

MENINGITE POR *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM UM CASO DE DOENÇA DE HODGKIN

DR. LUIZ EDUARDO BERMUDEZ
DR. EDUARDO VELASCO
DR^a MARIA KADMA S. CARRIÇO
DR. MARIO PANZA
DR. ERALDO VIDAL

Serviço de Clínica Médica
Serviço de Hematologia Clínica
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
Laboratório de Bacteriologia

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro

A *Listeria monocytogenes* constitui uma importante causa de bacteriemia e meningite em pacientes imunossuprimidos^{1, 2, 3}. Trata-se de um bacilo gram-positivo, que cresce facilmente na maioria dos meios de cultura. Ganhou seu nome devido à sua habilidade de produzir importante monocitose em coelhos. A maioria dos casos de infecção por *Listeria monocytogenes* têm sido reportados em pacientes imunossuprimidos, principalmente naqueles com diminuição da imunidade celular, resultante da presença de doença maligna linforreticular ou em uso de drogas quimioterápicas.

Neste trabalho, nós descreveremos um caso de meningite por *Listeria monocytogenes*, ocorrido em nosso hospital, em um paciente com Doença de Hodgkin. Fazemos uma revisão da literatura e dis-

cutimos a eficácia dos esquemas terapêuticos empregados.

MATERIAL E MÉTODO

PACIENTE: O paciente revisto neste estudo teve seu diagnóstico suspeito clinicamente e confirmado quando a cultura do Líquor mostrou crescimento de *Listeria monocytogenes*. O paciente foi acompanhado durante o curso de sua doença diariamente, pelo menos por um de nós. Os dados foram mais tarde revisados para informações no que diz respeito à sua doença de base, medicação, admissões hospitalares prévias e testes diagnósticos.

MICROBIOLOGIA: Os microrganismos isolados foram identificados como *Listeria monocytogenes*, bacilos gram-positivos, móveis, produzindo beta-hemólise em ágar-sangue e reação de catalase positiva.

A sensibilidade aos antibióticos das duas culturas de *Listeria monocytogenes* foi determinada em placas de ágar-sangue utilizando o método de difusão com discos.⁶

RELATO DO CASO

Um homem de 35 anos, branco, deu entrada no Instituto Nacional de Câncer com história de que 2 meses antes da internação apresentara faringite e odinofagia acompanhados pelo surgimento de um nódulo na região cervical e febre baixa vespertina, associada a períodos de sudorese intensa. Aos 45 dias precedentes à internação, procurou pronto-socorro sendo medicado com antibiótico e anti-térmico, porém sem sentir melhora do quadro. Aos 30 dias precedentes à internação, notou aparecimento de outros nódulos cervicais e nódulos

inguinais bilaterais. Procurou nosso hospital, onde deu entrada com febre de 38°C. Estava corado, hidratado, anictérico, pulmões limpos e coração sem anormalidades. Fígado palpável a 7 cm da reborda costal direita e baço a 6 cm da reborda costal esquerda. O hematócrito era de 45%, com 13.000 leucócitos p/mm³, 16% de eosinófilos, 17% de linfócitos, 9% de monócitos e 58% de granulócitos. Apresentava dor e edema de punhos e tornozelos. Estava em uso de 80 mg de prednisona há 15 dias, quando procurou o ambulatório do hospital, sendo feito diagnóstico de possível Doença de Hodgkin. Queixava-se de cefaléia frontal e de vômitos pós-alimentares. Não foram observadas alterações de nervos cranianos e o fundo de olho estava normal. Realizada punção lombar, observou-se hipertensão líquórica, com líquido turvo, hipoglicorraquia, com 37.000 leucócitos. O estudo pelo Gram foi negativo, porém a cultura mostrou o crescimento de *Listeria monocytogenes*. Hemoculturas foram negativas e o Rx normal. Iniciado tratamento com Penicilina Cristalina, 20 milhões de unidades endovenosas/dia. Após 3 dias de tratamento, o paciente apresentava-se mais lúcido, referindo melhora da cefaléia e do vômito. Nova punção lombar mostrou líquido mais claro, sem hipertensão, com 50 leucócitos. O paciente permaneceu apresentando vômitos apesar da grande melhora da cefaléia e rigidez de nuca. Não foi possível realizar cintilografia cerebral. Após 12 dias de tratamento, o líquido apresentava aspecto de água de rocha, com 20 células.

