Cartas al Director

Meningitis por *Listeria* como complicación del tratamiento con infliximab en paciente con enfermedad de Crohn

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Meningitis. Listeria monocytogenes. Infliximab. TNF-α.

Key words: Crohn's disease. Meningitis. Listeria monocytogenes. Infliximab. $TNF-\alpha$.

Sr. Director:

En los últimos años, el anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), infliximab, ha aparecido como una nueva opción terapéutica en enfermedades de carácter inflamatorio, como la enfermedad de Crohn activa, grave y/o fistulizante que no ha respondido al tratamiento médico convencional. Las infecciones constituyen los acontecimientos adversos graves más frecuentemente notificados tras la infusión de infliximab. La mayoría son infecciones de vías respiratorias altas y urinarias. Sin embargo, se han descrito infecciones oportunistas (*Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, coccidiomicosis, aspergilosis, candidiasis, *Listeria monocytogenes*) (1), así como casos de tuberculosis activa (2); teniendo algunas de ellas un desenlace mortal.

Presentamos el caso de una mujer de 35 años con enfermedad de Crohn que, tras tratamiento con infliximab, desarrolló una meningitis por *Listeria monocytogenes*.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 35 años, con antecedentes familiares de enfermedad de Crohn y sin antecedentes patológicos de interés ni hábitos tóxicos que comenzó con clínica de dolor abdominal en FID más pérdida de peso. Se la estudió de forma ambulatoria llegando al diagnóstico de enfermedad de Crohn con afectación ileal y de la válvula ileocecal (A1L1B2, Viena 1998), según criterios clínicos, endoscópicos e histológicos.

Se inició tratamiento con mesalazina y esteroides con buena respuesta. Debido a la corticodependencia, se inició tratamiento con azatioprina, manteniéndose libre de esteroides y en completa remisión clínica, volviendo a presentar sintomatología dos años despúes. Se indicó la administración de infliximab, llegándose a administrar 2 dosis. Los anticuerpos antinucleares, radiografía de tórax y serología viral fueron negativos.

A las 2 semanas, ingresó por cuadro de fiebre de 39 °C, dolor y dificultad para movilizar el cuello. La semana previa había presentado afectación del estado general y fiebre, realizando durante tres días tratamiento ambulatorio con azitromicina. A la exploración física destacaba la delgadez (IMC 17), temperatura 37 °C, tensión arterial 105/60, se encontraba consciente y orientada, con exploración neurológica completa normal, muguet oral y exploración cardiorrespiratoria y abdominal normales. En las pruebas realizadas destacaba una anemia normocítica (9,9 g/dl de Hb), leucocitos 6.700 con 84% de segmentados, plaquetas 363.000. La velocidad de sedimentación era de 68. Los parámetros bioquímicos en sangre eran normales salvo la GOT 87, GPT 51, gamma-GT 67 y las proteínas totales que eran de 5,8 g/dl con albúmina de 1.400 mg/dl. El elemental de orina y sedimento eran normales, así como las radiografías de tórax y abdomen al ingreso. Se realizó punción lumbar, detectando en el examen del líquido una glucorraquia normal, proteinorraquia de 102 mg/dl, 960 células/mm³ un 90% de las cuales se correspondían a polinucleares, tinción de Gram en la que no se observaron gérmenes y cultivo positivo a Listeria monocytogenes, por lo que se llegó al diagnóstico de meningitis por Listeria, iniciando tratamiento antibiótico y suspendiendo toda medicación inmunosupresora.

A los 5 días de su hospitalización presentó un cuadro de abdomen agudo objetivándose peritonitis intestinal secundaria a perforación de íleon preterminal y estenosis ileal, resto de intestino delgado y colon normales. Se realizó resección íleo-cecal e ileostomía terminal con fístula mucosa de colon ascendente. Se confirmó por anatomía patológica inflamación granulomatosa compatible con enfermedad de Crohn.

La evolución fue favorable, completando la antibioterapia con ampicilina y gentamicina durante tres semanas, con LCR negativo al alta. Se restableció azatioprina una vez estable y superado el cuadro infeccioso, siendo dada de alta a los 21 días de su ingreso.

Discusión

La *Listeria monocytogenes* es un cocobacilo gram + no esporulado ampliamente distribuido en la naturaleza (suelo, vegetales, leche, pescado, carne). Se transmite por ingesta de alimentos contaminados o pocos cocinados. Aunque ofrece un amplio espectro de manifestaciones clínicas, serán las que afectan al SNC, en forma de meningitis o meningoencefalitis y la bacteriemia primaria las más frecuentes; siendo la población más susceptible la compuesta por mujeres embarazadas, edades extremas de la vida (neonatos, ancianos), inmunosuprimidos (inmunidad celular, fármacos) y los que padecen enfermedades debilitantes (alcoholismo, diabetes mellitus, cáncer, etc.) (3). Esta bacteria tiene un ciclo intracelular que le permite eludir la acción de inmunoglobulinas y complemento, por lo que es la inmunidad celular la que, de forma principal, controla su crecimiento (4).

