Meningoencefalitis por *Listeria* en el lupus

A. LÓPEZ MONTES, E. ANDRÉS MOMPEÁN, M. MARTÍNEZ VILLAESCUSA,
A. HERNÁNDEZ BELMONTE¹, F. MATEOS RODRÍGUEZ¹, L. ABAD ORTIZ²,
J. PÉREZ MARTÍNEZ, E. LÓPEZ RUBIO, C. GÓMEZ ROLDÁN

Sección de Nefrología y de Enfermedades Infecciosas¹. Servicio de Radiología². Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

MENINGOENCEPHALITIS BY *LISTERIA* IN THE LUPUS DISEASE

RESUMEN

Presentamos un caso de una paciente con nefropatía lúpica de 20 años de evolución en tratamiento con esteroides que desarrolló una meningoencefalitis asociada a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*. La paciente recibió tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina durante 6 semanas con excelentes resultados. La infección por *Listeria monocytogenes* afecta predominantemente a pacientes con cierto grado de inmunosupresión, como pacientes con lupus eritematoso sistémico, con una mortalidad alrededor del 30%.

PALABRAS CLAVE: Lupus. Meningoencefalitis. Bacteriemia. *Listeria monocytogenes*.

ABSTRACT

We present a patient with lupus nephropathy of 20 years of evolution in treatment with oral steroids who developed a meningoencephalitis associated to bacteraemia by *Listeria monocytogenes*. The patient was treated successfully with gentamicin and ampicillin for 6 weeks. Infection by *Listeria monocytogenes* occurs more frequently in individuals with some form of immunodeficiency like lupus disease, with a mortality around 30%.

KEY WORDS: Lupus. Meningoencephalitis. Bacteriemia. *Listeria monocytogenes*.

López Montes A, Andrés Mompeán E, Martínez Villaescusa M, Hernández Belmonte A, Mateos Rodríguez F, Abad Ortiz L, Pérez Martínez J, López Rubio E, Gómez Roldán C. Meningoencefalitis por *Listeria* en el lupus. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 379-382.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Listeria monocytogenes* es relativamente frecuente en los recién nacidos, siendo su aparición en la población adulta rara. Afecta principalmente a pacientes con ciertas formas de inmunosupresión, bien sea adquirida por enfermedad o por diferentes tratamientos (1,2).

La infección por *Listeria* en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) es extremadamente rara. Aun así, el LES es considerado factor de riesgo de infección por *Listeria monocytogenes* (3). Publicamos un caso de una paciente con nefropatía lúpica de 20 años de evolución con importante grado de inmunosupresión que desarrolló una meningoencefalitis asociada a bacteriemia por *Listeria monocytogenes*.

CASO APORTADO

Paciente de 54 años diagnosticada desde 1983 de LES con afectación renal (glomerulonefritis lúpica proliferativa segmentaria y

focal), cutánea y articular. Durante la progresión de su enfermedad había recibido esteroides orales a diferentes dosis en función de la sintomatología y los marcadores inmunológicos, y 2 ciclos de ciclofosfamida intravenosa, tras 2 brotes de proteinuria y microhematuria. Como complicación había presentado algún episodio de leucopenia, que obligó al cese del tratamiento en alguna ocasión. Tras 19 años de tratamiento con esteroides orales, y permaneciendo a dosis bajas, se decide su retirada (Tablas I y II). Cuatro meses antes del ingreso y 15 meses tras la retirada de esteroides presentó un nuevo brote de nefritis lúpica con proteinuria y microhematuria, que fue tratado con esteroides orales y 750 mgr de ciclofosfamida (2 bolos).

