

Infección por *Streptococcus iniae*: Una enfermedad emergente que afecta a peces de cultivo y a humanos

Luis Alberto Romano, José Mejía

Centro de Biopatología Acuática, Universidad Bar Ilan (Argentina)
Consortio InmunoAlfa Ecuador
c/ Padre Aguirre 102, Guayaquil (Ecuador)
e-mail: dcluis@yahoo.com

Introducción

Las enfermedades emergentes han tomado auge recientemente debido a la aparición de patologías nuevas o la reaparición de otras que se creían perimidas, superadas por el advenimiento de nuevas drogas, antibióticos, vacunas o, simplemente por la *modernidad*.

La definición es clara: las enfermedades emergentes son aquellas que han aparecido en la población durante las dos últimas décadas o amenazan incrementarse en un futuro cercano. Es decir que hay enfermedades emergentes y re-emergentes. Algunas han sido reconocidas durante siglos, mientras que otras han sido identificadas durante los últimos 25 años. Algunas afectan a personas sanas, mientras que otras afectan primariamente a personas inmunodeprimidas. Actualmente, con la globalización y el desarrollo del intercambio comercial de diversos productos, principalmente alimentos, entre diferentes países la proliferación de una enfermedad a nivel mundial es mucho más rápida y en algunos casos es casi imposible la localización exclusiva de determinada enfermedad en el país donde se originó.

Las nuevas enfermedades pueden emerger debido a los cambios genéticos de microorganismos existentes y aparecer casi repentinamente en una población. Otras pueden ser el producto de la selección o presión selectiva. En las publicaciones recientes sobre el tema de las infecciones emergentes se considera a la patología causada por la infección del *Streptococcus iniae* como una de ellas.

El *Streptococcus iniae* fue inicialmente aislado en 1976 en delfines amazónicos de agua dulce (*Iniae geoffrensis*) que habitaban en el acuario de San Francisco y Nueva York (Pier y Madin, 1976 y 1978). Estos animales presentaban lesiones cutáneas superficiales. En los años ochenta, se aisló una nueva especie del estreptococo, considerado el agente etiológico de meningoencefalitis agudas que afectaban a tilapias de cultivo en Israel, Taiwán y los Estados Unidos (Eldar y cols, 1994 y 1995a), causando una alta tasa de mortalidad entre los animales.

En principio a este patógeno se lo denominó *Streptococcus shiloi*, posteriormente, las características fenotípicas y genotípicas demostraron que se trataba del *Streptococcus iniae* (Eldar y cols, 1995b).

El primero caso de enfermedad humana por esta bacteria fue reportado en Texas en 1991, y un segundo caso se encontró en Ottawa en 1994 (Centers for Disease Control and Prevention, 1996). Durante el invierno de 1995 a 1996, se diagnosticaron cuatro casos de pacientes que presentaban celulitis aguda atribuida a un *Streptococcus*

viridans (Weinstein y cols, 1997), pero las pruebas diagnosticas demostraron que se trataba de un *S. iniae* y no de un *S. viridans*

La característica común de estos pacientes fue que manipularon tilapias vivas o filetes frescos antes del comienzo de la enfermedad. Otros cinco casos se identificaron seguidamente en el mismo año en Canadá. Estos casos demuestran claramente, que este patógeno es capaz, no sólo de causar enfermedad seria en peces y delfines sino que también es transferido a humanos causando una enfermedad infecciosa de gravedad variable convirtiéndose en una verdadera zoonosis.

Es posible que hayan ocurrido otros casos de infección humana, pero que en tales casos el *S. iniae* no fuera identificado confundiendo con infecciones por *S. viridans*.

De las varias especies de estreptococos que puede encontrarse como flora normal en los seres humanos y animales, algunas especies pueden causar enfermedad en sus huéspedes (Ruoff y cols, 1995).

Con los métodos convencionales se pueden identificar fácilmente patógenos oportunistas como el *Streptococcus pyogenes* y el *Streptococcus agalactiae*, sin embargo, la identificación de *S. iniae* puede ser problemática.

