

Meningitis por *Listeria*: serie de casos en un hospital de tercer nivel y utilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico

Listeria meningitis: case series in a tertiary level hospital and the usefulness of new microbiological diagnostic techniques

Rubén Ángel Martín Sánchez¹, Sara Miguel Álvarez¹, Laura Castrillo Cortecedo¹, Noelia Sánchez Maroto García¹, Cristina Ríaza Ortiz¹ y Alejandro Salinas Botran¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

No se obtuvo financiación para la realización de la investigación.
Conflictos de interés: Ninguno.

Recibido: 9 de agosto de 2022 / Aceptado: 9 de marzo de 2023

Resumen

Introducción: La meningitis por *Listeria monocytogenes* (MLM) es una entidad grave con complicaciones a corto plazo. La reacción de polimerasa en cadena (RPC) puede ayudar a mejorar su diagnóstico y pronóstico. **Objetivo:** Conocer las características de los pacientes diagnosticados de meningitis por *L. monocytogenes* en los últimos años, a través de diferentes métodos microbiológicos. **Pacientes y Métodos:** Serie de casos de pacientes adultos ingresados con MLM en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España, durante doce años (2009-2021). Se describieron variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas y terapéuticas. **Resultados:** Se registraron doce pacientes con MLM (edad media 67,5 años, 75% varones). En ocho se obtuvo un cultivo positivo a *L. monocytogenes*. La RPC en líquido cefalorraquídeo (LCR) fue positiva en los dos casos en los que se realizó la prueba. El tratamiento dirigido en todos los casos fue ampicilina durante 21 días. Se registraron complicaciones en un cuarto de los casos. Del total de pacientes uno falleció. **Conclusiones:** La MLM es una enfermedad poco frecuente y de difícil diagnóstico. En nuestra serie de casos los dos pacientes diagnosticados por RPC tuvieron resultado de cultivo de LCR negativo, y presentaron buena evolución. La determinación de RPC podría permitir diagnosticar un mayor número de casos y con mayor precocidad.

Palabras clave: meningitis; *Listeria monocytogenes*; reacción de polimerasa en cadena

Abstract

Background: *Listeria monocytogenes* meningitis (LMM) is a serious entity with short-term complications. Polymerase chain reaction (PCR) can help to improve its diagnosis and prognosis. **Aim:** To know the characteristics of patients diagnosed with meningitis by *L. monocytogenes* in recent years, through different microbiological methods. **Methods:** Case series of adult patients admitted with LMM at the Hospital Clínico San Carlos of Madrid, Spain, during twelve years (2009-2021). Epidemiological, clinical, microbiological, radiological and therapeutic variables were described. **Results:** Twelve patients with LMM were recorded (mean age 67.5 years, 75% male). Eight had a positive culture for *L. monocytogenes*. cerebrospinal fluid (CSF) PCR was positive in the two cases in which the test was performed. Treatment in all cases was ampicillin for 21 days. Complications were recorded in a quarter of the cases. One patient died. **Conclusions:** LMM is a rare and difficult to diagnose disease. In our series of cases, the two patients diagnosed by PCR had negative CSF culture results, and presented good evolution. PCR determination could allow a greater number of cases to be diagnosed earlier.

Keywords: meningitis; *Listeria monocytogenes*; polymerase chain reaction

Correspondencia a:

Rubén Ángel Martín Sánchez
rbnmattins@gmail.com

Introducción

Listeria monocytogenes es un cocobacilo grampositivo intracelular transmitido a través de la ingesta de alimentos contaminados, capaz de producir en el ser humano diversos cuadros infecciosos, siendo los más frecuentes la bacteriemia y la meningoencefalitis¹. Existen distintos grupos poblacionales, como ancianos e inmunodeprimidos, que son especialmente vulnerables a esta última patología².

