

MENINGITE POR LISTERIA MONOCYTOGENES APÓS TRANSPLANTE RENAL

RELATO DE UM CASO

Margarida GALVÃO (1), Pedro Renato CHOCAIR (1), Gilberto Menezes de GÓES (2) e
Emil SABBAGA (3)

R E S U M O

É relatado um caso de meningite por *Listeria monocytogenes* em paciente imunodeprimido que recebeu transplante de rim de doador não relacionado. Os Autores fazem revisão da literatura e chamam a atenção, no presente caso, para a pobreza do quadro clínico e a boa evolução apesar da manutenção de imunoterapia.

I N T R O D U Ç Ã O

Cerca de 5 a 10% das pessoas normais são portadores gastrintestinais de *Listeria monocytogenes* sem nunca desenvolverem infecção clínica, constituindo-se entretanto, esses indivíduos, em importante reservatório da infecção 1,5,7.

Pensou-se inicialmente que a *Listeria monocytogenes* fosse um raro patógeno, entretanto, vários casos de infecção pelo referido germe tem sido publicados nos últimos anos 23. A maior incidência é em pacientes portadores de anormalidades ou deficiência do mecanismo imune 7,11,17,22. Assim, infecções graves tem sido relatadas em portadores de linfomas, leucemia ou outras doenças debilitantes 11,12,22. Há relato de casos em portadores de Lupus eritematoso disseminado, diabetes e doenças crônicas do fígado 1,10,12. Aproximadamente 1/3 dos notificados, são de listeriose no período neonatal quando pode apresentar-se como meningite, sepsis ou granulomatose fulminante disseminada 3,6,11,12. Além do período neonatal e da gravidez a listeriose é de ocorrência mais comum no velho. Existem paralela-

mente publicações de listeriose em adultos aparentemente normais 14.

Recentemente a doença tem sido referida em pacientes que receberam transplante de rim 4,16,18,21,24,25. Sendo a *Listeria monocytogenes* um parasita intracelular, normalmente eliminado pelo mecanismo imune mediado por células 9,16, é natural que tal infecção assumira caráter de intensa gravidade em pacientes com depressão da imunidade celular secundária à terapia imunossupressora.

RELATO DO CASO

O.R.S. — 35 anos, branco, brasileiro, casado, natural de Pernambuco, médico. Foi internado na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em fase final de insuficiência renal. O paciente percebera edema maleolar em junho de 1972, quando foi constatada proteinúria. Urografia excretora feita na época foi normal. Permaneceu assintomático até setembro do mesmo ano

Trabalho da Unidade de Transplante Renal da Clínica Urológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

(1) Assistente Doutor da Unidade de Transplante Renal

(2) Professor Titular da Disciplina de Urologia e Chefe da Unidade de Transplante Renal

(3) Assistente Doutor e Chefe do Setor Clínico da Unidade de Transplante Renal

quando após amigdalite aguda apresentou edema de face e membros inferiores, diminuição do volume urinário e urina escura, sendo verificado proteinúria, hematúria e retenção nitrogenada. O quadro não regrediu e a função renal se agravou progressivamente. Dois meses após (novembro do mesmo ano), o paciente foi submetido à primeira diálise peritoneal. Estudo de fragmento renal, obtido por biópsia percutânea revelou glomérulo nefrite rapidamente progressiva. Com este diagnóstico foi realizado nefrectomia bilateral em dezembro de 1972, e a partir de então o paciente foi mantido com duas sessões semanais de hemodiálise. Em virtude de sangramento digestivo secundário à úlcera bulbar, foi submetido a

gastrectomia Bilroth II com vagectomia troncular bilateral em fevereiro de 1973. Em setembro do mesmo ano recebeu rim de doador vivo não relacionado "cross-match" negativo.

EVOLUÇÃO PÓS-TRANSPLANTE

Apresentou diurese imediata após desclameamento vascular, tendo normalizado a função renal no segundo dia pós-operatório (creatinina sérica: 0,9 mg%). Os dados relacionados à função renal (creatinina sérica), contagem global de leucócitos por mm³, temperatura oral em grau centígrado e dosagem de Prednisona e Azathioprina durante a hospitalização encontram-se no Gráfico 1. O pa-

