



# Infecciones del sistema nervioso central por *Listeria monocytogenes*

Mireia Moragas Garrido

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
POR *LISTERIA MONOCYTOGENES***

**Mireia Moragas Garrido**

**Tesis Doctoral 2012**

**Universitat de Barcelona**



**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
POR *LISTERIA MONOCYTOGENES***

Tesis doctoral presentada por  
Mireia Moragas Garrido para acceder al grado  
de doctor en Medicina y Cirugía

Barcelona, Julio 2012

Directores de tesis:

Dr. Francisco Rubio Borrego

Dr. Sergio Martínez-Yélamos



**FRANCISCO RUBIO BORREGO**

Profesor titular de Medicina de la Universidad de Barcelona,

Y

**SERGIO MARTÍNEZ-YÉLAMOS**

Profesor asociado en Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICAMOS que la memoria titulada

**“INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR  
*LISTERIA MONOCYTOGENES*”,**

presentada por Mireia Moragas Garrido, ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dr. Francisco Rubio Borrego

Dr. Sergio Martínez-Yélamos



La vida me enseñaba que no nos podemos parar, tanto si hemos logrado una victoria como si hemos sufrido una derrota, y que sólo está perdido quien no tiene fuerzas para sobreponerse a las dificultades.

“A la sombra de Dios”

Hans Killian

Mes tu ets la guiadora, tu la forta,  
Perquè en mig de la calma o la maror  
Saps que la nau del pensament que em porta  
Sempre retorna al port del teu amor.

“L’esposa parla”

Joan Maragall i Gorina

Two roads diverged in a wood, and I –  
I took the one less travelled by,  
And that has made all the difference

“The road not taken”

Robert Lee Frost



A mi madre, por su apoyo incondicional.



## AGRADECIMIENTOS

A Francisco Rubio, por concederme su confianza y apoyo desde mis tiempos de estudiante. Por acogerme y guiarme durante la residencia con su característica simpatía. Por creer en mí, aún cuando estoy lejos.

A Sergio Martínez Yélamos, por ser mi mentor, por abrirme las puertas del maravilloso mundo de la neurología y guiarme en mis primeros pasos. Por seguir siendo mi referente en la lejanía. Por hacer posible este proyecto.

Al Joan Prat per oferir-me sempre la seva visió. Per ensenyar-me a ser pragmàtica i descobrir el “savoir-faire” de les cefalees. Per escoltar-me i aconsellar-me en els moments difícils.

A Antonio Martínez Matos, por enseñarme durante tantos meses, por dejarme llamarle Toño. A Txomin Arbizu por ser el primero en enseñarme neurología y confiar en mí. A Pedro Fernández Viladrich por ser un buen ejemplo de comunicación. Al Ramón Reñé i el Jordi Gascón, pel treball en equip. Al Carles Majós i la Dolors Garcia que han contribuït amb les imatges.

A la Laura Bau, l'Elisabet Matas i la Maria Aiguabella per compartir la residència de manera tan propera, per recolçar-nos sempre mútuament, per seguir en contacte encara avui. A la Lucía Romero, per ajudar-me sense saber-ho.

A la Susana Pobla, el Xavier Puig i el Xavier Linares perquè la seva ajuda tècnica va fer possible aquest treball.

A todos los compañeros del hospital de Bellvitge, por compartir los momentos buenos y los momentos duros, durante la residencia y después de ella.

A la Irene Cabello, l'Elsa Puiggrós i la Laura Alias per ser les meves amigues incondicionals, per estar amb mi i estimar-me encara que estigui lluny.

A l'Alfons Moral i tots els companys de l'hospital Sant Camil, per acollir-me i fer-me sentir benvinguda des del primer minut.

To Elizabeth Visser, for being my soulmate in a foreign land.

To Robin Grant, Callum Duncan and all my colleagues in Scotland, for trusting me and supporting me in this new stage of my life.

A mi madre, por apoyarme siempre, por facilitarme las cosas en los momentos difíciles, por aceptar los cambios. A Aitor, Yovi, Andrea y Gonzalo, por darme su cariño y porque pensar en ellos me llena de alegría. A Conchita, por ser amiga además de tía. A Txetxu, Toni y a toda mi familia, por ser éso, mi familia, y estar siempre ahí.

A todos mis pacientes, porque sin ellos no soy nada. Porque este trabajo es, en realidad, para ellos.

## ABREVIATURAS

BGN: bacilo gram-negativo

BHE: barrera hematoencefálica

CDC: centro de control de enfermedades

HC: hemocultivo

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

Ig: inmunoglobulina

IV: intravenoso

LCR: líquido cefalorraquídeo

*Lm: Listeria monocytogenes*

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PL: punción lumbar

RE: rombencefalitis

RM: resonancia magnética

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: sistema nervioso central

TC: tomografía computerizada

TNF: factor de necrosis tumoral

VEB: virus Epstein-Barr

VHS: virus Herpes Simple



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1.1. Infecciones piógenas del Sistema Nervioso Central.....	12
1.1.1. Meningitis piógenas.....	22
1.1.1.1 Epidemiología y etiología.....	22
1.1.1.2 Patogenia y patofisiología.....	27
1.1.1.3 Clínica y diagnóstico.....	31
1.1.1.4 Tratamiento inicial.....	36
1.1.2. Encefalitis bacterianas.....	40
1.1.3. Abscesos cerebrales piógenos.....	42
1.2. <i>Listeria monocytogenes</i> .....	46
1.2.1. Microbiología.....	46
1.2.2. Epidemiología.....	47
1.2.3. Patogenia .....	49
1.2.4. Síndromes clínicos.....	51
1.2.4.1. Gastroenteritis febril.....	51
1.2.4.2. Infección durante el embarazo.....	52
1.2.4.3. Infección neonatal.....	53
1.2.4.4. Bacteriemia.....	53
1.2.4.5. Endocarditis.....	53
1.2.4.6. Infección local.....	54
1.2.4.7. Infección del SNC.....	54
1.2.5. Diagnóstico.....	60
1.2.6. Tratamiento.....	63
1.2.7. Pronóstico.....	64

1.2.8. Prevención de brotes alimenticios.....	65
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
2.1. Hipótesis de trabajo.....	69
2.2. Objetivos.....	70
<b>3. MATERIAL, MÉTODOS Y PACIENTES.....</b>	<b>71</b>
3.1. Metodología.....	73
3.2. Medios disponibles.....	76
3.3. Aspectos éticos.....	76
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
4.1. Estudio 1: Absceso cerebral del adulto por <i>Listeria monocytogenes</i> : presentación de seis casos y revisión de la literatura.....	79
4.2. Estudio 2: Rombencefalitis: serie de 97 pacientes.....	89
4.3. Estudio 3: Meningoencefalitis por <i>Listeria monocytogenes</i> : epidemiología, factores pronósticos, enfoque terapéutico y características distintivas entre meningitis y rombencefalitis.....	97
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>127</b>
5.1. Discusión general.....	129
5.1.1. Abscesos cerebrales por <i>Listeria monocytogenes</i> .....	130
5.1.2. Rombencefalitis.....	132
5.1.3. Meningoencefalitis por <i>Listeria monocytogenes</i> .....	140
5.2. Limitaciones del estudio.....	143
5.3. Nuevas cuestiones que plantea este trabajo.....	144
5.4. Consideraciones finales.....	148
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>151</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>155</b>

# **1.- INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Infecciones piógenas del sistema nervioso central

La infección bacteriana del sistema nervioso central (SNC) representa, en todas sus formas, una entidad grave y de mal pronóstico sin un tratamiento adecuado eficaz. Desde su primera descripción a principios del siglo XIX se consideraba una enfermedad irremediabilmente mortal. En el último siglo, gracias a la introducción y la mejora constante de la antibioticoterapia y la comprensión de los mecanismos patogénicos de estas infecciones, se ha conseguido una mejoría sorprendente de su pronóstico.<sup>1</sup>

El mecanismo de entrada intracraneal de estas infecciones se divide principalmente en dos: 1) Diseminación hematógica (embolismo de la propia bacteria o de trombos infectados) y 2) por extensión desde estructuras contiguas infectadas (senos paranasales, oído, órbita, foco de osteomielitis craneal, heridas penetrantes). Estas infecciones pueden ser también iatrogénicas tras cirugía cerebral o espinal, inserción de un catéter de derivación ventricular o, raramente, tras una punción lumbar (PL).<sup>2,3</sup> En las últimas décadas, las infecciones nosocomiales han adquirido una importancia creciente<sup>4</sup> debido a diversos factores provocados o favorecidos durante la hospitalización: 1) contacto directo con patógenos nosocomiales, 2) alteración de barreras fisiológicas por incisiones quirúrgicas e inserción de cuerpos extraños que puedan ser colonizados por microorganismos (válvulas, prótesis), inserción de vías endovenosas o intraarteriales, introducción de catéteres urinarios o

tubos de ventilación intratraqueal, 3) alteración de la flora normal del organismo tras tratamientos antibióticos y 4) inmunodepresión iatrogénica.<sup>1-4</sup>

Las infecciones intracraneales se dividen en función de la estructura principalmente afectada. La meningitis se refiere a la infección de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) así como del líquido cefalorraquídeo (LCR) que circula por el espacio subaracnoideo (Figura 1). En una meningitis puede existir cierto grado de ventriculitis, aunque no suele ser predominante debido al flujo mayoritario de LCR desde los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo.<sup>3</sup>

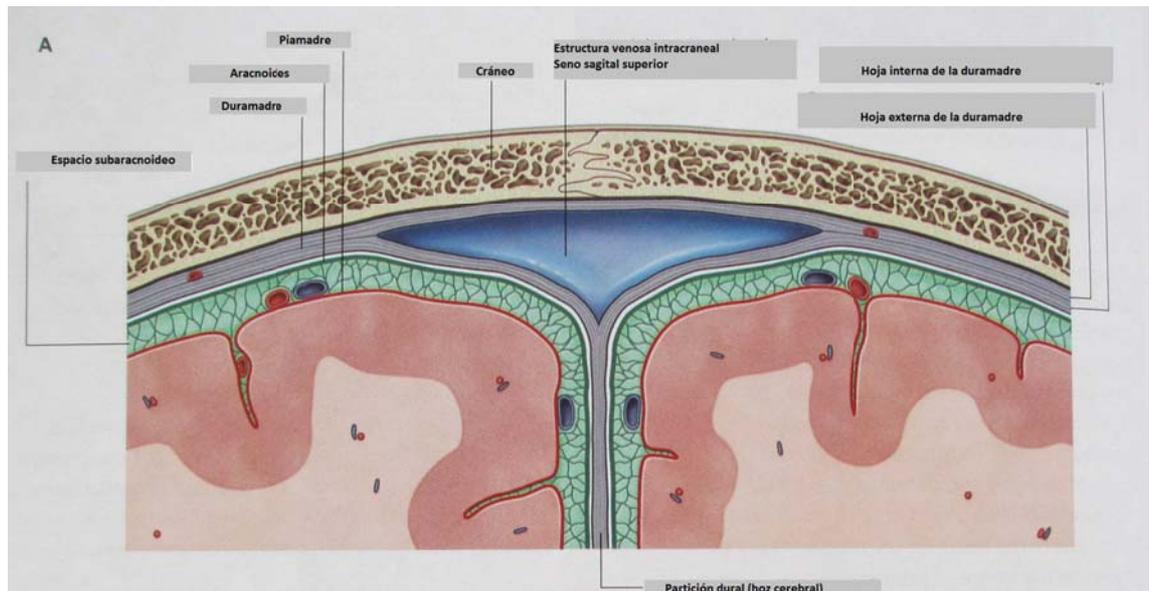


Figura 1: Representación de las meninges y los espacios subaracnoideo y subdural.<sup>5</sup>

Mientras que el absceso cerebral resulta de la infección del parénquima encefálico, el empiema subdural y el absceso epidural se produce tras la

afectación de dichos espacios, normalmente por contigüidad tras la infección de estructuras adyacentes como el oído, la órbita y los senos paranasales.<sup>3</sup> Los mecanismos de diseminación de la infección de estas estructuras contiguas se resumen en 1) la formación de trombos infectados en las venas diploicas que se extienden hasta los senos intracraneales afectando finalmente al encéfalo y 2) desde el foco osteomielítico, por erosión ósea, se afecta la duramadre, espacio subdural, leptomeninges y, al final, el encéfalo.<sup>2,3</sup>

La tromboflebitis representa la infección de los senos venosos y se produce normalmente como complicación evolutiva de una meningitis, de un absceso epidural o de un empiema subdural.<sup>3</sup>

En el caso de las infecciones iatrogénicas tras una intervención neuroquirúrgica o la introducción de un dispositivo intracraneal, los microorganismos (generalmente *S. aureus*) alcanzan el espacio intracraneal gracias a la solución de continuidad que se produce en la calota craneal.<sup>3</sup>

Como regla general, el médico que se halle ante una sospecha de infección del SNC, debe tener en cuenta la edad y el estado de inmunidad del paciente, el mecanismo de infección (infección de la comunidad, infección nosocomial, cirugía previa) y la evidencia de infección sistémica para orientar el probable agente causal e instaurar lo más precozmente posible el tratamiento antibiótico empírico más adecuado para cada situación y esperar posteriormente al resultado de los diferentes cultivos para cambiar, si fuera necesario, el tratamiento antibiótico empírico por otro más adecuado y dirigido.

### 1.1.1. Meningitis piógenas

La meningitis piógena o bacteriana se define como la respuesta inflamatoria de las leptomeninges y del LCR ante su invasión por bacterias.<sup>3</sup> Esta respuesta se extiende rápidamente a todo el eje cerebromedular dada la continuidad del espacio subaracnoideo desde el encéfalo hasta el nervio óptico y la médula espinal.<sup>2,3</sup>

#### 1.1.1.1. Epidemiología y etiología

La meningitis bacteriana es una enfermedad extendida por todo el mundo que afecta a pacientes de todas las edades.<sup>6</sup> A pesar de la espectacular mejora en el pronóstico de este tipo infecciones tras la introducción de la antibioticoterapia en las primeras décadas del siglo XX,<sup>7,8</sup> la morbilidad y mortalidad siguen siendo elevadas. En dos series de 1993<sup>4</sup> y 1998<sup>9</sup> sobre meningitis bacterianas adquiridas en la comunidad la mortalidad fue del 25% y la frecuencia de secuelas neurológicas en los supervivientes del 21% y 28% respectivamente.

Se estima que la incidencia en países desarrollados es de entre 0.4-6 casos por cada 100.000 habitantes y año<sup>6</sup> y que esta incidencia puede incrementarse unas diez veces en países en vías de desarrollo.<sup>10</sup> En el llamado cinturón meningítico, que corresponde a las regiones del África Subsahariana comprendidas de oeste a este desde Senegal hasta Etiopía y desde Sierra Leona hasta Kenia, antes de la introducción de la vacuna antimeningocócica se producían grandes epidemias de meningitis meningocócica en la época seca y la incidencia podía llegar a

los 400 – 1.000 casos por 100.000 personas y año.<sup>10</sup> Tras la introducción de dicha vacuna, los brotes epidémicos ya no son tan graves pero se ha acortado el periodo entre brotes.<sup>11</sup>

La frecuencia relativa de las diferentes especies bacterianas como agente causal de la meningitis piógena depende principalmente de la edad, del mecanismo de infección (adquirida en la comunidad o nosocomial) y de los factores de riesgo del paciente.

En cuanto a las meningitis adquiridas en la comunidad, hasta la década de los '90, antes de la introducción de la vacuna combinada, *H. influenzae* tipo b era el agente causal más frecuente en la comunidad en Estados Unidos (EEUU). En un estudio de vigilancia epidemiológica realizado durante el año 1986 se vio que *H. influenzae* era responsable del 45% de las meningitis bacterianas, seguido de *S. pneumoniae* (18%) y *N. meningitidis* (14%).<sup>12</sup> Estudios posteriores a la introducción de la vacuna, como el de Durand en 1993, observaron un espectacular declive de *H. influenzae* que pasó a ser el cuarto agente causal (4%), por detrás de *S. pneumoniae* (37%), *N. meningitidis* (13%) y *L. monocytogenes* (10%).<sup>4</sup> Otro estudio de 1995 observó resultados similares, siendo el principal agente causal *S. pneumoniae* (47%), seguido de *N. meningitidis* (27%), estreptococos del grupo B (12%), *L. monocytogenes* (8%) y *H. influenzae* (7%).<sup>13</sup> Este segundo estudio incluía pacientes menores de 16 años, en concreto, neonatos menores de un mes, que es donde se concentraba la mayoría de pacientes infectados por estreptococos del grupo B. Observamos así la influencia de la edad en la etiología de las meningitis bacterianas (Figura 2).

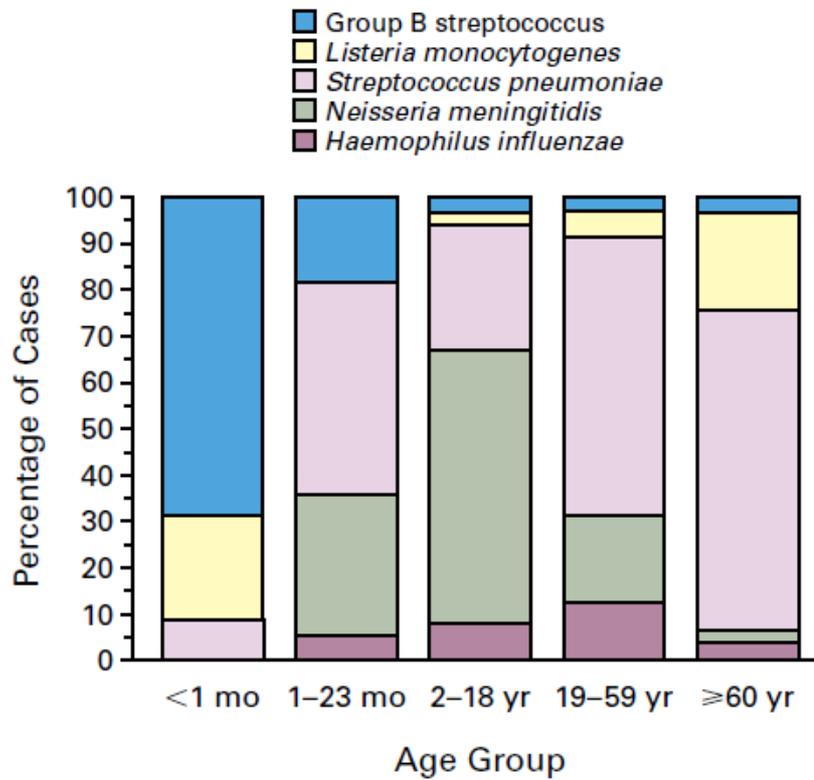


Figura 2: Agentes causales de la meningitis bacteriana en función de la edad.<sup>13</sup>

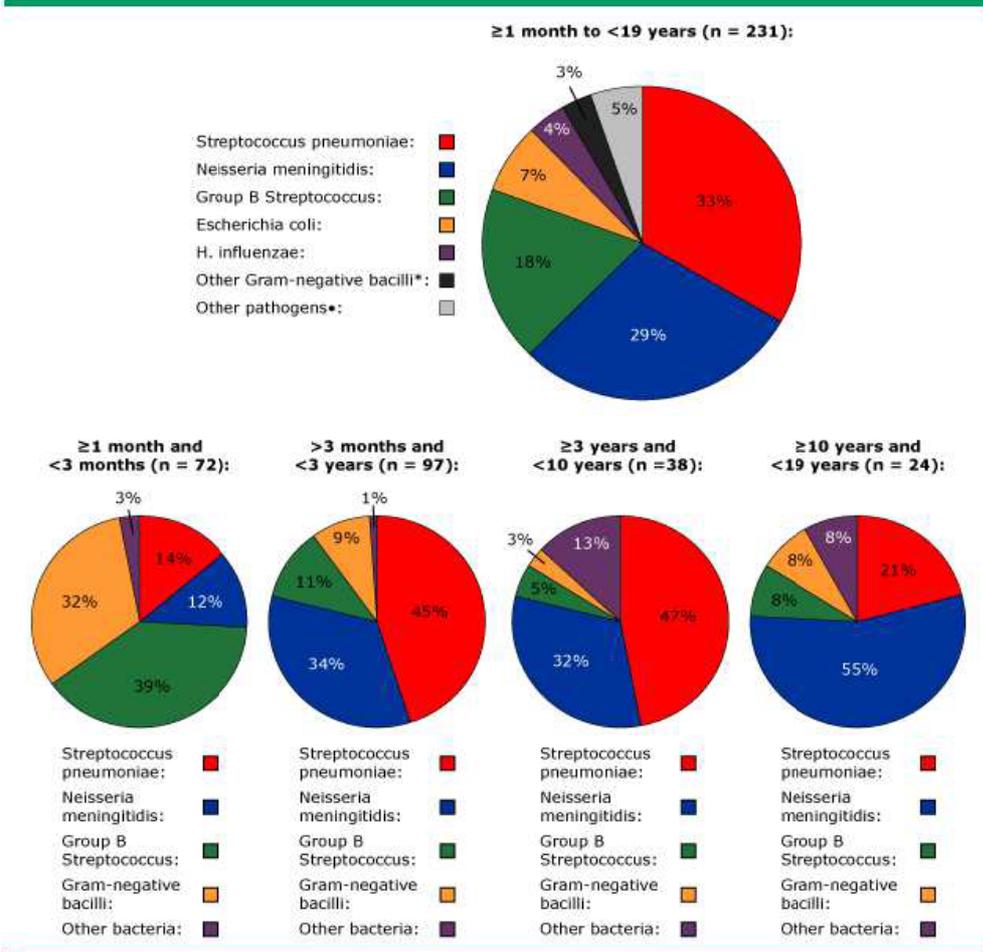
Así, como se observó en un estudio retrospectivo que recogió 231 episodios de meningitis bacteriana aguda en niños, en el grupo de neonatos de entre uno y tres meses de vida, los agentes patógenos más

frecuentes serían estreptococos del grupo B (39%), bacilos gramnegativos (32%), *S. pneumoniae* (14%) y *N. meningitidis* (12%). Mientras que en grupos de niños más mayores, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* serían, al igual que en los adultos, los agentes mayoritarios.<sup>14</sup> (Figura 3)

Las meningitis nosocomiales se encuentran principalmente en pacientes neuroquirúrgicos.<sup>15</sup> La incidencia de infección del SNC tras un procedimiento neuroquirúrgico fue de 0.3 a 1.5%, según dos series publicadas en 2006<sup>16</sup> y 2007.<sup>17</sup> Los factores que influyeron en el riesgo de infección fueron la craneotomía, la inserción ventricular o lumbar de catéteres de drenaje y el traumatismo craneoencefálico.

Las meningitis nosocomiales se comportan de manera diferente a las adquiridas en la comunidad, como observó Durand en su estudio retrospectivo de 1993, donde las meningitis nosocomiales representaban el 40% de los 493 episodios de meningitis bacteriana aguda recogidos. De éstas, los bacilos gramnegativos eran responsables del 33% de los episodios, mientras que en el grupo de las adquiridas en la comunidad eran responsables de tan sólo un 3%. *S. aureus* y estafilococos coagulasa positivo causaron el 9% de los episodios cada uno. En cambio, *S. pneumoniae* fue responsable de tan sólo el 5% y *L. monocytogenes* y *N. meningitidis* del 3% y el 1% respectivamente.<sup>4</sup>

**Etiology of bacterial meningitis in 231 children from 20 pediatric emergency departments, United States 2001-2004**



%: percent.  
 \* Citrobacter diversus, Enterobacter cloacae, Klebsiella spp, Pasteurella multocida, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella Spp.  
 • Listeria monocytogenes (2 percent); Group A Streptococcus (2 percent), Moraxella catarrhalis (0.4 percent).  
 Data from: Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. Acad Emerg Med 2008; 15:522.

Figura 3: Etiología de las meningitis bacterianas agudas en niños.<sup>14</sup>

Los factores predisponentes del huésped también pueden influir en el riesgo de tener meningitis y en la etiología de ésta. En un estudio holandés de 2004 se observó que el 25% de los 696 pacientes con meningitis bacteriana recogidos habían padecido otitis o sinusitis

previamente, el 12% neumonía y el 16% tenían algún factor de inmunodepresión (tratamiento inmunosupresor, esplenectomía, diabetes mellitus, alcoholismo e infección por HIV).<sup>18</sup> En otra serie española sobre meningitis bacteriana en pacientes infectados por HIV y en tratamiento antirretroviral, se observó una diferencia significativa en la incidencia de meningitis bacteriana en el grupo seropositivo (62%) en comparación con la población de no infectada por HIV (3.2%), con un riesgo relativo de 19.4 ( $p > 0.001$ ).<sup>19</sup> La distribución de agentes causales fue ligeramente diferente a la de la población general: *S. pneumoniae* (47%), *L. monocytogenes* (9%), *N. meningitidis* (6%), *S. aureus* (6%). Algún estudio ha sugerido un incremento de la incidencia de bacteriemia y meningitis por *H. influenzae* en adultos infectados por HIV,<sup>20</sup> pero este resultado no ha sido observado en otros estudios parecidos.<sup>19</sup>

### 1.1.1.2. Patogenia y patofisiología

En general consideramos, para que se desarrolle una meningitis bacteriana, los factores de virulencia del patógeno en cuestión deben superar los mecanismos de defensa del huésped. La invasión meníngea se consigue tras superar toda una serie de obstáculos que incluyen 1) la colonización de la mucosa de la nasofaringe del huésped, 2) la invasión y supervivencia en el torrente sanguíneo, 3) la migración a través de la barrera hematoencefálica (BHE), 4) la supervivencia y proliferación en el LCR (Tabla 1).<sup>21</sup>

Para la colonización de la mucosa epitelial, el microorganismo ha de ser capaz de evadir la inmunoglobulina (Ig) A secretora proveniente de la mucosa. Para ello cuentan con IgA proteasas.<sup>22</sup> Las fimbrias o pili de adhesión ayudarán también en el proceso de colonización. La inhibición del movimiento ciliar de las células de la mucosa que caracteriza a *N. meningitidis* y *H. influenzae*,<sup>21</sup> también contribuirá en la colonización. Posteriormente, la invasión de la mucosa tiene lugar, por vía intra o intercelular, dependiendo del microorganismo, gracias a determinadas adhesinas presentes sobretodo en la superficie de la pared bacteriana de los bacilos gram-negativos.<sup>23</sup>

Tabla 1: Principales mecanismos patogénicos en la meningitis bacteriana.<sup>21</sup>

<b>Fase neurotrópica</b>	<b>Mecanimo de defensa del huésped</b>	<b>Estrategia del patógeno</b>
1) Colonización e invasión de la mucosa	Ig A secretora Actividad ciliar Mucosa epitelial	IgA proteasa Ciliostasis Pili de adhesión
2) Supervivencia intravascular	Complemento	Evasión de la vía alternativa de complemento mediante polisacáridos capsulares
3) Migración a través de la BHE	Endotelio cerebral	Pili de adhesión
4) Supervivencia en el LCR	Pobre actividad de opsonización	Replicación bacteriana

BHE: barrera hematoencefálica, Ig: inmunoglobulina, LCR: líquido cefalorraquídeo.

El punto clave para la supervivencia del agente patógeno una vez ha entrado en el torrente sanguíneo es la evasión de la actividad del complemento. El mecanismo mayoritario para tal fin es la expresión de polisacáridos de pared celular que inhibirán la actividad bactericida del complemento en su vía alternativa. Una vez dentro del SNC, en cambio, la potenciación de la actividad del complemento por la vía clásica facilitará el daño neuronal, como se infirió en un modelo animal tras observar una mejoría clínica y una reducción en la respuesta inflamatoria del LCR tras administrar inhibidores del factor C1, relacionado exclusivamente en la vía clásica del complemento.<sup>24</sup>

El punto en concreto por el que el agente patógeno entra dentro del SNC depende del tipo de microorganismo, así un estudio experimental sugiere que *E. coli* entraría a través del plexo coroideo,<sup>25</sup> mientras que otros organismos emplearían otras vías como *S. pneumoniae* la migración transcelular por el endotelio<sup>26</sup> o *L. monocytogenes* la vía axonal retrógrada.<sup>27</sup> La inmunidad humoral en el LCR es más bien inadecuada, esto reduce la capacidad de opsonización y facilita la supervivencia y replicación de las bacterias.<sup>28</sup>

Estudios experimentales en animales apuntan a que ciertos componentes localizados en la pared bacteriana son los responsables de iniciar la cascada de inflamación dentro del SNC mediante la estimulación de la secreción de citoquinas proinflamatorias en el LCR.<sup>29,30</sup> La secreción, una vez dentro del espacio subaracnoideo de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas por parte del propio microorganismo, así como la irrupción en el LCR de gran cantidad de

componentes bacterianos intracelulares o de la pared tras la lisis mediada por antibióticos bacteriolíticos contribuiría en gran medida a perpetuar la infección y aumentar el daño celular.<sup>21</sup> De ahí a que algunos autores aboguen por el uso de antibióticos bacteriostáticos para el tratamiento de las infecciones del SNC para reducir la respuesta proinflamatoria tras la lisis bacteriana y por ende, el daño neuronal,<sup>31</sup> o que los glucocorticoides sean el tratamiento adyuvante de elección en el tratamiento de las meningitis bacterianas agudas.<sup>6</sup>

Tabla 2: Correlación clínico-patológica en las meningitis agudas.<sup>2</sup>

---

**Mecanismo patogénico: clínica**

A) *Inflamación pial y aracnoidea pura*: cefalea, rigidez nuchal, signos de Kernig y Brudzinski, secundarios a los mecanismos protectores reflejos que surgen para acortar la médula espinal e inmovilizarla.

B) *Inflamación subpial*: confusión, estupor, coma y crisis comiciales se relacionan con la afectación del córtex cerebral. El hecho de que el córtex cerebral que subyace a la piamadre no sea invadido directamente por las bacterias, sugiere que los cambios son probablemente citotóxicos (citoquinas). Infarto cerebral secundario a trombosis de venas corticales.

C) *Lesión vascular o inflamatoria de nervios craneales*: parálisis oculomotoras, paresia facial y sordera. Nota: la sordera puede ser secundaria a la infección del oído medio, a la extensión de la infección meníngea y al efecto tóxico de ciertos antibióticos como los aminoglicósidos.

D) *Trombosis de venas meníngeas*: crisis focales, focalidad neurológica como hemiparesia o afasia (raramente aislada). Pueden aparecer al tercer o cuarto día de la infección, pero normalmente ocurren después de la primera semana. Puede ocurrir también infarto medular.

E) *Inflamación del epéndima y del plexo coroideo*: es dudoso que la inflamación de estas estructuras tengan una traducción clínica relevante.

F) *Herniación hemisférica cerebral o cerebelosa*: secundaria al edema cerebral, causando signos de compresión del tronco cerebral, del III par craneal o de la médula cervical (tetraplegia).

---

Una vez iniciada la cascada de inflamación, se desarrollarán toda una serie de eventos que conducirán a la rotura de la BHE, la producción de edema cerebral vasogénico, pérdida de autorregulación cerebrovascular, incremento en la presión intracraneal, isquemia cerebral, daño tisular y apoptosis neuronal.<sup>32,33</sup> Todos estos eventos a nivel intracraneal tienen una traducción clínica que se resumen en la tabla 2.

### 1.1.1.3. Clínica y diagnóstico

En las meningitis bacterianas agudas la duración de la clínica desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso suele ser de alrededor de las 24 horas.<sup>34</sup>

La presentación clínica clásica consiste en cefalea, fiebre y rigidez de nuca, además de otros signos indicativos de disfunción cerebral.

En las principales series sobre meningitis de la comunidad, los porcentajes de los diferentes síntomas fueron elevados de manera similar: cefalea aparecía entre un 87% y un 94%, fiebre entre un 77 y un 95%, rigidez nuchal entre un 83% y un 94%. La alteración del nivel de conciencia (definido como Escala de coma de Glasgow < 14 o confusión) varió entre un 69% y un 100% (tabla 3).

Tabla 3: Clínica de las meningitis bacterianas agudas según diferentes series.

