

Meningitis bacteriana por *Listeria monocytogenes*: presentación de un caso y revisión de la literatura.

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza¹**Dr. Víctor Antonio Monroy Colín²****Dr. José Alberto Carranco Dueñas²****Dr. Federico Mackinney Novelo²****Dr. Gaston Eduardo Estudillo Jiménez³****Dr. Napoleón González Saldaña⁴**¹ Infectólogo Pediatra, Médico Adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría² Médico Pediatra, Residente de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría³ Médico de la Universidad Autónoma Metropolitana⁴ Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría

Resumen

Listeria monocytogenes es una causa poco frecuente de enfermedad en la población general. En neonatos, embarazadas, ancianos, y pacientes con inmunodeficiencia a nivel celular es causa importante de enfermedad invasiva presentándose como bacteriemia o meningoencefalitis.^{1,2} El diagnóstico de meningitis por *L. monocytogenes* es difícil, resultando negativos en la tinción de Gram hasta el 50% de las muestras de líquido cefalorraquídeo analizados por sospecha de este microorganismo. Para el tratamiento de esta enfermedad, se considera a la ampicilina como el antimicrobiano de primera elección, aunado a un aminoglucósido como gentamicina o amikacina durante 14 días.^{1,3} Se presenta el caso de un paciente masculino de un año de edad con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de precursor de células B y meningitis bacteriana por *L. monocytogenes*. La presente descripción destaca la importancia de tener en cuenta a *Listeria monocytogenes* como agente etiológico de meningitis en pacientes oncológicos y/o inmunocomprometidos para detectarla y tratarla oportunamente.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, meningitis, inmunocompromiso, niños, caso clínico.

Abstract

Listeria monocytogenes is a rare cause of disease in general population. It can present as invasive disease in newborns, pregnant, the elderly, and patients with any kind of cellular immunodeficiency in the form of bacteremia or meningoencephalitis. The diagnosis of *L. monocytogenes* meningitis is difficult, reporting negative up to 50% of the Gram stain samples. For treatment of this condition, it's considered as first choice the use of ampicillin, with addition of an aminoglycoside as gentamicin or amikacin for 14 days. The present case, about a one year old boy with B cells precursor's acute lymphoblastic leukemia and *L. monocytogenes* meningitis, addresses the importance of considering *Listeria monocytogenes* as an etiologic agent of meningitis in haemato-oncologic patients and those with any kind of immunosuppression for early detection and treatment.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, meningitis, immunocompromise, children, case report.

Introducción

Listeria monocytogenes es una causa poco común de enfermedad en la población general, sin embargo, es más frecuente en neonatos, mujeres embarazadas, ancianos, y aquellos pacientes con afectación de la inmunidad celular en quienes es causa importante de enfermedad invasiva manifestada como bacteriemia y/o meningoencefalitis.^{1,2} El 70% de las infecciones por este microorganismo, fuera del periodo neonatal, ocurren principalmente en el contexto de neoplasias hematológicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida,

transplante de órganos, y tratamiento inmunosupresor con corticosteroides. A nivel mundial *Listeria monocytogenes* es la principal causa de meningitis bacteriana en pacientes con linfoma, transplante de órganos y en pacientes con alteración en la inmunidad celular.¹

Listeria monocytogenes es la única especie del género *Listeria* que produce infección en humanos. Es un bacilo Gram positivo, corto, anaeróbico facultativo, no formador de esporas y móvil debido a que posee flagelos que se proyectan en varias direcciones. En la tinción de Gram se puede presentar como diplococo similar a un neumococo o como difteroides, similar a *Corynebacterium*

y se puede apreciar sola o formando cadenas cortas; las colonias se ven pequeñas, de color blanco grisáceo y rodeadas de una delgada zona de hemólisis. Esta bacteria es capaz de crecer a temperaturas entre -1.5 y 45° C, lo que incluye las temperaturas de refrigeración entre 4° y 10° C. Crece bien en un amplio rango de pH, entre 4.3 y 9.1 y en altas concentraciones de sal. Existen 13 serotipos, pero la mayoría de las infecciones por *Listeria monocytogenes* son producidas por tres de ellos: 1a, 1b y 4b; el último se asocia a brotes. *L. monocytogenes* posee un ciclo vital intracelular, aspecto muy importante en su patogenicidad.⁴

