

Neuroinfección por *Listeria monocytogenes* en un paciente inmunocompetente

Valentín Trujillo-Gutiérrez,* Karin Ivette Campos-Jiménez,* Raquel Mendoza-Aguilar,** Suria Elizabeth Loza Jalil**

RESUMEN

Meningitis es la inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo que cubren la corteza y el parénquima cerebral. Su etiología es comúnmente infecciosa y en particular, en el caso de ser bacteriana, se asocia a una elevada morbimortalidad; se le considera una urgencia infectológica que requiere tratamiento médico inmediato. *Listeria monocytogenes* es la tercera causa de neuroinfección a nivel mundial. El principal factor de riesgo es inmunidad celular alterada, por ejemplo, pacientes embarazadas, neonatos con inmunosupresión crónica, VIH, mayores de 60 años, cáncer, entre otros. Se presenta el caso de una paciente de 47 años de edad sin antecedentes médicos de importancia, con meningitis por *Listeria monocytogenes*. Ingresó al servicio de urgencias por sufrir de cefalea, mareo, hipoestesia peribucal y lateropulsión de la marcha. Se realizaron estudios de laboratorio, así como punción lumbar con características inflamatorias, iniciando tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona, ampicilina y aciclovir a dosis meníngeas. Los casos de meningitis atribuidos a listeria en población joven inmunocompetente, como la paciente que se presenta, son anecdóticos. La sospecha diagnóstica y el inicio temprano del tratamiento son fundamentales para un desenlace exitoso.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, neuroinfección, absceso intramedular, meningitis.

Nivel de evidencia: IV

Neuroinfection by Listeria monocytogenes in an immunocompetent patient

ABSTRACT

Meningitis is the inflammation of the meninges and the subarachnoid space that cover the cerebral cortex and parenchyma. Its etiology is commonly infectious and in case of being of bacterial origin, it is associated with a high morbimortality, and is considered an infectious emergency that requires immediate medical treatment. Listeria monocytogenes is the third cause of neuroinfection worldwide. The main risk factor is altered cellular immunity, for example, pregnant patients, neonates, chronic immunosuppression, HIV, over 60 years, cancer, among others. We present the case of a 47 year old previously healthy patient with meningitis due to Listeria monocytogenes. She was admitted to the emergency department for the presentation of headache, dizziness, perioral hypoaesthesia and lateropulsion. Laboratory studies were performed, initiating empirical antimicrobial treatment with ceftriaxone, ampicillin and acyclovir was started at meningeal doses. The cases of meningitis attributed to listeria in an immunocompetent young population, such as the patient presented here, are anecdotal. The diagnostic suspicion and the early start of the treatment are fundamental for a successful outcome.

Key words: *Listeria monocytogenes*, neuroinfection, intramedullary abscess, meningitis.

Level of evidence: IV

* División de Medicina Interna.

** División de Infectología.

Centro Médico ABC. Campus Observatorio.

Recibido para publicación: 15/01/2018. Aceptado: 15/05/2018.

Correspondencia: Valentín Trujillo-Gutiérrez

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, 01120,

Ciudad de México, México. Tel. +52 (55) 5230-8000

E-mail: vatrugut@gmail.com

Abreviaturas:

TMP/SMX = Trimetoprima/sulfametoxazol.

LCR = Líquido cefalorraquídeo.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

Meningitis es la inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo que cubren la corteza y el parénquima cerebral. Su etiología es comúnmente infecciosa y en particular, en el caso de ser bacteriana, se asocia a una elevada morbimortalidad; se le considera una urgencia infectológica que requiere tratamiento médico inmediato. *Listeria monocytogenes* es la tercera causa de neuroinfección a nivel mundial.¹⁻⁴

Los síntomas clásicos son rigidez de nuca, fiebre, alteración del estado mental y déficit neurológico. El procedimiento diagnóstico de mayor rentabilidad es el análisis del líquido cefalorraquídeo, que típicamen-

te muestra pleiocitosis (un conteo celular incrementado). La introducción de ciertas vacunas (neumococo y la pentavalente que protege contra *Haemophilus influenzae*) en el esquema universal de salud ha reducido la incidencia global de neuroinfección bacteriana. Sin embargo, en 2013 se reportaron 16 millones de casos de meningitis bacteriana en el mundo. Las rutas de exposición son principalmente respiratorias, pero pueden ser de origen entérico como la infección por *Listeria monocytogenes*. Estos pacientes deben recibir tratamiento antimicrobiano empírico y permanecer en unidades en donde sea posible llevar una vigilancia estrecha con revisiones neurológicas constantes. Las principales secuelas neurológicas son el deterioro cognitivo y la pérdida de la audición, esta última se atribuye a la propagación de bacterias desde las meninges a la cóclea.³