Síntoma o signo	Durand 1993 <sup>4</sup>	De Gans 2002 <sup>34</sup>	Van den Beek 2004 <sup>18</sup>
Cefalea	--	94%	87%
Fiebre	95%	81%	77%
Rigidez Nucal	88%	94%	83%
Alteración del nivel de conciencia	79%	100%	69%

Aunque la tríada clásica de presentación de las meningitis bacterianas agudas se denomina a la presencia de fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia, series de 296 y 696 pacientes encontraron que sólo entre dos tercios<sup>4</sup> y un 44%<sup>18</sup> de los pacientes presentaban tres de los tres síntomas. Aún así, más del 95% de los pacientes en ambas series presentaban dos de los tres síntomas y el 99% al menos uno. Se considera por tanto que la ausencia de los tres síntomas excluye prácticamente la posibilidad de meningitis. Otros síntomas presentes al inicio fueron náuseas y vómitos, mialgias, erupción cutánea y fotofobia.<sup>4,18,34</sup> La erupción cutánea (petequias, púrpura) no sólo se ha asociado a *N. meningitidis* sino también a *S. pneumoniae* y *S. aureus*.<sup>4</sup>

Las complicaciones neurológicas pueden estar presentes al inicio de la enfermedad o durante el curso de ésta. Las crisis epilépticas

aparecieron entre un 15% y un 23% y focalidad neurológica, ya sea alteración de nervios craneales, hemiparesia o afasia, entre un 23% y un 50% en las diferentes series.<sup>4,18,34</sup>

La enfermedad tiende a ser más severa en la meningitis neumocócica que en la meningocócica o por *H. influenzae*<sup>18</sup> y *L. monocytogenes* muestra una tendencia a presentar más complicaciones neurológicas durante el curso de la enfermedad.<sup>35</sup>

En los adultos mayores, el diagnóstico de meningitis aguda puede convertirse en un reto. En este grupo de población la infección meníngea puede presentarse de manera insidiosa y atípica.<sup>36</sup> Si la triada completa es poco frecuente en la población adulta, estos datos son aún menores cuando consideramos la población de adultos mayores. En un estudio comparativo de meningitis adquiridas en la comunidad en pacientes menores y mayores de 65 años, la presencia de cefalea y rigidez de nuca fue significativamente menor en el grupo de ancianos. Estudios previos ya habían señalado la dificultad de identificación de las meningitis bacterianas agudas en la población de ancianos<sup>36</sup> (tabla 4).

En cambio, las complicaciones neurológicas al inicio (crisis epilépticas y focalidad) fueron significativamente mayores en los ancianos, así como la presencia de neumonía u otitis concomitante, de enfermedades subyacentes (en especial diabetes y neoplasia) y de complicaciones como hipernatremia, fallo renal agudo e infección del tracto urinario. La mortalidad fue también mayor en este grupo.<sup>37</sup>

Tabla 4: Frecuencia de signos y síntomas de meningitis en adultos mayores.<sup>35</sup>

<b>Signo o síntoma</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Fiebre	59-100
Confusión	57-96
Cefalea	21-81
Rigidez nuchal	57-92

En neonatos la clínica es completamente diferente, siendo los síntomas más frecuentes la irritabilidad, el llanto agudo inconsolable, la negativa a aceptar alimento, la falta de respuesta a estímulos externos y, más adelante la letargia y el signo guía, la tensión de fontanelas.<sup>38</sup>

Los datos de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico de las meningitis agudas. La bioquímica rutinaria suele ser normal, el recuento leucocitario suele estar elevado aunque en infecciones severas puede haber leucopenia y trombopenia, indicando un peor pronóstico. La coagulación es importante para descartar la posibilidad de coagulación intravascular diseminada.<sup>39</sup>

Ante la sospecha de meningitis aguda, se deben efectuar hemocultivos (HC) y PL cuanto antes e iniciar tratamiento empírico justo después. La

realización de tomografía computerizada (TC) craneal antes de la PL debería limitarse a los pacientes en los que se sospecha la presencia de una masa intracraneal y por tanto en riesgo de presentar herniación cerebral por aumento de presión intracraneal, es decir, a aquellos pacientes comatosos, con papiledema o focalidad neurológica.<sup>40</sup> En nuestro centro esta indicación se extiende a aquellos pacientes con clínica de más de 48 horas, pues se considera que la probabilidad de meningitis bacteriana aguda disminuye con una presentación más subaguda<sup>34</sup> y, en cambio, aumenta la de otros procesos como el absceso cerebral.<sup>41</sup>

Nunca se debe retrasar la instauración de tratamiento antibiótico empírico por la necesidad de la TC craneal. Si éste es el caso, deben recogerse HC e iniciar el tratamiento antibiótico empírico cuanto antes y, posteriormente, realizar la TC craneal cuando esté disponible y la PL si es posible.<sup>42</sup>

Los HC son de gran ayuda, especialmente cuando la PL se retrasa o no es posible. Entre el 50% y el 90% tendrá HC positivos.<sup>4,18</sup> Si se recogen tras empezar el tratamiento antibiótico, la rentabilidad de los HC se reduce drásticamente, especialmente en el caso de *N. meningitidis*.<sup>43</sup>

En la serie de van de Beek, la presión de apertura del LCR fue elevada (media de 37cm de H<sub>2</sub>O) independientemente de la presencia de papiledema<sup>18</sup> y al menos un 88% de los pacientes presentó un dato predictivo de meningitis bacteriana en el LCR (pleocitosis mayor de 2000 por mm<sup>3</sup>, glucorraquia menor de 1.9 mmol/L, proporción de

glucorraquia respecto glucemia menor de 0.23 o proteinorraquia mayor o igual a 220mg/dL).<sup>18</sup>

La tinción de Gram del LCR es de gran ayuda para guiar el tratamiento antibiótico. Aún así, hay que recordar que la sensibilidad del Gram es de entre el 60% al 90% según las series<sup>4,18,34</sup> y puede disminuir tras la instauración de antibióticos.<sup>43</sup> La tinción Gram puede ser informativa en un 10%-15% de los pacientes con meningitis bacteriana con cultivo de LCR negativo.<sup>4</sup>

Otros test de gran ayuda cuando el cultivo de LCR es negativo son la detección de antígenos de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* por aglutinación en látex y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex para *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b.

#### 1.1.1.4. Tratamiento inicial

El tratamiento de las meningitis bacterianas agudas es una emergencia médica. Es crucial evitar la demora de tratamiento para aumentar la supervivencia y disminuir las secuelas. El tratamiento inicial consiste en medidas de soporte vital, antibióticoterapia empírica adecuada y terapia adyuvante.

Numerosos estudios apoyan esta necesidad de no demorar el tratamiento antibiótico. En un estudio retrospectivo de 1998, el tiempo de demora estuvo relacionado con un empeoramiento de los marcadores de mal pronóstico (hipotensión, alteración del estado mental y crisis epilépticas) en un 15% de los pacientes, la evolución de

los cuales fue también peor.<sup>44</sup> En otro estudio retrospectivo más reciente, la administración temprana y adecuada de antibióticos fue un factor independiente asociado con un mejor pronóstico.<sup>45</sup> Auburtin, et al demostraron en un estudio prospectivo que la demora del tratamiento antibiótico de más de tres horas después del ingreso hospitalario era un potente factor de riesgo independiente relacionado con mortalidad.<sup>46</sup> Las causas de demora de tratamiento suelen radicar en la atipicidad de la presentación clínica y en la “necesidad” de realizar un estudio de neuroimagen previo a la PL. Un estudio de 2005 observó que la ausencia de fiebre al inicio representaba un factor de riesgo para mortalidad, así como la ausencia de cefalea o meningismo se relacionó con un retraso en el diagnóstico y, por tanto, en el inicio de tratamiento empírico.<sup>47</sup>

El tratamiento antibiótico empírico se basa en las características clínicas y del paciente (edad, factores de riesgo y alergias), patrón de resistencia antibiótica de la zona y los resultados del Gram del LCR. A grandes rasgos, siguiendo las guías americanas,<sup>48</sup> en pacientes sin inmunodepresión, se utilizará una cefalosporina de tercera generación más vancomicina, añadiendo ampicilina en pacientes mayores de 50 años. Si existe inmunodepresión se utilizará vancomicina, ampicilina y cefepime o meropenem (Tabla 5).

Tabla 5: Antibióticoterapia empírica según grupos de riesgo<sup>48</sup>

Factor de riesgo	Patógenos más frecuentes	Antibiótico recomendado
<b>Edad</b>		
< 1mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp.	Ampicilina + Cefotazima; o Ampicilina + aminoglicósido
1-23 meses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>E.coli</i>	Vancomicina + cefalosporina de tercera generación*
2-50 años	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomicina + cefalosporina de 3ª gen.*
> 50 años	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , BGN aeróbicos	Vancomicina + Ampicilina + cefalosporina de 3ª gen.*
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>		
<b>Fractura de base</b>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , estreptococo del grupo A betahemolítico	Vancomicina + Ampicilina + cefalosporina de 3ª gen.*
<b>Trauma penetrante</b>	<i>S. aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo, BGN aeróbicos	Vancomicina + Cefepime or Vancomicina + Ceftacídima or Vancomicina + Meropenem
<b>Tras neurocirugía</b>	BGN aeróbico, <i>S. aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo	Vancomicina + Cefepime or Vancomicina + Ceftacídima or Vancomicina + Meropenem
<b>Inmunodepresión</b>	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , BGN aeróbicos	Vancomicina + Ampicilina + Cefepime or Meropenem

BGN: bacilo Gram negativo

\* Algunos autores prefieren añadir Rifampicina en vez de Vancomicina si se administra también Dexametasona.

A pesar de disponer de tratamiento antibiótico, la morbilidad y mortalidad de las meningitis bacterianas sigue siendo elevada. Por ello se han estudiado otras estrategias de tratamiento adyuvante como los corticosteroides. Éste está basado en estudios experimentales con

animales sobre la fisiopatología de las meningitis que proponen que las citoquinas inflamatorias como la interelukina 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, liberadas en el LCR durante el curso de una meningitis aguda, desempeñan un papel importante en el daño neuronal. La administración de corticosteroides antes o con la primera dosis de antibiótico tendría como objetivo disminuir la producción de dichas citoquinas.<sup>1</sup> Existen numerosos ensayos<sup>34,49-53</sup> que evalúan la eficacia del tratamiento esteroideo y las últimas guías recomendaban dexametasona justo antes o en el momento de la primera dosis de antibiótico en adultos de países desarrollados, sobre todo en las meningitis neumocócicas. Como en el momento de administrar la primera dosis de antibiótico, la etiología puede ser aún desconocida, se recomienda administrar esteroides a todos los adultos con meningitis bacterianas agudas y continuar el tratamiento sólo si se confirma que la meningitis es neumocócica. Aún así, esta recomendación quizás sea revisada tras la publicación de un reciente meta-análisis que no encontró ningún beneficio en ninguno de los subgrupos de pacientes con meningitis bacteriana aguda.<sup>54</sup>

Posteriormente, una vez se disponga del diagnóstico microbiológico, deberá cambiarse el tratamiento antibiótico empírico en función del organismo y la sensibilidad (Tabla 6).<sup>48</sup>

Tabla 6: Antibióticoterapia según el microorganismo responsable.<sup>48</sup>

Microorganismo	Terapia recomendada	Terapia alternativa
<i>S. pneumoniae</i>	Vancomicina + cefalosporina de tercera generación*	Fluoroquinolona
<i>N. meningitidis</i>	Cefalosporina de tercera generación*	Penicilina G, Ampicilina, Cloramfenicol, Aztreonam, Fluoroquinolona
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina o Penicilina	Trimetoprim-Sulfametoxazol, meropenem
<i>H. influenzae</i>	Cefalosporina de tercera generación*	Cloramfenicol, Cefepime, Meropenem, Fluoroquinolona

### 1.1.2. Encefalitis bacterianas

El término encefalitis se refiere a la inflamación aguda del parénquima cerebral. Los pacientes con encefalitis pueden presentar fiebre, cefalea y signos neurológicos dependiendo del lugar específico del encéfalo afectado. Otras manifestaciones frecuentes de la encefalitis son la alteración del comportamiento y las crisis epilépticas. Menos frecuentemente puede aparecer rigidez nuchal debido a la afectación secundaria de las meninges. Esta situación se conoce como meningoencefalitis.<sup>2</sup>

La afectación del parénquima cerebral puede ser difusa (afectando a múltiples áreas) o focal (localizada en una sola área).

Aunque cada año se reportan miles de casos de encefalitis a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, los expertos sospechan que la incidencia real de encefalitis es probablemente mucho mayor y que

muchos pacientes con signos o síntomas leves son confundidos con infecciones más banales.<sup>2</sup>

Existen numerosas bacterias que pueden afectar al encéfalo de manera difusa o focal, sin contar con la afectación parenquimatosa de las endocarditis agudas y subagudas que pueden causar lesiones isquémicas con importante reacción inflamatoria secundaria. Las más frecuentes serían *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* y *Legionella*.<sup>2</sup>

Una forma especial de encefalitis focal es la que se centra en el tronco cerebral. La presentación clínica suele ser de una gravedad tal que los pacientes pueden llegar a necesitar medidas intensivas como la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica. Esta entidad a menudo se confunde con otras más frecuentes como el infarto cerebral o la esclerosis múltiple. Ello conlleva que el diagnóstico se retrase así como su tratamiento.

El término rombencefalitis (RE) fue acuñado por primera vez en 1951 por Bickerstaff y Cloake para referirse a las enfermedades inflamatorias que afectaban al encéfalo posterior, es decir, tronco cerebral y cerebelo.<sup>55</sup> En 1957 Eck describió el primer caso de RE por *Listeria monocytogenes*<sup>56</sup> y desde entonces otras múltiples causas inflamatorias e infecciosas han sido publicadas.<sup>57-62</sup> Aún así, no existen series largas de RE acerca de la frecuencia relativa de los diferentes agentes causales. Esta información sería de gran ayuda para el clínico en el momento inicial.

### 1.1.3. Abscesos cerebrales piógenos

El absceso cerebral es una infección focal del parénquima encefálico que comienza como una área localizada de cerebritis y evoluciona organizándose en una colección necrótica central rodeada de una cápsula inflamatoria.<sup>41</sup> La incidencia del absceso cerebral ha disminuido desde la introducción generalizada del tratamiento antibiótico. En un estudio poblacional desde 1935 hasta 1981, la incidencia fue de 1.3 casos por  $10^5$  habitantes, cuando se calculó por periodos, la incidencia fue de 2.7 casos por  $10^5$  habitantes de 1935 a 1944 y de 0.9 casos  $10^5$  habitantes desde 1965 hasta 1981.<sup>63</sup>

La etiología del absceso depende del mecanismo causal, en base a esto podemos distinguir cuatro grupos etiológicos: 1) infección por contigüidad, 2) diseminación hematógena, 3) traumatismo o post-cirugía y 4) inmunodepresión.

Las principales fuentes por contigüidad son la infección ótica, especialmente si existe colesteatoma y la infección sinusal. El riesgo anual de padecer un absceso cerebral de un paciente con otitis media crónica se estima de un 1 caso cada  $10^4$ .<sup>64</sup> Los abscesos procedentes del sistema ótico se localizan más frecuentemente en el lóbulo temporal o en el cerebelo.<sup>65</sup> Existe un pico de incidencia de absceso cerebral tras una sinusitis en la infancia tardía y entre los adultos jóvenes.<sup>66</sup> Estos abscesos son típicos del lóbulo frontal.<sup>65</sup> Otros mecanismos por contigüidad como la osteomielitis, infecciones faciales o dentales son menos frecuentes.<sup>64</sup>

Los abscesos secundarios a diseminación hematológica tienden a ser múltiples y localizarse en las áreas irrigadas por la arteria cerebral media así como los ganglios basales, el tálamo y el tronco encefálico. Son más frecuentes en niños con enfermedad cardíaca cianótica con hipoxia crónica y policitemia y aparecen normalmente tras la dentición.<sup>67</sup>

Los abscesos postquirúrgicos o tras herida penetrante son más frecuentes cuando las cavidades orofaciales se ven envueltas.<sup>65</sup>

Los pacientes inmunodeprimidos tras un trasplante, quimioterapia o infección por HIV tienen una incidencia mayor de absceso cerebral siendo la etiología variada y predominando los abscesos fúngicos o parasitarios.<sup>68</sup>

El microorganismo responsable dependerá por tanto del grupo etiológico al que pertenezca el paciente (Tabla 7).

La clínica de presentación de los abscesos cerebrales consiste en fiebre, cefalea, alteración del estado mental seguidos focalidad neurológica que dependerá de la localización de la lesión.<sup>69</sup> Las crisis epilépticas pueden aparecer entre un 30 y un 50% de los casos.<sup>70</sup>

La neuroimagen de los abscesos se correlaciona de manera excelente con su patogenia. La lesión se inicia los primeros tres días como un área de cerebritis que se observa en la TC craneal como un área hipodensa con leve efecto de masa y en los estudios histológicos como activación de la microglía, astrocitosis y edema. En los próximos seis días el absceso se consolida, apareciendo un área central necrótica rodeada de una capa de fibronectina que se observa en la TC craneal como una lesión con gran efecto de masa y captación de contraste en anillo. Entre los días 10 y 13, mientras aparecen miofibroblastos y se forma colágeno, la cápsula se consolida, traducido en la neuroimagen como una reducción del efecto de masa y un adelgazamiento de la cápsula. El edema adyacente se incrementa considerablemente y la masa crece, generalmente hacia la sustancia blanca menos vascularizada, para irrumpir posteriormente en el sistema ventricular.<sup>65</sup>

La localización y el tratamiento del absceso cerebral dependerá de su origen y se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Absceso cerebral del adulto: microbiología y antibióticoterapia.

Modificado de Mathisen, 1997.<sup>41</sup>

Fuente	Localización	Microorganismos	Antibioticoterapia
<b>Senos paranasales</b>	Lóbulo frontal	Estreptococos aerobios Estreptoc. anaerobios <i>Haemophilus</i> esp. <i>Bacteroides</i> esp. <i>Fusobacterium</i> esp.	Penicilina + Metronidazol o Cefotaxima + Metronidazol
<b>Infección ótica</b>	Lóbulo temporal o cerebelo	<i>Streptococcus</i> esp Enterobacterias <i>Bacteroides</i> esp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Metronidazol + Cefotaxima o Ceftriaxona
<b>Diseminación metastásica</b>	Múltiples, especialmente en el territorio correspondiente a la arteria cerebral media	Depende de la fuente: • Endocarditis – <i>S. aureus</i> – <i>S. viridans</i> • Tracto urinario – Enterobacterias – <i>Pseudomonas</i> • Intraabdominal – <i>Streptococcus</i> esp. – Enterobacterias – Anaerobios • Absceso pulmonar – <i>Streptococcus</i> esp. – <i>Actinomyces</i> esp. – <i>Fusobacterium</i> esp.	Vancomicina (Nafcilina u Oxacilina si MASSA) Metronidazol + Cefotaxima o Ceftriaxona si el origen es incierto
<b>Herida penetrante</b>	Depende de la localización de la herida	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clostridium</i> esp. Enterobacterias	Vancomicina + Cefotaxima o Ceftriaxona (Nafcilina u Oxacilina si MASSA)
<b>Postquirúrgico</b>		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas</i>	Vancomicina + Ceftazidima o Cefepime o Metronidazol (Nafcilina u Oxacilina si MASSA)

MASSA: *S. aureus* sensible a Meticilina

## 1.2. *Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes* (*Lm*) es una importante causa de bacteriemia y meningoencefalitis en edades extremas de la vida, durante el embarazo y en estados de inmunodepresión celular.<sup>13</sup> La infección puede aparecer también como brotes epidémicos de origen alimentario.<sup>71</sup>

### 1.2.1. Microbiología

*Lm* es un bacilo gram-positivo anaerobio facultativo, no esporulado, móvil, oxidasa-negativo y beta-hemolítico parcial en sangre agar. Es una bacteria pleomórfica y puede verse en medios orgánicos con formas o tinción Gram variables (diferroide, coco, diplococo).<sup>71</sup> Contiene entre uno y cinco flagelos polares y tiene una motilidad característica en medio agar semisólido a 25°C. Tiene un crecimiento óptimo entre 30°C y 37°C, pero crece mejor que otras bacterias a temperaturas bajas (4°C a 10°C), de ahí que para su separación en cultivos de medios con múltiples bacterias (comida o heces) se haga mediante frío.<sup>72</sup> Es importante tener en cuenta para su detección que los medios rutinarios de cultivo de muestras estériles del organismo son adecuados para *Lm*, pero los utilizados para el cultivo de heces inhiben su crecimiento.<sup>72</sup> De las seis especies de *Listeria*, únicamente *L. monocytogenes* es patógena para el ser humano y de ésta, los serotipos más frecuentes causantes de patología son 4b, 1/2a y 1/2b<sup>73</sup>.

### 1.2.2. Epidemiología

*Lm* se considera muy ubicua y una importante causa de zoonosis.<sup>71</sup> Puede encontrarse fácilmente en tierra, vegetación baja, agua y flora fecal de muchos animales. Se ha detectado en múltiples alimentos como verduras, leche, queso, mantequilla, paté y varios tipos de carne tanto congelada como fresca, así como en las heces del 5% de adultos sanos.<sup>73</sup>

La incidencia estimada en países desarrollados es de 0.2 por 100.000 habitantes.<sup>74</sup> En EEUU, la incidencia de listeriosis en 2009 fue de 0.34 por 10<sup>5</sup> habitantes, cifra que muestra una reducción del 26% respecto a los datos de 1996 a 1998.<sup>75</sup>

A pesar de que la mayoría de casos son esporádicos, adquiridos en la comunidad,<sup>76</sup> se han detectado diversos brotes epidémicos de origen alimentario en EEUU y Europa,<sup>73</sup> convirtiéndose en un problema sanitario de gran magnitud y centrando la atención en la vigilancia epidemiológica y en su prevención.

Afecta principalmente a pacientes en edades extremas de la vida (neonatos y ancianos) y a pacientes con afectación de la inmunidad celular (embarazo, neoplasias hematológicas, terapias inmunosupresoras, especialmente corticoides y receptores de trasplantes).<sup>35,71,73</sup> En un estudio multicéntrico de EEUU en 1995 sobre meningitis bacterianas, el 22% de casos por *Lm* se dieron en pacientes ancianos, el 23% en neonatos y únicamente un 4% entre los 2 y los 60 años.<sup>13</sup> En un estudio retrospectivo de 820 pacientes con infección del SNC debido a *Lm* no asociada a edad neonatal o el embarazo, los

factores predisponentes más frecuentes fueron neoplasia hematológica y trasplante renal.<sup>35</sup> Aún así, adultos previamente sanos también pueden verse afectados.<sup>77</sup>

Más concretamente, los factores de inmunodepresión asociados a listeriosis publicados son: neoplasias hematológicas,<sup>35,71</sup> tumores sólidos,<sup>35,70</sup> trasplante de órgano sólido (en especial renal),<sup>78,79</sup> síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),<sup>13</sup> tratamiento con antagonistas del TNF alfa,<sup>80</sup> diabetes mellitus,<sup>35,71</sup> enfermedad renal terminal (en hemodiálisis o diálisis peritoneal),<sup>81</sup> colagenosis,<sup>35,71</sup> hemocromatosis con afectación hepática y sobrecarga de hierro tras transfusiones sanguíneas.<sup>82,83</sup>

En un estudio poblacional prospectivo realizado en Atlanta en 1993, la incidencia anual de listeriosis en la población general fue de 0.8 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, mientras que la incidencia en pacientes seropositivos fue de 52 y en pacientes con SIDA definido de 115, siendo entre 65 y 145 veces mayor que en la población general.<sup>84</sup> Debido a que *Lm* es tan ubicua, es sorprendente que la incidencia en pacientes con afectación específica de la inmunidad celular no sea mayor.<sup>85-88</sup> Se han propuesto varias explicaciones patogénicas para este hecho, entre ellas que la resistencia del organismo a *Lm* se debe a linfocitos no CD4 ni CD8,<sup>89-90</sup> pero un factor que influye indudablemente es la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* que reciben la mayoría de estos pacientes con Cotrimoxazol (Trimetoprim-Sulfametoxazol), agente activo contra *Lm*.

Es reconocida la adquisición nosocomial de infección por *Lm*. En una revisión internacional de 369 adultos con listeriosis,<sup>91</sup> el 16% fue de

adquisición nosocomial en otro estudio español de 102 adultos esta cifra fue del 30%.<sup>92</sup> Debido al largo periodo de incubación, es posible que algunos de estos pacientes adquirieran *Lm* en la comunidad y la manifestasen una vez ingresados. Un factor predisponente es el creciente uso de terapias inmunosupresoras en pacientes ingresados.<sup>91</sup>

Los brotes epidémicos alimentarios se manifiestan normalmente como gastroenteritis febril en pacientes inmunocompetentes a través de la ingesta de numerosos alimentos,<sup>93-102</sup> los más frecuentes carne procesada de productos “delicatessen”, perritos calientes, quesos frescos, marisco ahumado y patés. *Lm* crece bien en medios refrigerados, pero la cocción de los alimentos evita su propagación. En un estudio poblacional de 123 pacientes con listeriosis, *Lm* creció en al menos un producto alimentario de las neveras del 64% de los pacientes afectados y en un tercio el serotipo era el mismo que el del paciente.<sup>103</sup>

### 1.2.3. Patogenia

No se ha descrito la transmisión humano-humano, a excepción de la materno-fetal ya sea transplacentaria o por contaminación del canal del parto.<sup>74</sup>

La principal vía de entrada en el ser humano es por la ingestión de alimentos contaminados. Se desconoce el inóculo necesario para causar patología clínica, pero algunos estudios sugieren que es de aproximadamente  $10^9$  organismos.<sup>104</sup> La alcalinización del medio estomacal mediante antiácidos, vagotomía o la aclorhidria asociada a pacientes ancianos, disminuye la dosis infectiva, predisponiendo a la

infección por *Lm*.<sup>105</sup> Se ha propuesto como otro factor predisponente la existencia de una infección intestinal concomitante, ya que podría potenciar la invasividad de *Lm* en pacientes colonizados.<sup>106</sup> Se han descrito también casos de bacteriemia listeriósica tras la realización de una colonoscopia o una sigmoidoscopia.<sup>107</sup>

El periodo de incubación necesario para la enfermedad invasiva tampoco está bien establecido, pero varía entre 11 y 70 días según casos publicados.<sup>108</sup>

Una vez en el tracto gastrointestinal, *Lm* traspasa la barrera mucosa mediante su endocitosis por las células endoteliales<sup>109</sup> pasando al torrente sanguíneo y, de aquí, diseminándose a cualquier tejido. Posee un especial tropismo por el SNC y el tejido placentario. Se cree que las puertas de entrada al SNC puedan ser por 1) invasión directa de células endoteliales de la barrera hemato-encefálica, 2) mediante la entrada de linfocitos infectados por fagocitosis previa y 3) vía neural retrógrada, desde tejidos de la mucosa oral a través del tejido neural de los pares craneales.<sup>28,111</sup> Éste último mecanismo se propone como el principal causante de la RE.<sup>28</sup> Finalmente, la bacteria migra vía axonal retrógrada llegando al SNC y extendiéndose desde ahí por vía intracelular.<sup>111</sup>

El principal factor de virulencia una vez *Lm* está dentro de la célula es la listeriolisina O, encargada de evitar que la bacteria sea digerida en los fagosomas.<sup>112</sup> Otro factor importante es el hierro. In vitro, el hierro potencia el crecimiento de *Lm*. En estudios animales se ha visto que la sobrecarga de hierro incrementaba la mortalidad, mientras que la depleción era un factor protector.<sup>113</sup> Este dato se refleja en humanos en

el hecho que pacientes con hemocromatosis, sobrecarga transfusional de hierro o en diálisis son más susceptibles a padecer listeriosis.<sup>83</sup>

#### 1.2.4. Síndromes clínicos

La listeriosis es más común en verano. *Lm* es un patógeno que produce principalmente enfermedad invasiva en pacientes con factores de riesgo, pero también es causa de gastroenteritis febril en pacientes por otra parte sanos.<sup>71</sup>

##### 1.2.4.1. Gastroenteritis febril

*Lm* es una causa infrecuente de gastroenteritis esporádica, en un estudio poblacional basado en el cultivo de muestras de heces de pacientes con diarrea, *Lm* se halló en sólo el 0,5% de ellas.<sup>114</sup>

Es más típico que *Lm* aparezca en brotes epidémicos a partir de comida contaminada, causando diarrea acuosa, fiebre, náuseas y vómitos, cefalea y artromialgias durante unos dos días.<sup>102</sup> El inóculo debe ser importante y el período de incubación tras su ingesta se ha descrito de unas 24 horas (rango 6 a 240 horas).<sup>102</sup>

Raramente, en pacientes a riesgo, la infección se vuelve invasiva causando bacteriemia y/o meningoencefalitis. En un estudio descriptivo de 1995 sobre 57 pacientes con gastroenteritis febril que habían ingerido queso contaminado, el 42% de los pacientes que habían

desarrollado enfermedad invasiva padecía una enfermedad debilitante subyacente y más del 50% era mayor de 65 años.<sup>93</sup>

#### 1.2.4.2. Infección durante el embarazo

La listeriosis del embarazo ocurre característicamente durante el tercer trimestre.<sup>71</sup> Esta asociación se explicaría por el estado de leve inmunodepresión celular que ocurre durante el embarazo.<sup>115</sup> Mientras que para la mujer la enfermedad puede ser banal (síntomas gripales como fiebre, escalofríos y artromialgias) y autolimitada en pocos días, las consecuencias para el feto pueden ser fatales. En una serie de 2002 sobre 222 casos de listeriosis durante el embarazo, el 20% acabaron en aborto y del resto, el 68% resultó en infección del neonato.<sup>116</sup> No es posible distinguir clínicamente la listeriosis de la embarazada de otras infecciones más banales y, entonces, sólo los hemocultivos pueden ser la clave diagnóstica. La afectación del SNC en embarazadas es poco común.<sup>71,116</sup>

En un estudio americano del 2010 sobre 128 embarazadas con listeriosis, se observó que ésta era más frecuente entre mujeres de etnicidad hispánica (52.8% vs 25.6%) y que un dato común entre ellas era la ingesta de queso de estilo mexicano. Los autores proponen por tanto medidas preventivas durante el embarazo como evitar alimentos potencialmente contaminados.<sup>117</sup>

### 1.2.4.3. Infección neonatal

Estudios animales demuestran que *Lm* tiene predilección por la placenta igual que por el tejido nervioso. Una vez infectada la placenta, *Lm*, se extiende por vía intracelular hasta el feto.<sup>118</sup> La infección intraútero puede causar la muerte fetal y terminación espontánea del embarazo o el parto puede ser prematuro y el neonato morir pocas horas después del nacimiento por infección diseminada.<sup>71</sup> La infección diseminada del neonato se denomina granulomatosis infaetiséptica ya que los neonatos que la padecen presentan múltiples microabscesos o granulomas en hígado, riñones, bazo y encéfalo además de lesiones cutáneas características.<sup>71,116</sup>

### 1.2.4.4. Bacteriemia

En adultos, como toda bacteriemia se puede manifestar como fiebre, escalofríos y artromialgias, aunque en el caso de *Lm*, puede estar precedida de pródromos diarreicos.<sup>73</sup> Se cree que en adultos sin enfermedad de base podría ser hasta asintomática.<sup>74</sup> Pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo de desarrollar sepsis, normalmente acompañada de afectación del SNC.<sup>71</sup>

### 1.2.4.5. Endocarditis

La endocarditis listeriósica representa del 7.5% de las infecciones humanas por este microorganismo.<sup>119</sup> Suele afectar a pacientes con

valvulopatía previa, con o sin prótesis y ser subaguda y de mortalidad elevada.<sup>120</sup>

#### 1.2.4.6. Infección local

Se han descrito numerosas infecciones focales secundarias a *Lm*. No existen características clínicas distintivas que indiquen que se trata de una listeriosis, pero éstas suelen ocurrir en pacientes con algún grado de inmunodepresión.<sup>71</sup> Pueden ser el resultado de la inoculación directa del organismo<sup>121</sup> (conjuntivitis,<sup>119</sup> infección cutánea,<sup>122</sup> linfadenitis<sup>119</sup>) o desarrollarse a partir de bacteriemia previa<sup>121</sup> (hepatitis y absceso hepático,<sup>123,124</sup> colecistitis,<sup>125</sup> peritonitis,<sup>126,127</sup> absceso esplénico,<sup>119</sup> artritis,<sup>128</sup> osteomielitis,<sup>129</sup> pericarditis,<sup>130</sup> miocarditis,<sup>131</sup> arteritis,<sup>132</sup> endoftalmitis<sup>119</sup> e infección pleuropulmonar<sup>133-135</sup>).