Los métodos para la identificación fenotípica preliminar de *S. iniae* han sido descritos en Canadá y desarrollados por el Center for Diseases Control and Prevention en 1995, pero para la exacta identificación se requiere una comprobación bioquímica extensa o métodos moleculares que generalmente sólo se encuentran disponible en los laboratorios considerados de referencia.

La enfermedad en humanos

Esta enfermedad se manifiesta primariamente como un infección de tejidos blandos del miembro superior, especialmente las manos luego de 16 a 72 horas de haber estado en contacto con peces infectados, ya sean estos animales vivos, o animales enteros o filetes, frescos o congelados, manipulados por razones laborales (acuicultores) o para su cocción (amas de casa, cocineros de restaurantes, etc.). Algunos pacientes manifiestan una herida por punción con la aleta dorsal pero otros simplemente manifiestan el contacto con los animales. Los análisis de laboratorio revelan una leucocitosis que varía entre 12.000 y 33.000 células por milímetro cúbico con predominio de neutrófilos.

La edad media de los pacientes reportados fue de 69 años con un rango que oscila entre los 40 y los 80 años, es más frecuente en las mujeres en una relación 2:1. La mayor parte de los pacientes estudiados si bien viven en Canadá, Estados Unidos de Norteamérica y Europa son de procedencia asiática, más frecuentemente coreanos y chinos.

Es oportuno señalar que estos pacientes han sido estudiados en países desarrollados, donde los niveles de asistencia médica son eficaces y el diagnostico es preciso por lo que se supone que pueden existir varios casos no diagnosticados o con diagnósticos erróneos en países con escaso o nulo control sanitario. La mayor incidencia en mujeres se debe a que son las que más están en contacto con alimentos para su cocción y la mayor incidencia en individuos asiáticos se debe en que, en países como Canadá o Estados Unidos de Norteamérica, los asiáticos son mayores consumidores de pescado en general y de tilapia en particular que la población autóctona. Sin embargo hay casos diagnosticados en personas nativas de estos países.

En el estudio realizado por el grupo de investigadores canadienses que lidera Weinstein, publicado en el *New England Journal of Medicine*, sobre once pacientes que provenían del gran Toronto, todos con infección de tejidos blandos y uno con endocarditis y encefalitis demuestra el desarrollo epidemiológico de esta afección.

La enfermedad en peces

S. iniae puede afectar a varias especies de peces incluso peces de mar (Boletín Epidemiológico de la Organización Panamericana de la Salud, 2000; Colorn y cols, 2002) pero sin duda alguna, como se puede ver en la tabla 1, la tilapia es la especie más afectada. Además, en los casos de enfermedad humana, el contacto fue mayoritariamente con tilapias.

Tabla 1. Algunos de los casos reportados en humanos y su relación con la especie de pez con que se estuvo en contacto.

Especie	Autor
Tilapia	Fuller y cols, 2001
Tilapia	Fuller y cols, 2001
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Weinstein y cols, 1997
Tilapia	Perera y cols, 1995
Tilapia	Eldar y cols, 1995a
Tilapia	Shoemaker y cols, 2001
Trucha arco iris	Eldar y Ghittino, 1999
Salmón coho	Kitao y cols, 1981

En cultivos de tilapias la enfermedad produce una mortalidad que oscila entre el 30 y el 50% de la población.

Un reciente estudio demuestra que la prevalencia de *S. iniae* en establecimientos productores de tilapias en Estados Unidos de Norteamérica es realmente preocupante. *S. iniae* se aisló en 3,81% de las tilapias nilóticas estudiadas y en el 7,23% de su híbrido denominado vulgarmente tilapia roja. En cuanto a los establecimientos evaluados entre el 21,6% y el 27,4% presentaban algún animal infectado por *S. iniae*. Se observó variaciones entre animales de diferentes edades tanto en tilapia nilótica como en tilapia roja. En tilapia nilótica se halló una menor prevalencia bacteriana en animales de peso comercial y alevinos con el 1,67 y 0,88% respectivamente y la mayor incidencia se observó en peces en fase de engorde (7,96%). Algo similar sucedió con la tilapia roja, donde se encontró una menor prevalencia bacteriana en animales de peso comercial y alevinos con el 3,12 y 2,12% respectivamente y la mayor incidencia se observó también en peces en fase de engorde (9,56%) (Shoemaker y cols, 2001).

