


Meningoencefalite por *Listeria monocytogenes* em paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico


Listeria monocytogenes meningoencephalitis in a patient with Systemic Lupus Erythematosus


Autores


Maria Eduarda Vilanova da Costa Pereira¹ 

Diego Ennes Gonzalez¹ 

Fernanda Badiani Roberto¹ 

Renato Demarchi Foresto¹ 

Gianna Mastroianni Kirsztajn¹ 

Marcelino de Souza Durão Júnior¹ 

¹ Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, Brasil.

Data de submissão: 11/12/2019.

Data de aprovação: 08/03/2020.

Correspondência para:

Renato Demarchi Foresto.

E-mail: rdforesto@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0212

RESUMO

Introdução: As complicações infecciosas são frequentes no lúpus eritematoso sistêmico. Apesar de incomum, infecções do sistema nervoso central ocorrem e têm significativa letalidade, apresentando diversos agentes etiológicos. **Métodos:** Descrevemos aqui o caso de uma mulher de 29 anos recentemente diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico com manifestações hematológica, cutânea, serosa e renal (nefrite lúpica classe IV), submetida a pulsoterapia com corticoide e terapia de indução com micofenolato. Após 3 meses de evolução, apresentou quadro de cefaleia e alteração de estado mental. Tomografia computadorizada evidenciou área de hipoatenuação em substância branca frontal esquerda e exame de líquido cefalorraquidiano mostrava pleocitose e hiperproteinorraquia. Cultura de sangue periférico e do liquor identificaram *Listeria monocytogenes*. Paciente apresentou deterioração do quadro neurológico, necessitando de ventilação mecânica invasiva, monitorização de pressão intracraniana e, apesar de todo o suporte intensivo, persistiu em estado comatoso e disfunção de múltiplos órgãos, evoluindo a óbito por infecção de corrente sanguínea nosocomial. **Discussão:** Infecção por *L. monocytogenes* ocorre geralmente após ingestão de alimentos contaminados, manifestando-se por diarreia e, eventualmente, de forma invasiva como a neurolisteriose. Investigação complementar com análise de liquor e ressonância magnética faz-se necessária, sendo o diagnóstico confirmado por isolamento da bactéria em líquido corporal estéril. **Conclusão:** O caso representa uma paciente cujo diagnóstico de meningoencefalite tornou-se importante diferencial com atividade de doença neuropsiquiátrica. A evolução insatisfatória reforça a necessidade de se lembrar desta condição infecciosa como complicação grave na história natural do LES.

Palavras-chave: *Listeria monocytogenes*; Meningite; Lúpus Eritematoso Sistêmico.

ABSTRACT

Introduction: Infectious complications are common in systemic lupus erythematosus. Although uncommon, central nervous system infections do occur and have significant lethality, with several etiological agents. **Methods:** We report on the case of a 29-year-old woman recently diagnosed with systemic lupus erythematosus with hematological, cutaneous, serous and renal manifestations (class IV lupus nephritis), who underwent corticosteroid pulse therapy and mycophenolate induction therapy. After 3 months of evolution, she developed headache and altered mental status. Computed tomography showed an area of hypoattenuation in the left frontal white matter and her cerebrospinal fluid examination showed pleocytosis and hyperproteinorrhachia. Peripheral blood and CSF culture identified *Listeria monocytogenes*. The patient presented deterioration of her neurological status, requiring invasive mechanical ventilation, monitoring of intracranial pressure and, despite all the intensive support, persisted in a comatose state and developed multiple organ failure, evolving to death due to nosocomial bloodstream infection. **Discussion:** Infection from *L. monocytogenes* usually occurs after eating contaminated food, manifesting itself with diarrhea and, occasionally, invasively, such as neurolisteriosis. Further investigation with CSF analysis and MRI is necessary, and the diagnosis consists of isolating the bacteria in sterile body fluid. **Conclusion:** The case presents a patient whose diagnosis of meningoencephalitis became an important differential with neuropsychiatric disorder. The poor outcome reinforces the need to remember this infectious condition as a serious complication in the natural history of SLE.

Keywords: *Listeria monocytogenes*; Meningitis; Lupus Erythematosus, Systemic.



INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica inflamatória, autoimune, de etiologia multifatorial relacionada a fatores hormonais, genéticos e ambientais. Tem manifestações multissistêmicas, além de morbimortalidade preocupante e decorrente, principalmente, de atividade da doença ou de complicações infecciosas.¹

O risco elevado de infecção no LES tem diversas causas, entre as quais a disfunção imune própria da doença, com a produção de anticorpos autorreativos e consequente redução da imunotolerância, somada a fatores clínicos exemplificados pela deficiência de complemento e pelo tratamento imunossupressor.^{2,3} Representa complicação frequente, presente em até 36% das coortes descritas, além de ser causa de morte em até 30% dos pacientes.⁴ Trato urinário e pele são os principais sítios de infecção comunitária, ao passo que as respiratórias são mais incidentes em pacientes hospitalizados.⁴

As infecções de sistema nervoso central (SNC) são incomuns, porém têm letalidade significativa, atingindo 40%.⁵ Os agentes etiológicos variam conforme a população estudada, sendo *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus neoformans* os mais comuns. *Listeria monocytogenes* é descrita em menor frequência, mas apresenta gravidade elevada.⁵ Os possíveis fatores de risco para meningoencefalite são atividade lúpica, uso de altas doses de prednisona e hipoalbuminemia.^{5,6} Descrevemos um caso de listeriose em SNC após imunossupressão em paciente com diagnóstico recente de LES, além de revisão da literatura acerca do tema.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 29 anos, sem antecedentes patológicos, com quadro de lesões eritematosas em membros inferiores e hipertensão arterial sistêmica, diagnosticada sete meses antes da admissão. Foi iniciada terapia anti-hipertensiva pelo médico assistente, porém com pouca resposta. Foi, então, admitida em serviço de emergência com queixa de dor torácica atípica, cuja investigação apontou derrames cavitários (pleural e pericárdico), corroborando suspeita de doença sistêmica. A hipótese de LES em atividade foi aventada, considerando a presença de serosite, acometimento cutâneo, envolvimento renal (hematúria e proteinúria) e positividade para o fator anti-núcleo de 1:640 (padrão nuclear homogêneo). A partir de dados

clínicos e laboratoriais, sem biópsia renal, optou-se por pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona durante 3 dias, seguido de prednisona 1 mg/kg/dia por via oral, além de se iniciar micofenolato mofetil. Nessa ocasião, a creatinina sérica era de 0,80 mg/dL.

Após três meses, retornou ao serviço com quadro de diarreia e astenia, além de edema de membros inferiores e lesões perineais, características de herpes genital. Exames laboratoriais evidenciaram elevação de creatinina sérica (1,50 mg/dL), hematúria dismórfica de 207.000/mL e proteinúria de 24 horas de 5 g, albumina sérica de 3,0 g/dL, hemoglobina sérica de 6,0 g/dL, sem indícios de hemólise. Nesse momento, considerando o escore de atividade da doença de base SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), nossa paciente apresentava pontuação de 20: alterações urinárias (hematúria com cilindros, proteinúria e piúria), Anti-DNA em níveis elevados e redução dos níveis séricos dos fragmentos do complemento C3 e C4. Resultados acima de 8 indicam doença ativa.

Recebeu transfusão de hemácias e tratamento com aciclovir. Após melhora clínica, a biópsia renal foi realizada, constatando-se nefrite lúpica classe IV-global ativa/crônica (IV-G A/C) com atividade moderada e cronicidade discreta. Diante da contínua elevação de creatinina sérica atingindo 2,00 mg/dL, foi indicado novo curso de metilprednisolona por 3 dias.

Três dias após pulsoterapia, iniciou quadro de cefaleia, vômitos e alteração do estado mental. Ao exame físico, apresentava abertura ocular espontânea, reflexo de retirada ao estímulo doloroso, mas sem resposta verbal, sendo prontamente submetida à tomografia computadorizada de crânio (Figura 1). O exame de imagem mostrou hipodensidade em lobo frontal, compatível com edema, sem evidências de hipertensão intracraniana. Uma punção lombar foi realizada, com pressão de abertura de 73 cmH₂O, e a análise quimiofisiológica do líquido cefalorraquidiano demonstrou: 285 células por mm³ (60% de linfócitos), hiperproteinorraquia (112 mg/dL) e hipoglicorraquia (27 mg/dL). Na cultura, houve crescimento de *Listeria monocytogenes*, assim como nas amostras de sangue periférico. A pesquisa para *C. neoformans* e bacilo álcool-ácido resistente foi negativa.

Inicialmente, optou-se por tratamento empírico para infecção com ceftriaxona, vancomicina e aciclovir. Após diferenciação em cultura, o esquema antimicrobiano foi alterado para ampicilina endovenosa. O estado neurológico da paciente deteriorou,

Figura 1. Tomografia computadorizada de crânio com contraste. Área de hipotenuação na substância branca frontal esquerda com acentuação do efeito expansivo sobre as estruturas adjacentes, medindo cerca de 7,0 x 5,0 cm.



