

Meningitis por *Listeria monocytogenes* con ADA elevado en paciente inmunocompetente

Listeria monocytogenes meningitis in an immunocompetent patient with elevated ADA

CARLOS ALBERTO BETANCUR, MATEO MEJÍA, VERÓNICA POSADA
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

La neuroinfección por *Listeria monocytogenes*, que incluye meningitis y rombencefalitis, se ha descrito tradicionalmente en personas en los extremos de la vida (menores de un año, mayores de 50 años), embarazadas y pacientes inmunosuprimidos con disfunción de la inmunidad celular. Es poco frecuente el compromiso de pacientes jóvenes sin estas condiciones predisponentes. La elevación de la adenosin-deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha descrito como una prueba con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, pero no en la causada por *Listeria monocytogenes*.

En este artículo se presenta el caso de una paciente joven, sin inmunosupresión conocida, que presenta un cuadro subagudo de meningitis, LCR con pleocitosis de predominio mononuclear, parálisis del VI par craneal y elevación de ADA, secundario a compromiso por *L. monocytogenes*. (**Acta Med Colomb 2016; 41: 151-154**).

Palabras clave: meningitis, adenosin deaminasa, listeria monocytogenes, encefalitis.

Abstract

Neuroinfection by *Listeria monocytogenes*, which includes meningitis and rhombencephalitis, has traditionally been described in people at the extremes of life (under one year and over 50 years), pregnant women and immunosuppressed patients with dysfunction of cellular immunity. The compromise of young patients without these predisposing conditions is rare. The elevation of the adenosine deaminase (ADA) in cerebrospinal fluid (CSF) has been described as a test with high sensitivity and specificity for the diagnosis of tuberculous meningitis, but not for the meningitis caused by *Listeria monocytogenes*.

The case of a young female patient with no known immunosuppression who presents a clinical picture of subacute meningitis, CSF with mononuclear pleocytosis dominance, VI cranial nerve paralysis and elevated ADA secondary to *L. monocytogenes* compromise is presented. (**Acta Med Colomb 2016; 41: 151-154**).

Keywords: meningitis, adenosine deaminase, listeria monocytogenes, encephalitis.

Dr. Carlos Alberto Betancur J.: Internista. Profesor Titular Universidad CES; Dr. Mateo Mejía Saldarriaga: Médico General Clínica SOMA; Dra. Verónica Posada Vélez: Médica Interna Universidad CES. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Carlos A Betancur Jiménez. Medellín (Colombia). e-mail: cbetancurmed@gmail.com Recibido: 27/VI/2015 Aceptado: 13/V/2016

Introducción

La *Listeria monocytogenes* es un bacilo gram positivo anaerobio facultativo al que clásicamente se le han atribuido infecciones en pacientes inmunocomprometidos, en extremos de la vida, y ocasionalmente presenta brotes epidémicos por alimentos contaminados, principalmente derivados lácteos (1-4). A pesar de esto, puede también causar infecciones en adultos sanos, que incluso pueden amenazar la vida. La meningitis por *L. monocytogenes* es una entidad reconocida,

sin embargo no está dentro de las principales causas de meningitis bacteriana (5), ni se comporta de la misma manera a las etiologías más frecuentemente encontradas (6).

Presentamos el caso de una paciente previamente sana con meningitis y compromiso de pares craneales, en la cual se documentó elevación de ADA en LCR e infección por *L. monocytogenes*. Hasta ahora es el segundo caso descrito en América Latina y el quinto en el mundo, según el conocimiento de los autores.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, 25 años, soltera, sin hijos, arquitecta, residente en Cereté (Córdoba). Presenta cuadro de cuatro días de evolución de fiebre subjetiva, cefalea global, dolor en región cervical, vómito, y diplopía. El mes anterior tuvo deposiciones diarreicas que causaron pérdida importante de peso no cuantificada. Recibió manejo sintomático con analgésicos, nunca antibióticos, sin mejoría. Sin antecedentes personales patológicos relevantes.