#### 1.2.4.7. Infección del SNC

*Lm* tiene especial tropismo por las meninges y el tejido nervioso, de ahí que muchos pacientes con meningitis por *Lm* presenten además alteración del nivel de conciencia, crisis epilépticas y trastornos del movimiento.<sup>71,119</sup>

##### Meningitis

*Lm* se ha convertido en la tercera causa de meningitis del adulto adquirida en la comunidad después de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* debido a la generalización de la vacuna polivalente contra *Haemophilus influenzae* tipo b y el consecuente

descenso de la frecuencia relativa de dicho microorganismo.<sup>18</sup> Diversos autores consideran que el aumento de *Lm* no es sólo debido a la reducción de *H. influenzae* sino también a un aumento absoluto, seguramente secundario a la mayor esperanza de vida de la población y a la tendencia creciente a usar terapias inmunosupresoras.<sup>136</sup> Como en el resto de formas de infección listeriósica, la meningitis por *Lm* tiende a afectar a pacientes inmunocomprometidos o en edades extremas de la vida.<sup>137</sup> Además, a pesar de administrar antibioticoterapia adecuada, la meningitis listeriósica tiene una elevada morbilidad y mortalidad.<sup>4,15,18,35,137</sup>

Tras una serie publicada en 1998 de 818 pacientes con infección del SNC por *Lm* (42 pacientes más la revisión de la literatura de 776 casos), se considera que la meningitis listeriósica se comporta de manera diferente al resto de meningitis bacterianas.<sup>35</sup> Como rasgos diferenciales, destacó que, la fiebre, cefalea y meningismo fueron menos frecuentes en pacientes con *Lm* y que el LCR mostró menor pleocitosis, menor frecuencia de hipogluorraquia y menor predominancia de neutrófilos.<sup>35</sup> (Tabla 8)

Sin embargo, un estudio descriptivo más reciente que incluyó 30 pacientes observó la misma frecuencia de síntomas clásicos en *Lm* que en el resto de meningitis bacterianas, aunque con una presentación más subaguda.<sup>138</sup> Este hecho fue analizado en otro estudio multicéntrico español sobre 278 pacientes, donde se observó una diferencia en la distribución de los síntomas clásicos de presentación de la meningitis por *Lm* dependiendo del estado de inmunológico del huésped.<sup>136</sup> En este estudio, pacientes inmunodeprimidos, comparados

con los inmunocompetentes, presentaron menor incidencia de la tríada clásica (45% vs 71%,  $p=0.039$ ).<sup>136</sup> Estos datos ponen de manifiesto la dificultad en el reconocimiento de pacientes con meningitis listeriósica.

Tabla 8: Rasgos particulares de la meningitis por *Listeria monocytogenes*.<sup>74</sup>

Característica	Frecuencia (%)
Puede ser subaguda >24h*	60
Meningismo	75
Trastornos del movimiento (ataxia, temblor, mioclonus)	15-20
Crisis epilépticas	10-25
Fluctuación del estado mental	75
Focalidad neurológica	35-40
Hemocultivo positivo	50-75
Líquido cefalorraquídeo	
Tinción Gram positiva	30-40
Glucorraquia normal	>60
Predominio neutrofílico	70

\*La presentación puede ser de muchos días, mimetizando la meningitis tuberculosa en un 10-30%

Según la revisión de 818 pacientes mencionada anteriormente,<sup>35</sup> los factores predisponentes más frecuentes fueron la neoplasia (sólida o hematológica) en el 24%, seguida del trasplante de órgano sólido (21%), enfermedad hepática y alcoholismo (13%), tratamiento inmunosupresor (11%), diabetes mellitus (8%) e infección por HIV/SIDA (7%). Sólo un 36% de los casos no tenía un factor predisponente. Este hecho fue observado también por los estudios más recientes.<sup>136,138</sup>

Según la serie de Brouwer sobre 30 pacientes, el LCR el 77% mostraba al menos un factor indicativo de meningitis<sup>138</sup> (glucorraquia  $>1.9\text{mmol/L}$ , proteinorraquia  $>2.20\text{g/L}$ , pleocitosis  $>2000$  células/ $\text{mm}^3$ , o neutrófilos en LCR  $>1180$  células/ $\text{mm}^3$ ). El recuento celular medio fue de 620 células/ $\text{mm}^3$ , el 39% de ellos presentaba  $>1000$  células/ $\text{mm}^3$ , a diferencia de lo observado previamente por Mylonakis (menos del 25% presentaron  $>1000$  células/ $\text{mm}^3$  en su revisión).<sup>35</sup> Datos similares fueron observados por el estudio multicéntrico español.<sup>136</sup>

La tinción Gram es poco informativa para la meningitis por *Lm*. Además de equívoca, es positiva en un porcentaje muy reducido de pacientes (28%-30%).<sup>35,136,138</sup> En cambio los HC son de gran utilidad (positivos alrededor del 50% o más en todas las series).<sup>35,136,138</sup>

### Rombencefalitis

La RE por *Lm* es una forma de afectación del SNC infrecuente, con una frecuencia descrita muy variable,<sup>71</sup> probablemente por ser una entidad infradiagnosticada. Los datos que conocemos provienen básicamente en una revisión de la literatura de 1993<sup>77</sup> sobre 63 pacientes con RE por *Lm* (un paciente propio y 62 pacientes de la revisión de la literatura). La otra gran serie descriptiva de Mylonakis en 1998, describe con detalle la meningitis pero mezcla la cerebritis con los abscesos parenquimatosos infra y supratentoriales.<sup>35</sup>

Según Armstrong, la RE por *Lm* afecta a pacientes previamente sanos (el 50% de los pacientes eran inmunocompetentes).<sup>77</sup>

Típicamente sigue un curso bifásico con un período prodrómico breve durante el que destacan cefalea, fiebre y náuseas y vómitos, seguidos al cabo de unos cuatro días por focalidad neurológica (afectación de pares craneales, cerebelo y/o vías largas).<sup>77</sup> El nivel de conciencia puede ser normal en el 59% al inicio de la segunda fase y el meningismo está presente en sólo el 55% de los paciente. Comparado con la alta frecuencia de disminución del nivel de conciencia y meningismo en pacientes con meningitis bacterianas agudas, no es de extrañar que esta forma de infección listeriósica pueda pasar desapercibida, dando lugar a un retraso en su diagnóstico e inicio del tratamiento antibiótico. Además, el inicio de la focalidad neurológica suele ser abrupta,<sup>77</sup> simulando un evento isquémico, propiciando aún más el diagnóstico inicial erróneo. Una de las complicaciones más temidas en este tipo de encefalitis, debido a la afectación del tronco cerebral, es el fallo respiratorio agudo de origen central. Según la serie de Armstrong de 1993, ocurrió en el 41% de los pacientes, empeorando consecuentemente la morbilidad y mortalidad de esta entidad. Otra complicación fue la neumonía, aunque no pudieron diferenciar si se trataba de neumonía realmente listeriósica o aspirativa debido al bajo nivel de conciencia.<sup>77</sup>

El LCR suele mostrar ligera pleocitosis ( $237/\text{mm}^3$ ) con predominio de linfocitos y se ha descrito una mayor rentabilidad de los HC respecto a la de los cultivos de LCR (61% de HC positivos, respecto al 33% de cultivos de LCR).<sup>77</sup>

La morbimortalidad es elevada a pesar de un tratamiento correcto (mortalidad del 51%, secuelas en 61% de los supervivientes).<sup>77</sup>

## Abscesos

El absceso cerebral representa el 10% de las infecciones del SNC por *Lm*.<sup>71</sup> Existen dos revisiones de la literatura sobre abscesos por *Lm*. La primera, publicada en 1986,<sup>139</sup> describe 14 pacientes (uno propio y 13 de la literatura). La segunda,<sup>140</sup> publicada en 2001, describe 39 pacientes (5 propios y 34 de la literatura, incluidos los de la serie de 1986).

Según ambas series, afecta en su gran mayoría a pacientes con alguna enfermedad debilitante o situación de inmunodepresión (neoplasia hematológica, infección por HIV o SIDA, embarazo, tratamiento con esteroides o quimioterapia) y edades extremas. En la revisión de Eckburg, todos los pacientes tenían una enfermedad debilitante o eran mayores de 50 años.<sup>140</sup>

La aparición del absceso listeriósico se acompaña casi siempre de bacteriemia por lo que se cree que se produce tras una siembra hematógena.<sup>139,140</sup> Puede acompañarse en el 25%-40% de afectación meníngea.<sup>140</sup> De ahí que la rentabilidad de los HC (86%) sea mayor que la del cultivos de LCR (38%).

La presentación clínica se desarrolla entre una y dos semanas y puede simular otras entidades más frecuentes. En la serie de Eckburg, la fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) estuvo presente en el 72% de los pacientes pero cefalea sólo en el 38%. La focalidad neurológica apareció en la mayoría de pacientes (87%) y dependió de la localización del absceso.<sup>140</sup>

El rasgo diferencial respecto a los abscesos piógenos es su localización, siendo la subcortical, en ganglios de la base, tronco y médula más

común en *Lm* y excepcional en el resto.<sup>139,140</sup> La morbimortalidad es también elevada.<sup>74</sup>

#### 1.2.5. Diagnóstico

No hay ningún dato clínico distintivo de infección por *Lm*, de ahí que el diagnóstico requiera del aislamiento de *Lm* en medios estériles (sangre, LCR, líquido articular) y su identificación mediante técnicas microbiológicas estándar.

En la mayoría de los estudios sobre *Lm*, el diagnóstico requiere la positividad de los hemocultivos y/o del cultivo de LCR. En los casos de RE y absceso cerebral, la rentabilidad de dichos cultivos no es demasiado elevada (41% de los pacientes en la serie de Armstrong de RE,<sup>77</sup> probablemente menor en la de abscesos de Mylonakis<sup>35</sup>). La rentabilidad de los HC en estos casos es algo mayor (59%-73% en la serie de Mylonakis<sup>35</sup> y del 61% en la de Armstrong<sup>77</sup>), pero aún así baja. Este es un hecho inquietante y plantea la posibilidad de que algunos casos de enfermedad del SNC por *Lm* con hemocultivos y cultivos del LCR puedan pasar desapercibidos.

El diagnóstico serológico de *Lm* (anticuerpos contra listeriolisina O) o la PCR no han demostrado ser útiles en el momento agudo de la enfermedad invasiva. Aún así, la serología podría ser útil en los casos de brotes epidémicos.<sup>94</sup> De la misma manera, el cultivo de heces no está indicado en el diagnóstico de la enfermedad invasiva y tiene utilidad únicamente en los brotes epidémicos de gastroenteritis. Para este

cultivo hay que utilizar un medio especial que no inhiba el crecimiento de *Lm.*<sup>72</sup>

En las infecciones del SNC, el LCR suele mostrar ligera pleocitosis con predominio neutrofílico o linfocítico.<sup>35</sup> En la serie de Armstrong sobre RE, el recuento celular medio fue de 237/mm<sup>3</sup> (mediana 110/mm<sup>3</sup>) con predominio linfocítico en el 58% de los casos.<sup>77</sup> En la serie de Mylonakis sobre meningoencefalitis, el recuento celular medio fue de 1183/mm<sup>3</sup> (mediana 585/mm<sup>3</sup>), la mayoría de los casos fue de predominio neutrofílico (65%).<sup>35</sup>

La proteinorraquia suele estar ligeramente elevada (en el 98% de los casos en la serie de Mylonakis,<sup>35</sup> con una media de 168mg/dL) y la glucorraquia suele ser normal (media de 40mg/dL, hipoglucorraquia en el 39%).<sup>35</sup>

La sensibilidad de la tinción Gram del LCR es muy baja, positiva en alrededor de un tercio de los casos.<sup>35,77</sup> Además, en algunos de los casos la primera interpretación fue de difteroides o diplococo.<sup>35</sup> (Figura 4)

La neuroimagen es esencial para el diagnóstico de las formas con afectación parenquimatosa, siendo la resonancia magnética (RM) craneal claramente superior a la TC, sobre todo en el tronco encefálico.<sup>77</sup> Las lesiones se muestran en T2 y FLAIR como un aumento de señal, mientras que en T1 la imagen es hipointensa. La captación de contraste es en anillo en el caso de abscesos y microabscesos. (Figura 5)

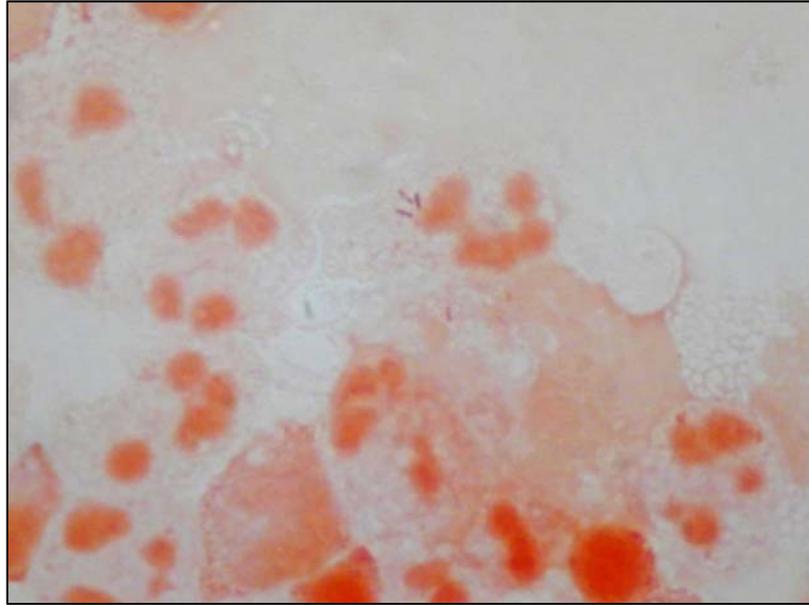


Figura 4: Tinción Gram de LCR, mostrando bacilos gram-positivos sobre una base de células inflamatorias.

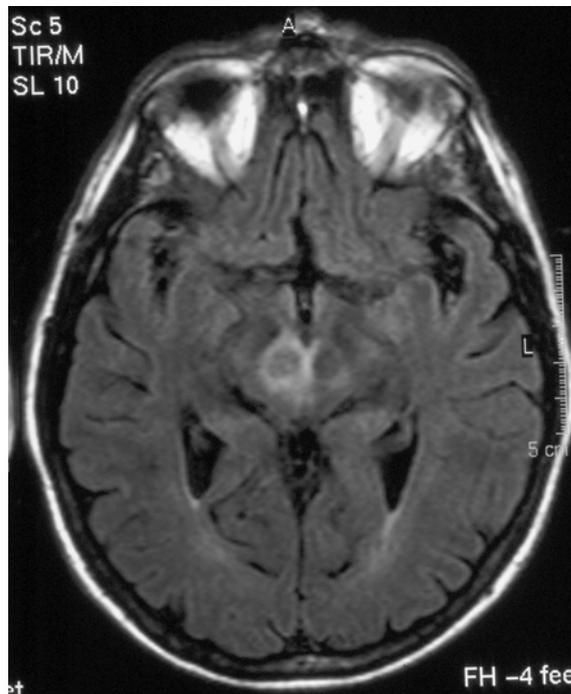


Figura 5: Axial T1 tras la administración de contraste.

### 1.2.6. Tratamiento

Según las recomendaciones americanas, el tratamiento de primera línea es ampicilina (2 gramos intravenoso (IV) cada 4 horas) o penicilina G (4 millones IV de unidades cada 4 horas).<sup>141</sup> Aunque no existen ensayos randomizados, *Lm* es sensible in vitro a estos antibióticos y no se han encontrado cifras significativas de resistencia.<sup>142</sup> Se prefiere ampicilina por su teórico mejor traspaso de la BHE.<sup>143</sup> Aunque gentamicina (3mg/Kg/d IV dividido en tres dosis) tiene una penetración pobre en el LCR, clásicamente se ha añadido por su efecto sinérgico con ampicilina.<sup>144</sup>

La duración óptima de tratamiento no está establecida. En el caso de infección del SNC, la ampicilina debe mantenerse al menos tres semanas y la gentamicina hasta la mejoría clínica, al menos una semana. Algunos estudios recientes han observado un aumento de la mortalidad en pacientes que recibieron terapia combinada de ampicilina con un aminoglicósido.<sup>92,136</sup> Este hecho podría deberse a que los pacientes tenían un estado basal delicado y el aminoglicósido contribuyó a su empeoramiento.<sup>136</sup>

En pacientes alérgicos a la penicilina que no pueden ser desensibilizados, trimetoprim-sulfametoxazol (10-20mg/Kg (según trimetoprim) IV al día dividido cada 6 o 12 horas) ya que es bactericida frente *Lm*, posee una penetración en el SNC excelente y además, se puede administrar por vía oral.<sup>35,71,77,78,139-141,145</sup> vancomicina es activa contra *Lm*, pero se han publicado recaídas.<sup>144</sup> Es poca la experiencia con los antibióticos carbapenémicos, que son activos in vitro y quizás

también in vivo.<sup>144</sup> La experiencia con linezolid es limitada, es bacteriostático frente a *Lm* in vitro y penetra bien la BHE. Se ha descrito un caso de absceso cerebral curado con la combinación linezolid con Rifampicina,<sup>146</sup> representando una alternativa atractiva a la ampicilina y el cotrimoxazol.

### 1.2.7. Pronóstico

*Lm* es una infección de mal pronóstico. El hecho de que afecte a pacientes con enfermedades de base empeora este pronóstico. Los pacientes por otra parte sanos normalmente se recuperan completamente, como se observó en dos estudios descriptivos de 281 y 74 pacientes, donde no hubo ninguna muerte entre el grupo de adultos sanos, comparados con la mortalidad del 22% y del 32% entre los pacientes con enfermedad de base.<sup>147,148</sup> De entre los brotes epidémicos de gastroenteritis febril de EEUU, la listeriósica fue poco frecuente pero de gran morbilidad y mortalidad (mortalidad del 20%, la segunda más alta después de *Vibrio vulnificus*).<sup>149</sup>

Los factores que han demostrado asociación con mortalidad en series largas son neoplasia sólida, alcoholismo, edad > 70 años, tratamiento esteroideo y enfermedad renal.<sup>147</sup> La afectación del SNC es otro factor asociado con mal pronóstico, pues, a parte de una mortalidad elevada (24% en la serie de meningoencefalitis de Mylonakis,<sup>35</sup> 25% en la serie de RE de Armstrong,<sup>77</sup> 39% en la serie de abscesos de Eckburg<sup>140</sup>), los supervivientes mostraron una frecuencia elevada de secuelas en las series largas (32% entre las meningoencefalitis,<sup>35</sup> 61% entre las RE,<sup>77</sup> 61% entre los abscesos cerebrales<sup>140</sup>).

### 1.2.8. Prevención

El CDC presentó en 1992 una serie de recomendaciones para personas sanas y personas con factores de riesgo de adquirir listeriosis basadas en los datos epidemiológicos de los que se dispone. (Tabla 9)

Tabla 9: Recomendaciones del CDC para la prevención de listeriosis.<sup>74</sup>

<b>Para la población general</b>
Cocinar completamente productos cárnicos
Lavar completamente productos vegetales crudos antes de su ingesta
Mantener en la nevera separada la carne cruda de los vegetales, comidas cocinadas y comidas preparadas
Lavar cuchillos y tablas antes de manipular comida cruda
<b>Recomendaciones adicionales para personas a riesgo (inmunodepresión, embarazo, ancianos)</b>
Evitar quesos (estilo mexicano, feta, Brie, Camembert, Roquefort)
Recocinar sobras de comida antes de su ingesta
Aunque el riesgo de contaminación por <i>Listeria</i> a partir de carnes tipo delicatessen es bajo, se recomienda a embarazadas y personas inmunodeprimidas que eviten este tipo de alimentos.



## **2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## 2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis de trabajo

1. Los abscesos piógenos causados por *Lm* presentan determinadas características clínicas, radiológicas y licuorales que permiten la sospecha precoz del diagnóstico etiológico y, por lo tanto, el inicio del tratamiento específico antes de la confirmación microbiológica.
2. Las rombencefalitis por *Lm* presentan determinadas características clínicas, radiológicas y licuorales que permiten su diferenciación del resto de etiologías de rombencefalitis y, por lo tanto, el inicio precoz del tratamiento específico antes de la confirmación microbiológica.
3. La meningitis y la rombencefalitis por *Lm* constituyen dos entidades clínicas diferentes por sus características clínicas y evolutivas.

## 2.2. Objetivos

1. Identificar las características demográficas, clínicas y de neuroimagen distintivas de los abscesos cerebrales por *Lm*.
2. Describir el espectro etiológico de las rombencefalitis.
3. Identificar las características demográficas, clínicas, licuorales o radiológicas distintivas de la rombencefalitis por *Lm*.
4. Identificar las características clínico-evolutivas, licuorales o radiológicas diferenciales entre las meningitis por *Lm* y la rombencefalitis por *Lm*.
5. Identificar los factores clínicos, licuorales o radiológicos relacionados con el pronóstico de las infecciones del SNC por *Lm*.

### **3.- MATERIAL, MÉTODOS Y PACIENTES**



### 3.- MATERIAL, MÉTODOS Y PACIENTES

#### 3.1. Metodología

El presente trabajo se subdivide en tres estudios sobre:

- 1) Abscesos cerebrales por *Listeria monocytogenes*
- 2) Rombencefalitis
- 3) Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*

El primer estudio es observacional retrospectivo basado en la descripción de seis pacientes ingresados en el Hospital Universitari de Bellvitge de forma consecutiva hasta el 2008 más la descripción de los pacientes publicados en la literatura desde 1970 hasta el 2009, realizando revisión sistemática mediante MEDLINE con las palabras clave “brain abscess” y “cerebritis” cruzadas con “listeria”.

Para su inclusión se requirió que presentaran una o más lesiones mayores de un centímetro de diámetro, con captación de contraste en anillo en las pruebas de neuroimagen y la confirmación de *Lm* por positividad del HC, del cultivo del LCR o del contenido del absceso (por biopsia o exéresis de la lesión).

Para el análisis estadístico se utilizó un análisis de regresión logística de Cox en el que se incluyeron las variables de edad, sexo, enfermedad de base, tratamiento inmunosupresor, duración de la sintomatología antes de consultar a un servicio médico, fiebre, focalidad neurológica, leucocitosis, leucopenia, pleocitosis, HC, cultivos de LCR, cultivo de la muestra obtenida por cirugía, número de abscesos, localización, tipo de

tratamiento antibiótico, duración del mismo y tratamiento quirúrgico del absceso, para detectar posibles factores asociados a la evolución (muerte o secuelas).

El segundo estudio es observacional retrospectivo en el que se revisaron las historias de pacientes ingresados en los servicios de neurología, neurocirugía y enfermedades infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge desde 1990 hasta el 2008 con el diagnóstico al alta de RE.

Se definió RE basándose en los siguientes criterios diagnósticos: 1) demostración clínica (ataxia, afectación de pares craneales más afectación de vías largas) o por estudios de neuroimagen de afectación del rombencéfalo más 2) pleocitosis ( $>4$  células/mm<sup>3</sup>). Se excluyeron pacientes con historia previa de esclerosis múltiple o localización supratentorial predominante de las lesiones en la RM craneal.

Se revisaron los datos clínicos y demográficos (edad, sexo, afectación de pares craneales o vías largas, ataxia, disminución del nivel de conciencia, fiebre o meningismo), las características del LCR (recuento leucocitario, niveles de proteínas y glucosa) y hallazgos en la neuroimagen (normal, afectación supratentorial y/o infratentorial y los criterios de Tintoré para la diseminación en tiempo y espacio<sup>150</sup>).

Entre las diferentes causas, para el diagnóstico de RE por *Listeria monocytogenes* se requirió la positividad de hemocultivos o del cultivo de LCR.

Para el análisis estadístico se usaron el test de Chi cuadrada, el test exacto de Fisher y el test de la T de Student según se requiriera.

El tercer estudio se basa en una serie consecutiva de pacientes ingresados en el Hospital Universitari de Bellvitge desde 1977 hasta 2009, incluyendo pacientes que cumplan los siguientes criterios diagnósticos: 1) positividad para *Lm* del cultivo de LCR o positividad del HC más pleocitosis en el LCR. Para el diagnóstico de RE se requirió la demostración clínica o radiológica de la afectación de tronco. En el caso de la cerebritis, las lesiones con captación de contraste en anillo no debían ser mayores de un centímetro de diámetro, ya que si no, se consideraron un absceso.

Se recogieron múltiples variables demográficas (edad, sexo, factores de riesgo, tratamientos previos), clínicas (tiempo de instauración, fiebre, cefalea, meningismo, disminución del nivel de conciencia), de laboratorio (cultivos de LCR y hemocultivos), tratamiento antibiótico (tipo, duración y demora del inicio del tratamiento) y la evolución (muerte, supervivientes y secuelas).

Para el análisis estadístico se usaron el Test de Chi cuadrada, el test exacto de Fisher y el test de la T de Student y la regresión logística de Cox según se requiriera.

### 3.2. Medios disponibles

Se han revisado los archivos de los servicios de Neurología, Neurocirugía y Enfermedades Infecciosas así como las bases de datos del servicio de Archivos del Hospital Universitari de Bellvitge desde 1990 hasta 2008, además de la base de datos de meningitis que se lleva a cabo de manera prospectiva en el servicio de Enfermedades Infecciosas desde 1975, para detectar pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos de meningitis, RE y abscesos por *Lm*. De ellos ha recogido los datos demográficos, clínicos, licuorales y de neuroimagen requeridos en cada estudio.

### 3.3. Aspectos éticos

No existen conflictos éticos en este trabajo, ya que se trata de estudios observacionales retrospectivos en los que no se ha aplicado empíricamente ninguna intervención sobre los pacientes. Toda la información que se muestra, se hace de forma anónima.

## **4.- RESULTADOS**



#### 4.- RESULTADOS

##### 4.1. Estudio 1: **ABSCESO CEREBRAL DEL ADULTO POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*: PRESENTACIÓN DE SEIS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**Moragas M, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Fernández-Viladrich P. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes* in adults: six cases and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:87-94.**

En el primer estudio se incluyó un total de 76 pacientes que cumplieran los criterios de absceso cerebral por *Lm*: seis pacientes del Hospital Universitari de Bellvitge, más 70 de la revisión de la literatura.

*Lm* afecta predominantemente a pacientes mayores (edad media de 53 años (rango 19-87) para el grupo de abscesos), con alteración de la inmunidad celular (enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas o sólidas, trasplante de órgano sólido, cirrosis y/o alcoholismo grave, infección por el HIV, bronquitis crónica en tratamiento corticoideo inhalado, sarcoidosis, tratamiento inmunosupresor o diabetes mellitus) aunque también puede darse en pacientes jóvenes sin enfermedad de base (11 pacientes no tenían enfermedad de base y de éstos, cuatro eran menores de 40 años).

Todos los pacientes con absceso cerebral presentaron fiebre y/o focalidad neurológica exceptuando un varón que recibía tratamiento corticoideo por una vasculitis reumatoide.

Mediante los datos clínicos y tras la TC craneal simple, el diagnóstico inicial fue erróneo en cinco de los seis pacientes propios descritos. Ante

la sospecha de absceso cerebral, la RM craneal (o en su defecto la TC craneal con contraste) nos ayudará a diferenciar el absceso de otras entidades más frecuentes y nos apoyará para alargar el tratamiento antibiótico el tiempo que sea necesario.

En este estudio se confirma que, en el caso de abscesos cerebrales por *Lm*, la rentabilidad de los hemocultivos (90%) es claramente superior a la del cultivo del LCR (33%), por lo que ante la sospecha de absceso cerebral por *Lm*, se debería recoger HC antes de empezar el tratamiento antibiótico.

Se requiere un elevado índice de sospecha para la detección de abscesos por *Lm*. Esta sospecha se basa en la presencia de fiebre o febrícula junto con focalidad neurológica, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o diabéticos.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Absceso cerebral del adulto por *Listeria monocytogenes*: presentación de 6 casos y revisión de la literatura médica

Mireia Moragas<sup>a,\*</sup>, Sergio Martínez-Yélamos<sup>a</sup>, Óscar Murillo<sup>b</sup> y Pedro Fernández-Viladrich<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, IDIBELL, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, IDIBELL, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2008

Aceptado el 8 de enero de 2009

On-line el 3 de octubre de 2009

#### Palabras clave:

*Listeria monocytogenes*

Absceso cerebral

Cerebritis

### RESUMEN

**Introducción:** *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo, con especial tropismo por el sistema nervioso central (SNC). El absceso cerebral por *Listeria* es una entidad insuficientemente conocida, a pesar de que representa el 10% de las infecciones del SNC por este microorganismo.

**Métodos:** A continuación se presentan 6 pacientes con absceso cerebral por *L. monocytogenes* que ingresaron de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Bellvitge durante los últimos 7 años. Se revisa también la literatura médica de los últimos 40 años hallando 70 pacientes con absceso cerebral por *Listeria*. Se describen las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas y evolutivas.

**Resultados:** El absceso cerebral por *Listeria* es una entidad de mal pronóstico y con elevada mortalidad. **Conclusión:** Se requiere un elevado índice de sospecha para su detección precoz y tratamiento antibiótico correcto que redunde en una mejor evolución. La sospecha debe fundamentarse en la presencia de fiebre o febrícula junto con focalidad neurológica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o diabéticos.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Brain abscess due to *Listeria monocytogenes* in adults: Six cases and review of the literature

### ABSTRACT

**Introduction:** *Listeria monocytogenes* is a gram-positive bacillus, with special tropism for the central nervous system (CNS). Brain abscess caused by *Listeria* has not been extensively studied, although it accounts for 10% of CNS infections due to this microorganism.

**Methods:** We present 6 patients with *Listeria* brain abscess consecutively admitted to Bellvitge University Hospital over the last 7 years. A literature review covering 40 years retrieved 70 patients with *Listeria* brain abscess. The epidemiologic, clinical, microbiological, and radiological findings related to this entity, and the outcome features are described.

**Results:** Brain abscess due to *Listeria* has a poor prognosis and is associated with elevated mortality.

**Conclusion:** A high index of suspicion is needed to reach an early diagnosis and establish appropriate antibiotic treatment, which will improve the outcome of this condition. Suspicion is based on the presence of fever and neurological symptoms, particularly in immunodepressed or diabetic patients.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

*Listeria monocytogenes*

Brain abscess

Cerebritis

### Introducción

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo, no esporulado. Es una bacteria pleomórfica que en medios orgánicos puede verse con una tinción de Gram y forma variables (difteroide, coco o diplococo)<sup>1</sup>.

*Listeria* es una importante causa de zoonosis y de contaminación de muchos alimentos (vegetales, leche, pescado, aves y

carne). La ingesta de estos alimentos contaminados es la puerta más frecuente de acceso al ser humano, seguida de la transmisión vertical de madre a feto. La infección puede iniciarse con una gastroenteritis febril con bacteriemia y posterior siembra del bacilo en otros órganos<sup>1</sup>.

Afecta con más frecuencia a pacientes mayores de 60 años con alguna alteración de la inmunidad celular (neoplasias hematológicas, tratamiento inmunosupresor, trasplantes de médula ósea y renales) o enfermedades debilitantes (infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], alcoholismo, diabetes mellitus [DM], hemocromatosis). Posee especial tropismo por el sistema nervioso central (SNC), siendo la meningitis la forma más

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 38435mmg@comb.cat (M. Moragas).

frecuente de infección del SNC por *Listeria*, aunque es característica también la cerebritis del encéfalo posterior (rombencefalitis). El absceso cerebral por *Listeria* es una entidad insuficientemente conocida, a pesar de que representa el 10% de las infecciones del SNC por este microorganismo<sup>1</sup>. Por otra parte, a diferencia de la meningitis, su tratamiento antibiótico y especialmente la duración de éste, no está bien estandarizado.

El objetivo del presente trabajo es profundizar en el conocimiento de las características clínicas y radiológicas del absceso por *Listeria* a partir de la descripción de 6 pacientes y de los pacientes que se han publicado en la literatura médica.

## Material y métodos

A continuación se presentan 6 pacientes con absceso cerebral por *L. monocytogenes* que ingresaron de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Bellvitge, en los servicios de Neurología y Enfermedades Infecciosas durante los últimos 7 años. Se revisa también la literatura médica incluyendo únicamente a los pacientes que presentaban una o más lesiones mayores o iguales a 1 cm, con captación de contraste en anillo en las pruebas de neuroimagen y confirmación de *L. monocytogenes* por positividad del hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) o contenido del absceso.

Para la revisión de la literatura médica se realizó una búsqueda de los últimos 40 años mediante MEDLINE con las palabras clave: «brain abscess» y «cerebritis» cruzadas con «*Listeria*», revisando los artículos que se publicaron en castellano, inglés y francés. De los artículos seleccionados se revisaron las referencias con el fin de detectar otros casos posibles. Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios que se mencionaron. Se utilizó un análisis de regresión logística de Cox en el que se incluyeron las variables de edad, sexo, enfermedad de base, tratamiento inmunosupresor, duración de la sintomatología antes de consultar a un servicio médico, fiebre, focalidad neurológica, leucocitosis, leucocitopenia, pleocitosis, hemocultivos, cultivo de LCR, cultivo de la muestra que se obtuvo por cirugía, número de abscesos, localización, tipo de tratamiento antibiótico, duración de éste y tratamiento quirúrgico del absceso para detectar posibles factores asociados a la evolución (muerte o secuelas).