La paciente acudió al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por fiebre alta (39 °C) con escalofríos, disminución del nivel de conciencia y bradipsiquia de 2-3 horas de evolución. A la exploración llamaba la atención una ligera rigidez de nuca, siendo el resto de la exploración anodina, con un soplo sistólico mitral que ya era conocido. En los datos de laboratorio presentó: sangre: hemoglobina 10,4 g/dL, hematocrito 29%, Leucocitos 10,35 x10³/mcl, neutrófilos 7,70 x 10³/mcl, plaquetas 198 x10³/mcl, creatinina 1 mg/dL, urea 78 mg/dL, sodio 138 mEq/L, potasio 4,5 mEq/L, glucosa 98 mg/dL, proteínas totales 6,3 g/dL. En líquido cefalorraquídeo (LCR): leucocitos 196, (95% mononucleares), glucosa 30 mg/dL, proteínas 1,6 g/dL. En las

Trabajo aceptado: 2 de abril de 2005

Correspondencia: Aurora López Montes. Sección de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. C/ Hnos. Falcó, 37. 02006 Albacete. e-mail: auroralmontes@hotmail.com

TABLA I

TRATAMIENTO DEL LES								
Fecha	Oct /83	Sept /84- Mayo /90	Mayo /90	1992	Julio 97	Dic 98	Agosto/02	Nov/03
Ciclofosfamida (CFC) mg			CFC 1000 (5 bolos) leucopenia			CFC 1000 (6 bolos) leucopenia		CFC 750 (2 bolos) leucopenia
Prednisona (mg)	60	15-2,5	15 glaucoma y cataratas	10	30 mg osteoporosis dolor óseo	15 mg	retirada	60

TABLA II

DATOS ANALÍTICOS DE LA EVOLUCIÓN DEL LES									
Fecha	Oct 1983	Sept 1984	Mayo 1990	Dic 1992	Julio 1997	Dic 1998	Dic 1999	Agos 2002	Nov 2003
ANA	1/640	NEG	1/640	1/80	1/80	1/80	1/40	1/40	1/160
Proteinuria g/ 24 h	1	0,2	2,2	0,15	1,6	3,3	0,2	0,05	4,3
Hematuria									
Hemáties/campo	40-50	25	50	25	100	100	5	–	100
Creatinina mgr/dL	0,75	0,6	0,8	0,7	0,9	0,8	0,9	0,7	0,9

exploraciones complementarias presentaba: tomografía computerizada sin contraste: hipodensidad en el lóbulo temporal; resonancia magnética nuclear: áreas de alteración de intensidad de señal de resonancia difusa en la porción central y media del lóbulo temporal derecho, no visualizándose imagen de colección. Hallazgos compatibles con encefalitis a dicho nivel (Fig. 1A); electroencefalograma: actividad

bioeléctrica cerebral globalmente lentificada y desestructurada. Sobre dicha actividad destaca la presencia de ondas lentas theta-delta irregular, de mayor amplitud a la región homóloga contralateral, de localización centro-temporal derecha; radiografía de tórax normal. Ante la sospecha de meningoencefalitis herpética se comenzó tratamiento con aciclovir intravenosos 600 mg cada 8 horas y ampicilina intravenosa 2 g cada 4 horas para cubrir otras posibilidades. A las 18 horas de

Fig. 1A. RMN: áreas de alteración de intensidad de señal de resonancia difusa en la porción central y media del lóbulo temporal derecho.

Fig. 1B. RMN tras el tratamiento. Desaparición de las lesiones.

ingreso se informó del crecimiento de bacilos gram-positivos en sangre, por lo que se asoció gentamicina intravenosa 200 mg en monodosis con control farmacológico (pico 5-12 mcg/mL) y se retiró el aciclovir. Los cultivos en sangre y en LCR fueron positivos para *Listeria monocytogenes* sensible a trimetropin-sulfametoxazol, eritromicina, gentamicina, ampicilina, amoxicilina y vancomicina, y resistente a cefotaxima. La paciente recibió tratamiento con ampicilina durante 6 semanas y gentamicina durante 2 semanas, desapareciendo la sintomatología por completo al tercer día, con mejoría progresiva de los datos de infección en LCR (Tabla III) y desaparición de las alteraciones en las pruebas de imagen (Fig. 1B).