Após este período, o paciente apresentou quadro clínico compatível com reação alérgica à penicilina sendo retirada a droga e instituído o cloranfenicol. Após 5 dias de tra-

tamento com cloranfenicol houve importante piora do quadro clínico, havendo reinício dos vômitos, cefaléia e estado de torpor. Punção lombar mostrou líquido turvo, sendo então associada gentamicina endovenosa. O líquido mostrou crescimento de *Listeria monocytogenes*, sendo iniciada ampicilina venosa e amicacina intra-tecal. O paciente continuou a piorar, apresentando pneumonia por aspiração, vindo a falecer.

A necrópsia mostrou cerebrite e meningite por *Listeria monocytogenes*.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra o fato de que meningite por *Listeria monocytogenes* pode apresentar-se como qualquer outra meningite bacteriana e que a evolução do paciente depende do grau de comprometimento cerebral. Neste caso o paciente evoluiu bem inicialmente, porém a troca da penicilina por um antibiótico bacteriostático facilitou a disseminação, dentro do SNC, de bactérias possivelmente localizadas nos ventrículos cerebrais.

Diversos autores têm descrito casos de meningite por *Listeria* em pacientes com leucemia e linfoma e em outras condições para as quais altas doses de esteróides são requeridas^{3, 4, 5, 7}. Os mecanismos envolvidos na susceptibilidade de certos indivíduos com leucemia e linfoma para *Listeriose* não são claros. Provavelmente está ligada a diferentes fatores. Pacientes com doença de Hodgkin freqüentemente têm defeitos profundos na imunidade celular⁸. É difícil determinar se a susceptibilidade à infecção está relacionada propriamente à doença ou à sua terapêutica. Estudos experimentais de Miller, Hedberg e Nordland^{9, 10} mostram que os glicocorticóides aumentam a incidência de infecção

por *Listeria monocytogenes*, sendo esta uma relação importante no nosso caso. Glicocorticóides causam linfocitopenia, particularmente de linfócitos T e diminuem a atividade dos macrófagos. A administração de somente 2 a 4 doses de hidrocortizona (dose total de 12 a 16 mg) a camundongos, reduzem a LD₅₀ da *Listeria monocytogenes* de 10⁴-10⁵ para menos do que 50 bactérias.⁹

Tanto na literatura como no caso descrito o número total de leucócitos no líquido e a percentagem de mononucleares e polimorfonucleares têm pouco valor diagnóstico e prognóstico. Porém é intrigante que a *Listeria monocytogenes* possa induzir ou uma profunda resposta mononuclear ou uma grande leucocitose polimorfonuclear. Um fator produtor de monocitose (monocytosis-producing factor-MPF) foi encontrado na fração lipídica extraída da parede celular da *Listeria monocytogenes*^{11, 12}. Em 100 casos revisados na literatura, nós encontramos monocitose periférica em 12 e linfocitose em 2. A coloração pelo GRAM é freqüentemente negativa nos casos de meningite por *Listeria*.

A *Listeria monocytogenes* é uma das poucas bactérias que infectam preferencialmente pacientes imunossuprimidos, comumente em uso de corticosteróides ou drogas citotóxicas. As defesas do hospedeiro contra *Listeria* e outras bactérias intra-celulares facultativas tais como *Mycobacterium tuberculosis* ou *Salmonella sp.* parecem ser mediadas pela imunidade celular^{13, 14}.