## Descripción de los pacientes de este estudio

### Paciente 1

Varón de 70 años afectado de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DLP) y cardiopatía isquémica (CI). Cinco días antes había iniciado un cuadro de malestar general y febrícula. Al ingreso estaba febricular, sin focalidad neurológica ni signos meníngicos. En la analítica destacaban 12,2 mmol/l de glucemia y una mínima neutrofilia. Se orientó como síndrome febril sin foco y DM de inicio. Veinticuatro horas más tarde disminuyó su grado de consciencia, por lo que se realizó una punción lumbar (PL) que obtuvo un LCR con  $180 \times 10^6$  cel/l de predominio neutrofílico, 1,9 g/l de proteínas y normogluorraquia, con tinción de Gram y cultivo negativos. En los hemocultivos creció *L. monocytogenes*, iniciándose tratamiento con ampicilina y gentamicina. El tiempo transcurrido entre que el paciente consultó por primera vez hasta que se administró el tratamiento antibiótico efectivo (tiempo de demora del tratamiento [TDT]) fue de 5 días.

La tomografía computarizada (TC) craneal simple, que se realizó en ese momento, mostró un absceso frontobasal derecho de 4 cm de diámetro con captación en anillo. El paciente respondió favorablemente. La gentamicina se administró durante 20 días y la

ampicilina se suspendió el día 25 por nefritis intersticial, cambiándose a cotrimoxazol por vía oral (v.o.); el paciente estaba con este tratamiento en el momento del alta. Un mes más tarde, y a pesar de este tratamiento, el paciente reingresó por recidiva de la sintomatología. La TC craneal mostró la persistencia del absceso frontal (2 cm de diámetro). Se readministró el tratamiento con ampicilina y gentamicina, que se mantuvo durante 39 días, continuándose después con amoxicilina por v.o. El paciente se curó sin secuelas.

### Paciente 2

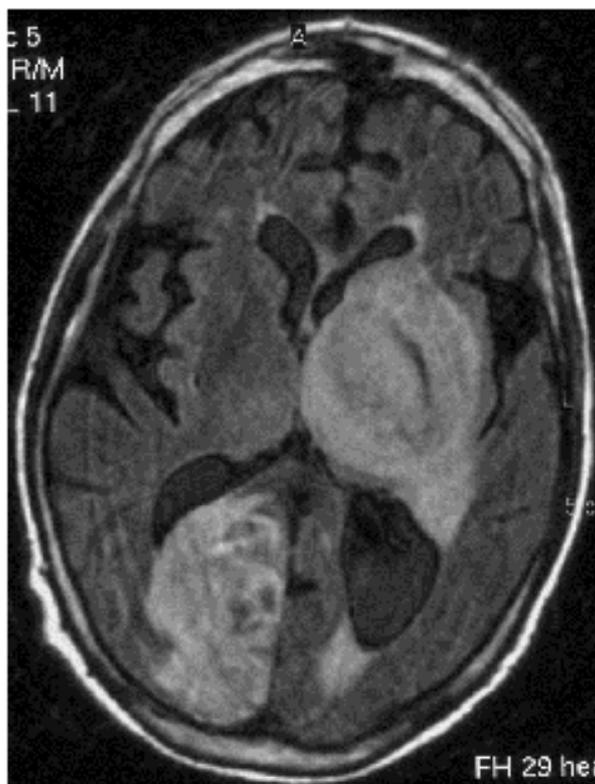
Varón de 62 años afectado de leucemia linfoblástica crónica (LLC) que consultó por cefalea y hemiparesia de un día de evolución. Tres semanas antes había presentado un cuadro de gastroenteritis febril autolimitado. En la exploración física destacaban febrícula, hemianopsia homónima y hemiparesia izquierdas, sin signos meníngicos. El recuento leucocítico correspondía al de su LLC. La resonancia magnética (RM) craneal mostró una imagen que ocupaba espacio ganglionar basal derecho. Con la orientación diagnóstica de tumor frente al absceso, se procedió a su exéresis quirúrgica. El cultivo del material extraído resultó positivo para *L. monocytogenes*, al igual que los hemocultivos que se obtuvieron al inicio del cuadro. Se inició un tratamiento con ampicilina y gentamicina por vía intravenosa (i.v.), antibióticos que se mantuvieron durante 21 y 7 días, respectivamente, y se continuó con cotrimoxazol por v.o. durante 5 semanas más. El TDT fue de 3 días. El paciente quedó con una mínima hemiparesia residual.

### Paciente 3

Varón de 59 años afectado de HTA, DM y cirrosis hepática que consultó por diplopía y fiebre de 24 h de evolución. La analítica general era normal. La TC craneal simple fue normal y se orientó el cuadro como de infarto cerebral vertebrobasilar. Cuatro días después, ante la persistencia de fiebre se practicó una PL con obtención de un LCR con un recuento de leucocitos de  $620 \times 10^6$ /l (el 98% eran neutrófilos); 0,53 g/l de proteína, normogluorraquia y tinción de Gram negativa. Una nueva TC craneal mostró múltiples imágenes infratentoriales compatibles con abscesos, confirmándose posteriormente el diagnóstico mediante RM craneal. El cultivo del LCR resultó negativo, pero en los hemocultivos creció *L. monocytogenes*. El paciente recibió un tratamiento con ampicilina durante 6 semanas, en combinación con gentamicina los 2 primeros días. El TDT fue de 6 días. Al momento del alta el paciente presentaba labilidad emocional y disartria. Una RM craneal que se practicó posteriormente mostró la resolución de los abscesos.

### Paciente 4

Varón de 60 años afectado de DLP, DM y LLC que consultó por disminución de fuerza de extremidades derechas y fiebre, sin signos meníngicos. La TC craneal simple mostró una hipodensidad frontal subcortical izquierda con efecto de masa, que tras la RM craneal se orientó como un absceso piógeno. El LCR mostró un recuento de leucocitos de  $16 \times 10^6$ /l; 0,6 g/l de proteínas y glucosa normal, con tinción de Gram y cultivo negativos. En los hemocultivos creció *L. monocytogenes*. Se inició un tratamiento con ampicilina y gentamicina (los 3 primeros días). El TDT fue de 2 días. Al décimo día del tratamiento, el paciente presentó afasia global y hemiplejía derecha y la RM craneal mostró la existencia de nuevas lesiones abscesificantes supratentoriales bilaterales. Se procedió entonces a la exéresis de la mayor de éstas y se continuó



**Figura 1.** Resonancia magnética craneal (secuencia FLAIR [Fluid Attenuated Inversion Recovery 'recuperación de inversión con atenuación de fluido']): absceso ganglionar basal izquierdo y occipital derecho.

el tratamiento con ampicilina por vía i.v. durante 32 días y con cotrimoxazol por v.o. durante 135 días. El paciente se curó sin secuelas permanentes, con estudio de neuroimagen normal.

**Paciente 5**

Varón de 56 años afectado de DM, CI y neoplasia de recto en tratamiento quimioterápico, que presentó un cuadro brusco de hemianopsia homónima izquierda. La TC craneal simple mostró una imagen hipodensa occipital derecha, orientándose el cuadro como tumor metastásico frente a infarto occipital. La RM craneal apoyó el diagnóstico de lesión isquémica. Una semana más tarde, el paciente presentó hemiparesia derecha, disartria y febrícula, sin signos meníngeos. En la analítica general destacaba una linfocitopenia. La TC craneal mostró una nueva imagen ganglionar basal izquierda compatible con un infarto reciente. El paciente evolucionó mal, con disminución del grado de consciencia y aparición de una nueva focalidad neurológica. La RM craneal mostró imágenes supratentoriales bilaterales con captación de contraste en anillo e importante efecto de masa, compatibles con abscesos múltiples (fig. 1). En un hemocultivo que se practicó por febrícula persistente creció *L. monocytogenes*. Se inició un tratamiento con ampicilina y gentamicina, a pesar del cual el paciente falleció 50 días más tarde. El TDT fue de 12 días.

**Paciente 6**

Varón de 65 años afectado de CI y fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante, que ingresó para estudio de un síndrome febril sin focalidad aparente. La analítica general era normal. Cuatro días después apareció la afectación de múltiples

pares craneales sin signos meníngeos. La TC craneal simple de inicio fue normal. El LCR contenía  $4 \text{ cél} \times 10^6/\text{l}$ , proteínas de 0,99 g/l y normoglucorraquia, con tinción de Gram negativa. Se inició tratamiento empírico con ampicilina y gentamicina. El TDT fue de 4 días. El cultivo de LCR resultó negativo, pero en los hemocultivos creció *L. monocytogenes*. La RM craneal que se realizó 2 días más tarde mostró una lesión infratentorial compatible con absceso de tronco, así como un hematoma de vermis cerebeloso. Tras 23 días de tratamiento con ampicilina se cambió a cotrimoxazol por v.o. durante 16 días más. El paciente estaba asintomático en el momento del alta y en controles posteriores.

**Resultados**

En la revisión de la literatura médica se han obtenido 70 pacientes. Las características demográficas, clínicas, radiológicas y evolutivas se describen, junto con las de los pacientes de este estudio, en la tabla 1.

De los 76 pacientes, la mayoría fueron varones ( $n = 55, 73\%$ ), con una edad media de 53 años (rango de 19 a 87). Sesenta y tres pacientes (85%) tenían una enfermedad de base, 11 pacientes (14%) no tenían enfermedad de base conocida y no se dispone de este dato en 2 pacientes. Las enfermedades de base fueron: DM (16 pacientes), enfermedades autoinmunitarias (15 pacientes), neoplasias hematológicas (13 pacientes) y neoplasias sólidas (3 pacientes), trasplante de órgano sólido (14 pacientes), cirrosis hepática o alcoholismo grave (8 pacientes), infección por VIH (5 pacientes), bronquitis crónica en tratamiento corticoideo (2 pacientes) y sarcoidosis (2 pacientes). Cuarenta de 69 pacientes (58%) habían recibido tratamiento inmunosupresor. No se dispone de esta información en 7 pacientes.

**Datos clínicos**

La mediana de duración de los síntomas desde el inicio de la clínica hasta que los pacientes consultaron a un centro médico fue de 4 días, con un rango de un día a 5 meses. El TDT es un dato que no se ha encontrado en la literatura médica. En los pacientes de este estudio la mediana fue de 5 días con un rango de 2 a 12 días.

Sesenta pacientes (87%) presentaron fiebre durante todo el cuadro clínico, mientras que permanecieron sin fiebre 9 (13%) de los 69 pacientes de los que se dispuso de esta información.

La focalidad neurológica que presentaron 63 (86%) de 73 pacientes dependió de la localización del absceso. De los 10 pacientes (14%) que no presentaron focalidad durante toda la enfermedad, los abscesos eran frontales en 4 pacientes, parietales en 2 pacientes, de ganglios basales en 2 pacientes, temporal en uno y supratentorial en otro paciente. Sólo un paciente, que estaba en tratamiento con prednisona, no presentó fiebre ni focalidad.

**Datos de laboratorio**

Consta el recuento de leucocitos en 54 pacientes, siendo normal en 29 pacientes (54%), mostrando leucocitosis en 17 pacientes (31%) y leucocitopenia en 7 pacientes (13%). Se obtuvo hemocultivos en 60 pacientes, resultando positivos en 51 de éstos (85%). El LCR que se obtuvo en 57 pacientes mediante PL mostró pleocitosis de grado variable en 40 pacientes (74%) y cultivo positivo en 19 pacientes (33%). El cultivo del material que se obtuvo por cirugía resultó positivo en 30 de 33 sujetos (90%).

**Tabla 1**  
Resumen de los pacientes de la literatura médica junto con los pacientes de este estudio

Pacientes	Referencia	Edad	Sexo	Enfermedad de base	TTM IS	Duración de los síntomas (días)	Febre	Facultad hematológica	HC (hemocultivos)	Cultivo de LCR	HC	Cultivo de absceso	n de abscesos	Localización	TTM ATB	Cuaja del absceso	Evolución
1		47	V	No DM y OH	No	1	SI	No	SI	+	+	ND	1	F	Penicilínico	No	Muerte
2		48	V	No	No	14	SI	SI	NR	-	+	ND	1	CGBB	Penicilínico	SI	Muerte
3		39	V	No	SI	2	SI	SI	NR	-	-	+	1	IntraT	No	Muerte	
4		53	V	CRIBTOS	No	7	SI	SI	NR	-	-	+	1	P	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
5		39	V	Transplante renal	SI	NR	SI	SI	No	-	+	ND	1	Múltiples	Penicilínico	No	Autómatismo
6		7	V	Transplante renal	SI	1	SI	SI	No	+	+	ND	1	P	Penicilínico	No	Muerte
7		49	V	Transplante renal	SI	600	NR	SI	NR	-	+	ND	1	Suprat	Penicilínico	No	Muerte
8		68	V	Leucemia	No	10	SI	SI	NR	-	+	ND	1	P	Penicilínico	No	Muerte
9		21	M	Transplante renal	SI	10	SI	SI	No	-	+	ND	1	Suprat	Penicilínico	No	Secuelas
10		27	V	Transplante renal	SI	1	SI	SI	NR	-	+	+	1	CGBB	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
11		55	V	Transplante renal	SI	5	SI	SI	NR	-	+	+	1	CGBB	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
12		54	M	No	No	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	No	Muerte
13		23	M	Cólera ulcerosa	NR	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	No	Muerte
14		25	V	No	No	7	SI	SI	NR	-	+	+	1	IntraT	Penicilínico	SI	Supervivencia
15		45	V	Transplante renal	SI	5	SI	SI	No	-	+	+	1	CGBB	Penicilínico	SI	Secuelas
16		45	V	Leucemia	SI	2	NR	SI	SI	+	+	ND	2	CGBB	Penicilínico	No	Secuelas
17		69	V	Leucemia	SI	4	SI	SI	No	-	+	ND	2	PT	Penicilínico	No	Muerte
18		58	V	Leucemia	SI	14	No	SI	NR	ND	ND	+	1	OT	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
19		53	V	Leucemia	NR	30	SI	SI	No	ND	+	+	1	PTO	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
20		34	V	PH	SI	5	SI	No	NR	+	+	ND	1	P	Penicilínico	No	Muerte
21		24	M	LES y trasplante renal	SI	1	SI	SI	NR	-	+	ND	1	P	Penicilínico	No	Muerte
22		10	M	Leucemia	NR	2	SI	SI	NR	+	+	ND	1	P y CGBB	Penicilínico	No	Muerte
23		24	M	Aboma	SI	1	SI	SI	SI	-	+	ND	1	Leopara	Penicilínico	No	Secuelas
24		NR	NR	Transplante renal	SI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	No	Secuelas
25		26	V	No	No	4	SI	SI	NR	-	+	ND	1	IntraT	Penicilínico	SI	Muerte
26		60	V	MR	ND	0	No	SI	No	ND	NR	+	1	NR	Penicilínico	No	Muerte
27		56	V	Sida	No	2	SI	SI	No	-	+	ND	1	P	Penicilínico más ampicilino	SI	Secuelas
28		66	M	Transplante renal	SI	5	SI	SI	NR	-	+	+	1	P	Penicilínico más ampicilino	No	Muerte
29		60	M	Acetosis reumática y vasculitis	SI	14	No	No	NR	-	+	+	1	Suprat	Penicilínico	SI	Autómatismo
30		62	V	DM	SI	5	SI	SI	NR	NR	NR	NR	1	Suprat	Penicilínico	SI	Muerte
31		56	V	Sida	SI	2	SI	SI	No	-	+	+	1	Suprat	Penicilínico	No	Supervivencia
32		45	V	DM	SI	NR	No	SI	No	-	+	+	1	Suprat	Penicilínico más ampicilino	SI	Muerte
33		57	V	NR	NR	18	SI	SI	No	-	+	ND	1	F y CGBB	Penicilínico	No	Secuelas
34		63	M	NR	NR	4	SI	SI	SI	+	NR	ND	1	Radiación	Penicilínico	No	Autómatismo
35		64	V	DM y EPOC	No	4	No	SI	SI	-	+	ND	1	SupraT	Penicilínico más ampicilino	No	Autómatismo
36		50	V	Sarcoidosis	SI	10	SI	SI	No	-	+	+	1	CGBB	Penicilínico más ampicilino	SI	Supervivencia
37		55	V	Gastroenteritis y DM	No	3	SI	SI	SI	+	+	ND	1	IntraT	Penicilínico más ampicilino	No	Secuelas
38		70	M	DM y CRIBTOS	No	14	SI	SI	No	ND	+	ND	1	NR	Penicilínico	No	Muerte
39		77	V	Leptosmia	NR	NR	NR	SI	SI	NR	NR	+	1	P	CGBB/MSB	SI	NR
40		61	V	DM	No	NR	No	SI	No	ND	NR	+	1	P	CGBB/MSB	SI	NR
41		39	V	Artritis crónica	SI	2	SI	SI	SI	+	NR	NR	1	IntraT	Penicilínico	No	Autómatismo
42		54	M	Artritis crónica	No	5	SI	SI	NR	+	+	ND	1	IntraT	NR	No	Secuelas
43		53	V	Melanoma	No	NR	SI	SI	NR	+	NR	ND	1	IntraT	Penicilínico más ampicilino	No	Muerte
44		70	V	No	NR	NR	SI	SI	NR	-	+	+	1	Cerebrós	Penicilínico	SI	Secuelas
45		38	V	Sida	NR	2	SI	SI	NR	-	+	ND	1	P	Penicilínico más ampicilino	No	Secuelas
46		65	V	Leptosmia y DM	SI	4	SI	SI	No	-	+	ND	1	P y CGBB	Penicilínico más ampicilino	No	Secuelas

# INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR LISTERIA MONOCYTOGENES

M. Moragas et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):87-94

91

46	4	75	V	DM	No	7	Si	Si	Si	Si	+	+	IND	1	FP	Posiclínico más amantadivido	No	Autómático
47	5	43	V	DM	No	3	Si	Si	Si	NR	-	-	+	1	InfAT	Posiclínico	No	Secuelas
48	6	50	V	PAN	Si	1	NR	No	Si	Si	+	+	NR	1	GCBB	Posiclínico	No	Muerte
49	6	75	V	EPOC	Si	1	NR	Si	Si	Si	ND	-	+	1	PO	Posiclínico más amantadivido	Si	Secuelas
50	4	30	V	Trasplante cardíaco y DM	Si	6	Si	Si	Si	No	-	-	+	1	FP	Posiclínico más amantadivido	Si	Autómático
51	6	51	V	Trasplante cardíaco	Si	30	Si	No	Si	No	ND	+	+	1	P	Posiclínico más amantadivido	Si	Autómático
52	6	37	V	Trasplante cardíaco	Si	14	Si	Si	Si	No	ND	+	+	1	F	Posiclínico más amantadivido	Si	Autómático
53	6	26	M	Leucemia y enfermedad de Crohn	Si	1	No	Si	Si	No	-	-	+	1	FP	Posiclínico más cotrimoxazol	Si	Autómático
54	6	71	V	DM, AR y endocarditis	No	20	Si	Si	Si	Si	-	-	+	1	Crabicks	Posiclínico más amantadivido	No	Muerte
55	6	54	M	Sarcoidosis	Si	3	No	Si	NR	NR	-	-	+	1	GCBB	Posiclínico más amantadivido	Si	Muerte
56	7	70	V	No	No	7	Si	Si	Si	NR	-	-	+	Múltiples	Crabicks	Posiclínico	Si	Secuelas
57	8	58	M	Lantomas, neovascularización y DM	Si	5	Si	Si	Si	No	-	-	+	Múltiples	InfAT	Posiclínico	No	Autómático
58	6	47	V	Sida	Si	30	Si	No	Si	No	ND	+	+	Múltiples	F	Posiclínico más amantadivido	Si	Muerte
59	6	56	M	Hepatitis autoinmune, CBP y DM	Si	1	Si	Si	Si	Si	ND	+	+	Múltiples	F (aquapuro y O derecho)	Posiclínico más amantadivido	Si	Autómático
60	6	70	V	DM	No	2	Si	Si	Si	NR	+	+	+	Múltiples	NR	Posiclínico más amantadivido	No	Muerte
61	6	55	M	IRC más AMCA	Si	4	Si	Si	Si	No	ND	+	+	1	P derecho	Posiclínico	Si	Muerte
62	6	63	V	MM	NR	NR	Si	Si	Si	NR	+	+	+	1	GCBB	Posiclínico	Si	Autómático
63	6	70	V	Leucemia	No	2	Si	No	Si	Si	+	-	+	Múltiples	Equicr (b) F derecho	Posiclínico más amantadivido	No	Autómático
64	6	71	M	DM	No	10	Si	Si	Si	No	+	+	+	1 grande	NO derecho	Posiclínico	No	Autómático
65	6	40	V	No	No	4	Si	Si	Si	No	NR	+	+	Múltiples y pequeños	InfAT	Posiclínico más amantadivido	No	Secuelas
66	6	55	V	GCBB y DM	Si	NR	Si	No	Si	No	ND	+	+	1	GCBB	Posiclínico más amantadivido	Si	Autómático
67	6	23	M	PTT	Si	2	Si	Si	Si	Si	-	-	+	1	FP izquierdo	Posiclínico más cotrimoxazol	Si	Secuelas
68	6	55	M	Trasplante renal	Si	30	Si	Si	Si	Si	ND	+	+	1	FP derecho	Posiclínico más amantadivido y cotrimoxazol	Si	Autómático
69	7	63	V	DPM	Si	2	Si	Si	Si	No	-	-	+	1	InfAT y SuprAT	Posiclínico más amantadivido y cotrimoxazol	No	Secuelas
70	6	60	M	LES	Si	NR	Si	No	NR	NR	-	-	+	1 grande	T	Posiclínico más amantadivido	No	Autómático
71	7PE	70	V	DM de inicio	No	5	Si	No	Si	No	-	-	+	1	F	Posiclínico más amantadivido más cotrimoxazol	No	Autómático
72	7PE	62	V	Leucemia	Si	1	Si	Si	Si	Si	ND	+	+	1	GCBB	Posiclínico más amantadivido y cotrimoxazol	Si	Secuelas
73	7PE	39	V	DM y cirrosis crónica	No	1	Si	Si	Si	No	-	-	+	Múltiples y pequeños	SuprAT e InfAT	Posiclínico más amantadivido	No	Secuelas
74	7PE	60	V	DM y leucemia	Si	3	Si	Si	Si	Si	-	-	+	Múltiples y grandes	SuprAT e InfAT	Posiclínico más amantadivido y cotrimoxazol	Si	Autómático
75	7PE	56	V	DM y NF recto	Si	15	Si	Si	Si	No	ND	+	+	Múltiples y grandes	SuprAT e InfAT	Posiclínico más amantadivido	No	Muerte
76	7PE	65	V	No	No	8	Si	Si	Si	No	-	-	+	1	InfAT	Posiclínico más amantadivido y cotrimoxazol	No	Autómático

AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; DM: diabetes mellitus; DPM: dermatopolimiositis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F: focal; FT: frontotemporal; FP: frontoparietal; FTO: feositempoocepal; GCBB: gioblastoma multiforme; GCBB: ganglios basales; HC: hemoculitis; HE: hemoculitis; IES: herpes encefalítico sistémico; ICR: líquido cefalorraquídeo; M: mujer; MM: mieloma múltiple; ND: no determinado; NR: no reportado; O: occipital; OH: encefalo; OT: occipito-temporal; P: parietal; PO: parieto-occipital; PAN: pancreatitis mudo; a: PPE: paciente del presente estudio; PT: pórpura trombocitopénica alopaica; PTT: pórpura trombocitopénica alopaica; FTT: pórpura trombocitopénica alopaica; SuprAT: supratentorial; T: temporal; TTM: ATB: tratamiento antibiótico; TTM 15: tratamiento inmunosupresor; V: varón; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### Neuroimagen

Se realizó TC craneal o RM craneal a todos los pacientes. El absceso era único en 58 pacientes (76%) y múltiple en el resto de los pacientes, de localización supratentorial en 52 pacientes (73%), infratentorial en 16 pacientes (22%) y supratentorial e infratentorial en 3 pacientes (4%). No se dispone de esta información en 5 pacientes.

### Tratamiento y evolución

De los 73 pacientes con constancia de recibir tratamiento antibiótico, 34 pacientes recibieron monoterapia con un antibiótico penicilínico, 28 pacientes recibieron combinación de un penicilínico con un aminoglucósido y 5 pacientes recibieron combinación de ampicilina con gentamicina y cotrimoxazol. Seis pacientes recibieron otros regímenes de tratamiento antibiótico. La mediana de duración del tratamiento fue de 6 semanas, con un rango de 3 días a un año.

Se realizó cirugía de exéresis o drenaje en 30 pacientes (39%). Fallecieron 25 pacientes (33%), sobrevivieron 50 pacientes (67%) y se desconoce la evolución de un paciente. De los supervivientes, se sabe que se curaron, aparentemente sin secuelas, 23 pacientes (49%) y con secuelas neurológicas 24 pacientes (51%). Se desconoce la situación final de 3 supervivientes.

El análisis estadístico no ha detectado ninguna variable que se asocie de manera independiente a una mejor evolución.

### Discusión

A diferencia de otras bacterias causantes de meningitis, *L. monocytogenes* tiene especial tropismo por el parénquima cerebral, haciendo posible el desarrollo de abscesos intraparenquimatosos a partir de una diseminación hematogena del microorganismo<sup>1,16,44,45,59,60</sup>. El absceso cerebral representa el 10% del total de las infecciones por *Listeria* en el SNC<sup>1,16,44,45</sup>. Desde el punto de vista demográfico y clínico destaca, en la presente revisión, que la mayoría de los pacientes eran varones, tenían más de 50 años y una enfermedad debilitante o estaban inmunodeprimidos. No obstante, y al igual que en la meningitis, un porcentaje significativo de pacientes (11%) no tenían enfermedad debilitante conocida ni recibían tratamiento inmunosupresor y, además, 4 de éstos eran menores de 40 años. En amplia coincidencia con estos datos, estos 6 pacientes eran varones, su edad media fue de 62 años y, excepto uno (paciente 6), tenían una o más enfermedades de base. Llama la atención la poca frecuencia de esta enfermedad en los pacientes con infección por VIH. Probablemente, el hecho de que la mayoría de estos pacientes mantenga un buen grado de inmunidad debido a los tratamientos antirretrovíricos de gran actividad o bien sigan un tratamiento profiláctico con cotrimoxazol haya contribuido a esto. En el futuro, es posible que huéspedes inmunodeprimidos por nuevos tratamientos biológicos (infiximab, etc.) estén predispuestos a presentar abscesos por este organismo, cosa que habría que tener en cuenta en la indicación de medidas profilácticas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, y de nuevo en concordancia con el encontrado en la presente revisión, todos los pacientes tuvieron fiebre o febrícula y 5 de éstos presentaron focalidad neurológica. Pese a esto, el diagnóstico inicial de absceso piógeno (en base a la clínica y los resultados de la TC craneal simple) se realizó únicamente en un paciente, siendo el resto diagnosticados de enfermedades más prevalentes, como infarto cerebral o tumor asociados a fiebre de origen extracerebral

(respiratorio o urinario). Se cree que esto indica un insuficiente conocimiento de la enfermedad.

El recuento de leucocitos ayuda poco, pues en la mayoría de los casos es normal o muestra alteraciones atribuibles a la enfermedad de base o a su tratamiento. En todo caso puede ser un signo de alarma que indica una posible inmunodepresión del paciente.

Desde el punto de vista microbiológico se puede observar, como ya se había referido anteriormente<sup>1,16,44,45,61</sup>, la alta rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, que resultaron positivos en el 90% de los pacientes de esta revisión, así como en los 6 pacientes de este estudio. Por otra parte, llama la atención que se realizara una PL a 57 de 64 pacientes, dado que su peligrosidad en los pacientes con absceso cerebral es bien conocida. Es posible que en algunos de los pacientes la PL se realizara antes de obtener un estudio de neuroimagen o bien tras la realización de una TC craneal simple sin que ésta mostrara aún alguna lesión. Dada la amplia diferencia, para esta enfermedad, entre la rentabilidad del cultivo de sangre (90%) y de LCR (el 33%, la mayoría de éstos con hemocultivos positivos concomitantes), ante la sospecha de absceso cerebral por *Listeria* (como cualquier otro tipo de absceso cerebral) debería evitarse la realización de una PL e iniciar el tratamiento antibiótico empírico tras la obtención de hemocultivos.

En cuanto a los estudios de neuroimagen, ya en el caso de los abscesos de tronco por *Listeria* se había descrito la superioridad diagnóstica de la RM craneal respecto a la TC craneal<sup>62</sup>. Sólo en uno de los 6 pacientes de este estudio se emitió un diagnóstico inicial de absceso piógeno mediante la TC craneal simple, mientras que el diagnóstico de absceso se indicó mediante RM craneal o TC craneal con contraste. Se puede inferir, por tanto, que en los abscesos cerebrales por *L. monocytogenes* la RM craneal y la TC craneal con contraste son un método diagnóstico mucho más fiable que la TC craneal simple. Como ya se había descrito en otras revisiones, la localización en ganglios basales y tronco encefálico y la presencia de múltiples abscesos es más frecuente en los abscesos por *Listeria* que en el resto de los abscesos piógenos. Esto puede explicarse por el mecanismo de invasión exclusivamente hematogena de *L. monocytogenes*, a diferencia de un importante número de abscesos piógenos que son secundarios a un foco contiguo de infección por otros gérmenes<sup>45</sup>. También en estos casos se cumple esta circunstancia, dado que 4 de los pacientes de este estudio presentaron múltiples abscesos bilaterales (2 pacientes) o microabscesos de tronco (2 pacientes).

Se considera que el antibiótico de elección de la bacteriemia o de la meningitis por *L. monocytogenes* es la penicilina o, preferiblemente, la ampicilina en dosis meníngeas, dado que penetra la barrera hematoencefálica (BHE) algo mejor que la penicilina<sup>63</sup>. Dado que su actividad bactericida es lenta y que puede exhibir cierto grado de tolerancia, se aconseja administrarla en combinación con un aminoglucósido (generalmente gentamicina) al menos durante los primeros días del tratamiento. En los pacientes alérgicos a la penicilina o como segunda línea de tratamiento secuencialmente a la ampicilina, se recomienda trimetoprima con sulfametoxazol, que es bactericida frente a este organismo, sus 2 componentes poseen una excelente penetración en el SNC y se puede administrar por v.o. en dosis de 320/1.600 mg cada 8 a 12 h<sup>1,16,44,45,59-62</sup>. La vancomicina, aunque suele mostrarse activa en las pruebas rutinarias de sensibilidad in vitro, no es en absoluto fiable para el tratamiento in vivo, a causa de su deficiente actividad bactericida y escasa penetración en el LCR. Los antibióticos carbapenémicos son activos in vitro, aunque no más que la ampicilina y se presume que sean útiles in vivo, aunque la experiencia clínica disponible es mínima. En todo caso, pueden ser útiles para el tratamiento empírico. Un importante porcentaje de cepas de *Listeria* ha mostrado resistencia a las quinolonas, habiéndose, además, descrito fracasos terapéuticos. El linezolid

es activo (bacteriostático) frente a *Listeria* in vitro y penetra bien la BHE. Resultó eficaz en un modelo murino de listeriosis del SNC<sup>64</sup> y se ha descrito un caso de absceso cerebral que se curó con la combinación de linezolid con rifampicina<sup>51</sup>. Por esto y dada la excelente actividad de la rifampicina frente a *Listeria*, la combinación puede ser una alternativa eficaz a la ampicilina y el cotrimoxazol en casos puntuales. Entre otros nuevos antibióticos, la tigeciclina es activa in vitro<sup>65</sup> pero no hay pruebas experimentales ni clínicas y en general las tetraciclinas no están indicadas en las infecciones del SNC. La quinopristina con dalfoipristina ha mostrado concentraciones inhibitorias mínimas demasiado elevadas para que se la considere una alternativa<sup>66</sup>.

