

## Rombencefalitis por listeria en paciente en tratamiento quimio y radioterrápico por carcinoma epidermoide orofaríngeo

Rueda Cáceres MT 1, Doello González K 1, Amezcua Hernández V 1, Alba Torres C 1, Ávalos Marfil R 1, Muñoz Lerma A 1, García García JA 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

\*Corresponding author: María Trinidad Rueda Cáceres, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: maria.8.10@hotmail.com

### Introducción

Listeria monocytogenes es un patógeno importante en pacientes con inmunodepresión celular (oncológicos, SIDA, trasplantados, corticoterapia, enfermedad de Hodgkin). La rombencefalitis (encefalitis que afecta al tronco encefálico y/o cerebelo) es una manifestación relativamente infrecuente de la infección por listeria. A menudo sigue un curso bifásico, empezando con cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, seguido a los varios días de signos de afectación troncoencefálica (parálisis de pares craneales, ataxia...), descenso del nivel de consciencia y posibles convulsiones y hemiparesia. Casi la mitad desarrollan fallo respiratorio (1). En el paciente oncológico cabe destacar la importancia del diagnóstico diferencial con la rombencefalitis como síndrome paraneoplásico (2). A continuación presentamos un caso de rombencefalitis por listeria en un paciente con cáncer de cabeza y cuello.

### Caso clínico

Se trata de una mujer de 63 años con antecedentes de diabetes mellitus, artrosis, hábito tabáquico de más de 1 paquete/día desde los 16 años (ICAT de 50 aproximadamente) y consumo alcohólico de una bebida de alta graduación diaria. Fue diagnosticada en febrero 2018 de carcinoma

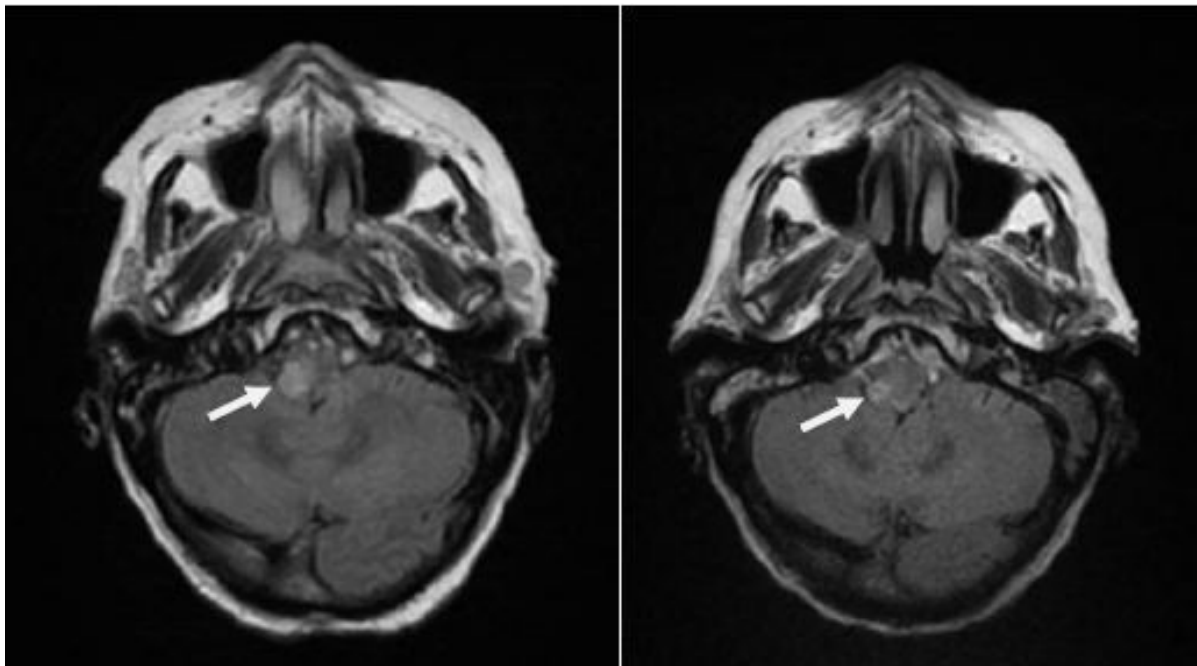
epidermoide grado 2 de orofaríngeo (base lingual, suelo de boca, pilar amigdalino derecho) localmente avanzado cT4a cN2 cM0 (estadio IVA) irsecable. Recibe radioterapia y quimioterapia concomitantes con intención radical (IMRT y CDDPx2 ciclos) que finaliza en abril de 2018. En respuesta parcial según reevaluación mediante TAC en junio 2018. La paciente acude en junio de 2018 a urgencias por un cuadro de unos 10 días de evolución consistente en deterioro progresivo del estado general, refiriendo gran astenia que le obligó a permanecer en cama. Había presentado vómitos en últimos 3 días y refería imposibilidad para la ingesta oral debido a los mismos (no presenta disfagia, se alimenta a base de dieta triturada, la paciente rechazó la colocación de PEG en su momento). Refería sensación distérmica en domicilio, sin fiebre termometrada. Se evidenció fiebre a su llegada a urgencias (38'3°C). A priori no se evidenció foco infeccioso. Destacaba bradipsiquia y exoftalmos bilateral aunque más llamativo derecho. A la anamnesis dirigida la paciente refirió larvadamente que sufrió una caída con traumatismo craneal hace unos 10 días aproximadamente, asociando desde entonces cierta cefalea y diplopía de forma ocasional. En la analítica de urgencias destacaba