Clínicamente se observa que los animales infectados dejan de alimentarse, se los ve letárgicos y adelgazados. Macroscópicamente se encuentran frecuentemente con endoftalmos, aunque, ocasionalmente puede observarse exoftalmos cuando la septicemia genera una panoftalmítis aguda. Las hemorragias cutáneas difusas o petequiales son frecuentes y si bien se observan en todo el cuerpo prevalecen en la región cefálica y caudal (figura 1 y 2). En el abdomen se suele observar una ascitis con líquido que varía entre cetrino y hemorrágico. Con cierta frecuencia se observa

una esplenomegalia y el hígado se observa friable. En la cavidad craneal se puede ver la congestión difusa cerebral con líquido cefalorraquídeo hemorrágico (figura 3).

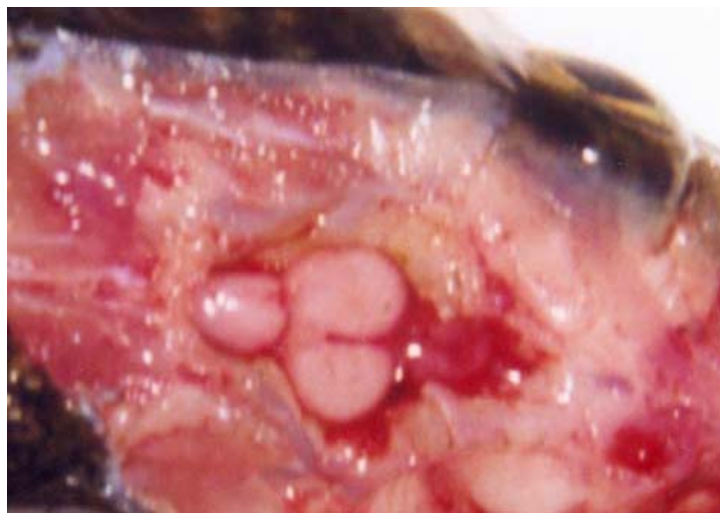
Figura 1. Tilapia roja con endoftalmos y hemorragias difusas en región cefálica.



Figura 2. Tilapia roja con petequias y hemorragia difusa en la región caudal.



Figura 3. Cavidad craneana donde se observa hemorragia cerebral.



El análisis histológico muestra un característico cuadro septicémico con una marcada infiltración celular inflamatoria y numerosos cocos en la mayoría de los tejidos examinados. Predomina un cuadro meningoencefálico con dilatación de capilares meníngeos, extravasación de eritrocitos y densos infiltrados inflamatorios con predominio de granulocitos y macrófagos aunque también se observan linfocitos (figura 4). Con técnicas de impregnación argéntica se pueden ver abundante cocos en el parénquima encefálico (figura 5). En el hígado se observa una hepatitis focal intraséptica con focos de necrosis hepatocelular e infiltrados inflamatorios (figura 6). En algunos casos se puede observar una periarteritis hepática (figura 7) En el bazo se observa disgregación de melanomacrófagos y presencia de cocos en los sinusoides esplénicos. La miocarditis y la pericarditis suele ser un hallazgo frecuente (figura 8). Algunos autores describen oftalmítis, presencia de granulomas meníngeos y focos inflamatorios renales (Perera y cols, 1998).

Figura 4. Parénquima encefálico con abundantes infiltrados inflamatorios donde predominan granulocitos y macrófagos (H-E, 40X).

