

Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*

MENINGOENCEPHALITIS BY *Listeria monocytogenes*

CARLOS ÁLAMO SOLIS¹, ANGEL RONDÓN CUNYAS²

RESUMEN

Se reporta un caso de meningoencefalitis causado por *Listeria monocytogenes* en un niño de un año de edad, debido a que la infección por este germen es extremadamente infrecuente fuera del período neonatal.

Palabras clave: Meningoencefalitis; *listeria monocytogenes*; antibióticos.

ABSTRACT

We reported a case of meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* in a one year old boy, because the infection by this germ is extremely infrequent outside the neonatal period.

Key words: Meningoencephalitis; *listeria monocytogenes*; antibiotics.

CASO CLÍNICO

Paciente varón previamente sano de un año de edad con un tiempo de enfermedad de cuatro días caracterizado por rinorrea, fiebre (40 °C), hipoactividad, somnolencia y vómitos; sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

Al ingreso se encontraba irritable, febril, taquicárdico y taquipneico. Orofaringe con leve congestión, fontanela anterior abombada y pulsátil.

Con el diagnóstico clínico de meningoencefalitis bacteriana se inició tratamiento empírico con ceftriaxona (100 mg/

kg/día), dexametasona (0,8 mg/kg/día dividida en 2 dosis) y manitol.

En el hemograma, el recuento celular fue de 23 500 leucocitos/mm³ con 87% de neutrofilos, 3% de bastones (705) y 2% de linfocitos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 1 206 leucocitos con 64% de polimorfonucleares, proteínas en 166 mg/dl y glucosa en 2 mg/dl. No se reportaron bacterias con la tinción de Gram. La proteína C reactiva fue 6,6 gr/dl y el sodio sérico fue 134 mEq/dl.

Durante el primer día de hospitalización el paciente continuó presentando vómitos, además de tres episodios de convulsiones tónico clónicas generalizadas que no cedieron con diazepam, fenitoina ni fenobarbital, por lo que se decidió administrar pentotal e ingresó a ventilación mecánica.

El segundo día de hospitalización se agregó una deposición líquida, al tercer día presentó mayor compromiso del sensorio y pupilas no reactivas. Se realizó la segunda punción lumbar, entonces el LCR mostró 406 leucocitos, con 87% de polimorfonucleares, proteínas en 788 mg/dl y glucosa en 47 mg/dl.

El tercer día se reportó el resultado del cultivo de LCR, siendo *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) sensible a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino y ampicilina /sulbactam, resistente a ceftriaxona, cefotaxima y cefepime; por lo cual se cambió la terapéutica a ampicilina (300 mg/kg/día) y ciprofloxacino (30 mg/kg/día).

El cuarto día de hospitalización el paciente se encontró en coma profundo, hipotérmico, pupilas midriáticas no reactivas, sin reflejo corneal, palpebral, ni tusígeno. El quinto día se diagnosticó muerte cerebral, falleciendo al séptimo día de hospitalización.

¹ Médico Pediatra. Instituto Especializado de Salud del Niño.

² Médico Residente III Pediatría. Instituto Especializado de Salud del Niño

DISCUSIÓN

La listeriosis humana fue reconocida en 1920, pero no fue hasta 1981 cuando se demostró su transmisión por los alimentos (1). La listeriosis es causada por un coco bacilo gram positivo móvil no formador de esporas; es una causa de meningoencefalitis bacteriana poco frecuente en la población pediátrica, siendo su incidencia mayor en recién nacidos, ancianos y en mujeres embarazadas (2). La ausencia de características diferenciales con otras bacterias causantes de meningoencefalitis retrasa el diagnóstico, lo cual ensombrece el pronóstico. La *Listeria monocytogenes* es un patógeno que se aisló por primera vez en 1926 como un microorganismo que causaba mononucleosis en conejos y conejillos de indias. En los seres humanos la enfermedad se describió tres años después. En 1936 se informó que la misma bacteria causaba infección perinatal. Se la denominó *Listeria monocytogenes* en honor a Lord Lister, el padre de la técnica antiséptica. La *L. monocytogenes* se aisló con mayor frecuencia desde la década de 1960, probablemente por el empleo generalizado de refrigeradoras individuales, la disponibilidad de alimentos procesados y de conservación prolongada (1). Es hallado en suelo, agua y materiales plantados, destaca su habilidad para sobrevivir a largos periodos en condiciones ambientales adversas, multiplicarse y colonizar; por lo que es necesario un particular tratamiento en la industria alimentaria.

Durante los pasados 20 años se han descrito diversos brotes de listeriosis, siendo implicados varios alimentos como la salchicha en Estados Unidos y el paté en Gran Bretaña y Francia (3). La mayoría de los brotes comprenden infecciones invasivas causadas por los serotipos 4b y 3a y los brotes esporádicos por serotipos 4b y 1/2a (3).