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años de edad, sin antecedentes de importancia, inició con cefalea holocraneana de instauración insidiosa e intensidad máxima 9/10 de 48 horas de evolución, la cual remitió con paracetamol y naproxeno. El día de su ingreso acudió por mareo no asociado a náusea ni a vómito, acompañado de hipostesia peribucal y lateropulsión derecha. Los hallazgos de la exploración física a su ingreso fueron presión arterial 110/70 mm/kg frecuencia cardiaca: 64 lpm; saturación al aire ambiente: 93%. Afebril, alerta, orientada, hidratada, pupilas isocóricas, normorreflécticas, movimientos oculares conservados, sin nistagmo, campimetría por confrontación, sin alteraciones, cavidad oral sin desviación de la comisura labial. Fuerza conservada en las cuatro extremidades, sensibilidad superficial sin alteraciones, reflejos miotendinosos +++ generalizados, sensibilidad conservada, Romberg dudoso con lateralización a la derecha, sin disimetría ni diadococinesias, discreta rigidez nuczal sin Brudzinski ni Kerning, respuesta plantar flexora bilateral, marcha con base de sustentación amplia y lateropulsión a la derecha.

Se realizaron estudios de laboratorio (*Cuadro I*), los cuales se encontraban dentro de los parámetros normales. Se tomaron hemocultivos periféricos y punción lumbar de características inflamatorias, incoloras, de aspecto transparente, densidad 1.004, pH 7.5, eritrocitos 640 células/mm, leucocitos 960 células/mm, polimorfonucleares 4%, mononucleares 96%, glucosa 57 mg/dL, proteínas 36 mg/dL y DHL 16 U/L.

Se inició tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona, ampicilina y aciclovir a dosis meníngeas.

En los primeros 10 días presentó, de manera intermitente, parestesias hemifaciales izquierdas, cefalea hemicraneana izquierda 3/10 y parestesias en misma región. En el día +9 de hospitalización, en un hemocultivo se aisló *Listeria monocytogenes* sensible a ampicilina y trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). A las 48 horas del primer aislamiento, el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmó el patógeno. Se suministró tratamiento con ampicilina, gentamicina y TMP/SMX por dos meses.

Al día +14 de hospitalización, mostró deterioro neurológico agudo, caracterizado por debilidad en miembro torácico izquierdo 1/5 izquierda y 2/5 en extremidad inferior contralateral, parestesias en hemicuerpo izquierdo e incapacidad para mantener la cabeza en posición central. Se realizó una resonancia magnética, en la que se observó incremento del edema difuso de la médula espinal y un absceso intramedular en C2-C3 que involucraba el cordón medular en 80% con edema perilesional. Debido a estos hallazgos se practicó una intervención quirúrgica de urgencia, la cual consistió en laminectomía y flavectomía de niveles C2-C3, duroplastia con descompresión medular bajo monitorización neurofisiológica, se reportaron potenciales evocados gravemente deprimidos y prolongados del lado izquierdo, pérdida de los potenciales evocados somatosensoriales posterior a la mielotomía. Egresó en el postoperatorio a la unidad de terapia intensiva, donde permaneció 46 días debido a diversas complicaciones: dificultad para extubar, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, neumonía asociada a ventilador, con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, posteriormente infección por *Clostridium difficile* tratada con vancomicina. Fue necesario realizar traqueostomía y gastrostomía. Más tarde fue trasladada al servicio de rehabilitación, donde permaneció por 68 días. A su llegada se encontraba con fuerza en extremidad superior izquierda 0/5, extremidad inferior izquierda 2/5 y hemicuerpo derecho 4/5. La

Cuadro I. Laboratorios comparativos en días críticos (ingreso, deterioro neurológico y egreso).

Estudio de laboratorio	A su ingreso	Día 14	Egreso
Leucocitos (x 10 ³ cel/mL)	8.1	15.7	4.7
Polimorfonucleares (%)	71	94	70
Bandas (%)	0	1	0
Hemoglobina (g/dL)	14.9	14.6	12.6
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.7	0.7
PCR (mg/dL)	0.11	0.07	-
PCT	-	< 0.05	-
VSG (mm/h)	6	-	-

evolución fue favorable, se retiró la traqueostomía y gastrostomía, la fuerza en hemicuerpo derecho mejoró a 4/5, extremidad superior izquierda 3/5, extremidad inferior izquierda 4/5; progresivamente logró la bipedestación hasta el día de su egreso con posibilidad de dar pasos cortos.