En el caso del absceso cerebral, el tratamiento antibiótico administrado ha coincidido en líneas generales con el apuntado para la meningitis, ya que el 92% de los pacientes de la serie recibieron como mínimo ampicilina u otro betalactámico penicilínico, 33 pacientes (45%) recibieron betalactámico y aminoglucósido, 5 pacientes (7%) recibieron ampicilina con gentamicina seguido de cotrimoxazol, 13 pacientes (18%) recibieron como mínimo cotrimoxazol y 6 pacientes (8%) recibieron otras pautas de tratamiento antibiótico. No se dispone de estos datos en 3 pacientes. Se cree que el beneficio de añadir gentamicina al tratamiento con ampicilina es, cuanto menos, dudoso, dada la escasa o nula actividad de este antibiótico en el contenido purulento del absceso. Dado que la combinación puede ser útil en la primera fase de la enfermedad para controlar la sepsis inicial y la posible meningitis concomitante, se aconseja su administración inicial, pero sin exceder la semana en la mayoría de los casos. En una serie de pacientes con meningoencefalitis listeriosa grave la combinación de ampicilina con cotrimoxazol dio mejores resultados en cuanto a recaídas y secuelas neurológicas que la de ampicilina con gentamicina<sup>67</sup> y, en principio, parecería preferible para el tratamiento del absceso. La duración óptima del tratamiento antibiótico se desconoce. Se ha planteado que debe ser, como mínimo de 3<sup>61</sup>, 4<sup>45</sup> o 6 semanas<sup>1</sup>. Mylonakis et al recomiendan que la duración total del tratamiento debe individualizarse para cada paciente según la evolución clínica y que la monitorización clínica y radiológica es imprescindible antes de decidir el final del tratamiento<sup>64</sup>. En la presente revisión no puede demostrarse que una mayor duración del tratamiento redunde en un mejor pronóstico. La mediana de duración de tratamiento fue de 6 semanas. Los autores proponen una duración estándar del tratamiento de 6 semanas, prolongándolo si la clínica y los estudios de neuroimagen así lo indican. Algunos pacientes pueden precisar de varios meses de tratamiento con cotrimoxazol.

El absceso cerebral por *Listeria* es una entidad de mal pronóstico y con elevada mortalidad<sup>44</sup>. En esta revisión el 33% de los pacientes falleció y el 32% de los pacientes sobrevivió con secuelas frente al 30% de los pacientes que sobrevivieron asintomáticos. En el análisis multivariante que incluía el factor duración de la sintomatología hasta acudir a un servicio médico no se detectó ninguna variable que se asociase a una mayor probabilidad de supervivencia de manera independiente. Aún así, puede asumirse que el tratamiento antibiótico precoz mejore la evolución. En este sentido, al analizar el tiempo de demora del tratamiento de estos pacientes tras ingresar en el hospital, si bien no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución, el paciente que falleció fue aquél en el que se demoró más el inicio del tratamiento antibiótico.

En resumen, hay que considerar que la forma de presentación clínica y radiológica de los abscesos por *L. monocytogenes* es heterogénea, pudiendo simular otras entidades más frecuentes, como infartos o tumores cerebrales, y retrasar el tratamiento. Se necesita un elevado índice de sospecha para su detección precoz y tratamiento antibiótico correcto. La sospecha se fundamentaría en la presencia de fiebre o febrícula junto con focalidad neurológica,

sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o diabéticos. Ante un cuadro compatible, aún con poca fiebre, la obtención de hemocultivos antes de la administración del tratamiento antibiótico es esencial, dada su elevada rentabilidad.

## Financiación

Los autores son miembros de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

## Bibliografía

1. Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis. 1997;24:1-9.
2. Spillkin ES, Rachmaninoff N, Clinie ARW. *Listeria monocytogenes* meningitis: Report of two cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 1968;49:671-6.
3. Buchner LH, Schneerson SS. Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections. Am J Med. 1968;45:904-21.
4. Listeriosis (News and Notes). Br Med J. 1971;2:477-8.
5. Halkin H, Shacked IJ, Altmann G. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes* in a patient with cirrhosis of the liver. Isr J Med Sci. 1971;7:1192-5.
6. Chow AW, Alexander E, Montgomerie JZ, Guze IB. Successful treatment of non-meningitic listerial brain abscess without operation. West J Med. 1975;122:167-71.
7. Crocker EF, Leicester J. Cerebral abscess due to *Listeria monocytogenes*. Med J Aust. 1976;1:90-2.
8. Larson S, Cronberg S, Winblad S. Clinical aspects on 64 cases of juvenile and adult listeriosis in Sweden. Acta Med Scand. 1978;204:503-8.
9. Watson GW, Fuller TJ, Elms J, Kluge RM. Listeria cerebritis. Arch Intern Med. 1978;138:83-7.
10. Lechtenber R, Sierra ME, Pringle GF, Shucart WA, Butt RMH. *Listeria monocytogenes*: Brain abscess or meningoencephalitis? Neurology. 1979;29:86-90.
11. Larsson S, Linell F. Correlations between clinical and postmortem findings in listeriosis. Scand J Infect Dis. 1979;11:55-8.
12. Morrison RE, Brown J, Goodling RS. Spinal cord abscess due to *Listeria monocytogenes*: Case report and literature review. Arch Neurol. 1980;37:243-4.
13. Stam J, Wolters ECH, Van Manen J, Verbotten B. *Listeria monocytogenes* abscess in the basal ganglia [letter]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45:757-8.
14. Hutchinson RJ, Heyn RM. Listerial brain abscess in a patient with leukemia: Successful nonsurgical management. Clin Pediatr. 1983;22:312.
15. Cosin-Ochaíta J, Solares J, Romero-Vivas J, Rodríguez-Creixems M, Pasquau F, Bouza E. Absceso cerebral por *Listeria*. Rev Clin Esp. 1986;179:256-8.
16. Dee RR, Loeber B. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: Case report and literature review. Rev Infect Dis. 1986;8:968-77.
17. Salata RA, King RE, Gose F, Pearson RD. Listeria monocytogenes cerebritis, bacteremia and cutaneous lesions complicating hairy cell leukemia. Am J Med. 1986;81:1068-72.
18. Haykal H, Zamani A, Wang AM, Barsotti J. CT features of early *Listeria monocytogenes* cerebritis. Am J Neuroradiol. 1987;8:279-82.
19. Leung R, Woo E, Yu YL, Huang CY. Listeria brain abscess associated with steroid therapy: Successful non-surgical treatment. Clin Exp Neurol. 1987;24:181-6.
20. Robles NR, Anaya F, Jofre R, Valderrábano F. Listeriosis of the central nervous system. Med Clin (Barc). 1988;90:637.
21. Outin HD, Meurer J, Molho M, Rabault N, Simon N, Nouailhat F. Solitary listerial abscess of the brain stem. Cure with antibiotic treatment. Rev Neurol (Paris). 1989;145:153-6.
22. Harris JO, Márquez J, Swerdloff MA, Magana IA. Listeria brain abscess in the acquired immunodeficiency syndrome [letter]. Arch Neurol. 1989;46:250.
23. Patey O, Nedelec C, Edmond JP, Mayorza R, N'Go N, Lafaix C. Listeria monocytogenes septicemia in an AIDS patient with a brain abscess. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:746-8.
24. Nau R, Brück W, Bollensen E, Prange HW. Meningoencephalitis with septic intracerebral infarction: A new feature of CNS listeriosis. Scand J Infect Dis. 1990;22:101-3.
25. Updike WS, Anderson CJ, Lundberg MS, Spruance SL. Successful medical treatment of listerial brain abscess. West J Med. 1990;152:298-301.
26. Villar Rodríguez JL, Jiménez Mejías ME, Andreu Álvarez J, Cuello Contreras JA, Andrada Becerra E, Fernández Alonso J. Abscessing rhombencephalitis caused by *Listeria* in an immunodepressed patient. Rev Clin Esp. 1990;187:339-42.
27. Berenguer J, Solera J, Díaz MD, Moreno S, López-Hence JA, Bouza E. Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis. 1991;13:115-9.
28. Brown PH, Ingram CW, Van der Horst C. Brain abscess caused by *Listeria monocytogenes* [letter]. Rev Infect Dis. 1991;13:768-9.
29. Lorber B. Listeriosis following shigellosis. Rev Infect Dis. 1991;13:865-6.
30. Swartz MA, Welch DF, Narayan RP, Greenfield RA. Catalase-negative *Listeria monocytogenes* causing meningitis in an adult: Clinical and laboratory features. Clin Microbiol. 1991;95:130-3.
31. Soto LF, Sliman RJ. Focal seizures in a man with multiple medical problems. Hosp Pract. 1992;27:27-9.

32. Poropatich R, Phillips YY. Listerial brain abscess in long-standing sarcoidosis. *South Med J.* 1992;85:554-6.
33. Prieto JM, Pardo J, López J, Lema M, Castillo J, Noya M. Rhombencephalitis caused by *Listeria monocytogenes*. *Neurologia.* 1992;7:270-3.
34. Sivalingham JJ, Martin P, Frainow HS, Yazze JC, Friedman LS. *Listeria monocytogenes* peritonitis: Case report and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:1839-45.
35. Cleveland KO, Gelfand MS. Listerial brain abscess in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine [letter]. *Clin Infect Dis.* 1993;17:816-7.
36. Sjöström A, Olsson T, Burman LA, Tärnvik A. Listerial brain abscess in an immunocompetent adult with predisposing intestinal condition. *J Infect.* 1995;30:185-6.
37. Turner D, Fried M, Hoffman M, Paleacu D, Reider I, Yust I. Brainstem abscess and meningitis due to *Listeria monocytogenes* in an adult with juvenile chronic arthritis. *Neurology.* 1995;45:1020-1.
38. Soulié D, Meyer P, Raynaud M, Berge J, Dousset V. MRI and *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. *J Radiol.* 1996;77:489-96.
39. Davies RS, Burgin M. MRI appearances of *Listeria rhombencephalitis*. *Australas Radiol.* 1996;40:354-6.
40. Salgado MJ, Damami NN, Llewellyn CG, Maloney WJ, Vandorpe RA, Sangalang VE. Magnetic resonance imaging of abscesses of the brain stem and cerebellum complicating *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. *Can Assoc Radiol J.* 1996;47:431-3.
41. Aladro Y, Ponce P, Santullano V, Ángel-Moreno A, Santana MA. Cerebritis due to *Listeria monocytogenes*: CT and MR findings. *Eur Radiol.* 1996;6:188-91.
42. Douen AG, Bourque PR. Musical auditory hallucinosis from *Listeria rhombencephalitis*. *Can J Neurol Sci.* 1997;24:70-2.
43. Ormaque I, Valderiola F, González J, Zavala E. Acute hydrocephalus and brain abscess in *Listeria monocytogenes* meningitis. *Neurologia.* 1997;12:317-8.
44. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:313-36.
45. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: Five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:223-35.
46. Ackermann G, Schoen H, Schaumann R, Dietrich J, Rodloff AC. Rapidly growing brain tumor-like brain lesion. *Infection.* 2001;29:278-9.
47. Addas BM, Jan SJ. Cerebellar abscess due to *Listeria monocytogenes*. *Saudi Med J.* 2002;23:226-8.
48. Maezawa Y, Hirasawa A, Abe T, Kawamura H, Sekiguchi K, Kunimoto M, et al. Successful treatment of listerial brain abscess: A case report and literature review. *Internal Medicine.* 2002;41:1073-8.
49. Cone LA, Leung MM, Byrd RG, Annunziata GM, Lam RY, Hemman BK. Multiple cerebral abscesses because of *Listeria monocytogenes*: Three case reports and a literature review of supratentorial listerial brain abscess. *Surg Neurol.* 2003;59:320-8.
50. Rodríguez-Granger J, Olivares G, Tunño JD, Camacho-Muñoz E. Absceso cerebral en paciente inmunodeprimida. *Enf Inf Microbiol Clin.* 2005;23:41-2.
51. Leiti O, Gross JW, Tuazon CU. Treatment of brain abscess caused by *Listeria monocytogenes* in a patient with allergy to penicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 2005;40:907-8.
52. Adeva-Bartolomé MT, De Castro-García FJ, Castellanos-Pinedo F, Zurdo-Hernández JM. Abscesos cerebrales por *Listeria monocytogenes*. *Rev Neurol.* 2005;40:219-21.
53. Salamano R, Braselli A, Hoppe A, Monteghirlo R, Silva T. Neuroinfection in adults: Report of six clinical cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:1063-9.
54. Ganière V, Christen G, Bally F, Guillon L, Pica A, De Ribaupierre S, et al. *Listeria* brain abscess, *Pneumocystis pneumonia* and Kaposi's sarcoma after temozolomide. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:339-43.
55. Treebupachatsakul P, Srifeungfung S, Chayakulkeeree M. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: First case report in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:1516-20.
56. Hristea I, Bunnapradist S, Peng A, Puliya D, Vo A, Jordan SC. The onset of rapidly progressive neurologic deterioration after a brief gastrointestinal illness in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:142-7.
57. Ricard D, Sallansonnet-Froment M, Defuentes G, De Greslan T, Bounolleau P, Tailla H, et al. *Listeria monocytogenes* abscess of the brain. *Rev Neurol (Paris).* 2008;164:388-93.
58. Hernández-Belmonte A, Mateos-Rodríguez E, Andrés-Mompeán E, Palomar-Pérez JJ. Bacteremia, brain abscess, and meningitis caused by *Listeria monocytogenes*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:318-9.
59. Sánchez C, Garau J, Fernández-Viladrich P, Noguera A, Linares J. La listeriosis del adulto: epidemiología clínica, pronóstico y tratamiento. *Med Clin (Barcelona).* 1983;80:257-8.
60. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10:300-6.
61. Stamm AM, Disanulkes WE, Simmons BP, Cobbs CG, Elliott A, Budrich P, et al. Listeriosis in renal transplant recipients: Report of an outbreak and review of 102 cases. *Rev Infect Dis.* 1982;4:665-82.
62. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993;16:689-702.
63. Kucers A, Bennet NM. The use of antibiotics: A comprehensive review with clinical emphasis. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott; 1989.
64. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and intracerebral infections of mice with *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Chemother.* 2001;13:265-9.
65. Salas C, Calvo J, Martínez-Martínez L. Activity of tigecycline against coryneform bacteria of clinical interest and *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1503-5.
66. Huang Y-T, Liao C-H, Teng L-J, Hsueh P-R. Daptomycin susceptibility of unusual Gram-positive bacteria: Comparison of results obtained by Etest and the broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1570-2.
67. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Meyer P, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazol the most appropriate antibiotic regimen for *Listeria meningoenzephalitis*? Review of 22 cases and the literature. *J Infect.* 1996;33:79-85.

#### 4.2. Estudio 2: ROMBENCEFALITIS: SERIE DE 97 PACIENTES

Moragas M, Martínez-Yélamos S, Majós C, Fernández-Viladrich P, Rubio F, Arbizu Tx. Rombencephalitis: a series of 97 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:256-261.

En este estudio se incluyeron 97 pacientes que cumplían los criterios de RE.

El 10% (9/97) de todas las RE fueron debidas a una infección por *Lm*. Estos pacientes, respecto a los del resto de etiologías, fueron significativamente de mayor edad. La presencia de fiebre, disminución del nivel de conciencia y meningismo es un rasgo distintivo de *Lm*. El LCR muestra pleocitosis que puede ser intensa (rango 20-1000) y de predominio neutrofílico. La glucorraquia no es significativamente menor, pero puede estar muy disminuida (rango 0.10-3.5). La RM craneal es siempre patológica (con lesiones exclusivamente infratentoriales).

Otras entidades que pueden presentarse como RE son: esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos Anti-Yo y Anti-Tr, Virus Epstein-Barr (VEB), además del grupo de pacientes sin etiología específica.

Ante la sospecha de RE, la RM craneal nos ayudará a diferenciar la etiología RE. Es normal en los síndromes paraneoplásicos pero patológica en el caso de esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet e infección por *Lm*. Muestra lesiones exclusivamente infratentoriales en

la infección listeriósica, pero supra e infratentoriales en la esclerosis múltiple.

## Rhombencephalitis

### A Series of 97 Patients

Mireia Moragas, MD, Sergio Martínez-Yélamos, MD, Carles Majós, MD, Pedro Fernández-Viladrich, MD, Francisco Rubio, MD, and Txomin Arbizu, MD

**Abstract:** The term *rhombencephalitis* refers to inflammatory diseases affecting the hindbrain (brainstem and cerebellum). Rhombencephalitis has a wide variety of etiologies, some of them potentially severe and life threatening without proper early treatment. In this retrospective observational study, we reviewed the records of consecutively hospitalized patients at University Hospital of Bellvitge (Barcelona, Spain) from January 1990 to December 2008. Rhombencephalitis was defined as a brainstem and/or cerebellar condition demonstrated clinically or by neuroimaging, with pleocytosis ( $>4$  cells/mm<sup>3</sup>) in cerebrospinal fluid. Ninety-seven patients (48 female; mean age, 37 yr; range, 14–79 yr) fulfilled these criteria. We reviewed their clinical, cerebrospinal fluid, and radiologic characteristics. The mean follow-up was 5 years (range, 0–20 yr). The etiologies of rhombencephalitis were as follows: unknown cause (n = 31), multiple sclerosis (n = 28), Behçet disease (n = 10), *Listeria monocytogenes* infection (n = 9), paraneoplastic syndrome (n = 6) (3 cases associated with anti-Yo antibodies and 3 with anti-Tr antibodies), Epstein-Barr virus (n = 4), tuberculosis (n = 2), pneumococcal infection (n = 2), systemic lupus erythematosus (n = 1), lymphoma (n = 1), *Brucella* species infection (n = 1), JC virus (n = 1), and relapsing polychondritis (n = 1). Certain clinical, cerebrospinal fluid, and radiologic characteristics that are commonly seen in some of these etiologies can guide us in the first approach to the etiologic diagnosis of rhombencephalitis.

(*Medicine* 2011;90: 256–261)

**Abbreviations:** CSF = cerebrospinal fluid, EBV = Epstein-Barr virus, MS = multiple sclerosis, PCR = polymerase chain reaction, RE = rhombencephalitis.

### INTRODUCTION

To our knowledge, the term *rhombencephalitis* (RE) was first used in 1951 to refer to inflammatory diseases affecting the hindbrain (brainstem and the cerebellum).<sup>1</sup> In 1957, the first case of brainstem encephalitis caused by *Listeria monocytogenes* was reported,<sup>2</sup> and since that time, many other cases of RE with a variety of etiologies have been described.<sup>3,4,7,8,11,17,23,32,36</sup> Nevertheless, as far as we know, there are no large series in which the relative frequency of the causes of this condition are reported. This information could help physicians reach an etiologic diagnosis. Some of the described causes of RE are potentially

severe and life threatening; thus, an accurate initial diagnostic approach is important to establish proper early treatment.

We conducted the current study to describe the etiologic spectrum of RE and the clinical, radiologic, and cerebrospinal fluid (CSF) characteristics that can help to establish a useful initial approach and proper empirical treatment.

### METHODS

We conducted a retrospective, observational study in which we reviewed the medical records of all patients consecutively hospitalized in the departments of neurology, infectious diseases, and neurosurgery at the University Hospital of Bellvitge (Barcelona, Spain) from January 1990 to December 2008. Bellvitge is a tertiary care referral hospital with a catchment population of 1,269,776 inhabitants. RE was identified based on the following criteria: 1) brainstem and/or cerebellar disorder demonstrated clinically (ataxia or cranial nerve involvement, plus spinothalamic tract, corticospinal tract, or posterior column abnormalities) or by neuroimaging study, and 2) pleocytosis ( $>4$  cells/mm<sup>3</sup>) in CSF. Patients with a history of other neurologic signs, a previous diagnosis of multiple sclerosis (MS), or predominantly supratentorial lesions on magnetic resonance imaging (MRI) were excluded.

We reviewed the demographic data (age and sex), clinical factors (involvement of the cranial nerve or long tracts, ataxia, low level of consciousness, fever, or meningeal signs), CSF laboratory results (white blood cell count, leukocyte formula, and protein and glucose concentrations) and neuroimaging findings (normal, supratentorial and/or infratentorial lesions, and the Tintoré criteria for dissemination in space and time in MS).<sup>30</sup>

The etiologic diagnosis was documented according to the criteria listed as follows. The diagnosis of MS was based on the revised McDonald criteria,<sup>24</sup> and Behçet disease was established based on the International Study Group criteria for Behçet disease.<sup>15</sup> A positive blood or CSF culture was diagnostic of *Listeria* infection. The diagnosis of Epstein-Barr virus (EBV) infection was suggested by the presence of serum heterophile antibodies and confirmed by IgM antibody to EBV viral capsid antigen in serum.<sup>6</sup> The presence of anti-Yo or anti-Tr antibodies was indicative of a paraneoplastic syndrome.<sup>12,13</sup> A positive CSF culture for *Mycobacterium tuberculosis* was required for the diagnosis of tuberculosis. Pneumococcal infection was confirmed when gram-positive diplococci were observed in CSF, or the conventional CSF culture was positive. The rose bengal agglutination test was used for the diagnosis of brucellosis.<sup>35</sup> For the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy, we required amplification of JC virus-specific DNA from CSF.<sup>21</sup> Systemic lupus erythematosus was diagnosed based on the 1982 American Rheumatism Association criteria<sup>28</sup> and relapsing polychondritis on the 1976 criteria of McAdam et al.<sup>20</sup> Pathologic study of a surgical biopsy specimen from the lesion was necessary for the diagnosis of lymphoma. Patients with RE in whom the etiology could not be determined were placed in the group of unknown causes.

From the Department of Neurology (MM, SMY, FR, TxA), Institut de Diagnòstic per la Imatge (CM), and Department of Infectious Diseases (PFV), University Hospital of Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose. Reprints: Mireia Moragas, MD, Department of Neurology, University Hospital of Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: mireiamoragas@gmail.com).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins  
ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0b013e318224b5af

**TABLE 1.** Etiologic Spectrum of Rhombencephalitis in 97 Patients

Etiology	Patients
Unknown cause	31
Multiple sclerosis	28
Behçet disease	10
<i>Listeria monocytogenes</i>	9
Paraneoplastic syndrome	6
Anti-Yo antibodies	3
Anti-Tr antibodies	3
Epstein-Barr virus	4
Tuberculosis	2
Pneumococcal infection	2
Systemic lupus erythematosus	1
Lymphoma	1
<i>Brucella</i>	1
JC virus	1
Relapsing polychondritis	1
Total	97

The duration of follow-up was recorded and outcome was assessed with the modified Rankin Scale.<sup>5</sup> We used the chi-square test, Fisher exact test, and Student t test, as appropriate, for the statistical analyses. Significance was set at a p value of < 0.05.

## RESULTS

### Epidemiology

Ninety-seven patients fulfilled our criteria for RE: 48 (50%) were female, and mean age was 37 years (range, 14–79 yr). The mean duration of follow-up was 5 years (range, 0–20 yr). The etiologic spectrum of RE in our patient series is shown in Table 1; clinical characteristics are shown in Table 2; and CSF and neuroimaging characteristics are summarized in Table 3.

Patients with MS and EBV infection were the youngest populations, whereas the groups with RE due to *Listeria* or paraneoplastic syndromes associated with anti-Yo antibodies were the oldest. Male sex was predominant in the Behçet disease and EBV infection groups. Four of the 9 patients with *Listeria*

RE were immunocompromised, 2 had diabetes mellitus, and 4 were aged more than 60 years. Five of the 9 patients were not immunocompromised or diabetic, and 2 of these 5 were younger than 60 years. The diagnosis of Behçet disease was made before the onset of RE symptoms in 4 of the 10 patients with this condition.

### Clinical Findings

Ataxia was documented in 100% of patients with paraneoplastic syndromes and EBV infection, and in only 10% of patients with Behçet disease, whereas involvement of long tracts (spinothalamic and corticospinal tracts and posterior column) was present in 70% of patients with Behçet disease, in only 17% of those with paraneoplastic syndromes, and in none of the patients with EBV infection. A low level of consciousness was absent in patients with MS and Behçet disease, and was present in only 17% of those with paraneoplastic syndromes; however, it was seen in 78% of patients with *Listeria* infection. Fever and meningeal signs were present in *Listeria* infection and were absent in MS; fever without meningeal signs was seen in patients with EBV infection.

### CSF Characteristics

The mean white blood cell count in CSF was 10 cells/mm<sup>3</sup> (range, 5–30) in MS, 45 cells/mm<sup>3</sup> (range, 13–109) in paraneoplastic syndromes, 126 cells/mm<sup>3</sup> (range, 10–1000) in Behçet disease, and 237 cells/mm<sup>3</sup> (range, 20–3300) in patients with listeriosis. Neutrophilic leukocytes were prominent in Behçet disease and *Listeria* infections. Low glucose levels were documented in 4 of 9 patients with listeriosis (mean, 2.15 mmol/L; range, 0.10–3.5) and in neither of the patients with tuberculosis.

### Neuroimaging

MRI findings were normal in all patients with a paraneoplastic syndrome and in 43% of those in the group with unknown causes; abnormal imaging features were seen in all patients with MS, Behçet disease, and listeriosis (Figure 1). Lesions caused by *Listeria* were found in an exclusively infratentorial location. In MS, associated supratentorial and infratentorial lesions were more common.

### Outcome

The median modified Rankin Scale score was 1 for the entire patient series and 4 in patients with paraneoplastic syndromes. After excluding patients in this group who died due to

**TABLE 2.** Clinical Characteristics of 97 Patients With RE

Etiology (No.)	Age, yr, Median (Range)	Sex M/F	Cranial Nerve Involvement (%)	Ataxia (%)	Long Tract Abnormality (%)	Low Level of Consciousness (%)	Fever (%)	Meningeal Sign (%)	MRS
Unknown cause (31)	40 (15–79)	19/12	74	77	55	16	45	10	1
MS (28)	25 (15–55)*	14/14	86	64	71	0†	0†	0†	1
Behçet disease (10)	30 (19–52)	3/7	70	10†	70	0	50	20	0
<i>Listeria</i> (9)	59 (46–74)*	5/4	78	78	44	78†	89†	62†	2
PNP syndrome (6)	51 (14–77)	4/2	67	100	17	17	33	0	4†
Anti-Yo (3)	59 (42–63)*								
Anti-Tr (3)	43 (14–77)								
EBV (4)	20 (19–44)	0/4	75	100	0†	50	75	25	0.5
Other (9)	25 (16–73)	3/6	67	78	67	22	67	22	1
Total (97)	32 (14–79)	48/49	76	69	56	17	39	13	1

Abbreviations: MRS = modified Rankin Scale, PNP = paraneoplastic.

\*Student t test, statistically significant.

†Chi-square or Fisher exact test, as appropriate, statistically significant.

TABLE 3. CSF and MRI Findings in 97 Patients With RE

Etiology (No.)	CSF Findings, Mean (Range)				MRI Findings			Prior Known Disease (No.)
	Cells (Cells/mm <sup>3</sup> )	Lymphocyte Count (%)	Protein (g/L)	Glucose (mmol/L)	Infratentorial Damage (%)	Supratentorial Damage (%)	Normal (%)	
Unknown cause (31)	23 (5–6762)	86	0.54 (0.20–2.32)	3.25 (0–5.10)	47	33	43*	—
MS (28)	10 (5–30)	100	0.39 (0.20–4.10)	3.20 (2.40–5.50)	89	100	0	—
Behçet disease† (10)	126 (10–10000)	43	0.65 (0.32–3.06)	2.85 (1.90–3.70)	100*	50	0	4
Listeria (9)	237 (20–3300)	50	1.24 (0.53–2.37)	2.15 (0.10–3.50)	100	0	0	0
PNP syndrome (6)	45 (13–109)	67	0.52 (0.25–0.85)	3.7 (3.1–4.2)	0	0	100*	0
EBV (4)	24 (8–55)	100	0.74 (0.54–1.72)	3.00 (2.70–3.40)	50	50	25	0
Other (9)	184 (18–439)	71	1.26 (0.24–3.44)	2.84 (0.3–4.9)	78	56	0	3†
Total (97)	189 (5–6762)	72	0.76 (0.2–4.1)	3.11 (0.0–5.5)	63	51	17	7

Abbreviations: See previous tables.

\*Chi-square or Fisher exact test, as appropriate, statistically significant.

†One case systemic lupus erythematosus, 1 pneumococcal infection, 1 relapsing polychondritis.

the underlying malignancy, the median modified Rankin Scale was 3.5. In the statistical analysis of outcome in patients with an unknown etiology, we excluded 3 patients who fulfilled at least 3 of the Tintoré dissemination in space criteria for MS and 2 patients with relapsing brainstem disease. We analyzed 26 patients with monophasic RE of unknown cause according to the duration of symptoms and the outcome. The duration of symptoms was shorter (mean, 6.21 d) in patients with a modified Rankin Scale score <2 than in those with a modified Rankin Scale score ≥2 (mean, 24 d), with significant differences (p < 0.001).

DISCUSSION

Rhombencephalitis is a syndromic diagnosis that includes a wide range of possible etiologies, some of them potentially severe and life threatening. The main objective of the current study was to provide physicians with clues to narrow down the etiologic possibilities at the first approach to a patient with RE, thus enabling a more appropriate choice of empirical treatment.

Epidemiology

Patients with MS and EBV infection presented with RE at younger ages than the remaining groups. These results are consistent with the fact that RE due to EBV occurs in the course of infectious mononucleosis, a disease that typically affects children and young adults,<sup>6</sup> and the fact that the most common age at onset of MS symptoms is the third and fourth decades of life.<sup>10,33</sup> Listeria infection of the brainstem and paraneoplastic syndromes associated with anti-Yo antibodies occurred in older patients, a finding in keeping with the results from previous studies.<sup>3,9,22,25,27</sup> Of note, 5 of the 9 patients with listeriosis of the central nervous system were not immunocompromised or diabetic, and 2 of these patients were aged younger than 60 years, which indicates that this disease can occur in otherwise healthy people, as has been reported in 2 previous reviews of listerial infection of the central nervous system.<sup>3,22</sup> A predominance of systemic manifestations and complications of Behçet disease in male patients has also been described.<sup>1,34</sup>

Clinical Findings

Ataxia was seen in diseases that predominantly affected the cerebellum, such as subacute cerebellar degeneration and EBV encephalitis,<sup>31</sup> whereas involvement of the long tracts was

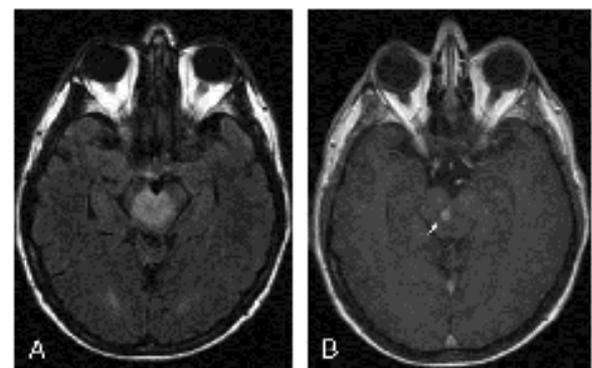


FIGURE 1. Cranial MRI of RE due to Listeria monocytogenes. A. Axial FLAIR image shows a homogeneous hyperintense area in the central portion of the midbrain. The anterior part of the peduncles and the collicular area are spared. B. Axial T1-weighted image following contrast administration shows a nodular area of enhancement with poorly defined margins within the lesion. Note the small anterior satellite nodule (arrow).

not noted in these patients. In contrast, the long tracts were the most commonly affected structures in patients with Behçet disease, whereas ataxia was seen in only 17%. Rostral brainstem involvement has been reported in Behçet disease.<sup>2,14</sup> A low level of consciousness, fever, and signs of meningism were typical in patients with *Listeria* infection, but were not observed in those with MS, Behçet disease, or paraneoplastic syndromes. Patients with EBV infection typically presented with ataxia and fever, and no meningeal signs, likely because this infectious disease predominantly affects the cerebellum and not the meninges.<sup>31</sup>

**CSF Characteristics**

Intense pleocytosis was documented in patients with Behçet disease, listerial infection, and tuberculosis (>100 cells/mm<sup>3</sup>), and in paraneoplastic syndromes (up to 50 cells/mm<sup>3</sup>), whereas the white blood cell count was lower in the remaining groups. Neutrophil predominance has been reported to occur in both listeria infection<sup>3</sup> and Behçet disease.<sup>1,2</sup>

A low CSF glucose level indicates an infectious etiology such as *Listeria monocytogenes*. In previous reviews, 21% and 33% of patients with listerial central nervous system infection had low CSF glucose levels.<sup>3,22</sup> Even though decreased glucose in CSF is typical in patients with tuberculosis infections,<sup>18,29</sup> both of our patients with this disease had normal glucose concentrations.

**Neuroimaging**

MRI is extremely important for the etiologic diagnosis of RE. The imaging findings were abnormal in all patients with MS,

*Listeria* infection, and Behçet disease. Infratentorial and supratentorial lesions were seen in patients with MS, but patients with *Listeria* infection or Behçet disease showed only infratentorial lesions. MRI results were normal in patients with paraneoplastic syndromes associated with anti-Tr and Anti-Yo antibodies, in keeping with the results of a study in 22 patients with anti-Hu brainstem encephalitis,<sup>20</sup> in which MRI imaging findings were also unremarkable.