Ingresa en buenas condiciones generales, alerta, orientada. Presión arterial 120/60 mmHg, frecuencia cardiaca 81 latidos por minuto, temperatura 37.8°C, frecuencia respiratoria 16 por minuto, Glasgow 15/15. Examen físico cardiopulmonar y abdominal sin alteraciones. Examen neurológico: alerta, orientada en tiempo, espacio y persona. Lenguaje, memoria, juicio y cálculo conservados. Endotropía derecha marcada. Mímica facial, audición y equilibrio sin anomalías. Sin dismetría ni adiadococinesia. Marcha sin alteraciones. Sensibilidad conservada. Importante rigidez de nuca y signo de Brudzinsky positivo. Fondo de ojo sin papiledema ni exudados. Respuesta plantar flexora. Reflejos simétricos. Piel sin lesiones.

Exámenes de laboratorio con leucocitosis leve y neutrofilia, discreta elevación de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), sin compromiso en función renal o pruebas de coagulación. ELISA para VIH y tuberculina negativos (Tabla 1).

Tomografía de cráneo simple y contrastada reportada como normal.

En punción lumbar se obtiene líquido turbio con pleocitosis de predominio mononuclear, hipoglucoorraquia e hiperproteinoorraquia, ADA de 29 UI/L (Tabla 2); gram sin gérmenes; tinta china negativa para *Cryptococcus spp.* y látex de antígenos bacterianos negativo; reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* negativa.

Se inicia tratamiento empírico con vancomicina y ceftriaxona. Tres días después hay crecimiento definitivo de *L. monocytogenes* en líquido cefalorraquídeo, por lo que se suspenden los antibióticos anteriores y se inicia ampicilina 12 gr/día.

Luego de 10 días continúa con cefalea y endotropía. Se realiza nueva punción lumbar en la que se obtiene líquido claro, hipoglucoorraquia e hiperproteinoorraquia con tendencia a la mejoría, menor celularidad pero todavía predominio mononuclear.

En la segunda semana hay persistencia del compromiso del sexto par asociado ya a papiledema bilateral, por lo que se ordena resonancia magnética nuclear (RM) simple y contrastada para estudio de cuadro de hipertensión endocraneana, y realiza nueva punción lumbar. En ésta se reporta presión de apertura de 28 cm H₂O, pleocitosis mononuclear en menor grado que antes, hipoglucoorraquia y proteinoorraquia. En la RM se evidencia mínimo realce en la cisterna interpeduncular y en las meninges del aspecto anterior del puente. Se decide realizar nueva punción lumbar para control de presión intracraneana, se encuentra presión de apertura de 17 cm H₂O, mejoría de todos los parámetros del citoquímico y descenso de ADA a 2.4 UI/L.

Se da de alta al completar 21 días de tratamiento con ampicilina, con mejoría clínica y paraclínica, y recuperación parcial de la función del sexto par craneal.

Discusión

El caso descrito corresponde a una paciente joven, sin comorbilidades, que desarrolla un cuadro de meningitis de presentación insidiosa, asociada a parálisis del VI par craneal como único déficit neurológico; con estudio de LCR en el que predominaba la linfocitosis con hiperproteinoorraquia e hipoglucoorraquia, además de elevación importante de la ADA. A continuación se discutirán varios aspectos a resaltar.

La *L. monocytogenes* tiene especial predilección por

Tabla 1. Evolución exámenes de laboratorio.

Sangre	Hb (g/dL)	Leucocitos (cél/mm ³)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Plaquetas (Cél/mm ³)	PCR (mg/dL)	VSG (mm/hora)
Día 1	12.1	15 400	83	-	329 000	2.39	26 mm/hr
Día 13	14.9	8300	65.1	26.7	314 000	0.17	-
Día 15	12.9	6210	59.4	30.9	298 000	-	3 mm/hr
Día 24	12.7	6160	53.4	37.3	292 000	-	6 mm/hr

Tabla 2. Evolución del examen de citoquímico de líquido cefalorraquídeo.