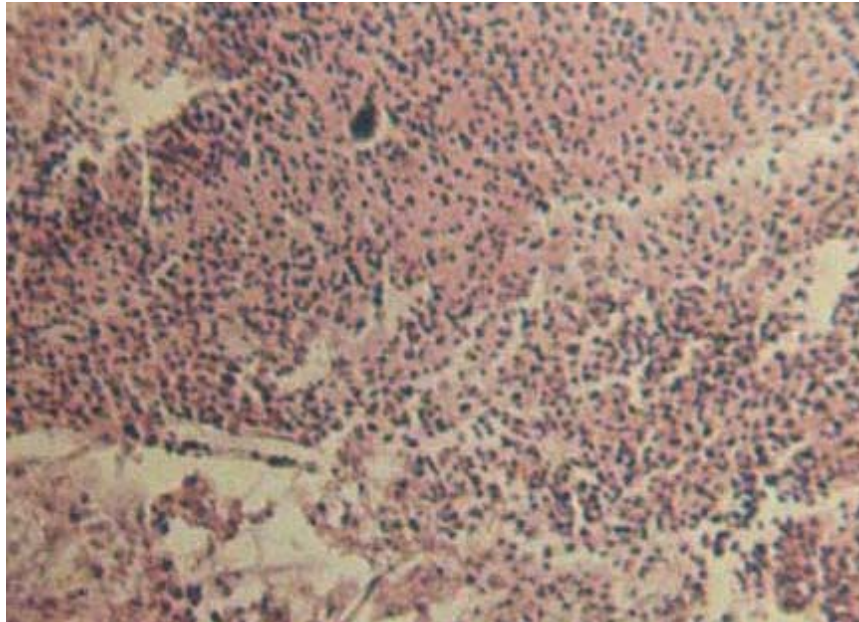


Figura 5. Parénquima encefálico donde se observan estructuras neuronales necróticas y abundantes cocos (Doble Impregnación Argéntica de Polak, 80X).

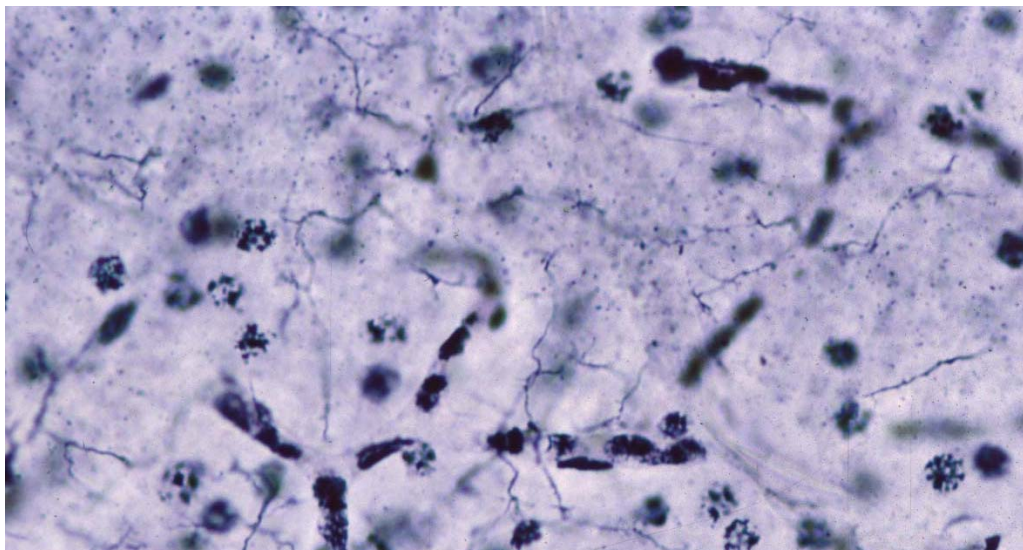


Figura 6. Parénquima hepático con focos de necrosis y aislados infiltrados inflamatorios (H-E, 40X).