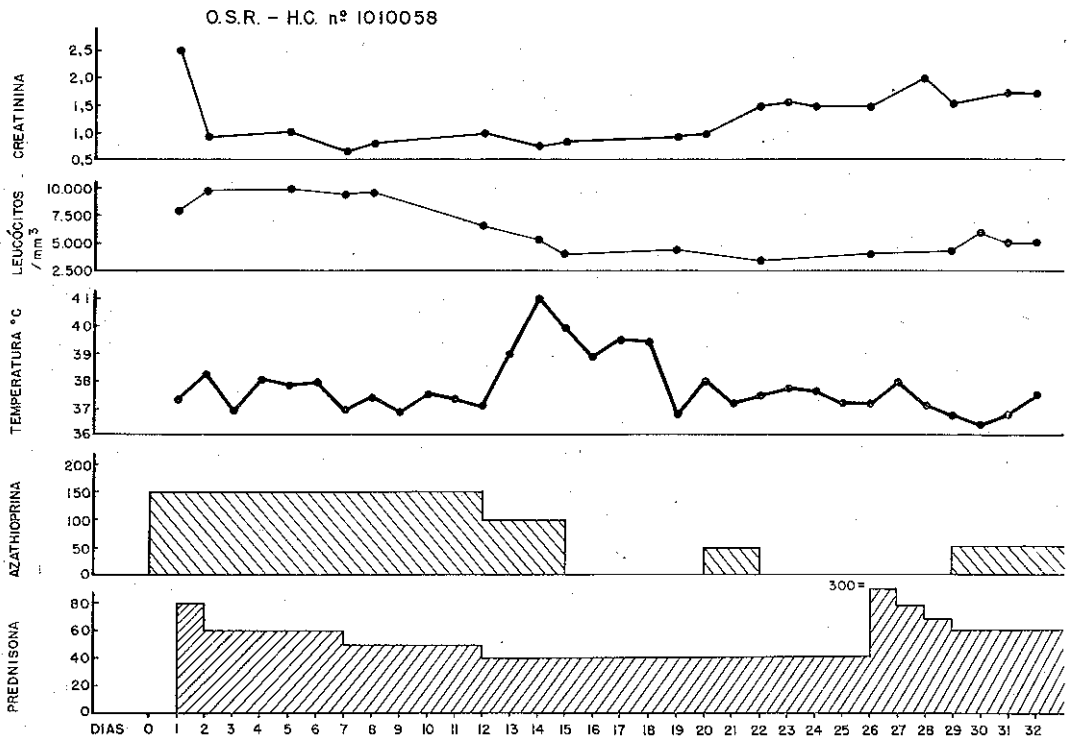


GRÁFICO 1

ciente mostrou-se sensível às doses habituais de Azathioprina a julgar pela constante tendência a leucopenia, sobretudo a partir do 14.º P.O., o que nos obrigou a reduzir e suspender temporariamente esse imunossupressor. No 13.º P.O., o paciente passou a apresentar febre, com a temperatura atingindo 41°C P.O., data em que foram colhidas hemoculturas

além dos exames habituais para controle do enxerto. Foi iniciado após colheita do material, ampicilina oral 2 g/dia, sem evidência clara da etiologia do quadro febril. A febre entretanto persistiu até o 18º P.O. quando o paciente apresentou cefaléia, e o líquido então colhido foi francamente purulento, contendo 2.200 células com 77% de neutrófilos, 18% de

linfócitos, 4% de monócitos e 1% de eosinófilos, hemácias zero, glicose 44 mg%, cloretos 655 mg%, uréia 32 mg%, proteínas 180 mg%, a bacterioscopia e a cultura desses materiais foram negativas. Com o diagnóstico de meningite bacteriana, iniciou-se tratamento com Gentamicina (240 mg/dia), Dicloxacilina (6 g/dia) e Penicilina cristalina (20.000.000 u/dia). No 20º P.O., dois dias após o início da terapêutica específica para o processo meningeo houve queda significativa de temperatura, com acentuada melhora clínica. Paralelamente foi isolado das hemoculturas colhidas no 14º P.O. *Listeria monocytogenes* (*). O método utilizado foi o de SEELIGER & CHERRY¹⁹: amostras de sangue de 5 ml colhidas por punção venosa foram semeadas em tubos contendo 100 ml de triptose. Uma das amostras foi incubada a 35.º e a outra a 4.º. A primeira amostra foi repicada em ágar-sangue sob atmosfera de CO₂ havendo então crescimento do bacilo em questão. Não foi identificado o sorotipo. A partir da data do isolamento do agente responsável pelo processo infeccioso foi mantido apenas a penicilina até o 30º P.O. completando portanto 13 dias de tratamento. Cinco dias após o início da antibióticoterapia foi realizada punção sub-occipital de controle e a análise do líquor foi praticamente normal com apenas 10 células. No 26º P.O., nove dias após o início da terapêutica antibiótica, ainda na vigência da mesma, apresentou crise de rejeição aguda clássica, que foi tratada com doses altas de Prednisona revertendo completamente. Dois anos e meio após o transplante o paciente se encontra com função renal normal.

Cumprе salientar no quadro clínico a ausência de sinais meníngeos e a persistente leucopenia mesmo na fase aguda da doença.