Estudios publicados han demostrado, sobre todo en pacientes de edad avanzada, que en las cuarenta y ocho horas siguientes al inicio de síntomas el porcentaje de diagnósticos de meningitis por *L. monocytogenes* con los métodos clásicos (tinción de Gram y cultivo) es inferior al de otras infecciones del sistema nervioso central³.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares como la reacción de polimerasa en cadena (RPC) en líquido cefalorraquídeo (LCR), que permiten alcanzar el diagnóstico en periodos muy limitados de tiempo, incluso en muestras obtenidas tras haber iniciado antibioterapia empírica previamente⁴.

Objetivo

Conocer las características de los pacientes diagnosticados de meningitis por *L. monocytogenes* en los últimos años, a través de diferentes métodos microbiológicos.

Pacientes y Métodos

Se trata de una serie de casos en el que se incluyeron doce pacientes con diagnóstico de meningitis por *L. monocytogenes*, y que ingresaron en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España, entre enero de 2009 y septiembre de 2021. Los criterios de inclusión fueron:

- Identificación microbiológica de *L. monocytogenes* en el cultivo de LCR,
- Análisis de LCR compatible con meningitis bacteriana sumado a identificación microbiológica en hemocultivos o
- Identificación microbiológica mediante RPC en LCR.

Se consideraron los antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, diabetes mellitus, cirrosis, cáncer, inmunodepresión, VIH, consumo excesivo de alcohol (> 20 gramos/día en mujeres y 40 gramos/día en varones) e índice de comorbilidad de Charlson. En cuanto a la presentación clínica se incluyó la presencia de cefalea, temperatura axilar mayor de 37,7°C, rigidez nuchal, focalidad neurológica (afasia, afectación de pares craneales, síndrome hemisférico o crisis epiléptica), dolor abdominal y diarrea.

Se tuvo en cuenta la sospecha diagnóstica precoz si se había realizado en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas. Las características del LCR incluidas fueron la cantidad de células, glucorraquia y proteinorraquia. Las pruebas radiológicas que se registraron fueron la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética cerebral (RM).

Respecto al tratamiento se tuvo en consideración: inicio del mismo de manera precoz (en las primeras 48 horas desde el comienzo de los síntomas); tratamiento empírico administrado y su duración en días; administración concomitante de corticoterapia; tratamiento dirigido posterior con su duración en días correspondiente.

Por último, se documentó la evolución clínica registrándose las siguientes complicaciones: disminución del nivel de consciencia, aparición de focalidad neurológica nueva, persistencia de fiebre, desarrollo de insuficiencia respiratoria o *exitus letalis*.

A la hora de elaborar el artículo se han seguido las pautas sobre la “Ética en la publicación”, habiendo sido aprobado por el Comité de Ética del hospital. No se ha recogido el consentimiento informado de los pacientes al tratarse de un estudio retrospectivo.

Resultados

Se documentó un total de doce pacientes con episodio de meningitis por *L. monocytogenes*. La media de edad de los pacientes fue de 67,5 años, siendo nueve de ellos varones. Tres tenían diagnóstico de enfermedad neoplásica y uno de colitis ulcerosa, encontrándose tres de ellos inmunodeprimidos. En cuatro pacientes se documentó un consumo excesivo de alcohol. La puntuación media del índice de Charlson fue de 3,4.

En cuanto a los síntomas al inicio del cuadro, la mayoría de los pacientes presentaron fiebre y cefalea, y en menor medida bajo nivel de consciencia o focalidad neurológica. Apenas se reportó clínica gastrointestinal (Tabla 1).

Respecto al análisis del LCR, se objetivó en casi la totalidad de los casos aumento de la celularidad sin predominio polimorfonuclear, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia (Tabla 2).

La tinción de Gram de LCR fue positiva solamente en un caso, mientras que el cultivo de LCR fue positivo en ocho de las doce muestras y la RPC frente a *L. monocytogenes* en LCR fue positiva en los dos pacientes que se realizó. De los hemocultivos obtenidos fueron positivos la mitad (Tabla 3).