LCR	Leucocitos (Cél/mm ³)	Mononucleares (%)	Polimorfonucleares	ADA (UI/Lt)	Proteínas (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)	Cultivo
Día 1	2120	60	40%	29	135	8	<i>Listeria monocytogenes</i>
Día 10	37	100	-	N/A	51	37	Negativo
Día 16	20	100	-	2.4	55.5	45	Negativo
Día 22	40	100	-	-	51.8	47	Negativo

la placenta (a través de la cual pasa al feto) y el sistema nervioso central. Los principales factores de riesgo para enfermedad invasiva por *L. monocytogenes* son aquellos que afectan la inmunidad celular, por tratarse de un microorganismo intracelular. Entre ellos se encuentran la terapia con corticoides; neoplasias, principalmente linfomas; uso reciente de quimioterapia; inmunosupresores; infección por VIH; enfermedad renal crónica, sobre todo en el contexto de trasplante renal; y esplenectomía, sea funcional o anatómica, sin embargo no es claro el mecanismo por el cual esta última constituye un factor de riesgo (6). Otros factores predisponentes son el embarazo y la edad, siendo la listeriosis más prevalente en los extremos de la vida, con más alto riesgo en neonatos y mayores de 50 años.

En un estudio retrospectivo de 820 casos de neurolisteriosis, se encontró que 36% de pacientes no tenía comorbilidades o factores predisponentes identificables, sin embargo la gran parte de estos casos eran personas mayores de 50 años o se encontraban en los primeros años de vida (6). Estos resultados están respaldados por otros trabajos de menor amplitud pero resultados similares, lo que resalta la rareza de esta neuroinfección en pacientes jóvenes sin condiciones predisponentes o comorbilidades (7-9). Un estudio epidemiológico en Estados Unidos halló que sólo 4% de los casos se dio en pacientes entre los dos y 60 años (10), grupo de edad en el que está la paciente presentada. Fuera del embarazo, la edad promedio de aparición de la enfermedad es 72 años (11).

El compromiso de SNC es principalmente como meningoencefalitis de aparición subaguda. Hasta 42% no tienen signos meníngeos, pero la evolución puede llegar hasta el coma y la muerte, pasando por cerebritis, rombencefalitis con compromiso de pares craneanos, ataxia, compromiso del sensorio, vómito y convulsiones (6, 10).

Nuestra paciente cursó con cefalea, signos meníngeos y compromiso del sexto par. La ADA es una enzima involucrada en el metabolismo de las purinas que cataliza la deaminación de la adenosina a inosina, por lo tanto es un indicador de respuesta de la inmunidad celular mediada por linfocitos T. Su aumento se ha descrito en infecciones de membranas (pleura, pericardio, peritoneo); éste se desencadena por el estímulo del contacto con el bacilo tuberculoso. Así se constituye como una valiosa herramienta diagnóstica en los casos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (12-15).

Cabe resaltar que si bien la mayoría de casos de meningitis por *L. monocytogenes* presentan afectación del LCR de predominio neutrofílico (presente en 67%) (6), el caso descrito exhibía predominio linfocítico, lo cual en conjunto con otras características y hallazgos clínicos puede plantear el diagnóstico diferencial con meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*. Por esto se solicitaron tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes, PCR y ADA, siendo esta última positiva. Este ensayo diagnóstico se fundamenta en el hecho que *M. tuberculosis* evoca una importante respuesta del sistema inmune celular, con predominio de linfocitos T, los

cuales en contraste con su contraparte B, expresan en forma abundante ADA. Aunque se han descrito múltiples puntos de corte, usualmente se considera un ensayo positivo como mayor de 9.5-11.5 U/L, dependiendo de si se trata o no de una zona endémica (12, 16, 17).