DISCUSSÃO

Listeria monocytogenes é um pequeno bacilo Gram-positivo não esporulado e microaerofílico isolado pela primeira vez de coelhos em 1926¹⁵. A infecção humana foi relatada 5 anos mais tarde². Morfologicamente assemelha-se aos difteróides, decorrendo daí certa dificuldade para sua identificação, a qual la-

boratorialmente depende da morfologia das colônias. A *Listeria* cresce em ágar-sangue como colônias translúcidas ou colônias cinzentas de 1 a 2 mm, frequentemente envolvidas por zona estreita de Beta-hemólise. A identificação presuntiva pode ser feita com base nos testes de catalase positiva e motilidade característica a 25.ºC.

O quadro clínico da listeriose tem as mais variadas expressões, desde a granulomatose neonatal, aborto espontâneo, septicemia, meningite, endocardite bacteriana até a faringite febril com linfadenopatia^{3,6,12}. A meningite entretanto, tem sido a ocorrência mais freqüente — cerca de 75% dos casos¹⁰. Clínica e patologicamente se manifesta como meningite piógena aguda. Nos casos de evolução insidiosa tem sido encontrado predominância de linfócito no líquido céfalo-raquidiano. A segunda ocorrência mais comum, é a bacteriana, também se manifestando sob forma aguda.

O quadro clínico da infecção por *Listeria* é fundamentalmente conseqüência da resposta do hospedeiro que a prolifera¹³. A defesa contra a *Listeria* e outros parasitas intracelulares crônicos depende fundamentalmente do mecanismo celular imune. O 1.º grau na resposta do hospedeiro é o reconhecimento do antígeno pelo linfócito "T" previamente sensibilizado. O linfócito ativado transfere a informação à célula efetora a macrófago cuja ação inclui ingestão e destruição intracelular da bactéria ingerida, proliferação em resposta à invasão bacteriana e expressão de hipersensibilidade retardada^{20,26,27}.

Colocados estes pontos, algumas idéias são lançadas sobre a possível patogenese da *Listeria* em pacientes com depressão da imunidade celular. É sabido que os corticóides inibem o fenômeno anteriormente descrito determinando conseqüentemente deficiente manuseio intracelular do parasita. Paralelamente os corticóides podem interferir na resistência à infecção reativando infecção latente de bactérias viáveis dentro dos macrófagos e inibindo o recrutamento de macrófagos resistentes⁸.

No relato do presente caso cumpre salientar dois pontos fundamentais. O primeiro diz respeito à pobreza do quadro clínico de infecção aguda grave em um paciente imuno-

(*) Isolado pelo Dr. Aderbal Cardoso da Cunha no Laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

deprimido. Ausência de sinais meníngeos e a persistência de leucopenia malgrado tratar-se de infecção a Gram-positivo. O segundo ponto está relacionado à sobrevida do enxerto. Nem sempre há necessidade de interromper a terapia imunodepressora. E, mesmo quando por outros motivos tais como depressão medular, há obrigatoriedade de supressão de Azathioprina e a rejeição sobrevêm, esta quando diagnosticada precocemente pode ser superada e reverter completamente com a terapêutica habitual.

Infecção por germes oportunistas em receptores de transplante de órgãos é de ocorrência comum, sobretudo naqueles que receberam maiores doses de imunodepressores. O fundamental é estar alerta, não esperar quadro flórido para o diagnóstico e usar todos os meios propedêuticos hábeis para esclarecer e explicar sintomas frustos.