El diagnóstico por imagen con TC, realizado en todos los sujetos, objetivó hidrocefalia en tres de ellos y una colección milimétrica en astas occipitales en uno, siendo normal en el resto de los pacientes. De las siete

Tabla 1. Características clínicas de cada paciente con meningitis por *Listeria monocytogenes*

Paciente	Cefalea	Tª mayor 37,7°C	Focalidad neurológica	Rigidez nuchal	Glasgow menor de 11	Dolor abdominal	Diarrea
1	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
2	Sí	Sí	No	No	No	No	No
3	Sí	Sí	Paresia IV par	No	No	No	No
4	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
5	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
6	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
7	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Crisis focal	No	No	No	No
9	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí
10	Sí	Sí	Síndrome hemisférico izquierdo	Sí	Sí	No	No
11	Sí	Sí	Afasia motora	No	No	No	No
12	No	Sí	No	No	Sí	No	No
%	75	91,6	33,3	16,6	58,3	16,6	25

Tabla 2. Células en LCR, concentraciones de glucosa en LCR y plasma, proporción glucosa LCR/glucosa plasmática y concentraciones de proteínas en LCR de cada paciente

Paciente	Células en LCR (uL)	Glucosa en LCR (mg/dl)	Glucosa en sangre (mg/dl)	Glucosa en LCR / en sangre (%)	Proteínas en LCR (mg/dl)
1	180	45	176	26%	264
2	440	40	108	37%	180
3	460	13	129	10%	450
4	2960	92	243	38%	350
5	180	69	125	55%	363
6	465	39	108	36%	653
7	359	1	113	1%	651
8	370	44	119	37%	229
9	1173	76	258	29%	305
10	752	32	121	26%	291
11	320	42	136	31%	163
12	124	22	75	29%	124
Media	648,6	42,9	142	30%	335,2

pruebas de RM realizadas, tres no mostraron hallazgos significativos y en las cuatro restantes, las imágenes fueron compatibles con ventriculitis, paquimeningitis o hemorragia cerebral.

La sospecha de meningitis fue precoz (en las primeras 48 horas) en la mayoría de los pacientes, con una demora

media hasta el diagnóstico de tres días, por lo que el tratamiento se inició precozmente en el mismo porcentaje.

En casi todos los pacientes se inició triple terapia empírica con ceftriaxona, vancomicina y ampicilina. Junto con la antibioterapia cinco pacientes recibieron corticosteroides parenterales. La duración media del tratamiento

Tabla 3. Tinción de GRAM, cultivo y RPC de LCR y hemocultivos de cada paciente

Paciente	Tinción de GRAM	Cultivo de LCR	RPC de LCR	Hemocultivos
1	Negativa	Negativo	No realizada	Positivos
2	Negativa	Positivo	No realizada	Positivos
3	Negativa	Positivo	No realizada	Negativos
4	Negativa	Positivo	No realizada	Negativos
5	Negativa	Positivo	No realizada	Negativos
6	Negativa	Negativo	No realizada	Positivos
7	Negativa	Positivo	No realizada	Positivos
8	Positiva	Positivo	No realizada	Negativos
9	Negativa	Positivo	No realizada	Positivos
10	Negativa	Negativo	No realizada	Positivos
11	Negativa	Negativo	Positiva	Negativos
12	Negativa	Negativo	Positiva	Negativos

Tabla 4. Tratamiento empírico y dirigido de cada paciente

Paciente	Tratamiento empírico	Tratamiento dirigido
1	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina	Ampicilina
2	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina	Ampicilina + gentamicina
3	Ceftriaxona + ampicilina + etambutol + isoniacida + rifampicina + pirazinamida	Ampicilina + gentamicina
4	Cetazidima + vancomicina + ampicilina	Ampicilina + gentamicina
5	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina	Ampicilina
6	Meropenem + linezolid	Ampicilina
7	Cefotaxima + vancomicina + ampicilina + aciclovir	Ampicilina + gentamicina
8	Meropenem + linezolid + etambutol + isoniacida + rifampicina + pirazinamida	Ampicilina + cotrimoxazol
9	Ceftriaxona + metronidazol	Ampicilina + gentamicina
10	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina + gentamicina + aciclovir	Ampicilina + gentamicina
11	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina + aciclovir	Ampicilina
12	Ceftriaxona + vancomicina + ampicilina	Ampicilina + gentamicina

empírico fue de dos días y medio. En todos los casos el tratamiento dirigido se realizó con ampicilina, con una duración media de 21 días, asociada a gentamicina en siete de ellos (Tabla 4).