TABLA III

DATOS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

	Leucocitos	Mononucleares	Glucosa mg/dL	Proteínas g/L
Ingreso	196	95%	30	1,6
10 días	72	90%	30	2,5
40 días	15		79	5

DISCUSIÓN

La meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes* es cuadro grave muy infrecuente en nuestro medio. Afecta principalmente a recién nacidos y a pacientes con cierto grado de inmunosupresión, embarazadas, ancianos, pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o en diálisis, enfermedades del tejido conectivo, como el lupus, pacientes con cáncer, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trasplantados, pacientes en tratamiento con corticoides y diabéticos (1,2). También se ha llamado la atención sobre el aumento de la frecuencia de la listeremia en personas sanas (4). Se prevé que la incidencia aumente en la edad adulta relacionado con el progresivo envejecimiento de la población y por el incremento y mayor esperanza de vida de los pacientes inmunodeprimidos (5). La *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo no ácido alcohol resistente, anaerobio facultativo de distribución universal en el medio ambiente, presente en el intestino de mamíferos no humanos, aves, crustáceos y arácnidos. Aunque, el 1-5% de los humanos son portadores fecales asintomáticos de *Listeria monocytogenes*.

Se ha implicado al tracto gastrointestinal como la puerta de entrada en diversas ocasiones. La infección se suele producir por la ingestión de productos lácteos, carnes poco cocinadas, perritos calientes, quesos y verduras crudas contaminadas. La *Listeria* puede multiplicarse entre 1 °C y 45 °C, tiene capacidad de replicarse en concentraciones relativamente altas de sal y crecer en temperaturas de refrigeración.

La listeremia es una enfermedad con manifestaciones muy diversas que incluyen endocarditis, endoftalmitis, peritonitis, colecistitis y abscesos viscerales, linfadenitis, empiema, así como infecciones de prótesis articulares y sistemas de derivación ventrículo-peritoneal (6,7). No obstante las manifestaciones más frecuentes con gran diferencia son la sepsis primaria

y la meningoencefalitis (8). El porcentaje de enfermos con meningitis y hemocultivos positivos oscila entre un 30 y 86%, presentando estos una mortalidad superior a la de aquellos con hemocultivo negativo (9). El curso clínico de pacientes con meningoencefalitis por *Listeria* suele ser muy severo y en ocasiones fatal, siendo el tratamiento antibiótico correcto de extrema importancia en las primeras horas de aparición de la sintomatología. A pesar de una correcta terapia antibiótica, un tercio de los pacientes con listeremia mueren, sobretudo aquellos con enfermedades subyacentes, edad avanzada, inmunodepresión severa y sepsis asociada a afectación de sistema nervioso central. En pacientes con meningoencefalitis, la mortalidad oscila entre 38 y el 62% (8). La recidiva se estima en un 7% de los episodios (10,11). En el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis por *Listeria* se suelen encontrar leucocitosis con predominio polimorfonuclear, particularmente si la presentación es aguda, o linfocitario si la presentación es subaguda (11) acompañado de hipogluorraquia e hiperproteorraquia.

La *Listeria monocytogenes* es sensible a un amplio grupo de antibióticos exceptuando las nuevas cefalosporinas y la fosfomicina (12,13). La penicilina y la ampicilina son efectivas en el tratamiento de la listeremia. Se recomienda la asociación de un aminoglucósido, particularmente gentamicina, netilmicina o amikacina, que son igualmente efectivos (14) y aumentan la acción bactericida de la ampicilina, que sola o en combinación con gentamicina parece ser el tratamiento de elección (15).

La asociación trimetropin-sulfametoxazol ha sido considerada de segunda elección (14).

La efectividad del tratamiento antibiótico depende en gran medida de la dosis del mismo. Son necesarias altas dosis de ampicilina, sobretudo cuando hay afectación cerebral, ya que ésta cruza la barrera hemato-encefálica de una manera muy pobre, siendo necesario en adultos dosis no menores a 6 g/día (14).

La duración del tratamiento es crucial. En pacientes con afectación del sistema nervioso central se recomiendan periodos no menores a 5-6 semanas de ampicilina y 2-4 semanas de gentamicina (10,16).