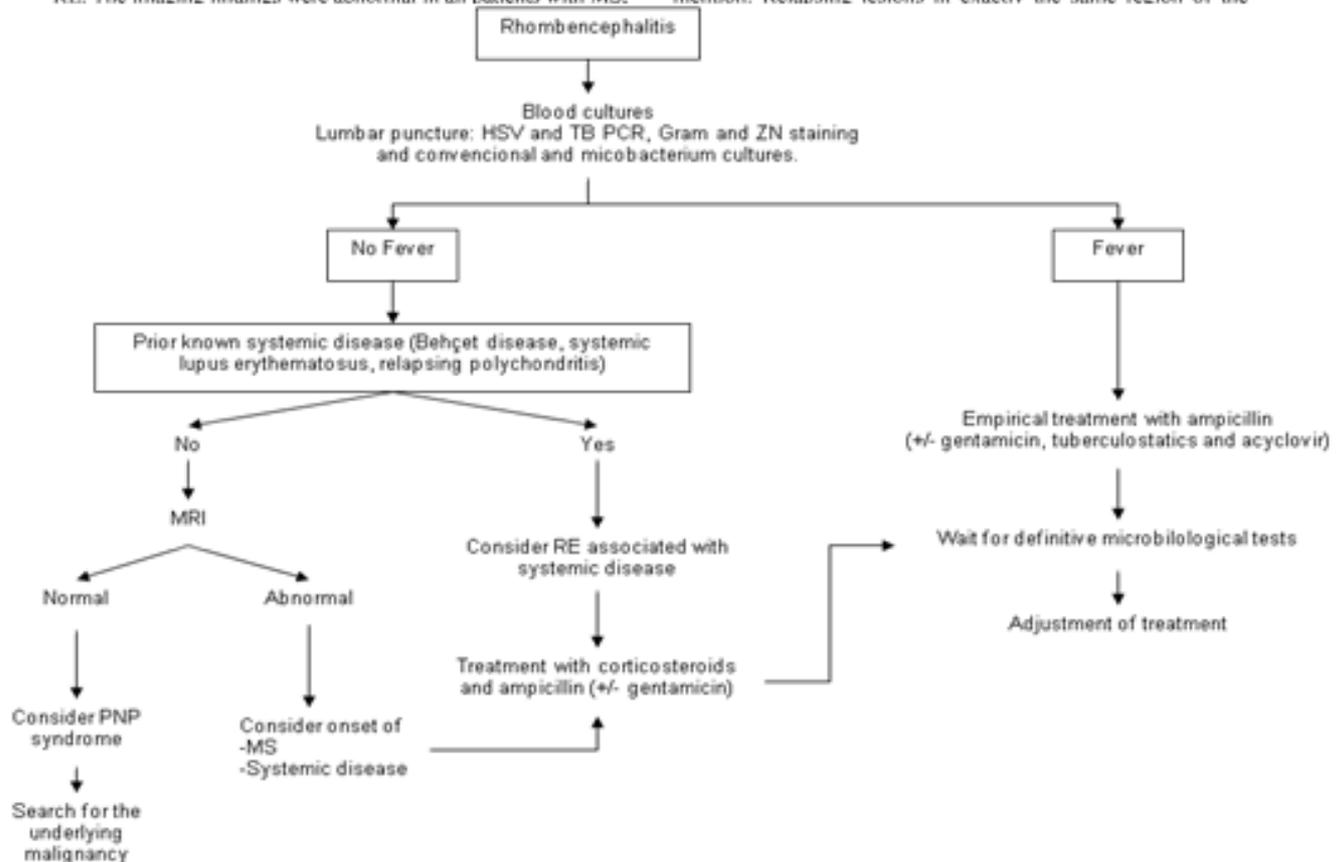
**Outcome**

The outcome of RE was similar in all the etiologic groups, with the exception of the group with paraneoplastic syndromes, which had the poorest prognosis. This finding would be expected considering the unfavorable prognosis of the underlying disease, but even when nonsurvivors were excluded, the prognosis was worse than that of the remaining etiologies.

Patients with an acute onset of monophasic RE of unknown cause had a favorable prognosis, as did those with parainfectious diseases, whereas patients with a subacute onset had a poor prognosis and clinical progression similar to that observed in the group with paraneoplastic syndromes.

One of the limitations of the current retrospective study is that neither anti-GQ1b antibodies nor anti-Ma2 antibodies were determined in the majority of patients. Therefore, some cases of Bickerstaff disease and anti-Ma2-associated paraneoplastic encephalitis may have been misdiagnosed.

The cases of relapsing brainstem disease are worthy of mention. Relapsing lesions in exactly the same region of the



**FIGURE 2.** Diagnostic algorithm for RE. Abbreviations: HSV = herpes simplex virus, PNP = paraneoplastic, TB = tuberculosis, ZN = Ziehl-Neelsen.

brainstem have been observed in Behçet disease,<sup>16</sup> but the current series included patients with no systemic signs of Behçet disease who showed these recurrent brainstem lesions. These findings lead us to suggest the existence of a different condition that can be described as relapsing idiopathic brainstem encephalitis.

In all patients with RE, blood should be collected for culture, and lumbar puncture should be carried out to investigate herpes simplex virus and tuberculosis by polymerase chain reaction (PCR), Gram stain, and Ziehl-Neelsen stain in CSF and to perform conventional and mycobacterium cultures.

Empirical treatment with ampicillin should be initiated in all patients, with the possible exception of those who have no fever and normal MRI findings at presentation. These latter patients are likely to have a paraneoplastic syndrome. Even in patients with known systemic disease (for example, Behçet disease, systemic lupus erythematosus), ampicillin should be added to their treatment, particularly in those who have received chronic immunosuppressant therapy. In patients with fever, and depending on the clinical context, administration of tuberculostatic drugs should be considered in addition to ampicillin. None of the patients in our experience had herpes simplex virus RE. Nonetheless, given the severity of the symptoms in this condition without specific treatment,<sup>19</sup> one could consider adding acyclovir empirically, pending the results of PCR testing for herpes simplex virus (Figure 2).

To summarize, the main etiologic groups of RE were the unknown causes, MS with pleocytosis, Behçet disease, *Listeria* infection, paraneoplastic syndromes associated with anti-Yo and anti-Tr antibodies, and EBV infection. Certain clinical characteristics, as well as CSF and radiologic findings, can help to guide the initial approach to the etiologic diagnosis and management of RE.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Susana Pobla, Xavier Puig, and Florentina Garrido for their technical assistance.

REFERENCES

1. Aknar-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, and the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122:2171–2181.
2. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsunasi Y. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology*. 2006;26:579–585.
3. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (Rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:689–702.
4. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*. 1951;2:77–81.
5. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497–1500.
6. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481–492.
7. Duong M, Piroth L, Chavanet P, Comvernoux A, Grappin M, Portier H. A case of rhombencephalitis with isolation of cytomegalovirus and *Mycobacterium avium* complex in a woman with AIDS. *AIDS*. 1994;8:1356–1357.
8. Eck H. Encephalomyelitis listeriaca apostematosa. *Schweiz Med Wochenschr*. 1957;87:210–214.
9. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:223–235.

10. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSC). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:139–153.
11. Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*. 2004;89:368–373.
12. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalman J, Wong E, Woodruff P, Graus F, Posner JB. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med*. 1990;322:1844–1845.
13. Graus F, Dalmau J, Valdeoriola F, Ferrer J, Rene R, Marin C, Vecht CJ, Arbizu T, Targa C, Moll JW. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol*. 1997;74:55–61.
14. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 2008;267:41–47.
15. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078–1080.
16. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*. 1999;122:2183–2194.
17. Kuntzer T, Bobouslavsky J, Miklosy J, Steck AE, Janzer R, Regli F. Borrelia rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol*. 1991;48:932–936.
18. Lesprit P, Zagdanski AM, de La Blanchardiere A, Rouveau M, Decazes JM, Frija J, Lagrange P, Modai J, Molina JM. Cerebral tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:423–431.
19. Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, Howard M, Wang YF, Franco-Paredes C. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol*. 2010;257:1432–1437.
20. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polycondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:193–215.
21. McGuire D, Burhite S, Hollander H, Miles M. JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 1995;37:395–399.
22. Mylonakis E, Hohmann E, 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.
23. Nichter CA, Pwtakis SG, Shaikh U, Cherian KA, Dobroszycki J, Porricolo ME, Chaturvedi I. Rhombencephalitis caused by West Nile fever virus. *Neurology*. 2000;55:153.
24. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinsbenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58:840–846.
25. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Reme R, Cartalat-Carel S, Delattre JY, Graus F. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:216–223.
26. Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vigliani MC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Psimaras D, Voltz R, Graus F. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:404–407.

27. Shams'ili S, Grefkens J, Loeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevius Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126:1409–1418.
28. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–1277.
29. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 2005;4:160–170.
30. Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardi R, Boeras C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler*. 2001;7:359–363.
31. Van Liende A, Righini A, Tremolati E. Acute cerebellitis with tonsillar herniation and hydrocephalus in Epstein-Barr virus infection. *Eur J Pediatr*. 2004;163:689–691.
32. Wasserfallen JB, Schaller MD. Unusual rhombencephalitis in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1184.
33. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112:133–146.
34. Yazici H, Tuzun Y, Pazeli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Sendaroglu S, Ersanli M, Ulku BY, Muftuoglu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:783–789.
35. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1991;13:359–372.
36. Zagardo MT, Shanholtz CB, Zozanski GH, Rothman MI. Rhombencephalitis caused by adenovirus: MR imaging appearance. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:1901–1903.

**4.3. Estudio 3: MENINGOENCEFALITIS POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES PRONÓSTICOS, ENFOQUE TERAPÉUTICO Y CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS ENTRE MENINGITIS Y ROMBENCEFALITIS.**

**Pelegrin I, Moragas M, Martínez-Yelamos S, Suarez C, Ribera A, Verdaguer R, Rubio F, Ariza J, Viladrich PF, Cabellos C. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis: epidemiology, prognostic factors, therapeutical approach and distinctive features between meningitis and rhombencephalitis. Submitted.**

En este estudio se han detectado un total de 59 pacientes (48 meningitis y 11 RE). La edad media es de 63 años (rango 29-84) para el grupo de meningitis y 59 años (rango 48-62) para el de RE.

Los resultados sugieren que la incidencia de meningoencefalitis por *Lm* se ha incrementado en estos últimos años. Este incremento podría deberse a un incremento relativo tras la reducción de casos de meningitis por *H. influenzae*, a una mayor sensibilidad de los métodos diagnósticos o a un aumento absoluto real.

El 48% de los pacientes se detectaron en los últimos 10 años. Este hecho podría deberse a un aumento absoluto real de la frecuencia de infección listeriosa o a una mejora en las técnicas de detección (cultivos).

La mayoría de los pacientes (90%) tenía como mínimo una enfermedad de base o era mayor de 50 años. La presentación fue subaguda en el

49% de los casos. Los cultivos fueron positivos en sangre en un 64% y en LCR en un 83% de los pacientes. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad entre los pacientes que recibieron aminoglicósidos y los que no. Los factores relacionados de manera independiente con mortalidad fueron la edad, la presencia de hidrocefalia y la existencia de enfermedad de base. RE fue el único factor asociado de manera independiente con el hecho de presentar secuelas.

Los pacientes con RE por *Lm* difieren de los de meningitis en:

1. factores predisponentes: la cirrosis hepática y neoplasia sólida son más frecuentes en meningitis.
2. perfil clínico-evolutivo: la RE es más subaguda.
3. pronóstico: la RE presenta peor pronóstico independientemente de la precocidad de tratamiento.

**LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGOENCEPHALITIS: EPIDEMIOLOGY, PROGNOSTIC FACTORS, THERAPEUTICAL APPROACH AND DISTINCTIVE FEATURES BETWEEN MENINGITIS AND RHOMBENCEFALITIS**

Iván Pelegrín, M.D. <sup>1</sup>; Mireia Moragas, M.D. <sup>2</sup>; Cristina Suárez, M.D., P.h.D. <sup>1</sup>; Alba Ribera, M.D. <sup>1</sup>; Ricard Verdaguer, M.D. <sup>3</sup>; Sergio Martínez-Yelamos, M.D., P.h.D. <sup>2</sup>; Rubio-Borrego F, M.D., P.h.D. <sup>2</sup>; Javier Ariza, M.D., P.h.D. <sup>1</sup>; Pedro F. Viladrich, M.D., P.h.D. <sup>1</sup>; Carmen Cabellos, M.D., P.h.D. <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Infectious Disease Department , <sup>2</sup>Neurology Department, <sup>3</sup>Microbiology Department from IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge and University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

**Keywords:** *Listeria monocytogenes*, *meningitis*, *rhombencephalitis*.

**Running title:** *L. monocytogenes* meningoencephalitis

**Corresponding author:** Iván Pelegrín.

Infectious Diseases Service. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge.

Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona (Spain)

Telf. 34-932607625. Fax 34-932607637. e-mail:

ivan\_pelegrin@hotmail.com

## ABSTRACT

**Background/Objectives:** To analyze characteristics and prognostic factors for death and sequelae of patients with *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis (LMME) specifically evaluating the effect on it of ampicillin ± aminoglycosides. To describe the clinical and epidemiological differences between rhombencephalitis and meningitis.

**Methods:** Observational study with all adult cases of LMME between 1977 and 2009. Diagnosis was made by compatible clinical and cytochemical CSF features with positive CSF or/and blood culture for *L. monocytogenes*.

**Results:** Of 59 cases of LMME, 28 occurred in the last decade. 53(90%) presented at least one underlying condition and/or they were older than 50 years. In 27(46%), symptoms were present for >48h. Final therapy consisted on 15(25%) patients ampicillin, 12(20%) ampicillin plus short course of aminoglycosides, 27(46%) ampicillin plus long course of aminoglycosides. Overall mortality was 14(24%). Mode of treatment did not influence mortality. Age OR 1.1 95 % CI 1.0-1.2, presence of hydrocephalus OR 29.4 95 % CI 3.5-247.6 and underlying condition OR 6.5 95 % CI 1.1-36.9 were the only factors independently related to mortality. 11 rhombencephalitis were recorded. Cirrhosis and solid tumor were only seen in patients with meningitis. Rhombencephalitis had a more subacute onset and was the only independent factor related to sequelae.

**Conclusions:** LMME are increasing in recent years and there is not enough evidence to state that ampicillin alone is more appropriated

treatment than ampicillin plus aminoglycosides. Development of hydrocephalus, age and presence of underlying disease were independent mortality-related factors. Rhombencephalitis have more subacute clinical onset and a poorer prognosis.

#### **ABBREVIATIONS**

Central nervous system (CNS)

Cerebrospinal fluid (CSF)

Community-acquired bacterial meningitis (C-ABM)

*Listeria monocytogenes* (Lm)

*Listeria monocytogenes* meningoencephalitis (LMME)

Long course of aminoglycosides (LCA)

Lumbar puncture (LP)

Rhombencephalitis (RE)

Short course of aminoglycosides (SCA)

## TEXT

### Introduction

*Listeria monocytogenes* (*Lm*) is a foodborne pathogen, it usually causes sepsis, although it has a particular tropism for the CNS and can produce infection in the meninges and brain [1-3].

*Lm* usually affects patients with impaired cellular immunity, newborns, and the elderly [4], although it has been reported that meningitis and rhombencephalitis (RE) can also affect previously healthy adults [5].

The overall estimated incidence of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis (LMME) in developed countries is 0.2 cases per 100.000 adults [4]. In recent years, an increase in the rate of listeriosis has been reported worldwide [1] : *Lm* has become the third most common pathogen causing community-acquired bacterial meningitis (C-ABM) in adults [6]. In Spain, the percentage of *Lm* meningitis rose from 2.2% (11/482) of all causes of C-ABM in 1983 [7] to 16.5% (46/278 ) in 2010 [8].

Despite appropriate empirical antibiotic treatment, LMME still presents high morbidity and mortality rates (between 17% [9] and 30% [8]). However, little information on the risk factors for mortality associated with this infection is currently available [2].

While meningitis is the commonest form of LMME, the frequency of RE among all patients with CNS listerial infection varies considerably between series [5], probably indicating that this condition is underdiagnosed. Approximately 10% of CNS listerial infection manifest as macroscopic brain abscesses [3].

To date, no controlled trials have been performed to establish the drug of choice for LMME. Ampicillin during 14-21 days plus a 7-10 day course of aminoglycosides has been considered the recommended treatment for *Lm* meningitis based on data obtained from experimental and clinical studies [10-13]. However, some authors question the value of adding aminoglycosides [14]. The optimal length of therapy has neither established, and differs according to whether the area affected is the parenchyma or the meninges [3,15-17].

In view of the recent rise in the incidence of LMME at our center, and since certain aspects of the illness remain unresolved, we conducted this study to investigate the epidemiology, clinical features, treatment, outcome and prognostic factors of 59 cases of LMME and to describe differences between meningitis and RE.

### Methods

The Hospital Universitari de Bellvitge is a tertiary teaching hospital for adult patients in Barcelona. Since 1977, all cases of C-ABM have been routinely recorded in a protocol included in a cohort study. We identified all cases of LMME among the instances of C-ABM between 1977 and 2009, and also included cases presenting as RE. This study was approved by The Clinical Research Ethics Committee of our institution.

### **Clinical and microbiological studies**

An initial lumbar puncture (LP) and two blood cultures were performed in all cases of suspected bacterial meningitis. Cerebrospinal fluid (CSF) samples were submitted for Gram stain, bacterial cultures, and cytochemical tests. All patients were evaluated daily and received

complete haematological counts and biochemical tests, and were assessed once more at the outpatient clinic within the next four weeks.

### **Definitions**

LMME was diagnosed in patients with compatible clinical findings suggestive of meningitis or rhombencephalitis and positive CSF culture for *Lm* and/or positive blood culture for *Lm* and CSF pleocytosis.

The diagnosis of RE required clinical evidence of brainstem and/or cerebellum involvement, (ataxia or cranial nerve involvement, plus spinothalamic tract, corticospinal tract, or posterior column abnormalities) or a conclusive neuroimaging study. If a microabscess was present, the lesion had to be <1 cm in diameter to differentiate it from a listerial abscess [15].

Chronic corticosteroid therapy was defined as administration of  $\geq 5\text{mg}/24\text{h}$  of prednisone or an equivalent dose of another corticosteroid.

Intravenous administration of penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, a carbapenem or cotrimoxazole was considered adequate empirical treatment.

Among patients who received treatment with ampicillin plus aminoglycosides (usually gentamicin 3-5 mg/Kg/day iv) we defined two different groups: one treated with ampicillin plus a short course of aminoglycosides (SCA), seven days or less and another treated with ampicillin plus a long course of aminoglycosides (LCA), more than seven days. Since 1987, all patients with suspected pneumococcal meningitis at our hospital have been routinely treated with dexamethasone (4mg/6h for 48h, eight doses), starting before the antibiotic therapy.

For this reason, some patients with *Lm* meningitis received this treatment.

Mortality was defined as death from any cause during the hospitalization. Neurologic sequelae were considered if they were present one month after discharge.

The primary objective of our study was to know the prognostic factors for in-hospital death of patients with LMME, specifically evaluating the effect on it of the combination therapy with aminoglycosides. Secondary objectives were to evaluate the risk factors for sequelae and to describe the clinical and epidemiological differences between both clinical forms, rhombencephalitis and meningitis.

### **Statistical analysis**

#### **A. Prognostic factors for death of patients with LMME.**

Different predictive logistic regression models were constructed. According to a pre-agreed analytical plan, all models had to adjust by sex, age and the presence of underlying diseases, as well as those variables associated with death ( $p \leq 0.30$ ) in the univariate analysis. The following categories of treatment were considered: ampicillin alone (reference), ampicillin plus SCA and ampicillin plus LCA. Every model was evaluated with and without the inclusion of the category of treatment received, irrespectively of the results of the univariate analysis. The best model was chosen based on the goodness of fit (likelihood ratios, sensitivity/specificity and R<sup>2</sup>) and the accuracy of the estimators.

#### **B. Analysis of risk factors for sequelae of patients with LMME.**

A logistic regression analysis using a forward stepwise method ( $p < 0.05$  being the criteria of inclusion) was performed to identify those variables that significantly predict the risk of neurologic sequelae. The following variables were introduced in the initial model: age, sex, underlying conditions (immunosuppression, cirrhosis, solid or haematologic neoplasm, diabetes mellitus), number of CSF cells, rhombencephalitis, development of hydrocephalus or seizures).

### **C. *Lm* meningitis and rhombencephalitis: clinical and epidemiological differences.**

Episodes presenting as RE and meningitis were compared using an univariate analysis in order to identify characteristics that potentially may help to differentiate between these two clinical forms of listerial infection.

For all analysis, categorical data were compared using Chi-square test or Fisher exact test and continuous data, with t-test or Mann-Whitney U-test, as appropriate. All  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

#### Results

##### **Epidemiology and clinical characteristics**

Between 1977 and 2009, 1039 episodes of C-ABM were recorded. The most common etiologies were: *N. meningitides* (519, 50%), *S. pneumoniae* (255, 24%), *Lm* (59, 6%), other streptococci (39, 4%) and *Haemophilus influenzae* (22, 2%).

In the last decade (1999-2009), 205 episodes of C-ABM were identified. *S. pneumoniae* was the most common pathogen (86, 42%), followed by *N. meningitidis* (52, 25%). *Lm* increased markedly, to 28 episodes (14%). (Figure 1).

Table 1 shows the epidemiological data, clinical and laboratory characteristics of patients with LMME. Ninety per cent of patients presented at least one underlying condition and/or were above the age of 50. Forty per cent of patients presented one or more underlying conditions. We found that 10% (n=6) of cases of LMME were young adults (30-48 years old) without any underlying conditions. The HIV + patient with *Lm* meningitis did not take prophylaxis with cotrimoxazole and presented a CD4 cell count of 72/mm<sup>3</sup>.

Symptoms were present for >48h in 27 (46%) of 59 patients and for >96h in 16 (27%). Most patients presented classic symptoms and signs. Fifty-four (92%) presented fever ( $\geq 38$  °C), 46 (78%) meningeal signs, 44 (75%) altered mental status and 42 (71%) headache.

#### **Laboratory and microbiological data**

CSF culture yielded *Lm* in 48 of 59 patients (83%) but only 3 (6 %) had positive Gram stain. Blood cultures were positive in 34 of 53 cases (64%). Serotype 4 was the most frequent, 32 of 35 patients (91%) and the other 3 were serotype 1.

#### **Treatment and outcome**

Empirical antibiotic therapy was appropriate in 50 patients (85%). Fifteen (25%) patients received ampicillin alone as definitive treatment, 12 (20%) received ampicillin plus SCA and 27 (46%) received ampicillin plus LCA. Three (8%) patients received cotrimoxazole (15-20 mg/Kg/day of trimetoprim) due to allergy to betalactams. Median duration of treatment was 21 days (IQR 14-22.5). Aminoglycoside therapy was administered once a day in 31 of 39 patients and every eight hours in the other eight, without differences in outcome (p>.99).

Thirty out of 59 patients (51%) received adjuvant dexamethasone. No major side effects were recorded and outcome was similar in both groups.

Hydrocephalus was recorded in eight out of 59 cases (14%). Five cases needed placement of external ventricular catheter and one CSF definitive shunting. Five patients with hydrocephalus died, four because of neurological complications.

Overall mortality was 24% (n=14). Nine patients (15%) died because of neurological complications and five (9%) because of systemic complications. No relapses were recorded. Sequelae were present in eight patients (18% of those patients who survived).

Mortality was 13% (2/15) in the group treated with ampicillin alone, 15% (4/27) in the group treated with ampicillin plus LCA and 33% (4/12) in the group treated with ampicillin plus SCA. There were no statistically significant differences in mortality between the three groups ( $p=0.32$ )

The univariate analysis showed no difference in mortality between the different modes of aminoglycoside administration. Use of adjuvant dexamethasone, inappropriate empirical treatment or presence of RE were not independent factors for mortality ( $p=0.50$ ,  $p=0.34$ ,  $p=0.71$ , respectively)

In the multivariate analysis, the model that provided the highest overall correct classification (overall = 86%, specificity = 96 % and sensitivity = 57%), identified as independent prognostic factors for mortality the age, the presence of hydrocephalus and the presence of any underlying condition (Table 2, Model A). The inclusion of the type of treatment (Table 2, Model B) did not lead to better predictions of death (overall =

89% and specificity = 97% but sensitivity = 50%) and produced less accurate estimates (i.e. wider confidence intervals).

### **Rhombencephalitis**

Eleven of the 59 episodes were recorded as RE. A comparison of episodes presenting as meningitis or as RE is shown in Table 3.

There were no differences in age or sex between groups. The presence of liver cirrhosis and solid tumor were only seen in patients with meningitis.

Findings of the neurological examination (cranial nerve involvement, etc.) sufficed to differentiate between groups, but in two patients who showed a low level of consciousness diagnosis of RE was established on the basis of the neuroimaging results (presence of signal change or microabscess in the brain stem or cerebellum). There were no differences with regard to the other classical clinical features except that onset was more rapid in meningitis than in RE ( $p=0.034$ ). Nineteen cases of meningitis (40%) presented any underlying disease in front of four cases of RE (36%). Among the 6 young adults patients without any underlying conditions, five had meningitis (10%) and one RE (9%). There were no differences in terms of presence of immunocompromising conditions between groups. ( $p=>.99$ ).

Median duration of treatment was 20 days (IQR 14-22) in meningitis and 21.5 days (IQR21-39) in RE.

Rates of mortality were similar (23% in meningitis and 27% in RE), but patients with RE had more sequelae (63% vs. 8%,  $p=0.002$ ). RE was the only independent factor related to the presence of sequelae (OR: 11.333, CI95% = 3.481-36.900, reference: meningitis).

## Discussion

Our findings show an increase in LMME episodes, from 2.2% between 1977-1983 [7] to 14% between 1999-2009. *Lm* has been confirmed as the third commonest cause of C-ABM in adults [6,8]. The increase in life expectancy and in immunosuppressive therapies should be involved in this fact. Most previous reports found that *Lm* meningitis affects older patients and those with underlying conditions. Episodes in healthy patients, though rare, have also been reported, as our 10 % of episodes [10,18]. We found the same predisposing conditions as those reported in other studies [2,8-10,18].

In previous cohorts, LMME may have been underreported [6,8,10]. In those studies only patients with a positive CSF culture were included, although negative CSF culture occurs in 11-30% of patients with bacterial meningitis [3,6,19]. Etiologic diagnosis is often made by blood culture, as reported in our study (64%) and elsewhere in the literature [10]. Here we included episodes of meningoencephalitis diagnosed by CSF culture and/or positive blood culture for *Lm* and CSF pleocytosis.

Symptoms and signs of patients presenting with *Lm* meningitis were similar to those found in patients with C-ABM. However, one previous report showed that typical signs were lower in patients with *Lm* meningitis [10]. The only different fact we found was that, as it had been reported before, almost 50% of our patients had subacute development of disease (>2 days) [9].

The optimal antibiotic treatment of LMME remains unclear. Mortality was similar in the group treated with ampicillin alone and in the group treated with ampicillin plus LCA, but higher in the group treated with

ampicillin plus SCA. This difference, could be related to the fact that patients who died early were classified in this group. In the multivariate analysis we did not find evidence that the type of treatment significantly influence the mortality.

Some authors have found higher mortality among patients treated with aminoglycosides and argue that this treatment should be avoided due to its toxicity, especially in patients with underlying conditions that predispose to renal failure [8,20].

In our opinion, these studies may have similar limitations to our study. Patients who received aminoglycosides may have had more severe disease and patients with mild disease may have been treated with ampicillin alone due to an initial favorable outcome.

We agree with these authors [8,20] and think that a randomized clinical trial is needed to establish the appropriate antibiotic treatment and to determine the exact role of aminoglycosides in LMME. In the meantime, a short course of 5-7 days of aminoglycosides added to ampicillin is probably sufficient and may avoid side effects as nephrotoxicity and ototoxicity.

As yet, no data are available on the administration of gentamicin as a single daily dose for treatment of LMME [10]. Controlled clinical trials have compared once versus multiple daily administration and suggest that once a day administration may present less nephrotoxicity [21-23]. Most of our patients (80%) received a single daily dose of aminoglycosides instead of three divided doses, which proved to be safe and similar in outcome.

$\beta$ -lactam antibiotics are bacteriostatic for *Lm* [24]. However, *in vitro* studies suggest that high doses of ampicillin may have bactericidal activity [25]. At our center we normally use high doses of ampicillin (250-300 mg/Kg/day) to treat CNS infections. This might explain the high rate of cure without relapses obtained in our patients treated with ampicillin alone (13/15). Another reason might be the median duration of therapy in these patients (21 days). It is widely accepted that treatment for *Lm* for less than two weeks leads to a higher incidence of relapses [10]. In patients with allergy to betalactams, cotrimoxazole may be a reasonable second-line agent, although it seems less effective than ampicillin [26]. Treatment with oral cotrimoxazole has been reported to be successful [27].

There are few data in humans regarding the efficacy of fluoroquinolones. In a rabbit model, the activity of moxifloxacin was similar to ampicillin plus gentamicin in experimental *Lm* meningitis [28]. Adjuvant treatment with dexamethasone is recommended in bacterial meningitis [29]. The role of dexamethasone in *Lm* meningitis is not well defined, because immunocompromised patients were not included in the study which established adjuvant dexamethasone as an effective treatment in bacterial meningitis [9,30]. We used adjuvant dexamethasone in 30 of 59 patients, without side effects. Our results suggest that the use of dexamethasone is safe and does not influence mortality, a concern that had been raised regarding its use in *Lm* meningitis.

Our figure for overall mortality (24%) was similar to that reported in two recent cohort studies (17-30%) [8,9].

In our multivariate analysis, independent risk factors related to mortality were age, presence of any underlying condition and presence of hydrocephalus. These factors have also been reported in previous series [6,18]. Hydrocephalus might be the only factor we could influence on. In our opinion, development of hydrocephalus in LMME should be suspected and provide early treatment, if it is necessary, in order to improve mortality rate.

Clinical features of meningitis and RE due to *Lm* are often misleading. Patients with meningitis often present a low level of consciousness and this can mask cranial nerve or cerebellar involvement. To date, there are no studies comparing these two clinical forms of LMME.

In our comparative study, we found that the previous risk factors differed according to the clinical form. This is consistent with the findings reported in a review of listerial infections [10], in which none of the patients with parenchymal infection had liver disease or a solid tumor; these factors were also absent in our patients with RE, but were seen in patients with meningitis.

RE typically occurs in healthy, non-immunocompromised, middle-aged adults [3], whereas meningitis mainly affects immunocompromised or elderly people [1]. Our findings suggest that, even though this is true in most cases, listerial meningitis may also be seen in previously healthy, young patients.

Presence of rhombencephalitis was the only factor independently associated with a poorer prognosis in terms of sequelae.

The optimal length of treatment in RE is not well established. Some authors recommend continuing antibiotic treatment at least four weeks

[31]. Our patients with RE were treated longer than those with meningitis. Longer antibiotic treatment, at least six weeks, is required if brain abscesses are found [3,15].

Our study has several limitations. First, it is an observational study: several uncontrolled factors may have influenced the mortality rates, and patients with severe disease probably received aminoglycosides. Second, the small sample size makes it difficult to achieve statistically significant conclusions.

Among the strengths of the study is the fact that it describes the largest series of cases of LMME at the same center including differences in meningitis and RE.

In conclusion, our results suggest that rates of LMME have increased in recent years. At present, there is insufficient evidence to state that ampicillin alone is a more appropriate treatment than a combination of ampicillin plus aminoglycosides. RE has a more subacute clinical onset, and a poorer prognosis. Age, presence of any underlying conditions and hydrocephalus are independently related to mortality.

## **CONFLICTS AND FUNDING**

No conflicts of interest and/or financial disclosures

I. Pelegrín is the recipient of a personal grant from the Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors from the Infectious Diseases Department are members of the Spanish Network for Infectious Diseases Research (REIPI RD06/0008/0022).

## REFERENCES

1. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(1):16-23.
2. 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.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1-9.
4. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Doin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 2. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA : Churchill & Livingstone; 2005; 2478-2484.
5. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (Rhombencephalitis) due to *Lm*: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (5):689-702.
6. 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(18):1849-59.
7. Viladrich P.F., Gudiol F, Rufí G., et al. Bacterial meningitis. Etiology and focus of origin of 482 episodes. *Med Clin (Barc)* 1986; 86 (15): 615-620.

8. Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E et al. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Lm* meningitis in adults. *BMC Infect Dis.* 2010 Nov 11;10: 324.
9. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Lm* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(10):1233-8.
10. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Lm*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(5):313-36.
11. Moellering RC Jr, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LJ. Antibiotic synergism against *Lm*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972;1(1):30-4. 30
12. Scheld WM, Fletcher DD, Fink FN, Sande MA. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis.* 1979;140(3):287-94.
13. Hof H, Gückel H. Lack of synergism of ampicillin and gentamicin in experimental listeriosis. *Infection.* 1987;15(1):40-1.
14. Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother.* 2000 ;34(5):656-61.
15. Moragas M, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Fernández-Viladrich P. Brain abscess due to *Lm* in adults: six cases and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28 (2):87-94.

16. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain Abscess due to *Lm*: five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (4):223-35.
17. Stamm AM, Dismukes WE, Simmons BP, et al. Listeriosis in Renal Trasplant Recipients: Report of an Outbreak and Review of 102 Cases. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (3):665-82.
18. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis.* 1992;14(4):815-21.
19. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993; 328 (1):21-8.
20. Mitjà O, Pigrau C, Ruiz I, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):416-23.
21. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ.* 1996 Feb 10;312(7027):338-45.
22. Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet.* 1999 Feb;36(2):89-98.

23. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD002009.
24. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10(2):345.
25. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 ;5(8):1727-35.
26. Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1986; 8(3):427- 30.
27. Grant MH, Ravreby H, Lorber B. Cure of *Lm* meningitis after early transition to oral therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(5):2276-7.
28. Sipahi OR, Turhan T, Pullukcu H, et al. Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental *Lm* meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(3):670-3.
29. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006 ; 354(1):44-53.
30. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(20):15.
31. Uldry PA, Kuntzer T, Bogousslavsky J, et al. Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: 14 adult cases. *J Neurol.* 1993;240(4):235-42.

Table1. Clinical and laboratory characteristics, treatment and outcome of 59 patients with LMME.

	<b>Patients (n=59)</b>	<b>%</b>
<b>Age (years), M (Range)</b>	64	29-94
<b>Male sex</b>	41/59	70
<b>Underlying conditions</b>		
Diabetes mellitus	14/59	24
Chronic corticosteroid therapy	14/59	24
Liver cirrhosis	6/59	10
Solid neoplasm	4/59	7
Haematologic neoplasm	3/59	5
Other immunosuppressive therapy	1/59	2
Other immunocompromising conditions <sup>a</sup>	5/59	9
<b>Clinical features</b>		
Fever	54/59	92
Meningeal signs	46/59	78
Altered mental status	44/59	75
Headache	42/59	72
Cranial nerve palsies	10/59	17

Seizures	7/59	12
<b>Microbiological findings</b>		
Gram stain: Gram positive rods	3/54	6
Positive CSF <sup>b</sup> culture	48/59	81
Positive blood cultures	34/53	64
<b>CSF characteristics</b>		
Opening pressure (water mmH <sub>2</sub> O), median (IQR)	264	110-500
WBC count (cells), Md (IQR)	400	160-620
Neutrophil (%), Md (IQR)	56	25-75
Protein level (1-5g/dl)	45/55	82
Hypoglycorrhachia	33/54	61
<b>Empirical treatment</b>		
Appropriate	50/59	85
Inappropriate	9/59	15
<b>Antibiotic therapy</b>		
Ampicillin	15/59	25
Ampicillin + short course of AG <sup>c</sup>	12/59	20
Ampicillin + long course of AG	27/59	46
Cotrimoxazole	3/59	8

**INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR LISTERIA MONOCYTOGENES**

No treatment	2/59	3
Duration, Median, IQR (days)	21	14-22.5
<b>Use of AG once a day</b>	31/39	80
<b>Use of dexamethasone</b>	30/59	51
<b>Outcome</b>		
Cure	45/59	76
Death	14/59	24
Neurologic	9/59	15
Systemic	5/59	9
Relapse	0	0
<b>Complications</b>		
Hydrocephalus	8/59	14
External ventricular catheter	5/8	63
Sequelae	8/45	18

Table 2. Prognostic factors for mortality. The best logistic regression model (MODEL A) is shown after the inclusion of the type of treatment (MODEL B).

<b>MODEL A</b>	<b>OR</b>	<b>P (Wald)</b>	<b>95% CI</b>	
<b>Age</b>	<b>1.1</b>	<b>0.042</b>	<b>1.0</b>	<b>1.2</b>
<b>Hydrocefalus</b>	<b>29.4</b>	<b>0.002</b>	<b>3.5</b>	<b>247.6</b>
<b>Underlying condition</b>	<b>6.5</b>	<b>0.036</b>	<b>1.1</b>	<b>36.9</b>
<b>Sex</b>	0.6	0.6	0.1	3.8

<b>MODEL B.</b>	<b>OR</b>	<b>P (Wald)</b>	<b>95% CI</b>	
<b>Age</b>	1.2	0.03	1.1	1.3
<b>Hydrocefalus</b>	68	0.006	3.3	1380.1
<b>Underlying condition</b>	17.3	0.055	0.9	319.2
<b>Sex</b>	0.7	0.8	0.1	7.1
<b>Ampicillin (reference)</b>	1			
<b>Ampicillin + short course aminoglycosides</b>	35.9	0.047	1.0	1228.9
<b>Ampicillin + long course aminoglycosides</b>	2.5	0.517	0.2	42.0

Table 3. Comparison between cases of *Listeria monocytogenes* meningitis and rhombencephalitis: clinical and laboratory characteristics, duration of treatment and outcome.

	<b>Meningitis (n=48) n(%)</b>	<b>Rhombencephalitis (n=11) n(%)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years), M (Range)</b>	64 (12.9)	61 (13.4)	0.406
<b>Male Sex</b>	36 (75%)	5 (46%)	0.064
<b>Underlying conditions</b>			
Diabetes mellitus	11 (23%)	3 (27%)	0.712
Corticosteroids	12 (25%)	2 (18%)	>0.99
Liver cirrhosis	6 (12%)	0 (0%)	0.582
Solid neoplasm	4 (8%)	0 (0%)	> 0.99
Haematologic neoplasm	2 (4%)	1 (9%)	0.468
Other immunosuppressive therapy	0 (0%)	1 (9%)	0.186
Other immunocompromising conditions	3 (6%)	2 (18%)	0.230
<b>Clinical features</b>			
Rapid onset	29 (60%)	2 (18%)	0.034

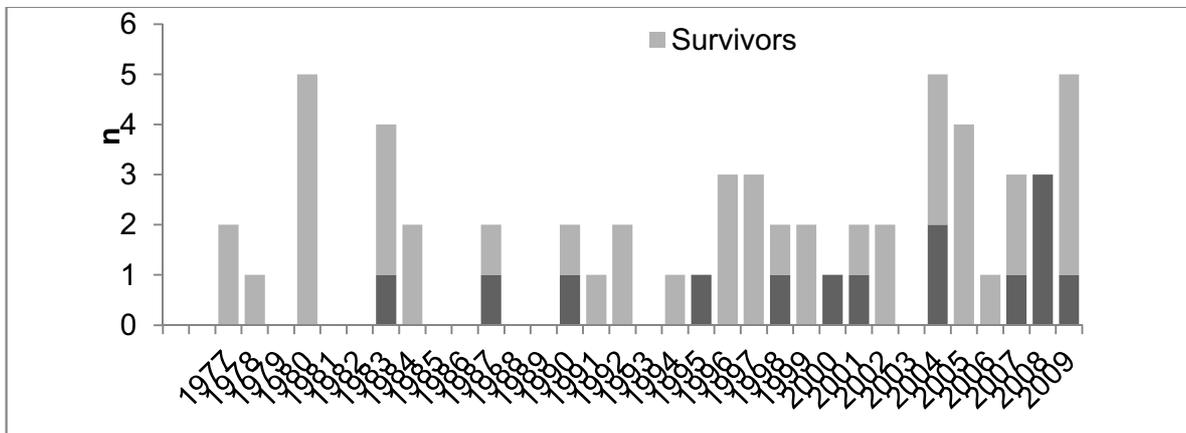
Fever	45 (94%)	9 (82%)	0.541
Meningeal signs	39 (81%)	7 (64%)	0.340
Altered mental status	38 (79%)	5 (45%)	0.054
Headache	35 (73%)	7 (64%)	0.439
Seizures	6 (12.5%)	1 (9%)	>0.99
<b>Duration of treatment (Days) Md (IQR)</b>	20 (14-22)	21.5 (21-39)	0.03
<b>Outcome</b>			
Hydrocephalus	5/48 (10%)	3/11 (27%)	0.16
Death	11/48 (23%)	3/11 (27%)	0.712
Sequelae	3/37 (8%)	5/8 (63%)	0.002

Table 4. Microbiological data of cases of *Listeria monocytogenes* meningitis, rhombencephalitis, and from a previous group of patients with listerial abscess from our hospital [15].

	<b>Meningitis (n=48)</b>	<b>Rhombencephalitis (n=11)</b>	<b>Brain abscess (n=6)<sup>15</sup></b>
<b>Positive CSF<sup>a</sup> culture</b>	41/48 85%	7/11 64%	0/4 (0%)
<b>Positive blood culture</b>	28/43 65%	6 /10 60%	6/6 (100%)

a. CSF: Cerebrospinal Fluid.

Figure 1. Annual distribution of cases of LMME 1977-2009.





## **5.- DISCUSIÓN**



## 5.- DISCUSIÓN

### 5.1. Discusión general

*Lm* es una bacteria ubicua presente en tierra, vegetación baja, agua y flora fecal de muchos animales, así como en múltiples alimentos y en las heces del 5% de adultos sanos.<sup>73</sup> Es causa de brotes epidémicos de gastroenteritis febril,<sup>73</sup> pero mayoritariamente afecta a individuos de forma esporádica,<sup>76</sup> en edades extremas de la vida o con afectación de la inmunidad celular.<sup>35,71,73</sup>

A diferencia de otras bacterias responsables con mayor frecuencia de meningitis aguda de la comunidad, *Lm* tiene especial tropismo por el tejido nervioso, propiciando la formación de abscesos o cerebritis,<sup>35,71,139-141,145</sup> en especial en el tronco cerebral.<sup>35,77</sup> Por ello, los pacientes con infección cerebral por *Lm* se presentan a menudo con alteración del nivel de conciencia, crisis o trastornos del movimiento.<sup>71,119</sup>

La morbilidad y mortalidad de las infecciones del SNC por *Lm* es elevada a pesar de un tratamiento antibiótico correcto (tabla 10).

Este trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo sobre las diferentes formas de infección del SNC por *Lm*, con la idea de que un conocimiento más detallado de estas infecciones conducirá a un mejor reconocimiento de éstas y, por lo tanto, a un tratamiento precoz y a una mejora del pronóstico.

Tabla 10: Morbilidad y mortalidad de las infecciones del SNC por *Lm*.

Infecciones del SNC	Mortalidad	Secuelas en supervivientes
<b>Meningitis</b> <sup>35</sup>	24%	13%
<b>Rombencefalitis</b> <sup>76</sup>	51%	61%
<b>Abscesos</b> <sup>135</sup>	39%	14%

#### 5.1.1 Abscesos cerebrales por *Listeria monocytogenes*

A pesar de que las formas parenquimatosas de infección listeriósica son reconocidas, se considera que *Lm* es una gran mimetizadora, simulando otras entidades más prevalentes como el infarto cerebral o la esclerosis múltiple. De hecho, en el primer estudio sobre absceso cerebral, de los seis pacientes de nuestro centro, el diagnóstico inicial basado en la clínica y la TC simple fue de absceso piógeno en un solo paciente, de infarto cerebral en dos, fiebre de origen sistémico (infección respiratoria o urinaria) en otros dos y de tumor cerebral en el paciente restante. Estos datos pueden deberse a un pobre conocimiento de esta entidad. Por ello, en este estudio, intentamos buscar rasgos diferenciales del absceso por *Lm*.

Observamos que el absceso cerebral se da más frecuentemente en varones (73%), con una edad media de 53 años. La mayoría de los

pacientes tenían una enfermedad debilitante (85%) o recibían tratamiento inmunosupresor (58%). El 90% de los pacientes tenía una enfermedad de base y/o era mayor de 50 años.

Aún así, cabe destacar que el 14% de los pacientes se encontraban previamente sanos y no recibían tratamiento inmunosupresor, de éstos, 4 pacientes eran menores de 40 años. Es decir, que a pesar de que los abscesos por *Lm*, son más frecuentes entre pacientes inmunodeprimidos mayores de 50 años, no debemos rechazar rotundamente la posibilidad de que afecte también a individuos jóvenes previamente sanos.

Es importante destacar que 75 de 76 pacientes presentaron fiebre (o febrícula) y/o focalidad neurológica. En el caso de otras enfermedades más prevalentes como el infarto cerebral, el tumor cerebral o la esclerosis múltiple, la fiebre no suele estar presente. Así, ante un paciente con focalidad neurológica, el hecho de que además tenga fiebre o febrícula, en ausencia de otra infección sistémica, podría ser indicativo de absceso. Si además el paciente está inmunodeprimido o es mayor de 50 años, la sospecha de *Lm* será mayor.

Como ya se había indicado en otras series,<sup>35,78,139,140</sup> la rentabilidad de los HC es muy elevada en el diagnóstico de absceso cerebral por *Lm* (90%) en comparación con la del cultivo de LCR (33%, la mayoría de éstos tenían también un HC positivo). Llama la atención que se realizara la PL a 57 de 64 pacientes, dado que la presencia de absceso cerebral es una contraindicación para su ejecución. Es probable que, en algunos de estos pacientes con abscesos más pequeños, el riesgo de hacer la PL se

considerara mínimo. Es probable también que la PL se realizara antes de la obtención de la neuroimagen en otros pacientes que no presentaban focalidad neurológica o que la TC craneal no mostrara aún la lesión. Teniendo en cuenta la baja rentabilidad del cultivo del LCR, ante la sospecha de absceso cerebral, sería recomendable optimizar el estudio de neuroimagen (TC craneal con contraste o RM), recoger HC en todos los pacientes e iniciar tratamiento antibiótico empírico, evitando la PL.

La TC craneal con contraste y la RM craneal son superiores a la TC craneal simple para el diagnóstico de los abscesos cerebrales y son de gran ayuda para la monitorización del tratamiento. Por ello, cuando nos encontremos ante un paciente con focalidad neurológica y fiebre o febrícula, deberíamos sopesar la necesidad de realizar una TC craneal con contraste o RM craneal para poder descartar la posibilidad de hallarse ante un absceso.

Los abscesos por *Lm* se diferencian del resto de abscesos piógenos en que se localizan más frecuentemente en ganglios basales y tronco cerebral. Esta diferencia puede deberse a la diferencia de mecanismos patogénicos. El absceso listeriósico se acompaña casi siempre de bacteriemia (86% según la serie de Eckburg)<sup>140</sup> y la invasión del parénquima cerebral se produce tras la siembra hematógica, de ahí que la localización de los abscesos pueda ser múltiple y en zonas altamente irrigadas. Para el resto de abscesos piógenos, en cambio, el mecanismo patogénico mayoritario es el de infección por contigüidad y

la localización de estos en zonas próximas a los senos paranasales y al sistema ótico.<sup>65</sup>

En este trabajo observamos, como ya se había descrito previamente,<sup>140</sup> que el absceso cerebral por *Lm* es una entidad de mal pronóstico con una elevada mortalidad y morbilidad (mortalidad 33%, secuelas 32%, asintomáticos 30%). En el análisis multivariante no se detectó ninguna variable que se relacionase con un mejor pronóstico. Cuando evaluamos las diferencias en cuanto a mortalidad y secuelas en nuestros seis pacientes según el tiempo de demora de tratamiento, a pesar de que no encontramos diferencias estadísticamente significativas, el paciente que falleció fue el que tenía un tiempo de demora de tratamiento mayor.

### 5.1.2 Rombencefalitis

El término RE fue utilizado por primera vez en 1951 para referirse a las enfermedades inflamatorias que afectaban al tronco cerebral y al cerebelo.<sup>55</sup> Desde entonces se han descrito numerosas causas de RE.<sup>57-62</sup> Aún así, no existe ninguna serie larga que describa la frecuencia relativa de dichas causas.

Nuestro segundo estudio, sobre RE, nos muestra que las etiologías más frecuentes fueron la esclerosis múltiple, la enfermedad de Behçet, la infección por *Lm*, los síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti Yo y anti Tr y la infección por VEB. Aunque el grupo mayoritario fue el de etiología desconocida.

Este estudio nos ha proporcionado características clínicas, licuorales y radiológicas diferenciales de las distintas causas de RE, que nos pueden ayudar a guiar el diagnóstico etiológico en el momento agudo.

Así, los pacientes con esclerosis múltiple e infección por VEB son significativamente más jóvenes. Los pacientes con infección por *Lm* y síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-Yo, en cambio, son significativamente de mayor edad. Estas diferencias son explicables si tenemos en cuenta la epidemiología de cada entidad. La RE por VEB ocurre normalmente en el curso de una mononucleosis infecciosa, enfermedad que típicamente afecta a niños y adultos jóvenes.<sup>152</sup> En el caso de la esclerosis múltiple, el debut suele ocurrir entre la tercera y la cuarta décadas de vida.<sup>153,154</sup> En estudios previos, ya se había observado que la infección por *Lm*<sup>35,71</sup> y el síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-Yo<sup>155,156</sup> se desarrollan normalmente en pacientes mayores de 50 años.

Los síndromes con afectación predominantemente cerebelosa como la degeneración pancerebelosa subaguda<sup>155,156</sup> y la infección por VEB<sup>157</sup> se presentan con ataxia en todos los casos. En el caso de la enfermedad de Behçet, en cambio, está descrito que la afectación del tronco cerebral es más rostral.<sup>158-159</sup> En concordancia con esto, en nuestro estudio observamos que los enfermos con enfermedad de Behçet presentan más afectación de vías largas (70%) que cerebelosa (10%).

Los pacientes con infección por *Lm* presentan una proporción significativamente mayor de disminución del nivel de conciencia (78%), fiebre (89%) y meningismo (62%) en comparación con el resto de

grupos etiológicos, síntomas menos comunes en enfermedades no infecciosas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Behçet o los síndromes paraneoplásicos. Los pacientes con infección por VEB, en cambio, presentan fiebre sin meningismo, probablemente debido a que la infección afecta predominantemente al cerebelo pero no a las meninges.

En concordancia con publicaciones previas,<sup>77,158,160,161</sup> la pleocitosis intensa está presente únicamente en infección por *Lm*, enfermedad de Behçet y tuberculosis. El predominio neutrofílico en el LCR es exclusivo de infección por *Lm* y enfermedad de Behçet. Este hecho puede representar un problema ya que, en un paciente con enfermedad de Behçet conocida y en tratamiento inmunosupresor puede padecer RE, ya sea como parte de su enfermedad de base o como una infección listeriósica (más frecuente en inmunodeprimidos). En este caso, el LCR no será de ayuda para diferenciar entre las dos causas. La actitud más segura sería recoger HC y LCR para tinción Gram y cultivo convencional e instaurar tratamiento antibiótico empírico en espera del resultado de los cultivos. Aún así, si durante el curso de la RE el paciente presenta otros síntomas de la enfermedad de Behçet (úlceras, foliculitis, afectación ocular), es más probable que la causa de la RE sea la propia enfermedad de base. La fiebre, en cambio, sería más indicativa de infección por *Lm*. Si la sospecha de infección listeriósica es elevada, habrá que sopesar la posibilidad de disminuir el tratamiento inmunosupresor durante el transcurso de la infección.

El estudio de neuroimagen es de gran ayuda para el diagnóstico etiológico. En nuestra serie, la RM craneal es anormal en todos los pacientes con esclerosis múltiple (lesiones supratentoriales e infratentoriales), infección por *Lm* (lesiones infratentoriales) y enfermedad de Behçet (lesiones infratentoriales) y en cambio es normal en los pacientes con síndromes paraneoplásicos, como ya se había descrito previamente.<sup>156</sup> Podemos sugerir por tanto que, ante un paciente con RE y RM craneal normal, habrá que sospechar un síndrome paraneoplásico. En cambio, si la RM craneal muestra múltiples lesiones, tanto infratentoriales como supratentoriales, la esclerosis múltiple será la causa más probable.

El pronóstico de los pacientes con síndrome paraneoplásico es significativamente peor que el del resto de grupos etiológicos (escala modificada de Rankin de 4 en los síndromes paraneoplásicos respecto a 1 que es la mediana de todos los grupos). Este hecho podría deberse al peor pronóstico de la enfermedad de base (mayoritariamente neoplasia mamaria), pero el hecho de que esta diferencia se mantenga al excluir los pacientes que murieron a causa de la enfermedad neoplásica de base (3.5), indica que la RE como síndrome paraneoplásico de por sí es también de peor pronóstico.

Del grupo sin etiología identificada destacan 26 pacientes con RE de curso monofásico. Estos pacientes se comportan de dos maneras diferentes: un grupo se comporta como los síndromes parainfecciosos, con una presentación más aguda (6.21 días) y un mejor pronóstico final (escala modificada de Rankin <2) y el otro como los síndromes

paraneoplásticos, con una presentación más subaguda (24 días) y peor pronóstico (escala modificada de Rankin  $\geq 2$ ).

De este mismo grupo cabe destacar también dos pacientes con RE de curso remitente cuyas recaídas se producen en la misma localización anatómica, uno de ellos fue una mujer que presentó a lo largo de cinco años brotes de mielitis y RE, el otro fue un varón que presentó a lo largo de cuatro años únicamente brotes del tronco encefálico.

En 2007 se describió el espectro de neuromielitis óptica.<sup>162</sup> El 18% de los pacientes descritos con anticuerpos anti NMO no debutaron con los síntomas clásicos de mielopatía o neuritis óptica sino con síntomas cerebrales que dividieron en dos grupos: 1) afectación cerebral similar a la encefalomielitis óptica y 2) afectación del tronco encefálico. Con el seguimiento, la totalidad de los pacientes presentaron al menos uno de los patrones clásicos (mielitis o neuritis óptica). Algunos de nuestros pacientes del grupo de etiología desconocida podría tratarse de pacientes del espectro de NMO, en concreto, la paciente con brotes recurrentes de mielitis y RE.

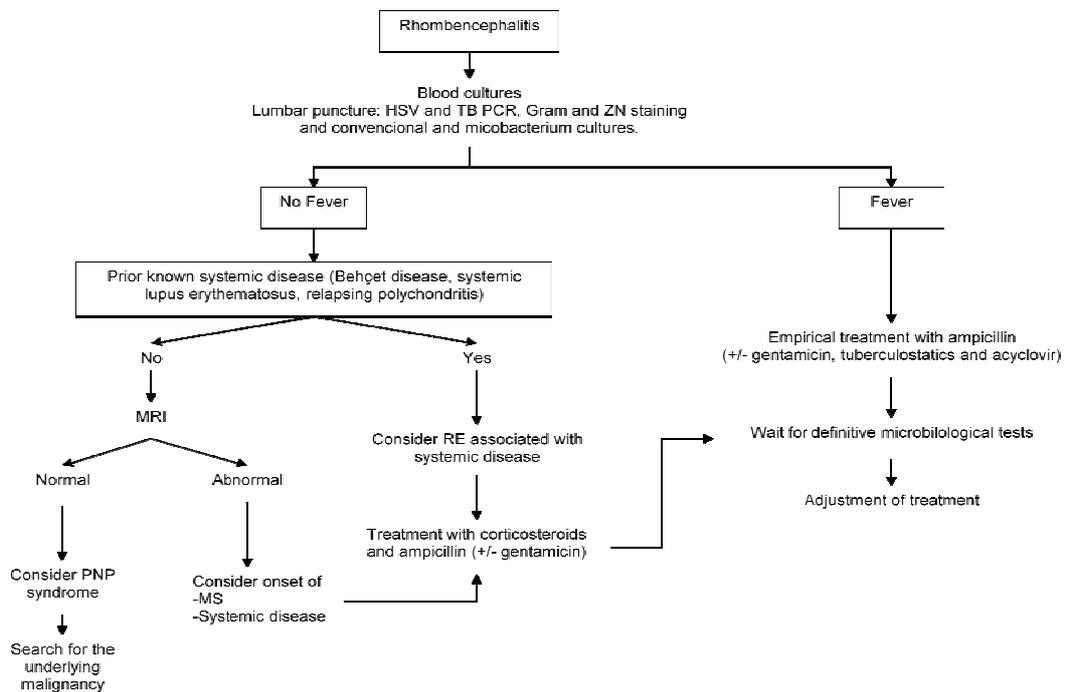
La recurrencia de brotes de tronco encefálico en la misma localización anatómica se había observado previamente en pacientes con enfermedad de Behçet,<sup>160</sup> en el caso de nuestro paciente varón no tenía ningún otro criterio de enfermedad de Behçet ni presentó a lo largo del seguimiento de cuatro años ningún síntoma de afectación óptica o medular que sugiera la posibilidad del espectro NMO. Podríamos postular la existencia de un síndrome de encefalitis de tronco

recidivante idiopática, que, a diferencia del espectro antiNMO, no desarrolla lesiones medulares o del nervio óptico.

Tras este estudio sugerimos unas recomendaciones para el enfoque diagnóstico y manejo terapéutico inicial ante el debut de un paciente con RE. Se debería recoger HC y realizar la PL para determinar la PCR para virus Herpes Simplex (VHS) y tuberculosis, tinción Gram y Ziehl-Neelsen de LCR así como realizar cultivos convencionales y de micobacterias en todos los pacientes. Podríamos añadir tratamiento antibiótico empírico con ampicilina a todos los pacientes excepto quizás aquellos sin fiebre y con RM craneal normal (seguramente se trate de síndromes paraneoplásicos). A pesar de la existencia de una enfermedad sistémica conocida (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet), quizás deberíamos añadir ampicilina empírica a la espera del resultado de los cultivos, en especial en aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor. En pacientes con fiebre, según el contexto epidemiológico, podríamos considerar añadir tratamiento tuberculostático de forma empírica. En nuestra serie no encontramos ningún paciente con infección por VHS, pero a pesar de ello y dado el mal pronóstico de esta entidad,<sup>163</sup> deberíamos considerar la administración empírica de Aciclovir, a la espera de los resultados de la PCR para VHS (Figura 6).

Una situación diferente de la planteada hasta ahora, es aquella en la que el paciente con clínica de RE tiene un LCR normal. En las infecciones del SNC, el LCR puede ser normal si la PL se realiza en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas.<sup>164,165</sup> En el caso de *Lm*, como ya hemos

comentado, la clínica suele ser subaguda, por lo que es de esperar que el LCR sea anormal en todos los casos. Por ello y, a pesar de que el diseño de este estudio no permite afirmar este hecho, creemos que el tratamiento empírico con ampicilina puede no ser necesario en los pacientes con clínica de RE y LCR acelular.



Abreviaturas: HSV = virus Herpes Simplex, PNP = paraneoplástico, TB: tuberculosis, ZN = Ziehl-Neelsen.

Figura 6: Enfoque diagnóstico agudo de las RE.

Dado que *Lm* tiene una predilección especial por el tejido nervioso y normalmente la meningitis se presenta con disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas o trastornos del movimiento,<sup>71,119</sup> algunos

autores prefieren denominar a esta entidad meningoencefalitis. De ahí que muchos autores prefieran referirse a esta entidad como meningoencefalitis más que meningitis aislada. Es importante, aún así, distinguirla de otras formas de afectación del parénquima cerebral como son la RE y el absceso cerebral.

### 5.1.3 Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*

En el tercer estudio, sobre meningoencefalitis por *Lm*, se observó un aumento relativo de la meningitis por *Lm* el grupo de todas las meningitis bacterianas. En el periodo de 1977 hasta 2009, *Lm* supone el 6% de todas las meningitis bacterianas ingresadas en el HUB. Si se tiene en cuenta la última década, en cambio, la frecuencia aumenta hasta el 14%. Este hecho puede deberse a un aumento relativo tras la introducción de la vacuna recombinada contra *H. influenzae* pero también al aumento de esperanza de vida y el uso de tratamientos inmunosupresores.<sup>167</sup> Dicho de otro modo el 48% de los pacientes con meningoencefalitis por *Lm* recogidos a lo largo de 30 años se detectaron en los últimos 10 años. Este hecho podría deberse a un aumento absoluto real de la frecuencia de infección listeriósica o a una mejora en las técnicas de detección (cultivos).

No se han encontrado diferencias en cuanto a los síntomas clásicos de meningitis bacteriana respecto al resto de etiologías, a pesar de que en estudios previos se había descrito como menos frecuentes,<sup>71</sup> pero se

confirma que la presentación de meningoencefalitis por *Lm* suele ser subaguda (50%).

A pesar de que la mayoría de autores coinciden en las recomendaciones terapéuticas de la infección por *Lm*, no existen ensayos clínicos controlados que evalúen su eficacia. ampicilina a dosis altas es el antibiótico de elección, pero el uso concomitante de aminoglicósidos está discutido.<sup>151</sup> En la presente revisión no se encontraron diferencias en cuanto a pronóstico entre pacientes que recibieron aminoglicósidos y los que no, tanto en la revisión de abscesos cerebrales como en la serie de meningoencefalitis.

En cuanto al tratamiento con aminoglicósidos, no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los diferentes grupos (los que no recibieron aminoglicósidos, los que recibieron menos de siete días de aminoglicósidos y los que recibieron una semana o más). Tampoco hubo diferencias entre los pacientes que recibieron tratamiento esteroideo adyuvante y los que no.

Las recomendaciones de duración de tratamiento antibiótico varían entre autores (tres,<sup>78</sup> cuatro<sup>140</sup> o seis<sup>71</sup> semanas). Mylonakis, en cambio, recomienda que la duración sea individualizada y monitorizada por la evolución clínica y radiológica.<sup>35</sup> El presente estudio no permite elaborar ninguna conclusión respecto a la duración del tratamiento, pero parece razonable mantener el tratamiento dependiendo de la respuesta clínica y radiológica. En los pacientes con cultivos negativos y alta sospecha de infección listeriósica (p.ej. RE con fiebre, disminución

del nivel de conciencia y meningismo) creemos adecuado mantener el tratamiento antibiótico con ampicilina un mínimo de tres semanas.

Los únicos factores relacionados de forma independiente con mortalidad fueron la edad, la presencia de hidrocefalia y la existencia de enfermedad de base.

Consideramos que la RE y la meningitis por *Lm* podrían ser dos formas clínicas diferentes, ya que difieren tanto en los factores de riesgo (el tumor sólido y la cirrosis se encontraron únicamente en el grupo de meningitis, dato que ya se había observado previamente<sup>35</sup>) como en la evolución clínica (RE fue más subaguda y presentó mayor frecuencia de secuelas a pesar de que el tratamiento antibiótico fue más largo). Podría ser que difirieran en el mecanismo patogénico, aunque esto no ha sido estudiado. Los datos de este estudio no sugieren que la RE sea una complicación evolutiva de la meningitis por *Lm*.

Podemos considerar el conjunto de enfermedades del SNC por *Lm* como un amplio espectro que iría desde el absceso parenquimatoso de origen hematógeno sin afectación meníngea, la afectación parenquimatosa troncoencefálica con meningitis asociada hasta la meningitis aislada. Los pacientes con afectación meníngea exclusiva parecen tener un mejor pronóstico (en la meningitis, la mortalidad es similar a la RE, pero el porcentaje de secuelas es menor).

## 5.2. Limitaciones del estudio

Al tratarse de estudios observacionales retrospectivos, numerosos factores no controlados pueden haber influenciado en los resultados, sobre todo al analizar las diferencias en cuanto a mortalidad entre los diferentes grupos de tratamiento. Se comparó la mortalidad entre el grupo de pacientes que recibieron ampicilina sola y los que recibieron ampicilina y gentamicina. El grupo de los que recibieron ampicilina y gentamicina se dividió a su vez entre los que recibieron gentamicina menos de siete días y los que recibieron gentamicina durante una semana o más. El grupo que recibió aminoglicósidos durante corto tiempo tuvo una mortalidad mayor. Este resultado podría deberse a que este grupo incluye no sólo los pacientes a los que se decidió dar gentamicina durante corto tiempo sino también los más graves que fallecieron a los pocos días. Otro factor de confusión podría ser que se decidiera dar tratamiento adyuvante con aminoglicósidos a aquellos pacientes más graves. Por ello, y dado que algunos autores han observado un peor pronóstico en pacientes que recibieron gentamicina, posiblemente por su toxicidad renal, consideramos importante realizar un ensayo clínico controlado sobre el tratamiento de las infecciones del SNC por *Lm*. Dicho estudio puede ser costoso y prolongado y requeriría la colaboración de múltiples centros ya que la incidencia de meningitis por *Lm* no es tan elevada como *St. pneumoniae* o *N. meningitidis* y también porque, en el momento inicial, si el LCR no es informativo y la principal sospecha no es *Lm*, la randomización de los pacientes puede suponer un problema.