Tal imunidade celular é reconhecidamente diminuída em pacientes com Doença de Hodgkin, assim como pelo uso de terapia imunossupressiva. A *Listeria* não produz qualquer fator de superfície com capacidade antifagocítica

e parece ser morta quando ingerida pelos PMN sob condições experimentais¹⁵, porém tem a capacidade de sobreviver no interior da célula mononuclear, o que possivelmente está associado a dificuldade de cura da doença.

Estudo realizado em New York, em pacientes com meningite por *Listeria monocytogenes*,¹⁶ mostra que o uso de cloranfenicol associado ou não a uma penicilina com boa penetração no SNC foi catastrófico, levando a uma alta mortalidade neste grupo de pacientes. O paciente descrito neste estudo apresentou dois aspectos curiosos durante sua evolução. Primeiramente, apesar do uso de penicilina durante 20 dias, continuava a apresentar náuseas e vômitos episódicos e após a retirada da droga evoluiu rapidamente com agravamento da meningite. Isto demonstra que apesar do uso de penicilina em altas doses, não tendo sido visto abscesso cerebral na necrópsia, a bactéria foi capaz de sobreviver no SNC. O segundo fato: mesmo sendo tratado com amicacina intratecal (o antibiograma mostrou sensibilidade à droga) o paciente não mostrou importante melhora clínica. Neste caso, o uso associado de cloranfenicol pode ter diminuído a capacidade local de defesa.

A terapia ótima para *Listeria* tem sido debatida com a preferência atual ficando pelo uso de ampicilina sobre a penicilina, associada à terapia adjuvante com aminoglicosídeo¹⁷. A associação com cloranfenicol, contudo, esteve ligada, muito claramente, a uma maior taxa de mortalidade¹⁶. Esta evolução pode ter relação direta com o efeito produzido pelo cloranfenicol sob a função do PMN. Estudos em nosso laboratório de Bacteriologia²⁴ têm mostrado a propriedade da droga de diminuir de forma importante a

capacidade de fagocitose do PMN.

Em meningites, a despeito da presença de número abundante de células fagocíticas no líquido, a opsonização é diminuída devido à baixa concentração do complemento^{19, 18} em consequência da ação proteolítica das enzimas liberadas pelos PMN.^{20, 21} Além disso, *Listerias* podem escapar à morte devido a habilidade de sobreviver intracelularmente.²²

Estudos recentes, utilizando a combinação de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para o tratamento de meningite por *Listeria monocytogenes* têm mostrado bons resultados²³. Porém, Winslow e Pankey estudando a efetividade da associação (TMP-SMX) em infecções por *Listeria* encontraram resultados variáveis, com algumas cepas sendo sensíveis a níveis menores do que 19 ug/ml e outras não sendo inibidas por níveis tão altos como 304 ug/ml²⁴. Esses mesmos autores mostraram que o TMP é bactericida contra *Listeria* e que tetraciclina e rifampicina antagonizam sua ação.

Concluindo, a *Listeria* deve ser sempre suspeitada como causa de meningite ou pneumonia em pacientes imunossuprimidos, principalmente naqueles em que existir comprometimento da imunidade celular. Na suspeita de meningite, a bacterioscopia do líquido é frequentemente negativa, e o tratamento deve ser iniciado utilizando-se uma associação de penicilina ou ampicilina com um aminoglicosídeo ou SMX/TMP.

SUMMARY

A case of Listeria monocytogenes meningitis arising in a patient with established Hodgkin's Disease is reported. Autopsy showed parenchymal, CNS disease, and pneumonia was not observed. Both total leukocyte counts in

the spinal fluid and the percentage of either mononuclear or polymorphonuclear cells had little diagnostic or prognostic importance. The patient was receiving corticosteroids before Listeria meningitis developed. The use of intravenous chloramphenicol during treatment resulted in prompt return of symptoms.

Based on those data, we recommend that patients with Listeria meningitis be treated with ampicillin and gentamicin or TMP/SMX.