La asociación de listeremia y LES ha sido publicada en raras ocasiones en pacientes con (17-19) y sin tratamiento esteroideo o citostático (20). Parece que existen varios factores que predisponen a los pacientes con lupus a la infección por *Listeria monocytogenes*. En primer lugar, el tratamiento con corticoides y/o citostáticos, de uso extendido en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, en segundo lugar, la frecuente asociación de insuficiencia renal o tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante, y por último el defecto en los linfocitos T y en la opsonización que presentan los pacientes con LES (21), que les hace más susceptibles a infecciones por *Listeria*. Evidencias experimentales indican que los linfocitos T, sobretudo los CD8, juegan un importante papel interrumpiendo el ciclo de replicación intracelular de la *Listeria* (22,23). Así, en pacientes con LES que presenten fiebre con afectación neurológica hay que tener en cuenta una posible listeremia e instaurar tratamiento con ampicilina lo más pronto posible, ya que de ello dependerá en gran medida la buena evolución del cuadro.

Bibliografía

1. Tse KC, Li FK, Chan TM, Lai KN. *Listeria monocytogenes* peritonitis complicated by septic shock in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 61-62.
2. Alcoba Leza M, Carro Fernández JA, Pérez Simón MR, Guerra Laso J, Alonso Fernandez A, Arto Millán L. *Listeria monocytogenes* meningitis in the adult in Spain. Report of 10 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 638-643.
3. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1108-1114.
4. Iwarson S, Lindin-Janson G, Svensson R. Listeric meningitis in the non-compromised host. *Infection* 1997; 6: 204-206.
5. Arias Miranda IM, Nuno Mateo FJ, Noval Menéndez J, Fonseca Aizpuru EM, Menéndez Calderón MJ. Listeriosis in the adult. Revision of 10 cases. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 75-78.
6. Marrón A, Rosón B, Mascaró J, Carratalá J. *Listeria monocytogenes* empyema in an HIV infected patient. *Thorax* 1997; 52: 745-746.
7. Winslow DL, Steele-Moore L. Ventriculoperitoneal shunt infection due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1437.
8. Khayr WF, Cherubin CE, Bleck TP. Listeriosis a protean disease. *Infect Dis Clin Practice* 1992; 1: 291-298.
9. Hernández A, Almirante B, Pahissa A, Capdevila JA, Planes AM, Gasser I, Martínez Vázquez JM. Listeriosis in the adult. Clinical, epidemiological, and therapeutic considerations based on a series of 26 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 414-419.
10. 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: 313-336.
11. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. *Listeria* an Gram-negative Bacillari meningitis in New York city, 1972-1979. Frequent cause of meningitis in adults. *Am J Med* 1981; 71: 199-209, 2103-2108.
12. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 1997; 39: 345-357.
13. Jones EM, MacGowan AP. Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 165-175.
14. Marget W, Seeliger HP. *Listeria monocytogenes* infections—therapeutic possibilities and problems. *Infection* 1988; 16 (Supl. 2): S175-177.
15. Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 656-661.
16. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 8: 223-235.
17. Harisdangkul V, Songcharoen S, Lin AC. Listerial infections in patients with systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1992; 85: 957-960.
18. Soga T, Shirai A, Igarashi T, Kato K, Ishigatsubo Y, Okubo T. A case of *Listeria* meningitis associated with systemic lupus erythematosus. *Kansenshogaku Zasshi* 1994; 68: 411-415.
19. Giunta G, Piazza I. Fatal septicaemia due to *Listeria monocytogenes* in a patient with systemic lupus erythematosus receiving cyclosporin and high prednisone doses. *Neth J Med* 1992; 40: 197-199.
20. Takano M, Aoki K. A case of untreated systemic lupus erythematosus presenting with listerial meningitis. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 588-591.
21. Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keffe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 341-348.
22. Ladel CH, Flesch IEA, Arnoldi J, Kaufmann SHE. Studies with MHC-deficient knock-out mice reveal impact of both MHC I and MHC II-dependent T cell responses on *Listeria monocytogenes* infection. *J Immunol* 1994; 153: 3116-3122.
23. Gregory SH, Liu CC. CD8+ T-cell mediated response to *Listeria monocytogenes* taken up in the liver and replicating within hepatocytes. *Immunol Rev* 2000; 174: 112-122.