Por último, respecto a la evolución, un tercio de los pacientes presentó bajo nivel de consciencia y otros tres desarrollaron nueva clínica neurológica consistente en diplopía binocular y crisis epilépticas, tanto tónico-clónicas como focales con alteración del nivel de consciencia. La fiebre persistió en tres pacientes y dos casos desarrollaron insuficiencia respiratoria. Del total de pacientes, uno falleció.

Discusión

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio tenían 65 años o más al diagnóstico y al menos un factor de riesgo, como la inmunosupresión o el alcoholismo. Presentaron en su mayoría los síntomas característicos de las meningitis bacterianas, a excepción de la rigidez nuchal. Algunos estudios reportan menor frecuencia de rigidez nuchal y mayor de alteraciones neurológicas como crisis convulsivas en los casos de meningitis por *L. monocytogenes*, presentando mayor similitud con otras infecciones del sistema nervioso central como la encefalitis⁵.

Una de las técnicas microbiológicas empleadas fue la tinción de Gram del LCR. Por lo general, es un buen predictor para diferenciar entre meningitis bacteriana y aséptica⁶. Sin embargo, fue negativa en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra. Esto se debe a que la sensibilidad de la tinción de Gram en la meningitis por *L. monocytogenes* es baja, en torno a 23-36%, tanto en niños como en adultos⁷.

El cultivo del LCR ha sido la técnica de referencia durante muchos años, puesto que presenta un mayor rendimiento que la tinción y los hemocultivos, al alcanzar una sensibilidad de 80-94%⁸. En nuestro estudio no fue diagnóstico en cuatro de los pacientes, a pesar de que otros datos del LCR apoyaban la sospecha de meningitis y que, en cambio, sí se aisló en los hemocultivos. Esto también nos refuerza la idea sobre la importancia de la extracción de hemocultivos como una herramienta más en el diagnóstico microbiológico de la meningitis⁹, así como la necesidad de nuevas técnicas microbiológicas con mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta enfermedad.

La introducción de nuevas técnicas moleculares permitió diagnosticar a dos pacientes, en los que además no se aisló el microorganismo en el cultivo del LCR. Para bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* la sensibilidad y especificidad de la técnica de RPC es de 89 a 100% y para *Cryptococcus* spp. algunos autores refieren una sensibilidad y especificidad de 100%¹⁰. Esto podría suponer un incremento en el número de diagnósticos de meningitis por *L. monocytogenes* en los próximos años¹¹.

En varios estudios se ha evaluado la técnica de RPC en el LCR. Wagner K y cols., analizaron 220 pacientes con síntomas de meningitis. Se observó una alta concordancia de identificación bacteriana entre el cultivo y la RPC. Además, al igual que en nuestra muestra, la RPC permitió

la detección de patógenos en cuatro pacientes con cultivo negativo. Según estos resultados, la RPC fue más efectiva que el cultivo para el diagnóstico de meningitis¹².

En el caso concreto de la meningitis por *L. monocytogenes* nos encontramos con resultados similares a lo descrito anteriormente. H. Zeighami y cols., investigaron la frecuencia de los agentes etiológicos causantes de la meningitis bacteriana mediante cultivo y RPC. En un total de 100 pacientes no se aisló *L. monocytogenes* del cultivo de LCR, pero sí en 2% con la técnica de RPC¹³.

El tratamiento antimicrobiano empírico se instauró con precocidad gracias a la alta sospecha clínica. Sin embargo, en menos de la mitad se inició corticoterapia, a pesar de haberse demostrado su efecto beneficioso en el manejo de determinadas meningitis bacterianas¹⁴. Una vez que se alcanzó el diagnóstico microbiológico, se dirigió la antibioterapia con ampicilina durante tres semanas en todos los casos, utilizando en algunos gentamicina como coadyuvante según se ha indicado en publicaciones previas¹⁵.