La bacteria puede transmitirse de manera directa desde los animales a las personas encontrándose en veterinarios, granjeros y trabajadores de mataderos. La transmisión vertical de la madre al neonato se produce a través de la placenta y el canal del parto. No obstante la mayoría de los casos de listeriosis parecen ser de transmisión alimentaria (1).

No se conoce la cantidad infectante, pero se calcula que está entre 10^4 - 10^6 por gramo de producto consumido, pudiendo ser menos en los huéspedes inmunodeficientes y en los pacientes con disminución de la acidez gástrica. No se ha determinado bien el tiempo de incubación, pero se estima que es de tres semanas (2). La probabilidad y gravedad de la infección dependen de varios factores como la susceptibilidad del huésped, tamaño del inóculo y factores de virulencia no identificados.

La *L. monocytogenes* atraviesa la barrera mucosa del intestino, probablemente ayudada por la endocitosis activa de las células endoteliales; por interacción de las proteínas de superficies bacterianas: internalina, con su receptor en la superficie epitelial E: cadherina (4). Dentro de la célula huésped la vacuolización es evadida por medio de la listeriolisina O. En el citoplasma, otro factor de virulencia, Act A, induce la polimerización de actina que promueve el movimiento a células adyacentes, donde el proceso se repite. La infección de macrófagos conduce a infección sistémica, incluyendo la infección de células epiteliales hepáticas. Se presume que la inmunidad mediada por células elimina la infección en el huésped inmunocompetente. Sin embargo, en inmunodeprimidos o embarazadas, una infección sistémica prolongada podría conducir a la infección de las meninges, cerebro, placenta y otros tejidos (4).

Las bacterias se pueden diseminar por vía hemática a cualquier órgano; pero tiene una predisposición especial por el sistema nervioso central y la placenta. Mientras los microorganismos circulan, los macrófagos y otras células plasmáticas los fagocitan. El microorganismo al salir de la vacuola ingresa al citoplasma de los macrófagos, donde crece con rapidez. Bajo la influencia de la *L. monocytogenes*, los filamentos de actina de los macrófagos se redistribuyen para formar una cola, haciendo posible el movimiento (1,4). Algunas bacterias se impulsan hacia la membrana celular y sobresalen de la célula en una estructura tipo pseudópodo que aparentemente las células vecinas reconocen y

fagocitan. El germen así ingerido por la siguiente célula sale de esta vacuola de doble membrana hacia el citoplasma, una vez libre se divide en aproximadamente una hora. Esta diseminación de célula a célula explica que los anticuerpos, el complemento y los neutrófilos intervengan poco o nada en la protección del huésped. Se sugiere que la infección gastrointestinal intercurrente con otro germen, como *Shigella sp*, puede aumentar la invasión en las personas infectadas con *L. monocytogenes*.

La *L. monocytogenes* activa la inmunidad inducida por las células T, que bajo la influencia de las citocinas, atrae a los macrófagos hacia los lugares infectados y forma granulomas inflamatorios donde las bacterias son destruidas. Las células T proporcionan una resistencia adquirida a la infección por listeria. La mayor susceptibilidad a la infección durante el periodo neonatal indica la importancia de la opsonización del organismo en la respuesta inmunitaria; dado que los neonatos tienen baja concentración de inmunoglobulina M y menos actividad de la vía clásica del complemento (2).

Trece serotipos de *L. monocytogenes* han sido reconocidas pero los más importantes implicados en salud pública son los serotipos 1/2 a, 1/2b y 4b.

También puede aislarse listeria en cultivos de heces de personas saludables. Asimismo, crece en altas concentraciones de sal y ambientes fríos, así como en alimentos procesados y refrigerados.

La infección durante el embarazo ocurre frecuentemente en el tercer trimestre, presentándose como un cuadro febril asociado a mialgias, artralgias, cefalea y síntomas gastrointestinales. La infección del sistema nervioso central durante el embarazo es rara, autolimitada y frecuentemente transcurre sin diagnóstico (1). En el periodo fetal y neonatal la infección es severa, a menudo fatal, condicionando trabajo de parto pretermino, abortos, óbitos y sepsis temprana. La *L. monocytogenes* puede ser aislada del líquido amniótico, placenta y de secreciones de ojos, oídos, nariz y faringe en neonatos. La diseminación severa de la

enfermedad de inicio temprano caracterizada por microabcesos y granulomas es conocida como enfermedad granulomatosa séptica. Este agente puede ser identificado con la coloración de Gram en el meconio. La enfermedad de inicio tardío es probablemente el resultado de la infección próxima al parto y se presenta como meningitis incluso varias semanas después (1). Sin embargo, en la población pediátrica es extremadamente infrecuente, exceptuando el periodo neonatal, en el que se concentra un tercio del total de todos los casos. A pesar de ser habitual en inmunodeprimidos, los distintos trabajos publicados, referidos a niños y adultos, encuentran una proporción en la población inmunocompetente que oscila entre el 25 y 54% de todos los casos (1).