En nuestro caso, la paciente desarrolló la meningitis tras la segunda dosis de infliximab, estando tratada concomitantemente con azatioprina y habiendo tomado, durante un año, esteroides sistémicos. La relación en el tiempo entre la aparición de la infección y la dosis de infliximab, que en nuestro caso fue de dos semanas, implica al antiTNF como causa probable potenciando tanto efectos inmunosupresores de las enfermedades crónicas como de las terapias previas (5).

Otro factor a tener en cuenta en pacientes que reciben infliximab es la anulación de ciertas acciones del TNF, el cual es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares, por su papel esencial en la defensa contra patógenos graves, tal como se ha demostrado en estudios experimentales (7,8). Así, el TNF puede producir superóxidos (óxido nítrico) implicados en la respuesta inmune eficaz frente a la *Listeria* (9).

Se ha intentado implicar a la *Listeria* como agente causal de la enfermedad de Crohn debido a su elevada presencia en biopsias intestinales sin éxito. En la actualidad se están estudiando los receptores Toll-like con gran interés en los pacientes de Crohn, cuya alteración parece estar predispuesta genéticamente, y los haría más susceptibles a infecciones por gram positivos como este germen, aunque también se han publicado casos de sepsis por *L. monocytogenes* en colitis ulcerosa grave tras sigmoidoscopia y tras ser intervenido de megacolon tóxico por colitis ulcerosa (10).

Aunque la evolución clínica de nuestra paciente fue favorable, la mortalidad de meningitis por *L. monocytogenes* es eleva-

da aún entre los tratados con ampicilina o penicilina. Ello es debido a la alta frecuencia con que este tipo de meningitis se asocia a enfermedades debilitantes y, más aún, a situaciones de inmunosupresión. Además el ciclo intracelular de esta bacteria hace que los antibióticos activos *in vitro*, como ampicilina o penicilina, no sean del todo eficaces debido a su limitada penetración intracelular (4).

Debido al uso cada vez más frecuente de fármacos inmunosupresores, que como en nuestra paciente son imprescindibles para su patología de base se debería hacer una prevención de la infección por *L. monocytogenes* con medidas higiénico-dietéticas apropiadas y monitorización exhaustiva en estos pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo la toma de infliximab, así como en el resto de la población susceptible.

R. Osuna Molina, T. Ferrer Ríos, R. Gallego Gallegos, M. Ramos Lora, M. Ynfante Ferrús y B. Figueruela López

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Bibliografía

- Ricart E. Infliximab. Biblioteca de la enfermedad de Crohn. Mód. 1. Barcelona: P. Permanyer S.L., 2002. p. 32.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001: 345: 1098-104.
- Crespo MP, Vélez JD, Castañeda CR, Hoyos F, López ML, Salazar JC. Aislamiento de Listeria monocytogenes en un hospital de tercer nivel. Colombia Médica 1999; 30: 89-98.
- Alcoba Leza M, Carro Fernández JA, Pérez Simón MR, Guerra Laso J, Alonso Fernández A, Arto Millán L. Meningitis por Listeria monocytogenes en el adulto en España. Presentación de 10 casos y revisión de la literatura. Rev Clin Esp 2002; 202 (12): 638-43.
- Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. Listeria meningitis associated with infliximab. Ann Pharmacother 2004; 38 (1): 58-61.
- Morelli J, Wilson FA. Does administration of infliximab increase susceptibility to listeriosys? Am J Gastroenterol 2000; 95: 841-2.
- 7. Havell EA. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. J. Inmunol 1989; 178: 337-46.
- Nakane A, Minagawa T, Kohanawa M, et al. Interactions between endogenous gamma interferon and tumor necrosis factor in host resistance against primary and secondary Listeria monocytogenes infections. Infect Inmun 1989; 57: 3331-7.
- Muller M, Althaus R, Frohlich D, et al. Reduced antilisterial activity of TNF-deficient bone marrow-derived macrophages is due to impaired superoxide production. Eur J Immunol 1999; 29: 3089-97.
- Molina J, Núñez O, Beceiro I, Marín I, Pérez-Calle JL. Romboencefalitis por Listeria monocytogenes como complicación de la enfermedad de Crohn. Gastroenterol Hepatol 2003: 26 (7): 456-60.