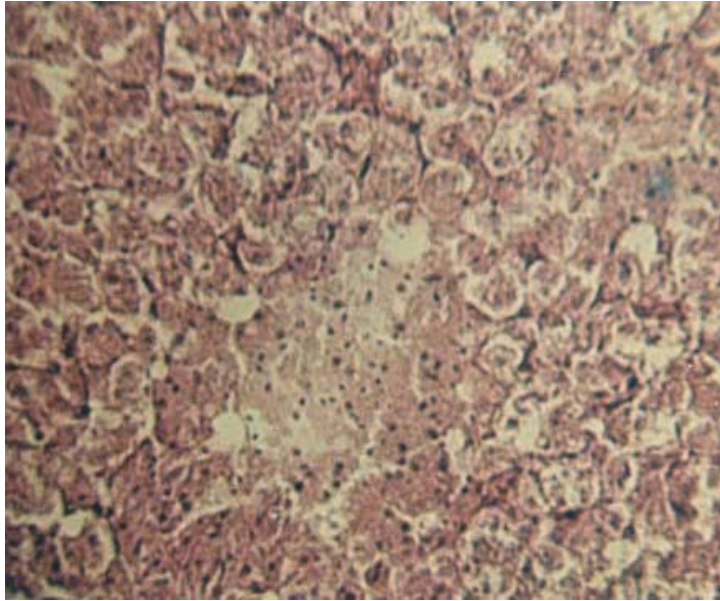


Figura 7. Parénquima hepático con estructuras vasculares que muestran una periarteritis con infiltrados linfoides (flecha) (H-E, 80X).

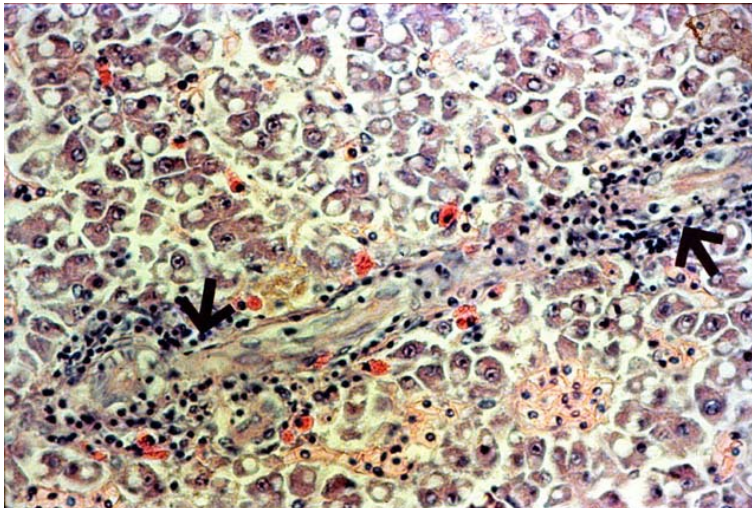
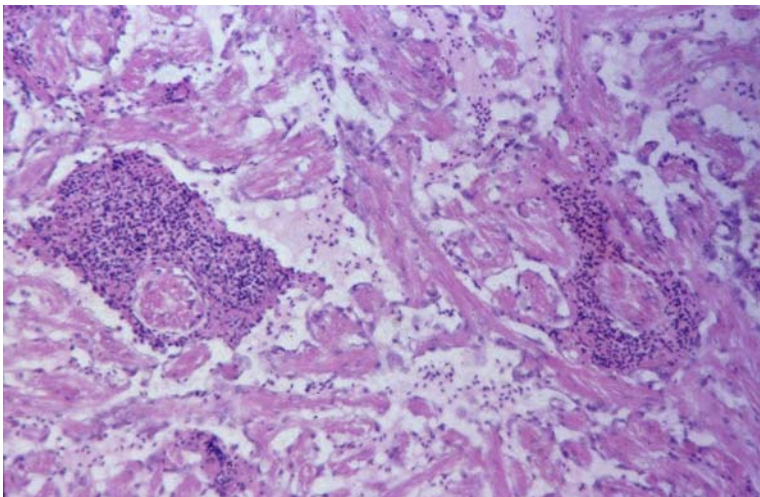


Figura 8. Tejido miocárdico con necrosis e infiltrados inflamatorios (H-E, 40X).



Los métodos diagnósticos son varios desde las técnicas bioquímicas bacteriológicas convencionales hasta técnicas moleculares. La identificación fenotípica del *S. iniae* requiere de un análisis bioquímico extenso. Como otros estreptococos, este organismo aparece como un coco en cadenas, Gram positivo, catalasa negativo y aminopeptidasa positivo, sensible a la vancomicina. Cuando el microorganismo se incuba en medios anaeróbicos se demuestra una clara actividad betahemolítica. La tipificación molecular se realiza por medio de PFGE (*pulsed-field gel electrophoresis*).