REFERÊNCIAS

1. CHENIK, HL; ARMSTRONG D; POSNER J: *Central Nervous System infections in patients with Cancer*. MEDICINE 52:563,1973.
2. GANTZ N M; MYEROWITZ R L; MEDEIROS AA, AL; *Listeriosis in immunosuppressed patients. A Cluster of eight cases* AM. J. MED 58:637,1975.
3. LAURIA D B; HENSLE T, ARMSTRONG D, AL: *Listeriosis complicating malignant disease: a new association*. ANN INTERN MED 67:261,1967.
4. FINEGOLD S; BRADLEY J; CAMPBELL M: *Listeria monocytogenes meningitis: summation of literature and report of two new cases*. ARCH. INTERN. MED 93:515, 1954.
5. LAVETTER A; LEEDOM J; MATHIES A, AL: *Meningitis due to Listeria monocytogenes. A review of 25 cases*. N ENGL J MED 285:598,1971.
6. BAUER AW; KIRBY WMM; SHERRIS JC, TURK M: *Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method*. AM J CLIN PATHOL 45:493,1960.
7. BACHNER L, SCHNEERSON S: *Clinical and Laboratory aspect of Listeria monocytogenes infections*. AM J MED 45:904,1968.
8. MILLER J G; *Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias*. ANN INTERN MED 57:703,1962.
9. MILLER JK, HEDBERG M: *Effects of cortisone on susceptibility of mice to listeria monocytogenes*. AM J CLIN PATH 43:248,1965.
10. NORDLAND, O S; *Host-parasite relations in initiation of infection*. CANAD J COMP MED 24:57,1960.
11. STANLEY NF: *Studies on Listeria monocytogenes. Isolation of a monocytosis producing agent*. AUST J EXP BIOL MED 27:123, 1949.
12. KEELER RF, GRAY ML: *Antigenic and related biochemical properties of Listeria monocytogenes*. J BACT 80:683, 1960.
13. MACKANESS GB: *Cellular resistance to infection*. J EXP MED 116:38,1962

14. HORWITZ MA: *Phagocytosis of microorganisms*. REV INFECT DIS 4:104,1982
15. DRUTZ D, GRAYBILL JR: *Infections Diseases in Basic and clinical Immunology*. Fudenberg H H, Lange Medical Publications, California, 1978.
16. CHERUBIN C. MARR J; SIERRA M, BECKER S: *Listeria and Gram-negative Bacillary meningitis in New York City, 1972-1979*. AM JMED 71:199,1981.
17. MOELLERING R, MEDOFF G; LEECH I, AL: *Antibiotic synergism against Listeria monocytogenes*. ANTIMICROB AGENTS CJEMOTHER. 1:30,1972.
18. COVA JL, PROPP RJ, BARRON KD. *Quantitative relationships of the fourth complement component in human cerebrospinal fluid*. J LAB CLIN MED 89:615,1977.
19. WHITTLE HC, GREENWOOD BM; *Cerebrospinal fluid immunoglobulins and complement in meningococcal meningitis*. J CLIN PATHOL 30:720,1977
20. SIMBERKOFF MS, MOLDOVER NH, RAGALL JJ: *Absence of bactericidal and opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluids*. CLINICAL RESEARCH 27:356A,1979.
21. BERMUDEZ L E: *O tratamento da Meningite Pós-traumática*. REV BRAS CANCEROL (no prelo).
22. LANE FC, UNANUE ER: *Requirement of thymus lymphocytes for resistance to listeriosis*. J EXP MED 135:1103,1972.
23. IWARSON S, LIDIN-JANSON G, SVENSSON R: *Listeria meningitidis in the non-compromised host*. INFECTION 5:204,1977.
24. BERMUDEZ, L E; MARQUES SILVA, VM; VIDAL, E: *Effects of chloramphenicol in vitro function of leukocytes PMN*. BRAZILIAN J MED BIOL RESEARCH (no prelo).