Otra limitación es que al ser un estudio retrospectivo, en la serie de RE no se ha realizado la determinación de anticuerpos AntiGQ1b, AntiNMO y Anti-Ma2 a todos los pacientes, por lo tanto, algunos casos de enfermedad de Bickerstaff y síndrome paraneoplástico asociado a Anti-Ma2 o el espectro NMO se hayan incluido en el grupo de etiología no filiada.

Finalmente, las muestras de pacientes con absceso cerebral o RE fueron pequeñas, y eso dificulta el llegar a conclusiones estadísticamente significativas. Dada la baja incidencia, se necesitaría la colaboración de múltiples centros para conseguir un número mayor.

### 5.3. Nuevas cuestiones que plantea este trabajo

Tras este trabajo descriptivo retrospectivo hemos observado que las tres principales formas de infección del SNC por *Lm* se solapan entre ellas. Podríamos decir que, los abscesos cerebrales, en los que los HC son positivos más frecuentemente que el cultivo del LCR, son de origen hematógeno y no se acompañan de una intensa afectación meníngea. En la RE, otra forma de afectación parenquimatosa, la respuesta meníngea suele ser más acentuada que en el caso de los abscesos, de manera que el cultivo del LCR es más rentable que los HC. Esto podría deberse a que el mecanismo de invasión del SNC no sea hematógeno sino a través de los axones de los nervios craneales. La meningitis sería el otro extremo en el que la afectación es predominantemente meníngea, Aún así, en comparación con otras meningitis bacterianas

aguda, la meningitis listeriósica muestra mayor número de complicaciones neurológicas como crisis epilépticas o trastornos del movimiento. En resumen, podemos considerar el espectro de infecciones del sistema nervioso central como un amplio conjunto formas clínicas que se solapan entre ellas y que van desde el absceso sin implicación meníngea hasta la meningitis exclusiva, pasando por cerebritis troncoencefálica (con o sin microabscesos y/o meningitis).

La razón por la que *Lm* puede afectar de manera diferente dependiendo del factor de riesgo queda por dilucidar. Podría deberse a una diferencia en el mecanismo patogénico en el momento de invasión cerebral. En los abscesos, *Lm* invadiría el torrente sanguíneo tras traspasar el intestino y se extendería por el SNC al traspasar la BHE formando infecciones localizadas perivasculares en forma de abscesos. En la RE, en cambio, *Lm* atravesaría la mucosa oral, se trasladaría en el interior de macrófagos hacia los nervios craneales y viajaría a través de sus axones alcanzando posteriormente el tronco encefálico y extendiéndose en forma de cerebritis o absceso.<sup>28,110</sup> El conocimiento más profundo de los mecanismos de invasión en los diferentes huéspedes y en las diferentes formas clínicas ayudaría en esta cuestión. Los estudios sobre la patogénesis de la infección listeriósica están dirigidos hacia el mecanismo de penetración de la BHE,<sup>167</sup> pero estos estudios no reflejan las diferencias entre las distintas formas clínicas de afectación del SNC.

Hemos observado, como ya se conocía previamente, que *Lm* es más frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad celular y en diabéticos. Existen numerosos modelos animales y estudios

experimentales que tratan de entender cómo funciona el sistema inmune para defenderse de la infección por *Lm*.<sup>167-174</sup> Tras estos estudios se sabe que la resistencia a la infección listeriósica depende de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa<sup>168</sup> y depende mayoritariamente de la inmunidad celular. La relación de *Lm* con la diabetes no queda tan clara. Un modelo animal con ratones menciona la leptina como responsable de la resistencia del huésped a *Lm*.<sup>175</sup> La leptina es una hormona relacionada con la regulación de la homeostasis energética y con las respuestas inmunes. Según esto, el déficit de leptina podría predisponer tanto a la hiperglicemia como a la infección listeriósica.

Varios autores defienden la hipótesis de que la infección por *Lm* ha incrementado en frecuencia en los últimos años.<sup>167</sup> Este trabajo no ha sido diseñado para confirmar esa hipótesis aunque sí que se observa un aumento en la incidencia, ya sea relativo o absoluto. Se necesitaría un estudio prospectivo con otro diseño que estudiara no la frecuencia relativa de la infección listeriósica en un determinado hospital o región sino la incidencia poblacional en un momento determinado y demostrarlo con los datos de incidencia de estudios previos en esa misma región para demostrar tal hipótesis.

Una idea inquietante es la posibilidad de que algunas formas de infección del sistema nervioso central, especialmente las formas parenquimatosas, puedan desarrollarse con negatividad de los HC y de los cultivos del LCR. En el caso de pacientes con RE con alta sospecha de infección por *Lm*, parece recomendable mantener el tratamiento

antibiótico empírico un mínimo de tres semanas, a pesar de que los cultivos sean negativos. Dada la limitación de los cultivos en el diagnóstico de estas formas de infección, se necesita desarrollar otras estrategias diagnósticas alternativas con mayor sensibilidad, una idea sería mejorar técnicas de PCR en LCR y sangre.

Dada la dificultad que implican, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre la duración del tratamiento y las recomendaciones se basan todas en series de casos y opinión de expertos. Parece que todos los autores apoyan la idea de que el tratamiento debería ser de un mínimo de 3 semanas,<sup>71,78,140</sup> especialmente en las formas parenquimatosas, aunque un enfoque más cauteloso ante la falta de estudios randomizados sería individualizar la duración el tratamiento en función de la respuesta clínica y radiológica.<sup>35</sup>

A pesar de no existir tampoco ensayos clínicos aleatorizados sobre el tipo de tratamiento, es aceptado por todos que el tratamiento de primera elección es la ampicilina,<sup>71</sup> acompañada de aminoglicósidos. Aunque esto ha quedado en entredicho tras una serie multicéntrica española en la que el pronóstico de pacientes con meningitis listeriósica tratados con ampicilina y aminoglicósidos era peor que el de los tratados con ampicilina sólo.<sup>140</sup> Este último estudio, observacional retrospectivo, podría estar sesgado de manera que los enfermos más graves tuvieran más posibilidades de ser tratados con dos antibióticos y los menos graves con ampicilina sola. El presente trabajo no ha observado diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento (ampicilina sola, ampicilina acompañada menos de siete días de

aminoglicósidos y ampicilina acompañada de una semana o más de aminoglicósidos). Se necesitaría un estudio aleatorizado multicéntrico con un mayor número de pacientes que responda a esta cuestión.

#### 5.4. Consideraciones finales

Consideramos la infección del SNC por *Lm* como un amplio conjunto de formas clínicas que se solapan entre ellas que van desde el absceso de origen hematógeno sin afectación meníngea, hasta la meningitis exclusiva, pasando por la cerebritis troncoencefálica.

La reducción de la morbilidad y mortalidad de la infección listeriósica del SNC pasa por un diagnóstico inicial adecuado y un tratamiento empírico precoz.

Sospecharemos absceso cerebral por *Lm* ante un paciente con fiebre o febrícula y focalidad neurológica, sobre todo si es inmunodeprimido o diabético. Ante tal paciente, recomendamos la realización de una TC cerebral con contraste o RM craneal, la recogida de hemocultivos y el inicio de ampicilina de manera empírica en espera de la evolución y los cultivos.

Ante un paciente con clínica de tronco o cerebelo de presentación aguda o subaguda, la PL nos ayudará a clasificar el cuadro clínico como RE si el LCR muestra pleocitosis. La RM craneal será mandatoria y de gran ayuda para el diagnóstico diferencial. La presencia de fiebre, meningismo y disminución del nivel de conciencia será altamente sugestiva de infección listeriósica. En cualquier caso, a excepción quizás

de los pacientes con RM craneal normal (en los que sospecharemos un síndrome paraneoplásico), recomendamos recoger HC y enviar LCR para tinción Gram y Ziehl-Neelsen y cultivo convencional y de micobacterias e iniciar tratamiento empírico con ampicilina en espera de dichos cultivos.

En el caso de la meningitis por *Lm*, sabemos que la edad avanzada, la presencia de enfermedad debilitante de base y la hidrocefalia son factores de riesgo para un peor pronóstico. Recomendamos, en cualquier caso que el tratamiento incluya ampicilina con o sin gentamicina un mínimo de tres semanas.

A pesar de que *Lm* es más frecuente en pacientes en edades extremas de la vida, durante el embarazo o en pacientes con enfermedades debilitantes de base o en tratamiento inmunosupresor, sabemos, tanto para absceso como para RE y meningitis que también puede estar presente en pacientes jóvenes sin enfermedad de base. En dichos pacientes, aunque no será nuestra primera sospecha, deberemos pensar en la posibilidad de que se trate de *Lm*, sobre todo si no responden al tratamiento empírico inicial.



## **6.- CONCLUSIONES**



## 6.- CONCLUSIONES

1. Los abscesos cerebrales por *Listeria monocytogenes* son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos o diabéticos que en inmunocompetentes.
2. En la mayoría de pacientes con rombencefalitis no se puede establecer una etiología específica. La esclerosis múltiple, la enfermedad de Behçet y la infección por *Listeria monocytogenes* son las causas de rombencefalitis más frecuentes en nuestro medio.
3. En pacientes con rombencefalitis, la presencia de fiebre, signos meníngeos o disminución del nivel de conciencia obliga a considerar *Listeria monocytogenes* como germen causal. En los pacientes sin fiebre y con IRM craneal normal, prácticamente se puede descartar *Listeria monocytogenes* como causa de la rombencefalitis.
4. La rombencefalitis y la meningitis por *Listeria monocytogenes* se pueden considerar dos entidades clínicas distintas, ya que difieren tanto en los factores de riesgo de huésped como en la evolución clínica.
5. La edad avanzada, la presencia de enfermedad de base y el desarrollo de hidrocefalia se asocian a mayor mortalidad en pacientes con meningitis por *Listeria monocytogenes*. La rombencefalitis por *Listeria monocytogenes* presenta un riesgo de secuelas superior a la meningitis por *Listeria monocytogenes*.



## **7.- BIBLIOGRAFÍA**



## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 2:S225-233.
2. Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. In Adam and Victor's principles of Neurology. 8<sup>th</sup> ed. Ropper AH, Brown RH. (Eds), Mc Graw-Hill, Medical Publishin Edition, PA 2005, p.592.
3. Verma A, Solbrig MV. Infections of the nervous system. In Neurology in clinical practice. 4<sup>th</sup> ed. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. (Eds), Butterworth Heinemann, PA 2004, p.1475.
4. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21-28.
5. Head and neck. In Gray's anatomy for students. 2<sup>nd</sup> ed. Drake RL, Wayne Vogl A, Mitchell AWM. (Eds), Churchill Livingstone, Elsevier, PA 2010, p.830.
6. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336:708-716.
7. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. Landmark April 24, 1937: The treatment of meningococcic meningitis with sulfanilamide. Preliminary report. By Francis F Schwentker, Sidney Gelman and PerrinH Long. *J Am Med Ass* 1984; 251:188-790.
8. Täuber MG, Sander MA. Landmark perspective: The impact of penicillin on the treatment of meningitis. *J Am Med Ass* 1984; 251:1877-1880.
9. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Int Med* 1998; 129:862-869.
10. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:191-200.

11. Soriano-Gabarró M, Stuart JM, Rosenstein NE. Vaccines for the prevention of meningococcal disease in Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13:182-189.
12. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162:1316-1323.
13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337:970-976.
14. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R, Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008; 15:522-528.
15. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:360-368.
16. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006; 59:126-133.
17. McClelland S 3<sup>rd</sup>, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007; 45:55-59.
18. 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; 351:1849-1859.
19. Domingo P, Suárez-Lozano I, Torres F, Pomar V, Ribera E, Galindo MJ, Cosin J, García-Alcalde ML, Vidal F, López-Aldeguer, Roca B, González J, Lozano F, Garrido M, VACH Cohort Study Group. Bacterial meningitis in HIV-1-infected patients in the era of highly

- active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 15:582-587.
20. Muñoz P, Miranda ME, Llancaqueo A, Peláez T, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. *Haemophilus* species bacteremia in adults. The importance of the human immunodeficiency virus epidemic. *Arch Intern Med* 1997; 157:1869-1873.
  21. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327:864-872.
  22. Plaut AG. The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1988; 37:603-622.
  23. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1991; 13:22-33.
  24. Zwijnenburg PJ, van der Poll T, Florquin S, Polfliet MM, van den Berg TK, Dijkstra CD, Roord JJ, Hack CE, van Furth AM. C1 inhibitor treatment improves host defense in pneumococcal meningitis in rats and mice. *J Infect Dis* 2007; 196:115-123.
  25. Parkkinen J, Korhonen TK, Pere A, Hacker J, Soinila S. Binding sites in the rat brain for *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal meningitis. *J Clin Invest* 1988; 81:860-865.
  26. Cundell DR, Gerard C, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen EI, Gerard NP. PAF receptor anchors *Streptococcus pneumoniae* to activated human endothelial cells. *Adv Exp Med Biol* 1996; 416:89-94.
  27. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 53: 151-156.
  28. Simberkoff MS, Moldover NH, Rahal J Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med* 1980; 95:362-372.
  29. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985; 151:859-862.

30. Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O. The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction of inflammation in pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151: 535-540.
31. Grandgirard D, Schürch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2173-2178.
32. Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of encapsulation. *J Clin Invest* 1986; 77:1084-1095.
33. Tureen JH, Dworkin RJ, Kennedy SL, Sachdeva M, Sande MA. Loss of cerebrovascular autoregulation in experimental meningitis in rabbits. *J Clin Invest* 1990; 85:577-581.
34. De Gans J, van de Beek D, European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549-1556.
35. 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.
36. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1380-1385.
37. Cabellos C, Verdaguer R, Olmo M, Fernández-Sabé N, Císal M, Ariza J, Gudiol F, Fernández-Viladrich P. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Elderly Patients. Experience over 30 years. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:115-119.
38. Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1966; 38:6-24.
39. Kaplan SL. Clinical presentation, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 13:579-594.
40. Van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 2002; 249:129-137.

41. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997; 25:763-781.
42. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345:1727:1733.
43. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169-1174.
44. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for episodes. *Ann Intern Med* 1998; 129:862-869.
45. Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007; 35:225-231.
46. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon J, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:2758-2765.
47. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005; 98:291-298.
48. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-1284.
49. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, Bwanaisa L, Njobvu A, Rogerson S, Malenga G. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:211-218.
50. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG, Arbo A, Bologna R, Miño G, Goyo J, López E, de Andrade SD, Sarna S. Adjuvant glicerol and/or dexamethasone to improve the outcomes

- of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;45:1277-1286.
51. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, Ly VC, Dinh XS, Ho Dang TN, Dang QT, Nguyen DP, Nguyen HP, To SD, Nguyen VC, Nguyen MD, Campbell J, Schultz C, Parry C, Torok ME, White N, Nguyen TC, Tran TH, Stepniewska, Farrar JJ. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-2440.
  52. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, Peto TE, Lalloo DG, Zijistra EE. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-2450.
  53. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre PP, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:139-143.
  54. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H, Peto TE, Roine I, Scarborough M, Schultz C, Thwaites GE, Tuan PQ, Zwinderman AH. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010; 9:245-263.
  55. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*. 1951; 2:77-81.
  56. Eck H. Encephalomyelitis listeriaca apostematosa. *Schweiz Med Wochenschr*. 1957; 87:210-214.
  57. Duong M, Piroth L, Chavanet P, Comvernoux A, Grappin M, Portier H. A case of rhombencephalitis with isolation of cytomegalovirus and *Mycobacterium avium complex* in a woman with AIDS. *AIDS*. 1994; 8:1356-1357.
  58. Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*. 2004; 89:368-373.

59. Kuntzer T, Bobousslavsky J, Miklossy J, Steck AF, Janzer R, Regli F. Borrelia rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol*. 1991; 48:832-936.
60. Nichter CA, Pavlakis SG, Shaikh U, Cherian KA, Dobroszycki J, Porricolo ME, Chaturvedi I. Rhombencephalitis caused by West Nile fever virus. *Neurology*. 2000; 55:153.
61. Wasserfallen JB, Schaller MD. Unusual rhombencephalitis in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:1184.
62. Wasserfallen JB, Schaller MD. Unusual rhombencephalitis in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:1184.
63. Nicolosi A, Hauser WA, Musicco M, Kurland LT. Incidence and prognosis of brain abscess in a defined population: Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. *Neuroepidemiology* 1991; 10:122-131.
64. Nunez DA, Browning GG. Risks of developing an otogenic intracranial abscess. *J Laryngol Otol* 1990; 104:468-472.
65. Rappaport ZH, Vajda J. Intracranial abscess: current concepts in management. *Neurosurgery Quarterly* 2002;12:238-250.
66. Rosenfeld EA, Rowley AH. Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review. *Clin Infect Dis* 1994; 18:750-754.
67. Prusty GK. Brain abscesses in cyanotic heart disease. *Indian J Pediatr* 1993;60:43-51.
68. Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: a review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 1988; 23:451-458.
69. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:415-431.
70. Yang SY, Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol* 1993; 39:290-296.
71. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1-9.
72. Hayes PS, Graves LM, Ajello GW, Swaminathan B, Weaver RE, Wenger JD, Schchat A, Broome CV. Comparison of cold enrichment and U.S. Department of Agriculture methods for isolating *Listeria*

- monocytogenes from naturally contaminated foods. The *Listeria* Study Group. *Appl Environ Microbiol* 1991; 57:2109-2113.
73. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect* 2007; 9:1236-1243.
  74. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In Principles and practice of Infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005, p. 2478.
  75. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food – 10 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:418-422.
  76. Varma JK, Samuel MC, Marcus R, et al. *Listeria monocytogenes* infection from foods prepared in a commercial establishment: a case-control study of potential sources of sporadic illness in the United States. *Clin Infect Dis* 2007; 44:521.
  77. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:689-702.
  78. Stamm AM, Dismukes WE, Simmons BP, Cobbs CG, Elliott A, Budrich P, Harmon J. Listeriosis in renal transplant recipients: report of an outbreak and review of 102 cases. *Rev Infect Dis* 1982;4:665-682.
  79. Fernández-Sabé N, Cervera C, López-Medrano F, Llano M, Sáez E, Len O, Fortún J, Blanes M, Laporta R, Torre-Cisneros J, Gavaldà J, Muñoz P, Fariñas MC, María Aguado J, Moreno A, Carratalà J. Risk factors, clinical features, and outcomes of listeriosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1153-1159.
  80. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48:319-324.
  81. Myers JP, Peterson G, Rashid A. Peritonitis due to *Listeria monocytogenes* complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1983; 148:1130.

82. Van Asbeck SB, Verbrugh HA, van Oost BA, Marx JJ, Imhof HW, Verhoef J. *Listeria monocytogenes* meningitis and decreased phagocytosis associated with iron overload. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:542-544.
83. Mossey RT, Sondheimer J. Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and trasfusional iron overload. *Am J Med* 1985; 79:397-400.
84. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, Harvey RC, Schuchat A, Wenger JD, Stephens DS. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17:224-227.
85. Kales CP, Holzman RS. Listeriosis in patients with HIV infection: clinical manifestations and response to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3:139-143.
86. Berenguer J, Solera J, Díaz MD, Moreno S, López-Herce JA, Bouza E. Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 413-417.
87. Decker CF, Simon GL, DiGioia RA, Tuazon CV. *Listeria monocytogenes* infection in patients with AIDS: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:413-417.
88. Mascola L, Lieb L, Chiu J, Fannin SL, Linnan MJ. Listeriosis: an uncommon opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases and a review of the literature. *Am J Med* 1998; 84:461-465.
89. Dunn PL, North RJ. Resolution of primary murine listeriosis and acquired resistance to lethal secondary infection can be mediated predominantly by Thy-1<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> cells. *J Infect Dis* 1991; 164:869-877.
90. Dunn PL, North RJ. Limitations of the adoptive immunity assay for analyzing anti-*Listeria* immunity. *J Infect Dis* 1991; 164:877-884.
91. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, Konigsberger H, Yinnon A, Rahav G, Keller N, Bisharat N, Karpuch J, Finkelstein R, Alkan M, Landau Z, Novikov J, Hassin D, Rudnicki C, Kitzes R, Ovadia S, Shimoni Z, Lang R, Shohat T. *Listeria*

- monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:305-310.
92. Mitjà O, Pigrau C, Ruiz I, Vidal X, Almirante B, Planes AM, Molina I, Rodríguez D, Pahissa A. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:416-423.
  93. Büla CJ, Bille J, Glauser MP. An epidemic of food-borne Listeriosis in western Switzerland: Description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis* 1995; 20:66-72.
  94. Dalton CG, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, Swaminathan B, Proctor ME, Griffin PM. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997; 9:100-105.
  95. Miettinen MK, Siitonen A, Heiskanen P, Haajanen H, Björkroth KJ, Korkeala HJ. Molecular epidemiology of an outbreak of febrile gastroenteritis caused by *Listeria monocytogenes* in cold-smoked rainbow trout. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2358-2360.
  96. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, Salmaso S. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N Engl J Med* 2000; 342:1236-1241.
  97. Sim J, Hood D, Finnie L, Wilson M, Graham C, Brett M, Hudson JA. Series of incidents of *Listeria monocytogenes* non-invasive febrile gastroenteritis involving ready-to-eat meats. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35:409-413.
  98. Frye DM, Zweig R, Sturgeon J, Tormey M, LeCavalier M, Lee I, Lawani L, Mascola L. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with delicatessen meat contaminated with *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 2002; 35:943-949.
  99. Carrique-Mass JJ, Hokeberg I, Andersson Y, Arneborn M, Tham W, Danielsson-Tham ML, Osterman B, Leffler M, Steen M, Eriksson E, Hedin G, Giesecke J. Febrile gastroenteritis after eating on-farm manufactured fresh cheese—an outbreak of listeriosis? *Epidemiol Infect* 2003; 130:79-86.

100. Olsen SJ, Patrick M, Hunter SB, Reddy V, Kornstein L, MacKenzie WR, Lane K, Bidol S, Stoltman GA, Frye DM, Lee I, Hurd S, Jones TF, LaPorte TN, Dewitt W, Graves L, Wiedmann M, Schoonmaker-Bopp DJ, Huang AJ, Vincent C, Bugenhagen A, Corby J, Carloni ER, Holcomb ME, Woron RF, Zansky SM, Dowdle G, Smith F, Ahrabi-Fard S, Ong AR, Tucker N, Hynes NA, Mead P. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* infection linked to delicatessen turkey meat. Clin Infect Dis 2005; 40:962-967.
101. MacDonald PD, Whitwam RE, Boggs JD, MacCormack JN, Anderson KL, Reardon JW, Saah JR, Graves LM, Hunter SB, Sobel J. Outbreak of listeriosis among Mexican immigrants as a result of consumption of illicitly produced Mexican-style cheese. Clin Infect Dis 2005;40:677-682.
102. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis 2005; 40:1327-1332.
103. Pinner RW, Schuchat A, Swaminathan B, Hayes PS, Deaver KA, Weaver RE, Plikaytis BD, Reeves M, Broome CV, Wenger JD. Role of foods in sporadic listeriosis. II. Microbiologic and epidemiologic investigation. The *Listeria* Study Group. JAMA 1992; 267:2046:2050.
104. Farber JM, Daley E, Coates F, et al. Feeding trials of *Listeria monocytogenes* with nonhuman primate model. J Clin Microbiol 1991; 29:2606-2608.
105. Schlech WF 3<sup>rd</sup>, Chase DP, Badley A. A model of food-borne *Listeria monocytogenes* infection in the Sprague-Dawley rat using gastric inoculation: development and effect of gastric acidity on infective dose. Int J Food Microbiol 1993; 18:15-24.
106. Lorber B. Listeriosis following shigellosis. Rev Infect Dis 1991; 13:865-866.
107. Witlox MA, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. *Listeria* sepsis as a complication of endoscopy. Gastrointest Endosc 2000; 51:235-236.
108. LinnanMJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, May S, Salminen C, Hird DW, Yonekura ML, Hayes P, Weaver R, et al. Epidemic listeriosis

- associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 1988; 319:823-828.
109. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiol Rev* 1991; 55:476-511.
  110. Drevets DA, Leenen PJ, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:323-347.
  111. Riedo FX, Pinner RW, Tosca ML, Cartter ML, Graves LM, Reeves MW, Weaver RE, Plikaytis BD, Broome CV. A point-source foodborne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness. *J Infect Dis* 1994; 170:693-696.
  112. Schnupf P, Portnoy DA. Listeriolysin O: a phagosome-specific lysin. *Microbes Infect* 2007; 9:1176-1187.
  113. Ampel NM, Bejarano GC, Saavedra Jr M. Deferoxamine increases the susceptibility of beta-thalassemic, iron-overloaded mice to infection with *Listeria monocytogenes*. *Life Sci* 1992; 50:1327-1332.
  114. Schlech WF 3<sup>rd</sup>, Schlech WF 4<sup>th</sup>, Haldane H, Mailman TL, Warhuus M, Crouse N, Haldane DJ. Does sporadic *Listeria* gastroenteritis exist? A 2-year population-based survey in Nova Scotia, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 41:778-784.
  115. Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984; 6:814-831.
  116. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:260-269.
  117. Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. *Epidemiol Infect* 2010; 138:1503-1509.
  118. Bakardijev AI, Stacey BA, Portnoy DA. Growth of *Listeria monocytogenes* in guinea pig placenta and role of cell-to-cell spread in fetal infection. *J Infect Dis* 2005; 191:1889-1897.
  119. Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern: report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. *Rev Infect Dis* 1980; 2:207-227.

120. Carvajal A, Frederiksen W. Fatal endocarditis due to *Listeria monocytogenes*. Rev Infect Dis 1988; 10:616-623.
121. Painter K, Slutsker L. Listeriosis in humans. In: Ryser ET, Marth EH, eds. *Listeria*, listeriosis and food safety. 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2007:85-109.
122. Cain DB, McCann VL. An unusual case of cutaneous listeriosis. J Clin Microbiol 1986; 23:876-977.
123. Yu VL, Miller WP, Wing EJ, Romano JM, Ruiz CA, Bruns FJ. Disseminated listeriosis presenting as acute hepatitis: case reports and review of hepatic involvement in listeriosis. Am J Med 1982; 73:773-777.
124. Braun TI, Travis D, Dee RR, Niemann RE. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. Clin Infect Dis 1993; 17:267-269.
125. Gordon S, Singer C. *Listeria monocytogenes* cholecystitis [letter]. J Infect Dis 1986; 154:918-919.
126. Winslow DL, Steele ML. *Listeria* bacteremia and peritonitis associated with peritoneovenous shunt: successful treatment with sulfamethoxazole and trimethoprim. J Infect Dis 1984; 149:820.
127. Sivalingam JJ, Martin P, Fraimow HS, Yarze JC, Friedman LS. *Listeria monocytogenes* peritonitis: case report and literature review. Am J Gastroenterol 1992; 87:1839-1845.
128. Ellis LC, Segreti J, Gitelis S, Huber JF. Joint infections due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. Clin Infect Dis 1995; 20:1548-1550.
129. Chirgwin K, Gleich S. *Listeria monocytogenes* osteomyelitis. Arch Intern Med 1989; 149: 931-932.
130. Holoshitz J, Schneider M, Yaretzky A, Bernheim J, Klajman A. *Listeria monocytogenes* pericarditis in a chronically hemodialyzed patient. Am J Med Sci 1984; 288:34-37.
131. Stamm AM, Smith SH, Kirklin JK, McGiffin DC. Listerial myocarditis in cardiac transplantation. Rev Infect Dis 1990; 12:820-823.
132. Gauto AR, Cone LA, Woodard DR, Mahler RJ, Lynch RD, Stoltzman DH. Arterial infections due to *Listeria monocytogenes*: report of

- four cases and review of world literature. *Clin Infect Dis* 1992; 14:23-28.
133. Mazzulli T, Salit IE. Pleural fluid infection caused by *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:564-570.
  134. Domingo P, Serra J, Sambeat MA, Ausina V. Pneumonia due to *Listeria monocytogenes* [letter]. *Clin Infect Dis* 1992; 14:787-789.
  135. Gradon JD, Chapnik EK, Lutwick LI. Pleuropulmonary listeriosis: case report and review. *Infect Dis Clin Prac* 1992; 1:39-42.
  136. Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, Catalán-Alonso P, Rodrigo-Gonzalo de Liria C, Coloma-Conde A, Grill-Díaz F, Guerrero-Espejo A, Pachón J, Prats-Pastor G. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *BMC Infect Dis* 2010; 11:324.
  137. Calder JAM. *Listeria* meningitis in adults. *Lancet* 1997; 350:307-308.
  138. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-Acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:765-766.
  139. Dee RR, Lorber B. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literatúra review. *Rec Inf Dis* 1986; 6:968-977.
  140. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine* 2001; 80:223-235.
  141. Clauss JE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:300-306.
  142. Charpentier E, Gerbaud G, Jacquet C, Rocourt J, Courvalin P. Incidence of antibiotic resistance in *Listeria* species. *J Infect Dis* 1995; 172:277-281.
  143. Kucers A, Bennet NM. The use of antibiotics: A comprehensive review with clinical emphasis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1989.

144. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1108-1114.
145. Sánchez C, Garau J, Fernández-Viladrich P, Nogueras A, Liñares J. La listeriosis del adulto: epidemiología clínica, pronóstico y tratamiento. *Medicina Clínica (Barcelona)* 1983; 80:257-8.
146. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and intracerebral infections of mice with *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Chemother* 2001; 13:265-9.
147. 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 :1507-1515.
148. Skogberg k, Syrjänen J, Jahkola M, Renkonen OV, Paavonen J, Ahonen J, Kontiainen S, Ruutu P, Valtonen V. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992; 14:815-821.
149. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Griffin PM, Tauxe RV. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 607-625.
150. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001;7:359-63.
151. Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34:656-61.
152. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343:481-492.
153. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSC). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic

- features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:139-153.
154. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-146.
155. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Rene R, Cartalat-Carel S, Delattre JY, Graus F. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:216-223.
156. Shams'ili S, Grefkens J, Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126:1409-1418.
157. Van Lierde A, Righini A, Tremolati E. Acute cerebellitis with tonsillar herniation and hydrocephalus in Epstein-Barr virus infection. *Eur J Pediatr* 2004; 163:689-691.
158. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutusi Y. Autopsy case of neuro-Behcet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 2006; 26:579-585.
159. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2008; 267:41-47.
160. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain* 1999; 122:2183-2194.
161. Akmar-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, and the Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122:2171-2181.
162. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6:805-815.
163. Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, Howard M, Wang YF, Franco-Paredes C. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol* 2010; 257:1432-1437.

164. Sivakmaran M. Meningococcal meningitis revisited: normocellular CSF. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36:351-355.
165. Adler AC, Kadimi S, Apaloo C, Marcu C. Herpes simplex encephalitis with two false negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case rep Neurol* 2011; 3:172-178.
166. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:16-23.
167. Drevets DA, Schawang JE, Mandava VK, Dillon MJ, Leenen PJ. Severe *Listeria monocytogenes* infection induces development of monocytes with distinct phenotypic and functional features. *J Immunol* 2010; 185:2432-2441.
168. Zenevycz LA, Shen H. Innate and adaptative responses to *Listeria monocytogenes*: a short overview. *Microbes Infect* 2007; 9:1208-1215.
169. Drevets DA, Dillon MJ, Schawang JE, Stoner JA, Leenen PJ. IFN-gamma triggers CCR2-independent monocyte entry into the brain during systemic infection by virulent *Listeria monocytogenes*. *Brain Behav Immun* 2010; 24:919-929.
170. Virna S, Deckert M, Lütjen S, Soltek S, Foulds KE, Shen H, Körner H, Sedgwick JD, Schlüter D. TNF is important for pathogen control and limits brain damage in murine cerebral listeriosis. *J Immunol* 2006; 177:3972-3982.
171. Deckert M, Virna S, Sakowicz-Burkiewicz M, Lütjen S, Soltek S, Bluethmann H, Schlüter D. Interleukin-1 receptor type 1 is essential for control of cerebral but not systemic listeriosis. *Am J Pathol* 2007; 170:990-1002.
172. Janot L, Secher T, Torres D, Maillet I, Pfeilschifter J, Quesniaux VF, Landmann R, Ryffel B, Erard F. CD14 works with Toll-like receptor 2 to contribute to recognition and control of *Listeria monocytogenes* infection. *J Infect Dis* 2008; 198:115-124.
173. Hibbs JB Jr. Infection and nitric oxide. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 1:S9-S17.

174. Carryn S, Van de Velde S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Impairment of growth of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages by granulocyte macrophage colony-stimulating factor: release of tumor necrosis factor- $\alpha$  and nitric oxide. *J Infect Dis.* 2004; 189:2101-2109.
175. Ikejima S, Sasaki S, Sashinami H, Mori F, Ogawa Y, Nakamura T, Abe Y, Wakabayashi K, Suda T, Nakane A. Impairment of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection in liver of db/db and ob/ob mice. *Diabetes* 2005; 54:182–189.