A diferencia de otros patógenos de origen alimentario que causan primariamente enfermedad gastrointestinal, *L. monocytogenes* causa síndromes invasivos como sepsis, meningitis, meningoencefalitis y rombencefalitis.^{1,2} La mayoría de infecciones por *L. monocytogenes* se producen por contaminación de alimentos, aunque se desconoce el inóculo necesario para producir infección clínica. Otros mecanismos de transmisión son la vía transplacentaria, el paso a través del canal de parto infectado o bien, la infección de paciente a paciente a través del propio personal en las unidades de cuidado neonatal. La transmisión de humano a humano no se ha documentado y se ha descrito que la alcalinización del estómago con antiácidos, el uso de inhibidores de bomba de protones y de inhibidores de los receptores H₂, son factores que favorecen la infección por este microorganismo. No se ha establecido el periodo de incubación para la enfermedad invasiva por *L. monocytogenes*, sin embargo en algunos estudios se señala alrededor de 11 a 70 días con un promedio de treinta y uno.^{1,3}

El diagnóstico de meningitis por *L. monocytogenes* es difícil, encontrándose negativos alrededor del 50% de los líquidos cefalorraquídeos (LCR) estudiados mediante tinción de Gram. Se requiere el aislamiento del germen en especímenes clínicos (LCR y/o sangre) e identificación por medio de técnicas microbiológicas estandarizadas para confirmar la infección por este agente.^{1-3,5} El LCR obtenido por punción lumbar puede tener aspecto claro o turbio, de modo que esta característica no es específica, al igual que la pleocitosis que por lo general se presenta a expensas de mononucleares. Las proteínas pueden estar moderadamente elevadas y la glucosa, normal o baja; cuando hay predominio de mononucleares, generalmente en el recuento diferencial hay predominio de linfocitos (> 25%). Este elemento puede ser muy útil, ya que en el caso de una meningitis bacteriana con glucosa normal

se debe pensar en *Listeria monocytogenes*. Como ya se mencionó, la tinción de Gram es de baja sensibilidad y ayuda sólo en un tercio de los pacientes, cuando se informa como Gram variable. En la rombencefalitis el análisis del LCR puede resultar normal o discretamente alterado, lo que puede dificultar el diagnóstico.^{6,7}

El tratamiento de elección es ampicilina a dosis altas de 200 mg/kg/día y basándose en la sinergia in vitro y en modelos animales, se sugiere añadir un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) para el tratamiento de bacteriemia en aquellos niños con alteración de la función de los linfocitos T y en todos los casos de endocarditis y meningitis por este agente etiológico. La duración óptima recomendada del tratamiento debe ser de 14 días.^{1,3,4}

Descripción del caso

Se describe el caso de un paciente masculino de un año de edad conocido en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 6 de septiembre del 2010 por hepatoesplenomegalia, pancitopenia severa y fiebre estableciéndose el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de precursor de células B, CD10 positivo de alto riesgo por edad. El 7 de septiembre de 2010 se inició en el servicio de hematología la inducción a la remisión con antecedente en el paciente de haber recibido su última quimioterapia previo al padecimiento actual el 18 de octubre de 2010 a base de vincristina, daunorubicina y L-asparaginasa.

El día 23 de octubre de 2010 se hospitaliza al paciente por presencia de fiebre, neutropenia severa, gastroenteritis y mucositis por lo que se inició manejo con clindamicina a dosis de 40 mg/kg/día y ceftriaxona, 100 mg/kg/día. Tres días posteriores a su ingreso presentó deterioro neurológico súbito manifestado por alteración del estado de conciencia, con escala de coma de Glasgow de 11 y datos de irritación meníngea (rigidez de nuca) requiriendo intubación endotraqueal para protección de la vía aérea. Se realizó tomografía axial computada de cráneo descartándose hemorragia y masa intracraneanas. Posterior a ello, se realizó punción lumbar reportándose el LCR transparente, con aspecto agua de roca, sin película, microproteínas 60.9 mg/dl, glucosa de 86 mg/dl (glucosa sérica de 101 mg/dl), 43 células con 15% de polimorfonucleares y 85% de mononucleares. Se realizó tinción de Gram del LCR y cultivo bacteriológico.

gico. Considerando las posibilidades diagnósticas se inicia manejo con ceftriaxona a dosis de 100 mg/kg/día, ampicilina, 200 mg/kg/día y aciclovir a 1500 mg/m²SC/día. Se inicia ampicilina por la sospecha de infección por *L. monocytogenes* ante el inicio súbito del deterioro neurológico en un paciente inmunocomprometido.