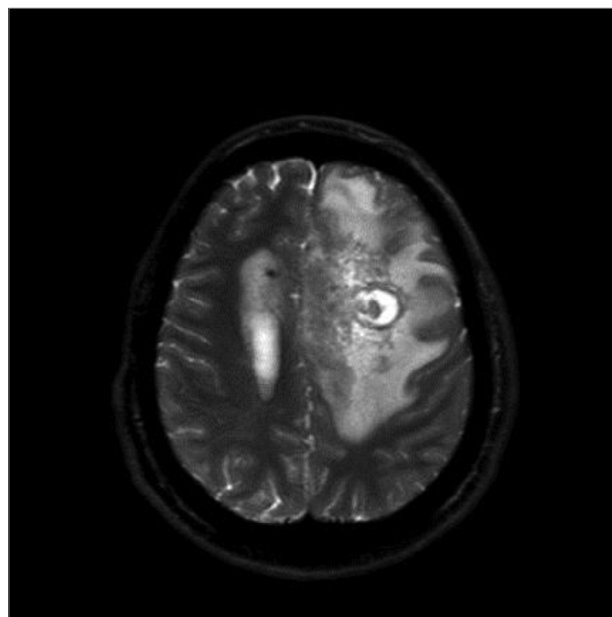
e ela foi transferida para unidade de terapia intensiva, com necessidade de suporte ventilatório invasivo e hemodinâmico, necessitando de noradrenalina para estabilização da pressão arterial. Foi realizada derivação ventricular externa, mantida por cinco dias, com monitorização de pressão intracraniana. Concomitantemente, apresentou azotemia e oligúria, com início de hemodiálise intermitente por cateter de curta permanência.

Após melhora hemodinâmica, a sedação e analgesia parenterais foram suspensas, porém não houve evolução neurológica satisfatória. A avaliação da equipe da neurocirurgia não indicou intervenção durante o seguimento. A paciente permaneceu 60 dias em estado comatoso, com evolução da imagem radiológica, cujas características passaram a ser compatíveis com abscesso (Figura 2). O padrão eletroencefalográfico evidenciava desorganização e alentecimento da atividade elétrica cerebral de base com reatividade paradoxal. Diante da irreversibilidade do quadro neurológico, optou-se por instituição de cuidados paliativos com evolução a óbito após quadro de infecção de corrente sanguínea.

DISCUSSÃO

A *L. monocytogenes* é uma bactéria Gram-positiva, reconhecida como patógena na década de 1970. A infecção tem particular importância em idosos, gestantes e imunossuprimidos. Determina mortalidade

Figura 2. Ressonância magnética de crânio, técnica de turbo-spin eco pesada em T2. Formação expansiva, de 3,0 x 3,0 x 3,5 cm, no lobo frontal esquerdo, acometendo principalmente os giros frontal superior e médio, de contornos irregulares, margeada por focos de depósito de hemossiderina, notando-se intensa restrição à difusão no seu interior, compatível com abscesso.



próxima a 30%, que se eleva com o retardo do diagnóstico.^{7,8} Suas formas de manifestação mais comuns são a neurolisteriose, bacteremia e infecção materna-neonatal.⁸

A listeriose é uma doença esporádica, com surtos após a ingestão de alimentos contaminados. A bactéria pode ser encontrada em diferentes ambientes devido à sua capacidade de sobreviver a condições adversas, como baixas temperaturas.⁸ Nos Estados Unidos, a incidência de casos confirmados é de 0,3 por 100.000 pessoas; atingindo 1,3 e 3 casos por 100.000 pessoas nos maiores de 65 anos e em gestantes, respectivamente. No Brasil, por ser subdiagnosticada e subnotificada, há poucos dados epidemiológicos disponíveis.⁹ Em estudo retrospectivo francês, que analisou 159 casos entre os anos 2001 a 2008, encontrou-se risco aumentado para listeriose em pacientes com distúrbios hematológicos, neoplasias e transplantes de órgão sólido. Fatores de pior prognóstico relatados são: idade maior que 80 anos, cultura de sangue periférico positiva e a presença de comorbidades.¹⁰

Após ser ingerido, o período de incubação do bacilo varia entre 11 e 28 dias, quando se manifesta como uma síndrome diarreica autolimitada ou, em doentes suscetíveis, como doença invasiva, compreendendo sepse e, especialmente, infecção de SNC de variável predileção anatômica: meningoencefalite (a mais comum), cerebrite, abscesso cerebral e

rombencefalite.^{9,11} Clinicamente, os sintomas são variáveis, cursando com febre e alteração inespecífica do estado mental, até um quadro comatoso grave. Convém apontar que sinais de irritação meníngea ocorrem em 40% dos pacientes.¹² Laboratorialmente, a análise do líquido cefalorraquidiano evidencia alterações semelhantes a outro processo infeccioso: pleocitose (com predomínio de polimorfonuclear ou linfomononuclear), proteinorraquia elevada e reduzida glicorraquia. O diagnóstico necessita de isolamento da bactéria em líquido corporal estéril, como sangue ou líquido cefalorraquidiano,¹³ permitindo ainda avaliação de perfil de suscetibilidade. O exame com a técnica de reação em cadeia de polimerase vem sendo estudado recentemente, com resultados promissores, como alternativa em casos de alta suspeita clínica e sem diferenciação em culturas.¹⁴ O melhor exame de imagem para estudo de topografia cerebral, cortical, tronco e cerebelar é a ressonância magnética, apresentando mais especificidade em relação à tomografia computadorizada.¹³