DISCUSIÓN

La meningitis bacteriana continúa siendo una de las infecciones más peligrosas a las que un médico puede enfrentarse. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo se presentan 1.2 millones de casos anualmente.⁴

En Europa se reconoce a este agente como el tercero en frecuencia en adultos, sólo después de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, respectivamente. Ha habido una disminución importante en la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* asociada al empleo de la vacunación.^{5,6} En Estados Unidos se reportaron 3,188 casos de meningitis bacteriana durante el periodo de 1998-2007, en el que *Listeria monocytogenes* representó 3.4% de los casos con una tasa de letalidad de 18.1%.⁷ En Europa los estudios epidemiológicos señalan cifras similares de 16.6%.⁸

El análisis del LCR es esencial para confirmar o descartar el diagnóstico de meningitis. Es necesario recordar la seguridad de realizar una punción lumbar en poblaciones donde puede existir riesgo de complicaciones como herniación cerebral, por ejemplo, en pacientes con lesiones intracraneales, edema cerebral, crisis convulsivas de recién inicio, déficit focal neurológico e inmunosupresión.

Los estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo de neuroinfección por *Listeria monocytogenes*, principalmente individuos con inmunidad celular alterada (embarazadas, neonatos, pacientes con terapia inmunosupresora, pacientes infectados con VIH), así como mayores de 60 años con diabetes mellitus, cáncer (tumores sólidos o malignidad hematológica que reciben quimiorradioterapia), alcoholismo, enfermedad renal crónica y hepatopatía por alteraciones en la función inmunológica.^{1,3,4,5,9,10} De manera particular, los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen un riesgo > 1,000 veces comparado con la población general,¹¹ mientras que en pacientes con VIH el riesgo se incrementa de 10 a 100 veces. Recientemente, se ha observado el empleo cada vez más frecuente de anticuerpos monoclonales como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). A diferencia del resto de agentes etiológicos

que causan neuroinfección de transmisión de humano a humano, *Listeria monocytogenes* es transmitida a través de los alimentos.^{4-6,12,13} Los casos de meningitis atribuidos a esta bacteria en población joven inmunocompetente son anecdóticos.^{14,15}

La presentación más común del LCR en meningitis bacteriana es pleiocitosis (de predominio polimorfonucleares), hipoglucorraquia e hiperproteinoorraquia, las cuales reflejan la respuesta inflamatoria del espacio subaracnoideo causada por el crecimiento bacteriano acelerado. En el estudio realizado por Brouwer et al. 23% de los pacientes no mostraron ninguna alteración en el estudio de LCR y la tinción de Gram logró identificar el agente causal en sólo 24% de los casos de meningitis por *Listeria*.¹⁰ El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo de LCR que resulta positivo de 50 a 90% de los pacientes. En años recientes la PCR y PCR-tiempo real han adquirido gran importancia.³

Existe controversia respecto a si la presentación clínica de neurolisteriosis es distinta del resto de las meningitis. Algunos estudios reportan menor frecuencia de rigidez nuchal y mayor frecuencia de alteraciones neurológicas como crisis convulsivas.⁷ Otros trabajos han demostrado que las manifestaciones clínicas son similares al resto de las infecciones del sistema nervioso central,^{2,12} por lo que es importante tener este microorganismo en consideración en pacientes con alteración de la inmunidad celular.

Debido a que el tracto gastrointestinal es comúnmente la puerta de entrada, un cuadro de gastroenteritis puede preceder a la meningitis; sin embargo, *Listeria monocytogenes* tiene la facultad de llegar a circulación sistémica cruzando la mucosa gastrointestinal de forma indolente.⁴

Esta bacteria tiene la particularidad de provocar meningitis, meningoencefalitis, abscesos cerebrales y romboencefalitis. Esta última es una patología típicamente asociada a *Listeria monocytogenes*; se caracteriza por causar una disfunción progresiva del tallo cerebral. El cuadro clínico aparece en dos fases, el primer periodo con duración promedio de 10 a 14 días con síntomas inespecíficos, como malestar general, cefalea, náusea y vómito. El segundo periodo se caracteriza por tener alteraciones en nervios craneales, signos cerebelosos y hemiparesia o defectos hemisensoriales, concomitantes a los signos meníngeos. La particularidad de esta manifestación es su presentación en individuos previamente sanos.⁸ En un estudio observacional de 10 años realizado en Italia se compararon las variables de 22 pacientes adultos con *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocyto-*