Se reporta a las cuarenta y ocho horas del inicio de antimicrobianos el desarrollo de *Listeria monocytogenes* en el cultivo de LCR por lo que se suspenden aciclovir y ceftriaxona continuándose el manejo con ampicilina y se adiciona amikacina a dosis de 15 mg/kg/día como sinergia, completándose el tratamiento durante 14 días. El paciente evolucionó de manera satisfactoria con recuperación del estado neurológico permitiendo su extubación y sin desarrollar de manera subsecuente complicaciones relacionadas al proceso de neuroinfección.

Discusión

Resulta de vital importancia sospechar infección por *L. monocytogenes* en pacientes con infección del sistema nervioso central en el contexto de neoplasia hematológica y/o inmunocompromiso como en el caso que se presenta, ya que uno de cada tres pacientes fallecen a pesar de un adecuado tratamiento antimicrobiano. Las manifestaciones clínicas de infección por *L. monocytogenes* oscilan desde un resfriado leve hasta una meningoencefalitis que pone en peligro la vida del paciente además de un cuadro de sepsis. Los siguientes elementos sugieren meningitis por *Listeria monocytogenes*: presentación aguda o subaguda en un paciente inmunocomprometido con presencia de signos meníngeos, deterioro del estado de conciencia o datos de focalización. Los hemocultivos a menudo son positivos y hasta en dos terceras partes de los casos, los niveles de glucosa en LCR son normales. La tinción de Gram es de baja sensibilidad y hasta en la mitad de los casos resulta negativa.⁶⁻⁷

El presente caso de un niño de un año de edad con cuadro clínico de meningitis quien inicialmente se

manejó con ceftriaxona, aciclovir y ampicilina y en quien se logró aislar a *L. monocytogenes* en cultivo de LCR con establecimiento del tratamiento definitivo con ampicilina y amikacina nos invita a tener presente la posibilidad de listeriosis en pacientes inmunocomprometidos y con neoplasias hematológicas principalmente. En este caso fue fundamental el aislamiento del microorganismo que permitió suspender la terapéutica con cefalosporina de tercera generación y aciclovir evitando así los efectos adversos de estos fármacos considerando además que las cefalosporinas son inactivas contra *Listeria*. Así tenemos que la terapéutica recomendada actualmente para el manejo de la listeriosis es el uso de ampicilina más un aminoglucósido como sinergia.^{2,4}

La meningoencefalitis por *L. monocytogenes* en niños inmunocompetentes es rara y aún en pacientes con inmunocompromiso es poco frecuente su detección. La sospecha clínica en estos contextos y el establecimiento oportuno de un tratamiento eficaz resultan esenciales en la práctica profesional diaria del personal de salud dedicado a atender niños con diferentes grados de inmunosupresión y distintos tipos de neoplasias hematológicas, no dejando de lado a aquellos pacientes con inmunodeficiencia secundaria o adquirida.^{4,6,7}

Conclusión

Listeria monocytogenes es un patógeno intracelular que se encuentra presente en alimentos que representa causa importante de bacteriemia y/o meningoencefalitis en pacientes inmunocomprometidos como lo son aquellos con padecimientos oncológicos que se encuentran en manejo con quimioterapia. Se debe considerar listeriosis en el escenario clínico de meningitis o infección parenquimatosa cerebral en pacientes con neoplasia hematológica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, transplantados o inmunosupresión por esteroides; existiendo probablemente menor número de casos reportados por la baja sospecha en el contexto hospitalario.

Referencias

1. Long S. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone. 2008 pp 761-5.
2. Peer, MA. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in an immunocompetent, previously healthy 20-month old female child. *Indian J Med Microbiol.* 2010;28(2):169-71.
3. Yildiz O, Aygen B. Sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *Yonsei Med J* 2007;48(3):433-39.
4. Gelfand M. Treatment, prognosis, and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
5. Schupper M, Loessner MJ. The opportunistic pathogen *Listeria monocytogenes*: pathogenicity and interaction with the mucosal immune system. *Int J Inflam.* 2010;704321.
6. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):305-10.
7. Guevara RE, Mascola L, Sorvillo F. Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles county: 1992-2004. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):1507-15.