos como el que aquí se refiere acontecen en verano y pueden tener carácter esporádico o epidémico. Se hace notar además que los dos casos clínicos detectados en el brote que nos ocupa eran adultos, incluidos en el grupo menos susceptible a la enfermedad, ya que la frecuencia de la misma es máxima en niños, moderada en adolescentes y mínima en adultos.

En el brote estudiado, que involucró 24 contactos, el grupo etario con más frecuencia infectado resultó ser el infantil (4 de 4) (tabla 2).

TABLA 2

Frecuencia de *Neisseria meningitidis* C en exudado nasofaríngeo según la edad de los contactos

Grupo	Positivos	Negativos	Total
Niños*	4 (100 %)	0	4
Adolescentes**	2 (100 %)	0	2
Adultos***	6 (30 %)	12	18
Total	12	12	24

Observación: * 0-12 años; ** 12-18 años; *** mayores de 18 años.

Merece destacarse que en el grupo de contactos hospitalarios la mayor frecuencia de resultados positivos se dio en enfermeros, siguiéndole el personal del laboratorio de Bacteriología (tabla 3).

TABLA 3

Frecuencia de *Neisseria meningitidis* C en exudado nasofaríngeo de 14 contactos hospitalarios

Contactos	Positivos	Negativos	Total
Médicos	0	3	3
Enfermeros ...	2	6	8
Personal de laboratorio	1	2	3
Totales	3 (21,4 %)	11 (78,6 %)	14 (100 %)

Todos los portadores fueron tratados profilácticamente con rifampicina. Es posible que, aunque infrecuentemente, los casos de meningitis meningocócica esporádica originen casos secundarios de similar lesión; la detección del germen en los portadores y la administración de rifampicina precozmente, pudo haber impedido la rup-

tura de la barrera existente entre nasofaringe y sangre, evitando así la repetición del cuadro neurológico en ellos.

Como ha sido demostrado, las infecciones por *N. meningitidis*, tanto esporádicas como epidémicas, se han sucedido en el mundo con notables cambios en los grupos antigénicos predominantes. Durante la primera mitad del siglo XX predominó el grupo A en las epidemias y los grupos B y C en los casos esporádicos. Desde 1968 ha aumentado la incidencia de *N. meningitidis* C como causa de enfermedad. Se ha observado un aumento de la prevalencia del grupo B,⁽⁵⁾ en EE.UU. en los últimos años.

La reciente epidemia en Brasil se inició en 1971, en São Paulo⁽⁶⁾ con *N. meningitidis* C.

Corey y col.⁽⁷⁾ efectuaron una investigación de *N. meningitidis* sobre 4.462 personas sanas en Chile, entre los años 1974-76, encontrando 17 % de portadores, entre los cuales 34 % presentaban cepas patógenas que los autores consideraron de alto riesgo epidemiológico. Estas cepas pertenecieron por orden de frecuencia a los siguientes grupos: Y, 11 %; C, 10 %; A y B, 6 % para cada uno, y D, 1 %.

Las variaciones que ofrecen los grupos de *N. meningitidis* han sido bien ilustradas en Noruega, en 1978, ya que un estudio cooperativo demostró que los pacientes afectados por infecciones meningocócicas mostraban, ese año, predominio de *N. meningitidis* B (72 %) que era la segunda en frecuencia respecto al grupo A en 1970. En 1978 de 114 aislamientos de *N. meningitidis*, 82 correspondieron al grupo B; 27 al C; 4 al A, y 1 al Y.⁽⁸⁾

Al mismo tiempo, en parte dependiente del cambio en las cepas infectantes, ya no es más observable la susceptibilidad que clásicamente presentaba el germen a las sulfonamidas.⁽⁹⁾ No se hace previsible que este hecho sea definitivo como lo demuestra la pequeña epidemia de Alabama (EE.UU.) con *N. meningitidis* B sulfonamido-sensible.⁽⁶⁾

Sin embargo la susceptibilidad a penicilina G, ampicilina y cloranfenicol ha contribuido a obtener los mismos beneficios terapéuticos que antes se lograban con sulfonamidas. Además, la incorporación de rifampicina y minociclina ha demostrado ejercer potente actividad bactericida sobre el meningococo, lo que ofrece la posibilidad de erradicar este agente en los estados de portador,^(9, 10) a pesar de sus efectos colaterales.^(10, 11)

Colofón. Habiéndose constatado la alta transmisibilidad de *N. meningitidis* C entre los contactos vinculados al caso índice, se sugiere no omitir el componente antigénico C en la programación de futuros planes de vacunación en la población expuesta de nuestra provincia.

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Dr. Saúl Grinstein la colaboración prestada en la tipificación serológica de las cepas, y a la Dra. Catalina Crisnejos y Sra. María Elena Millán de Rojas, por su asistencia técnica.

BIBLIOGRAFIA

1. Grinstein, S.; Tisminetzky, S. G.; Busch, L., y col.: "Experiencia en el uso de la contrainmunolectroforesis". *Rev. Hosp. Niños*, 18: 199-202, 1976.
2. Anhalt, J. P.; Kenny, G. E.; Rytel, M. W.: "Detection of microbial antigens by counterimmunoelectrophoresis". *Cumitech*, 8, 1-11, 1979.
3. Kahn, T. M., y Grinstein, S.: "Coaglutinación en meningitis bacterianas. Valor diagnóstico y epidemiológico". *Medicina*, 40: 133-139, 1980.
4. Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C., y Turck, M.: "Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method". *Am. J. Clin. Path.*, 45:493-496, 1966.
5. Jacobson, J. A.; Chester, T. J., y Fraser, D. W.: "A epidemic of disease due to serogroup B *Neisseria meningitidis* in Alabama". Report of an investigation and community-wide prophylaxis with a sulfonamide. *J. Infect. Dis.*, 136:104-108, 1977.
6. Souza de Moraes, J.; Munford, R. S.; Risi, J. B., y col.: "Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil". *J. Infect. Dis.*, 129:568-571, 1974.
7. Corey, G.; Rodríguez, H.; Aguilar, C., y col.: "Portadores de Meningococos". *Bol. of Sanit. Panam.*, 87:238-246, 1979.
8. Holten, E.: "Serotypes of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Norway during the first six month of 1978". *J. Clin. Microb.*, 9:186-188, 1979.
9. Kaiser, A. B.; Hennekens, C. H.; Saslaw, M. S., y col.: "Sero-epidemiology and chemoprophylaxis of disease due to sulfonamide-resistant *Neisseria meningitidis* in a civilian population". *J. Infect. Dis.*, 130:217-224, 1974.
10. Munford, R. S.; Sussuarana de Vasconcelos, Z. J.; Phillips, C. J., y col.: "Eradicación of carriage of *Neisseria meningitidis* in families: A study in Brazil". *J. Infect. Dis.*, 129:644-649, 1974.
11. Drew, T. M.; Altman, R.; Black, K., y col.: "Minocycline for prophylaxis of infection with *Neisseria meningitidis*. High rate side effects in recipients". *J. Infect. Dis.*, 133:194-198, 1976.