genes. Se observó que la gravedad neurológica al momento de admisión fue mayor en el grupo de listeria con escala de Glasgow promedio < 11 puntos, 95.4 versus 70.6%, pero, por otro lado, fue menos común la progresión a falla respiratoria con 9.09% versus 50.45%. De los 22 pacientes, sólo dos fallecieron y los 20 restantes fueron manejados exitosamente y resultaron sin secuelas.¹⁴ Las presentaciones con paresia de pares craneales u otro déficit neurológico no se asocian clásicamente a meningitis, sino que sugieren una lesión ocupante de espacio (absceso).

El cuadro clínico del reporte de caso presentado fue agudo, de 48 horas de instauración y, al igual que en la literatura, la paciente no inició con la tríada clásica de meningitis.^{1,4,5,16} Son escasas las publicaciones sobre afección de la médula espinal,^{7,17} en ésta en particular se encontró una paraparesia en extremidad superior izquierda. Algunas publicaciones de expertos recomiendan sospechar *Listeria monocytogenes* cuando aparecen síntomas medulares en el contexto de una meningitis bacteriana aguda de etiología desconocida.

El tratamiento empírico en este caso fue con ceftriaxona, ampicilina y aciclovir, después del aislamiento de *Listeria monocytogenes* se completó un esquema de tratamiento de ocho semanas, aunque se recomienda un periodo de tres semanas mínimo.^{1,2,4,10,16} En este caso, se decidió continuar por ese periodo debido a la progresión y complicación de la infección, aun después de tener cobertura antibiótica empírica adecuada para *Listeria monocytogenes*. El tratamiento final de la infección requirió abordaje quirúrgico, además de la terapia antimicrobiana. Existen estudios que indican el beneficio de utilizar gentamicina en sinergismo para reducir la mortalidad a tres meses de meningitis por *Listeria*. Las guías internacionales de tratamiento señalan un curso prolongado de 21 días para este patógeno; sin embargo, se recomienda que la duración del mismo esté basada en el estado inmunológico y respuesta de cada paciente.

CONCLUSIONES

La neuroinfección por *Listeria monocytogenes* afecta principalmente a personas con inmunidad celular alterada (embarazadas, ancianos, pacientes con VIH, con tratamiento inmunosupresor, entre otros).

Es importante incluir ampicilina en el esquema antimicrobiano empírico en un paciente con neuroinfección, cuando éste presente factores de riesgo de *Listeria monocytogenes*.

La paciente mostró una de las secuelas más frecuentes de *Listeria monocytogenes*: paresia, en este caso hemiparesia izquierda, la cual se reporta hasta en 44% de pacientes, también asociada a cuadro clínico de encefalitis, tal como se describe en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet J, Dolin R, Blaser M. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8a. edición. Elsevier Ltd; 2016, pp. 2514-2521.
2. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34 (6): 1213-1221.
3. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16074.
4. Southwick F. Infectious diseases a clinical short course. in: infectious diseases a clinical short course. 3rd ed. McGraw Hill; 2016, pp. 350-374.
5. Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999-2009. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (1): 38-43.
6. Décard BF, Thöne J, Haghikia A, Börnke C, Anders A, Lukas C et al. Listeria rhombencephalitis mimicking a demyelinating event in an immunocompetent young patient. Mult Scler. 2017; 23 (1): 123-125.
7. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore). 1998; 77 (5): 313-336.
8. Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. Virulence. 2012; 3 (2): 213-221.
9. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: Meningitis and bacteraemia. Infez Med. 2017; 25 (3): 210-216.
10. Brouwer MC, Beek D Van De, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. Clin Infect Dis. 2006; 43 (10): 1233-1238.
11. Chavada R, Keighley C, Quadri S, Asghari R, Hofmeyr A, Foo H. Uncommon manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. BMC Infect Dis. 2014; 14: 641.
12. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (5): 510-519.
13. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis. 2005; 40 (9): 1327-1332.
14. Pagliano P, Attanasio V, Rossi M, Carleo M, Carannante N, Ascione T. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: Distinctive characteristics of the clinical and laboratory presentation. J Infect. 2015; 71 (1): 134-136.
15. Jamal WY, Al-Shomari S, Boland F, Rotimi VO. *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompetent adult patient. Med Princ Pract. 2005; 14 (1): 55-57.
16. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011; 364 (21): 2016-2025.
17. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. Curr Infect Dis Rep. 2008; 10 (4): 300-306.