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encuentra estandarizada y con buenos resultados para uso diagnóstico (Goh y cols, 1998). La detección de anticuerpos contra el *S. iniae* por ELISA en tilapias fue recientemente descrito (Shelby y cols, 2001).

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, este microorganismo es sensible a la penicilina, eritromicina, vancomicina, cloxacilina y ampicilinas. Si bien el uso de antibióticos es posible, en términos generales es preferible no usarlos en animales destinados al consumo humano como es el producto de la acuicultura.

La incorporación de probióticos a los alimentos balanceados es una buena opción. Recientemente se han utilizado una mezcla de dos probióticos, *Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus faecium*, que parecen mejorar el medio intestinal, disminuyen el estrés en los animales y generan alguna protección frente a la infección por parásitos y/o bacterias patógenas como el *S. iniae* (Tavares-Dias y cols, 2001).

Sin embargo la mejor estrategia, como casi siempre sucede, es la vacunación apropiada de los animales. Cuando se menciona el uso apropiado, se está refiriendo al uso de la vacuna específica. Por lo tanto hay que proceder a una buena identificación del microorganismo ya que existen diferentes cepas y diferente virulencia asociada a cada genotipo de *S. iniae* identificado (Fuller y cols, 2001). Es por eso que algunas vacunas parecen no tener éxito, se debe tener en cuenta que el sistema inmunológico de los peces es muy similar al de los mamíferos y que el reconocimiento en la fase específica de la respuesta inmune, sea ésta celular u humoral, es antígeno-dependiente, o sea, sólo se responde al determinante antigénico del antígeno presentado por las células presentadoras de antígenos (Bachrach y cols, 2001).

Para concluir es importante señalar sin duda alguna que la producción de animales susceptibles de ser infectados por el *S. iniae* implica un riesgo importante para la salud tanto de los operarios de establecimientos acuicultores como de los consumidores.

Por otra parte las pérdidas económicas que este tipo de enfermedad puede causar directamente, por mortalidad masiva de peces cultivados e indirectamente, porque los mercados dejaran de consumir pescado de procedencia dudosa, pueden ser abrumadoras. Los países subdesarrollados como los de América Latina son siempre los más sensibles a este tipo de patologías emergentes ya que en términos generales no existen o existen pobres controles sanitarios y zoonosológicos.

¿Cuál es la solución al problema?: No hay una sola solución ni una alternativa mágica que elimine el problema. Cuando emerge una situación muy seria y hasta la podemos definir grave como la aquí tratada y teniendo en cuenta que éste es un problema que afecta tanto a la salud pública como al sector productivo, todas las entidades privadas y estatales relacionadas deben estar alerta, aunar esfuerzos y comenzar a trabajar en lo que siempre fue mejor: la prevención. Muchas veces el problema mayor es la incapacidad humana, la negligencia o de la indiferencia de los responsables de implementar planes de salud y estrategias de control en la cría de animales,

evaluando los riesgos de aparición de zoonosis, controles que por otra parte ya están establecidos por organismos internacionales como la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Esta indeferencia por cuidar la calidad de vida de los ciudadanos lamentablemente, en nuestro continente, ha entrado también en la categoría de enfermedades emergentes.