A pesar de lo anterior, la determinación de ADA en LCR no es infalible; su sensibilidad y especificidad es muy variable entre los diferentes estudios, y se critica principalmente su baja especificidad, ya que existen diferentes condiciones que pueden arrojar falsos positivos, tales como procesos neoplásicos, infecciones por *Cryptococcus sp.*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus (CMV) y *Brucella spp.*, entre otras. Este hecho hace difícil interpretar la información obtenida, sobre todo en el contexto de un paciente VIH positivo (18).

Sobre este controversial tema se han realizado diferentes metaanálisis con resultados contradictorios (14, 15). Debido a esto no es recomendada por las guías británicas como criterio estricto para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, pero sí afirman que puede servir como prueba complementaria (13).

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos reconocidas (Pubmed, EMBASE, Google Scholar), donde sólo se encontraron cuatro casos de neurolisteriosis con ADA elevado, uno de ellos también reportado en Colombia (19-23). Uno de éstos se trató de un paciente con infección por HIV. En todos los casos se trató de pacientes con aislamiento de *L. monocytogenes* y pleocitosis, con mejoría del cuadro clínico, alteraciones del citoquímico y ADA en LCR, luego de tratamiento dirigido contra dicho microorganismo.

Aunque no es claro el mecanismo por el cual en estos casos se elevó la ADA y en otros de curso similar no, consideramos que podría ser secundario a la respuesta inmune celular por linfocitos T, como en proceso de neuroinfección por *M. Tuberculosis*, CMV, *Brucella spp.*, y posiblemente *L. monocytogenes*, si se tiene en cuenta que es un patógeno intracelular y el rol de la inmunosupresión celular como factor de riesgo para su desarrollo.

La poca cantidad de casos de ADA elevada en LCR de pacientes con neurolisteriosis tal vez sea explicada por un subregistro significativo. En muchos países no se trata de una enfermedad de notificación, y es llamativa la poca realización de ADA en pacientes con dicha patología (21).

En la mayoría de los casos se trata de pacientes con compromiso inmune importante, lo cual podría, al menos de forma teórica, disminuir la respuesta celular T y, consecuentemente, presentar menores niveles de ADA. Este último aspecto es llamativo, ya que nuestra paciente no tiene ninguna inmunosupresión conocida, se presentó con pleocitosis linfocítica, al igual que al menos otro de los reportes previamente descritos (21), y demostró descenso del ADA concordante con la mejoría clínica luego del tratamiento antibiótico.

Aunque se ha descrito que en algunos casos de enfermedad invasiva por *L. monocytogenes* existe una historia de consumo de productos lácteos artesanales, en nuestra pacien-

te no existe dicho antecedente. Se presume que el subregistro en nuestro medio es importante, ya que la prevalencia de colonización de *L. monocytogenes* en los productos lácteos es alta si se compara con otras regiones (alcanza hasta 33% en quesos y 34% de la leche no pasteurizada) en diferentes regiones del país (24, 25).

Conclusión

Con el presente reporte de caso se pretende resaltar varios aspectos sobre la neuroinfección por *L. monocytogenes*.

El primero es señalar las características epidemiológicas y clínicas que deben hacer pensar en compromiso por *L. monocytogenes*, como la presentación insidiosa y el compromiso de pares craneales, frecuentemente el VII y usualmente con menos síntomas meníngeos. La presencia de alguno de los factores de riesgo descritos, tales como pacientes en extremos de la vida, alteraciones en la inmunidad celular, deben alertar sobre la posibilidad *L. monocytogenes* como agente causal. Así se evita antibioticoterapia inefectiva que pueda llevar a desenlaces adversos para el paciente. Adicionalmente, es importante resaltar que se trata del quinto caso de neurolisteriosis con ADA elevado que se encuentra reportado en las bases de datos principales, por lo que sería necesario considerar la neurolisteriosis dentro del diagnóstico diferencial de pacientes con ADA en LCR elevado, adicional a las otras causas ya mencionadas de falsos positivos.