SUMMARY

Post transplantation *Listeria monocytogenes* meningitis. Case report

Listeria monocytogenes meningitis in a immunosuppressed patient with a kidney graft from a non-related donor is described. A review is presented. It is pointed out by the Authors the relative lackness of clinical signs and the good follow up of the case even being kept the immunosuppressive drugs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURKER, D.; WARD, W. & LUCEY, M. — *Listeriosis* in man. *Med. J. Aust.* 1: 292-294, 1973.
- BUSCH, L. A. — Human *Listeriosis* in the United States, 1967-1969. *J. Infect. Dis.* 123: 328-332, 1971.
- CLUFF, L. E. — *Listeriosis*. In BEESON & MC DERMOTT (Eds.). *Textbook of Medicine*. Ed. 13. Philadelphia, W. S. Saunders Co., 1971, Vol. 1, p. 603.
- ETHEREDGE, E. E.; LIGHT, J. A.; PERLOFF, L. J. & SPEES Jr., E. K. — *Listeria monocytogenes* meningitis in a transplant recipient. *J.A.M.A.* 234: 78-79, 1975.
- HOFER, E. — *Contribuição ao estudo epidemiológico de ocorrência de portadores de Listeria monocytogenes entre operários de matadouros e indivíduos com distúrbios entéricos*. [Tese de Livre-Docência]. Rio de Janeiro, 1974.
- KALIS, P.; Le FROCK, J. L.; SMITH, W. & KEEFE, M. — *Listeriosis*. *Amer. J. Med. Sci.* 271: 159-169, 1976.
- KENDALL, M. J.; CLARKE, S. W. & SMITH, T. W. — Spinal abscess due to *Listeria* in a patient with hepatic cirrhosis. *J. Path.* 107: 9-11, 1972.
- KRAHENBUHL, J. I.; ROSENBERG, L. T. & REMINGTON, J. S. — The role of thymus derived lymphocytes in *in vitro* activation of macrophages to kill *Listeria monocytogenes*. *J. Immunol.* 111: 992-995, 1973.
- LANE, F. C. & UNANUE, E. R. — Requirement of thymus (T) lymphocytes for resistance to *Listeriosis*. *J. Exper. Med.* 135: 1104-1112, 1972.
- LAVETTER, A.; LEEDOM, J. M.; MATHIES, A. W.; IVLER, D. & WEHRLE, P. F. — Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. A review of 25 cases. *New Engl. J. Med.* 285: 598-603, 1971.
- LOURIA, D. B.; BLEVINS, A. & ARMSTRONG, D. — *Listeria* infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174: 545-551, 1970.
- LOURIA, D. B.; HENSLE, T.; ARMSTRONG, D.; COLLINS, H. S.; BLEVINS, A.; KRUGMAN, D. & BUSE, M. — *Listeriosis* complicating malignant diseases — a new association. *Ann. Inter. Med.* 67: 261-281, 1967.
- MACKANESS, G. S. & BLANDEN, R. V. — Cellular immunity. *Prog. Allergy* 11: 89-140, 1967.
- MEDOFF, G.; KUNZ, L. J. & WEINBERG, A. N. — *Listeriosis* in humans an evaluation. *J. Infect. Dis.* 123: 247-250, 1971.
- MURRAY, E. G. D.; WEBB, R. A. & SWANN, M. E. R. — Disease of rabbits characterised by large mononuclear leucocytosis, caused by hitherto undescribed bacillus, *Bacterium monocytogenes*. *J. Path. Bact.* 29: 407-439, 1926.
- NIRMUL, G.; GLABMAN, S.; HAIMOV, M.; LEITER, E. & BURROUS, L. — *Listeria monocytogenes* meningitis during immunosuppression. *New Engl. J. Med.* 285: 1823, 1971.
- NORTH, R. J. — Importance of thymus-derived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection. *Cell Immunol.* 7: 166-176, 1973.
- OBINNA, A. I. — *Listeria* sepsis and meningitis a complication of renal transplantation. *J.A.M.A.* 234: 842-843, 1975.
- SEELIGER, H. R. P. & CHERRY, W. B. — *Human Listeriosis*. Washington, Government Printing Office, 1957.
- SIMON, H. B. & SHEAGREN, J. N. — Cellular immunity *in vitro*. I — Immunologically media-

- ted enhancement of macrophage bactericidal capacity. *J. Exp. Med.* 133: 1377-1389, 1971.
21. SIMPSON, J. F. — *Listeria monocytogenes* meningitis: an opportunistic infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 34: 657-663, 1971.
22. SIMPSON, J. F.; LEDDY, J. P. & HANE, J. D. — Listeriosis complicating lymphoma: report of four cases and interpretive review of pathogenic factors. *Amer. J. Med.* 43: 39-48, 1967.
23. TACHEUCHI, C.; PESSÓA, G. V. A.; HOFER, E.; MELLES, C. E. A. & RASKIN, M. — Isolamento de *Listeria monocytogenes* de líquido cefalorraquidiano. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 34: 101-107, 1974.
24. TOURAINÉ, J. L.; TOUSSAINT, C.; BLANC, N. & TRAEGER, J. — Listeriose après transplantation renale. *Nouv. Presse Med.* (Paris) 1: 2813-2817, 1972.
25. TOURAINÉ, J. L.; REVILLARD, J. P. & TRAEGER, J. — Biologie de l'infection listerienne: influence de l'immunosuppression. *Nouv. Presse Med.* (Paris) 1: 2827-2832, 1972.
26. TRIPATHY, S. P. & MACKANESS, G. B. — The effect of cytotoxic agents on the passive transfer of cell-mediated immunity. *J. Exp. Med.* 130: 17-30, 1969.
27. YODIN, S.; STUNTMAN, O. & GOOD, R. A. — Thymus dependency of cells involved in transfer of delayed hypersensitivity to *Listeria* in man. *Cell Immunol.* 8: 395-402, 1973.

Recebido para publicação em 27/10/1976.