Bibliografía

- Bachrach, G., A. Zlotkin, A. Hurvitz, D.L. Evans, A. Eldar (2001) Recovery of *Streptococcus iniae* from Diseased Fish Previously Vaccinated with a *Streptococcus* Vaccine. *Applied and Environmental Microbiology*. 67:3756- 3758
- Boletín Epidemiológico/OPS (2000) Mortalidad de peces en países del Caribe del Sureste 21: 8-10
- Centers for Disease Control and Prevention (1996) Invasive infection due to *Streptococcus iniae*. Ontario, 1995-1996. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 45:650-653
- Colorn A., A. Diamant, A. Eldar, H. Kvitt, A. Zlotkin (2002) *Streptococcus iniae* infections in Red Sea cage-cultured and wild fishes. *Dis Aquat Organ.* 49:165-170
- Eldar, A., Y. Bejerano, H. Bercovier (1994) *Streptococcus shiloi* and *Streptococcus difficile*: two new streptococcal species causing a meningoencephalitis in fish. *Curr. Microbiol.* 28:139-143
- Eldar, A., Y. Bejerano, A. Livoff., A. Horovitz, H. Bercovier (1995a) Experimental streptococcal meningo-encephalitis in cultured fish. *Vet. Microbiol.* 43:33-40
- Eldar, A., P.F. Frelie, L. Assenta, P.W. Varner, S. Lawhon, H. Bercovier (1995b) *Streptococcus shiloi*, the name of an agent causing septicemic infection in fish, is a junior synonym of *Streptococcus iniae*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 45:840-842
- Eldar, A., C. Ghittino (1999) *Lactococcus garvieae* and *Streptococcus iniae* infections in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*: similar, but different diseases. *Dis. Aquat. Org.* 36:227-231
- Fuller J.D., D.J. Bast, V. Nizet, D.E. Low, J.C.S. De Azavedo (2001) *Streptococcus iniae* Virulence Is Associated with a Distinct Genetic Profile. *Infection and Immunity*. 69:1994-2000
- Goh S.H, D. Driedger, S. Gillett, D.E. Low, S.M. Hemmingsen, M. Amos, D. Chan, M. Ovgren, B.M. Willey, C. Shaw, J.A. Smith (1998) *Streptococcus iniae*, a Human and Animal Pathogen: Specific Identification by the Chaperonin 60 Gene Identification Method. *Journal of Clinical Microbiology*. 36:2164-2166
- Kitao, T., K. Aoki, R. Sakoh (1981) Epizootic caused by beta-hemolytic *Streptococcus* species in cultured freshwater fish. *Fish Pathol.* 19:173-180
- Perera, R.P., S.K. Johnson, M.D. Collins, D.H. Lewis (1995) *Streptococcus iniae* associated with mortality of *Tilapia nilotica* 3 *T. aurea* hybrids. *J. Aquat. Anim. Health* 6:335-340.
- Perera, R.P., R.A. Fiske, K. Johnson (1998) Histopathology of Hybrid Tilapias Infected with a Biotype of *Streptococcus iniae*. *Journal of Aquatic Animal Health.* 10(3):294-299
- Pier G.B, S.H. Madin (1976) *Streptococcus iniae* sp. nov., a beta-hemolytic streptococcus isolated from an Amazon freshwater dolphin, *Inia geoffrensis*. *Int J Syst Bacteriol.* 26:545-553
- Pier G.B, S.H. Madin, S. Al-Nakeeb (1978) Isolation and characterization of a second isolate of *Streptococcus iniae*. *Int J Syst Bacteriol.* 28:311-314
- Ruoff, K.L. (1995) *Streptococcus*. En: P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, R.H. Tenover (ed.), *Manual of clinical microbiology*, 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 299-307
- Shelby R.A., J. Shoemaker, J. Evans, P.H. Klei (2001) Development of an indirect ELISA to detect humoral response to *Streptococcus iniae* of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Journal of Applied Aquaculture.* 11:35-44
- Shoemaker C.A., P.H. Klei, J.J. Evans (2001) Prevalence of *Streptococcus iniae* in tilapia, hybrid striped bass, and channel catfish on commercial fish farms in the United States. *Am J Vet Res.* 62:174-177
- Tavares-Dias M.T., L.M. Martins, F.R. Moraes (2001) Parasitic fauna of cultivated fishes in feed fishing farm of Franca, São Paulo, Brazil. I. Protozoans. *Revista Brasileira de Zoologia* 18:67-69
- Weinstein, M.R., M. Litt, D.A. Kertesz, P. Wyper, D. Rose, M. Coulter, A. McGeer, R. Facklam, C. Ostach, B.M. Willey, A. Borczyk, D.E. Low (1997) Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. *N. Engl. J. Med.* 337:589-594