Aunque el cuadro clínico predominante es la meningoencefalitis, también se han descrito casos de abscesos cerebrales, romboencefalitis, endocarditis o infecciones focales como: osteomielitis, artritis, pleuritis, endoftalmítis y peritonitis (5). La meningoencefalitis por este germen puede presentarse con manifestaciones moderadas o en forma fulminante, llegando al coma (6). La fiebre es prácticamente una constante en todos los pacientes (91-100%) y persiste más allá de una semana en el 21% de los casos a pesar del tratamiento adecuado. La presencia de cefalea y signos meníngeos es variable; llegando a considerarse que la ausencia de éstos es una característica diferencial con otras meningitis bacterianas. Es frecuente la disminución del nivel de conciencia y la presencia de signos focales, que indica un componente encefálico. La razón por la cual las convulsiones son más frecuentes que en otras meningitis bacterianas (39 frente al 23%) se desconoce, aunque podría explicarse por una mayor invasión del parénquima cerebral, con el desarrollo de cerebritis y focos epileptógenos (7).

Los estudios serológicos iniciales, aunque son necesarios, no revelan ningún dato específico. En cuanto al análisis del LCR, se evidencia una pleocitosis, que oscila entre el 100% de células polinucleares hasta el 100% de mononucleares; por lo que podría confundirse con una meningitis tuberculosa, viral o fúngica (7). La tinción de

Gram en el LCR puede mostrar cocobacilos grampositivos, orientando el tratamiento empírico inicial contra este agente, aunque éstos puedan confundirse fácilmente con otros microorganismos. Dada la baja sensibilidad de la tinción para este germen (0-40%) en ocasiones puede ser negativa. Por ello, se debe ser muy cauto al asumir como meningitis aséptica (viral) un caso de meningitis aguda linfocitaria en un paciente inmunodeprimido, aunque la tinción de Gram no presente gérmenes.

La meningitis por *L. monocytogenes* en una entidad extremadamente rara en la población pediátrica inmunocompetente, lo que retrasa el tratamiento adecuado y empeora el pronóstico. No existen trabajos que comparen tratamientos. El tratamiento de elección es ampicilina a dosis altas. Estudios in Vitro y en animales sugieren que la ampicilina y la gentamicina se potencian. Sin embargo la *L. monocytogenes* es una bacteria intracelular a la cual la gentamicina no podría penetrar, así las recomendaciones para su uso pueden diferir. El tratamiento debe ser por lo menos dos semanas para bacteremias no complicadas en adultos incluyendo bacteremias diagnosticadas en mujeres embarazadas. El tratamiento debe durar tres a cuatro semanas para una listeriosis neonatal y hasta seis semanas para abscesos cerebrales o endocarditis. Pasado el período neonatal, se considera de elección la ampicilina IV (300 mg/kg/día) repartida cada cuatro o seis horas (7).

En los niños alérgicos a la penicilina, el tratamiento de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol, por su alta penetración en los tejidos (incluido el LCR) demostrado en numerosas publicaciones. Además, es bactericida frente a *L. monocytogenes* y tiene

una eficacia clínica documentada. Otras posibilidades terapéuticas, como las cefalosporinas, la vancomicina, el ciprofloxacino, el imipenem y el cloranfenicol, han demostrado menos efectividad o no se han estudiado en niños, por lo que deben evitarse (7). El tratamiento antibiótico debe mantenerse al menos durante dos semanas, aunque se recomienda una duración de tres semanas.

Se debe repetir la punción lumbar a las 48-72 horas del inicio, para documentar la esterilidad del LCR, especialmente en el recién nacido. Si el cultivo persiste positivo, ha de considerarse un cambio en la terapia, así como en su duración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klara M, Posfay-Barbe, Ellen R. Listeriosis. *Pediatr Rev.* 2004;25:151-9.
2. Braden C. Listeriosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:745-6.
3. Gray M, Zadoks R, Fortes E, Dogan B, Cai S, Chen Y, et al. *Listeria monocytogenes* isolates from foods and humans form distinct but overlapping populations. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:5833-41.
4. Milohanic E, Pron B, Berche P, Gaillard J. Identification of new loci involved in adhesion of *Listeria monocytogenes* to eukaryotic cells. *Microbiology.* 2000;146(Pt 3):731-9.
5. Mrowka M, Graf L, Odin P. MRI findings in mesenrhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:775.
6. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero M, Huertas E. Fulminant *Listeria monocytogenes* meningitis complicated with acute hydrocephalus in healthy children beyond the newborn period. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:233-7.
7. Del Río G, Picazo B, Tapia L, Díaz R. Meningitis por *Listeria* en niños. *Rev Neurología.* 2004;38:143-4.

Correspondencia:

Dr. Angel Rondón Cunyas

E-mail: rondoncunyas@yahoo.com