

Instituto Superior Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

## MENINGOENCEFALITIS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* EN UN ADULTO

Dr. Rafael Nodarse Hernández,<sup>1</sup> My. Rigoberto Bravo Pérez,<sup>2</sup> y Dra. Zonia Pérez Peña<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se realizó el diagnóstico clínico y microbiológico de un caso de meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* en una paciente adulta. Se significó la infrecuencia de las infecciones por este germen en los adultos, sobre todo del sistema nervioso central, tanto internacional como nacionalmente y muy en particular en el Instituto Superior Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Fue identificado plenamente el agente causal que correspondió a una cepa de *Haemophilus influenzae* serotipo b biotipo II, sensible a las cefalosporinas de tercera generación y resistente a cloranfenicol y ampicillin.

*Descriptor DeCs:* HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MENINGO-ENCEFALITIS, INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/ quimioterapia.

La frecuencia de presentación de la meningoencefalitis bacteriana, así como su agente causal, están muy relacionados con la edad del paciente. Se plantea que, tanto a nivel mundial<sup>1</sup> como en Cuba,<sup>2</sup> el 75 % de ellas ocurre en los menores de 6 y 40 a; el 60 % son producidas por *Haemophilus influenzae*, bacteria sumamente agresiva que causa una alta letalidad y secuelas neurológicas en ese grupo de edad. En el país esta situación comenzará a revertirse a partir de 1999 cuando se inicie por primera vez la campaña de vacunación contra

el *Haemophilus influenzae* a todos los niños comprendidos entre 2 y 14 meses de edad.<sup>3</sup>

Aunque *Haemophilus influenzae* está muy reconocido como patógeno del tracto respiratorio en adultos con enfermedades pulmonares crónicas, la incidencia de enfermedades invasivas en la población adulta debido a este germen no está bien establecida.<sup>4</sup>

*Haemophilus influenzae* puede ser causa de meningoencefalitis y otras infecciones serias del adulto, si bien algunos reportes

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Microbiología. Instructor.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Microbiología.

enfatan que las cepas no encapsuladas (también denominadas “no tipables”) son las responsables de estas enfermedades.<sup>5</sup> Este hecho contrasta marcadamente con las infecciones invasivas del niño donde el aislamiento de *Haemophilus influenzae* tipo b predomina.<sup>6</sup>

La meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* en el adulto se presenta en pacientes con condiciones predisponentes, como trauma craneal, sinusitis, otitis media y neumonía.<sup>7</sup>

En nuestra institución, en los últimos 5 a no se ha reportado ningún caso de meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* en un paciente adulto. Se presenta, entonces este caso, que aunque no es una rareza, sí constituye un diagnóstico poco frecuente en el centro.

## INFORMACIÓN PREVIA

Dentro de la familia Pasteurellaceae se ubica el género *Haemophilus* (del griego *haemo*-sangre y *philos*-que ama) que está compuesto por bacterias, que como su nombre lo indica, requieren medios enriquecidos con sangre o sus derivados para su aislamiento. El principal patógeno del grupo es el *Haemophilus influenzae*.<sup>8</sup>

*Haemophilus influenzae* fue aislado por primera vez por el médico alemán *Emil Pfeiffer*, durante la epidemia de influenza ocurrida en 1892; se presenta como bacilos cocoides gramnegativos muy cortos y también se encuentran bacilos largos y formas filamentosas, lo que constituye el llamado *pleomorfismo* característico de esta especie. Para su crecimiento, este microorganismo necesita de 2 factores presentes en la sangre: X (protoporfirina IX) y V (nicotinamida-adenina-dinucleótido); como este último no difunde al medio desde los eritrocitos, para su cultivo se prefiere el

medio de agar chocolate ya que al calentarse la sangre, la hemólisis producida libera gran cantidad de factor V. En el medio de agar sangre la utilización de este factor se hace evidente cuando inoculamos en forma de estría un crecimiento de *Staphylococcus* (que es un gran productor de factor V) y vemos que las colonias de *Haemophilus influenzae* alcanzan mayor tamaño alrededor de la misma, fenómeno que se conoce con el nombre de *satelitismo*, en agar sangre este germen no produce hemólisis.