Declaración de conflictos de interés y fuentes de financiación

Ninguno

Referencias

1. Salamano R, Braselli A, Hoppe A, Monteghirfo R, Silva T. Neurolisteriosis en adultos: A propósito de seis casos clínicos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; **63**: 1063–9.
2. McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, Jackson K a, O'Connor K a, Cosgrove S, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe. *N Engl J Med*. 2013; **369**: 944–53.
3. Cartwright EJ, Jackson K a., Johnson SD, Graves LM, Silk BJ, Mahon BE. Listeriosis outbreaks and associated food vehicles, United States, 1998–2008. *Emerg Infect Dis*. 2013; **19**: 1–9.
4. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect*. 2007; **9**: 1236–43.
5. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 1849–59.
6. 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**: 313–36.
7. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006; **43**: 1233–8.
8. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis*. 2002; **8**: 305–10.
9. Del Pilar Crespo M, Vélez JD, Castañeda C, Hoyos F, López ML, Salazar JC. Aislamiento de *Listeria monocytogenes* en un hospital de tercer nivel. *Colomb Med*. 1999; **30**: 89–98.
10. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997; **337**: 970–6.
11. Vital signs: *Listeria* illnesses, deaths, and outbreaks – United States, 2009–2011 references. *Annals of Emergency Medicine*. 2013; **62**: 536–9.
12. Agarwal AK. A Hospital Based Study on Estimation of Adenosine Deaminase Activity in Cerebrospinal Fluid in Various Types of Meningitis. *J Clin Diagnostic Res*. 2014; **8**: 73–6.
13. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009; **59**: 167–87.
14. Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; **14**: 1382–7.
15. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010; **42**: 198–207.
16. Barboza AG, Ioli P, Zamarbide I, Estragó MI, Castiñeiras F, de Wouters L. A study of the incidence and a descriptive analysis of adult non-tuberculous primary bacterial meningitis in a population in Argentina. *Rev Neurol*. 2002; **35**: 508–12.
17. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, Coronado-Álvarez NM, Cabo-Magadán R, Portillo-Tuñón V, et al. Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection*. 2015; abril: 1–5.
18. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Eliás M-J, Casado J-L, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; **23**: 471–6.
19. Cabezas P, Ruiz A, Morales JL, Porcel JM. Meningitis por *Listeria monocytogenes* con niveles elevados de adenosindeaminasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; **29**: 240.
20. Nakae Y, Kuroiwa Y. A case of listeria meningitis showed high levels of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. *Clinical Neurology*. 2009; **49**: 590–3.
21. Nishida Y, Komachi H, Mizusawa H. A case of listeria meningitis associated with increased adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; **57**: 435–7.
22. Castro Toro A, Hernández OH, Uribe CS, Guerra A, Uruña P. Encefalitis del tallo cerebral y mielitis por *Listeria monocytogenes*: caso clínico y revisión del tema. *Biomédica*. 2013; **33**: 343–9.
23. Milagros Montero M, Supervía Caparrós a., Gimeno-Bayón Cobos JL, Aguirre Tejedó a., Gutiérrez Cebollada J. Afasia de expresión como forma de presentación de una meningitis por *Listeria monocytogenes*. *An Med Interna*. 2006; **23**: 349–50.
24. Díaz G MA. Incidencia de *Listeria monocytogenes* en leches crudas y pasteurizadas en el antiplano cundiboyacense. *Biomedica*. 1994; **14(Supl 1)**: 58.
25. Mosos R, Ochoa MN ES. Importancia de los aislamientos de *Listeria monocytogenes* en quesos y quesitos elaborados en algunos municipios del departamento de Antioquia. *Rev Epidemiol Antioquia*. 1998; **23**: 75–79.