Durante el seguimiento de los pacientes, ninguno de los diagnosticados por RPC continuó con fiebre ni desarrolló complicaciones con nueva clínica neurológica, aunque uno de ellos presentó insuficiencia respiratoria en el contexto de insuficiencia cardíaca. El paciente que falleció había sido diagnosticado tardíamente y el aislamiento de *L. monocytogenes* solo se objetivó en los hemocultivos. A pesar del pequeño tamaño de nuestra muestra, esto contrasta con estudios previos publicados en España en los que la mortalidad fue superior al 30% y no se había encontrado una disminución de la misma durante las décadas anteriores¹⁶. Es posible que con la introducción de la RPC las complicaciones y la mortalidad descendan aún más gracias al diagnóstico precoz, incluso en pacientes que ya estén recibiendo antibioterapia empírica antes de la obtención de las muestras.

Referencias bibliográficas

- Schlech W F. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(3). doi: 10.1128/microbiolspec.
- Disson O, Moura A, Lecuit M. Making sense of the biodiversity and virulence of *Listeria monocytogenes*. *Trends Microbiol*. 2021; 29(9): 811-822. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.008.
- Pagliano P, Attanasio V, Rossi M, Carleo M A, Carannante N, Ascione T, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: distinctive characteristics of the clinical and laboratory presentation. *J Infect*. 2015 Jul; 71(1): 134-6. doi: 10.1016/j.jinf.2015.02.003.
- Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021; 39(8): 403-10. doi: 10.1016/j.eimce.2020.03.008.
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 201; 17(5): 510-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
- Taniguchi T, Tsuha S, Shiiki S, Narita M. Point-of-care cerebrospinal fluid Gram stain for the management of acute meningitis in adults: a retrospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19(1): 59. doi: 10.1186/s12941-020-00404-9.
- Mylonakis E, Hohmann E L, Calderwood S B. 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): 313-36. doi: 10.1097/00005792-199809000-00002.
- Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi O R, 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): 1213-21. doi: 10.1007/s10096-015-2346-5.
- Pascual A. Hemocultivos y líquido cefalorraquídeo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(Supl. 2): 37-43. doi: 10.1157/13059083.

- 10.- Rhein J, Bahr N C, Hemmert A C, Cloud J L, Bellamkonda S, Oswald C, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 84: 268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.017
- 11.- Infante-Urrios A, Buñuel-Adan F, Gázquez-Gómez G, Ortiz de la Tabla-Ducasse V. *Listeria monocytogenes* meningitis: PCR multiplex diagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36(1): 61-2. doi: 10.1016/j.eimc.2017.03.007.
- 12.- Wagner K, Springer B, Pires V P, Keller P M. Pathogen identification by Multiplex LightMix Real-Time PCR assay in patients with meningitis and culture-negative cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(2): e01492-17. doi: 10.1128/JCM.01492-17.
- 13.- Zeighami H, Roudashti S, Bahari S, Haghi F, Hesami N. Frequency of etiological agents of acute bacterial meningitis using culture and polymerase chain reaction assay. *New Microbes New Infect.* 2021 Aug 10; 43:100930. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100930.
- 14.- Martino E A, Baiardo Redaelli M, Sardo S, Lembo R, Giordano V F, Winterton D, et al. Steroids and survival in critically ill adult patients: a meta-analysis of 135 randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(5): 2252-60. doi: 10.1053/j.jvca.2018.04.017.
- 15.- Thønnings S, Knudsen J D, Schönheyder H C, Søgaard M, Arpi M, Gradel K O, et al; Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN). Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(8): 725-30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.
- 16.- Julián A, Jiménez A A, de Górgolas M, Fernández R, Fernández M L. Infecciones por *Listeria monocytogenes* en el adulto. Aspectos clínicos y microbiológicos de una enfermedad cambiante. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19(7): 297-303. Spanish. doi: 10.1016/s0213-005x(01)72649-3.