El medio de agar de Levinthal, que contiene eritrocitos de caballo, permite la diferenciación entre cepas encapsuladas y no encapsuladas. En relación con el material capsular (un polisacárido), *Haemophilus influenzae* puede ser clasificado en 6 serotipos que van desde el a hasta el f, siendo el b el más extendido; las cepas no encapsuladas son designadas como “no tipables”. La identificación serológica puede realizarse mediante reacciones de aglutinación con partículas de látex unidas a los anticuerpos correspondientes a cada serotipo. Desde el punto de vista bioquímico *Haemophilus influenzae* puede clasificarse en 8 biotipos (I al VIII), sobre la base de los resultados de las pruebas de indol, ureasa y ornitina.<sup>9</sup>

Entre los factores de patogenicidad de *Haemophilus influenzae* que le permiten infectar el sistema nervioso central se destacan: el polisacárido capsular, que en el caso del tipo b posee un mayor potencial invasor, así como el lipopolisacárido, que aumenta la eficiencia de la translocación bacteriana desde la nasofaringe hasta su localización en las meninges, después de una bacteriemia.<sup>10</sup>

Del 20 al 50 % de los *Haemophilus influenzae* son resistentes a ampicillin, debido a la producción de una enzima betalactamasa mediada por plásmidos. Las

cefalosporinas de tercera generación son usadas en sepsis graves producidas por este germen y hasta ahora no se ha reportado resistencia a ellas.<sup>1</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente LFV, de 46 a, del sexo femenino, de la raza blanca y con antecedentes de asma bronquial tipo III, para lo cual lleva tratamiento con salbutamol (spray). Acudió al cuerpo de guardia de esta institución el 24-11-98 por presentar fiebre de 39 °C y trastornos de la conciencia. Cinco días antes había presentado una crisis asmática acompañada de un cuadro febril asociado con síntomas respiratorios altos, que coincidió con un cuadro respiratorio alto en su nieto pequeño atendido por ella; por lo anterior fue vista en su área de salud donde le indicaron tratamiento con penicilina. El día antes de ir al cuerpo de guardia presentó vómitos, en número de 12, de tipo bilioso y acompañados de náuseas, con mucha tos y abundante secreción nasal verdosa y fiebre. En el momento de ser valorada en el servicio de urgencia llamaba la atención los trastornos de conciencia que presentaba esta paciente, dados por la agitación psicomotora y el estado de estupor. Al examen físico se constató rigidez nuchal y signos de irritación meníngea. Se le realizó punción lumbar (PL) de donde se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto turbio, así como otros exámenes complementarios, incluidos hemogramas seriados.

El examen citoquímico del LCR mostró los valores siguientes: 435 leucocitos/mm<sup>3</sup> a predominio de polimorfonucleares (PMN), hematíes 8/mm<sup>3</sup>, glucosa en 1,0 mmol/L y proteínas totales en 0,95 g /L.

En el examen bacteriológico del líquido se informó pleomorfismo bacteriano

gramnegativo. En el leucograma se constató una cifra de 16 000 leucocitos con predominio de PMN.

Por todo lo anterior se consideró que la paciente presentaba un cuadro de meningoencefalitis infecciosa de causa bacteriana y se decidió su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

La paciente fue tratada inicialmente con penicilina, que fue sustituida por ceftriaxona, a razón de 1 g cada 8 h por vía endovenosa, inmediatamente que se tuvo confirmación del agente causal; es de señalar que dicho agente fue aislado también en 2 de los primeros hemocultivos realizados. Durante la estancia, de alrededor de 15 d, en ese servicio, la paciente evolucionó de su cuadro de estupor al coma, debido al severo edema cerebral que presentaba y que requirió de ventilación asistida prolongada; es por esta razón que al cuadro clínico propio de la meningoencefalitis se añadió una sepsis respiratoria nosocomial con cultivos positivos a bacterias gramnegativas a partir de secreciones bronquiales, por lo que se asoció amikacina al tratamiento bacteriano inicial, además de las medidas de carácter intensivo. Al mejorar su estado, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intermedios donde se le repitió la PL que fue informada como negativa.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La identificación inicial del microorganismo, así como las pruebas de susceptibilidad *in vitro* fueron realizadas en el laboratorio de Microbiología del ISMM "Dr. Luis Díaz Soto".

El estudio bacteriológico del LCR obtenido de la primera PL realizada a la paciente mostró al examen directo un pleomorfismo bacteriano gramnegativo,

presuntivo de infección por *Haemophilus influenzae*, lo que se confirmó en el cultivo: en la placa de agar chocolate incubada en atmósfera de CO<sub>2</sub> crecieron a las 24 h abundantes colonias redondas y pequeñas, con olor característico. Se les realizó prueba de satelitismo en agar sangre, que resultó positiva, y se comprobó además la no producción de hemólisis con lo que se estableció el diagnóstico presuntivo de *Haemophilus influenzae*. El diagnóstico final se llevó a cabo en el laboratorio nacional de referencia del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", donde se determinó que el microorganismo en estudio correspondía a un *Haemophilus influenzae* serotipo b y biotipo II. La susceptibilidad *in vitro* mostró que dicho germen era sensible a las siguientes cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona, cefotaxima y cefoperazona y resistente a cloranfenicol y ampicillin; no se pudo realizar prueba de detección de beta-lactamasas pero se infirió que el mecanismo de resistencia a este último antibiótico correspondió a la producción de dichas enzimas, ya que es lo más frecuente.