Apesar de suscetibilidade a diversas classes de antibióticos *in vitro*, ainda não há um tratamento ideal para a listeriose, visto que a eficácia da antibioticoterapia atinge aproximadamente 70%. Múltiplas possíveis causas podem ser listadas, como a característica localização intracelular da *L. monocytogenes* e seu tropismo pelo SNC, dificultando a penetração da medicação.^{8,15,16}

As penicilinas representam a terapia padrão ouro, sendo as mais utilizadas no tratamento da infecção. Destaca-se a ampicilina, que deve ser prescrita em dose elevada (9 g/dia) por pelo menos 21 dias, para os casos de acometimento do SNC,^{17,18} chegando a 6 semanas, nos casos de abscesso cerebral.¹² Em pacientes alérgicos às penicilinas, recomenda-se tratamento com Sulfametoxazol-Trimetoprima. Outros antibióticos com ação *in vitro* documentada contra a *L. monocytogenes* são: quinolonas, vancomicina, linezolida e meropenem; porém, com evidência limitada, principalmente quanto à sua eficácia na doença neurológica. Terapia combinada de ampicilina associada a gentamicina, objetivando sinergismo, é descrita, mas com resultados conflitantes, o que pode ser explicado pela baixa penetração dessa droga no líquido cefalorraquidiano.¹⁷⁻¹⁹ O uso de corticoide para pacientes com meningoencefalite por listeria relaciona-se a desfechos controversos,^{10,20} não existindo evidência suficiente para indicar sua prescrição.¹⁸

No caso relatado, apesar do rápido diagnóstico e início de terapia adequada, o dano neurológico foi

irreversível e a evolução, desfavorável. Além dos fatores de risco já discutidos, a atividade do LES tem sido associada ao risco de infecção nessa população, de forma diretamente proporcional à graduação do índice de atividade pelos critérios do SLEDAI. À admissão, nossa paciente apresentava SLEDAI de 20, caracterizando elevada atividade da doença.³ Diante disso, torna-se um desafio diferenciar sintomas neurológicos secundários à infecção de quadro neurológico que correspondente à doença de base (lúpus neuropsiquiátrico), uma vez que sintomas como cefaleia, convulsão e febre ocorrem nas duas entidades.

CONCLUSÃO

Apesar de ser causa pouco frequente de infecção de SNC em pacientes com LES, a *L. monocytogenes* precisa ser lembrada como agente etiológico, uma vez que essa população encontra-se em risco devido à imunossupressão e por tratar-se de enfermidade de alta letalidade. O quadro clínico pouco típico pode atrasar um possível diagnóstico, e conseqüentemente agravar ainda mais a evolução.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de forma semelhante para a redação, diagramação e revisão do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Skare TL. Reumatologia: princípios e prática. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2007. P. 335
2. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2009 Feb;35:75-93.
3. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010 Oct;19(12):1419-24.
4. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013 Oct;22(12):1286-1294.
5. Fang H, Likang L, Qu Y, Zhang Q, Lv J. Differences between central nervous system infection and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2018 Jan;46(1):485-491.
6. Yang CD, Wang XD, Ye S, Gu YY, Bao CD, Wang Y, et al. Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007 Jun;26(6):895-901.
7. Radoschevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2018 Jan;16(1):32-46.
8. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Le Infezioni in Medicina* 2017;3, 210-216.

9. Silk BJ, Mahon BE, Griffin PM, Gould LH, Tauxe RV. Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks--United States. *Morb Mortal Wkly* 2013 Jun;62(22):448-452.
10. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H et al. Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Groups at Risk of Acquiring Listeriosis. *Clin Infect Dis* 2012 Mar;54(5):652-660.
11. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017 Mai;17(5):510-519.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
13. 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 Set;77(5):313-36.
14. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008 Jul;10(4):300-6.
15. Le Monnier A, Abachin E, Beretti JL, Berche P, Kayal S. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis by real-time PCR for the hly gene. *J Clin Microbiol* 2011 Nov;49(11):3917-23.
16. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2004 Ago;5(8):1727-35.
17. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, Søgaard M, Arpi M, Gradel KO et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2016 Ago;22(8):725-730.
18. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(3):37-62.
19. Sipahi OR, Turhan T, Pullukcu H, Calik S, Tasbakan M, Sipahi H et al. Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental *Listeria monocytogenes* meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2008 Mar; 61(3): 670-673.
20. De Gans J, Van De Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002 Nov; 347(20): 1549-1556.