De igual forma se aisló el mismo microorganismo en 2 de los 4 hemocultivos realizados a la paciente en las primeras horas de ingreso. Es de notar que dicho germen no fue aislado en ningún otro de los hemocultivos practicados con posterioridad

## COMENTARIOS

Partiendo de los antecedentes patológicos personales y epidemiológicos de este caso, se puede plantear la siguiente hipótesis que explicaría la patogenia del cuadro de meningoencefalitis por *Haemophilus*

*influenzae* tipo b (Hib) en esta paciente adulta, con una enfermedad crónica, como es el asma bronquial, y en medio de una crisis donde es posible que sus mecanismos de defensa inmunitarios estuvieran deprimidos, la paciente se expone al contagio de un niño pequeño con síntomas respiratorios altos, presumiblemente producidos por Hib. Dicho germen le fue transmitido a la paciente, provocándole a su vez una infección respiratoria alta (dada por la abundante secreción purulenta nasal) que bien pudo tratarse de una sinusitis incipiente. De la nasofaringe, gracias a sus factores de patogenicidad ya enunciados,<sup>10</sup> el Hib ganó el torrente circulatorio y tras una bacteriemia transitoria invadió el SNC provocando el cuadro de meningoencefalitis.

La paciente respondió bien al tratamiento con ceftriaxona, lo que era de esperar por la no resistencia de Hib a las cefalosporinas de tercera generación.<sup>1</sup>

Las enfermedades invasivas del adulto, y especialmente la meningoencefalitis, producidas por *Haemophilus influenzae* son todavía infrecuentes. Estudios realizados en otros países así lo confirman; *Crowne* en Canadá<sup>7</sup> reportó 29 casos de bacteriemias y uno solo de meningitis durante 5 a. A su vez *Farley* en Estados Unidos<sup>4</sup> reportó el 24 % de infecciones invasivas en adultos y un bajo 2,1 % correspondió al SNC. En Cuba, *Streptococcus pneumoniae* es quien ocupa el primer lugar como causa de meningoencefalitis en el adulto.<sup>2</sup> En nuestro hospital es más marcada aún esta infrecuencia; en los últimos 5 a del total de sepsis producidas por *Haemophilus influenzae* sólo el 10 % ocurrió en pacientes adultos y ninguna de ellas correspondió a meningoencefalitis, según consta en los archivos de Laboratorio de Microbiología del centro.

## SUMMARY

We made a clinical and microbiological diagnosis of a *Haemophilus influenzae* meningoenkephalitis in an adult patient. It was underlined that infections in adults by this virus is unfrequent specially in central nervous system both in Cuba and abroad, and rarely found in "Dr. Luis Díaz Soto" Higher Institute of Military Medicine. We fully identified the causative agent that was a II biotype B serotype *Haemophilus influenzae* strain sensitive to third generation cephalosporines and resistant to ampicilline and chloranphenicol.

*Subject headings:* HAEMOPHILUS INFLUENZAE; MENINGOENCEPHALITIS; CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS; DRUG THERAPY.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris JR. Meningitis and bacteriemia due to nontypeable *H. Influenzae* in adults. *Clin Infect Dis* 1992;14:782.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Unidad de análisis y tendencias en salud. Resumen anual de los principales problemas de salud en Cuba 1997. 1998;5(No. especial):5.
3. Osa J. De la . Iniciarán campaña de vacunación contra *Haemophilus influenzae*. *Granma* 1998;8(259).
4. Farley M. Incidence and clinical characteristics of invasive *H. Influenzae* disease in adults. *J Inf Dis* 1992;165(supp.1):S42-3.
5. Quagliarello VJ. Treatment of bacterial meningitis. *New Eng J Med* 1997;336(10):708-15.
6. Wenger JD. Invasive *H. Influenzae* disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. *J Inf Dis* 1992;165(supp 1):S34-5.
7. Crowne HM. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Arch Intern Med* 1987;147:241-4.
8. Bridson E. *The Oxoid Vade-Mecum of Microbiology*. London: Oxoid; 1993:40.
9. Mangum ME. *Haemophilus*. En: Howard B, ed. *Clinical and pathogenic microbiology*. 2 ed. St. Louis: Mosby;1994:289-98.
10. Moxon R. Molecular basis of invasive *H. Influenzae* type b. *J Inf Dis* 1992;165(Supp 1):S77-81.

Recibido: 4 de agosto de 1999. Aprobado: 21 de septiembre de 1999.

Dr. *Rafael Nodarse Hernández*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.