anemia con hemoglobina de 8'9 g/dl, y sodio de 122 mEq/L, siendo los reactantes de fase aguda normales. La radiografía de tórax no mostró signos de condensación ni derrame pleural, y la radiografía de abdomen evidenció abundantes heces en marco cólico sin otros hallazgos. Se extrajeron hemocultivos y se realizó TAC craneal que descartó la existencia de lesiones isquémicas y/o hemorrágicas agudas, lesiones estructurales y signos de hipertensión intracraneal.

La paciente ingresó en planta de Oncología Médica y dos días después comenzó a encontrarse más tendente al sueño. Se retiró el parche de fentanilo y se administró naloxona y flumacénilo sin mejoría clínica. Ante la sospecha de encefalitis se solicitó TAC craneal que descartó hipertensión intracraneal y seguidamente se realizó punción lumbar, obteniéndose líquido claro. Microbiología nos informó de aislamiento de *Listeria monocytogenes* en hemocultivos extraídos en urgencias, por lo que se comenzó tratamiento con ampicilina y aciclovir (hasta descartar origen vírico). Se solicitó RMN craneal. La paciente continuó con somnolencia y comenzó a presentar

trabajo respiratorio esa misma tarde, con saturaciones de oxígeno fluctuantes entre 84-88% a pesar de VMK 15 litros, persistiendo además la hiponatremia (123) en control analítico de la tarde. Se realizó radiografía de tórax portátil que evidenció pinzamiento de seno costofrénico izquierdo e infiltrado basal izquierdo que no se visualizaba en radiografía de ingreso. Ante la evolución desfavorable se contactó con UCI, que procedió al ingreso de la paciente, iniciándose apoyo con ONAF, que fracasó precozmente, siendo necesaria intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (VMI) por coma hipercápnico. Asimismo, debido a tendencia a la hipotensión, fue necesario el apoyo con noradrenalina a dosis bajas. Se añadió gentamicina al tratamiento. En todo momento mantuvo PCR, PCT y láctico sin alteraciones. La RMN craneal informó de hallazgos compatibles con rombencefalitis, con abscesificación elongada bulbopontina derecha (Figura 1). Se interconsultó con Neurocirugía, que descartó actuación por su parte dada la localización y clínica de la paciente.

Al segundo día de su estancia en UCI fue



**Figura 1.** Imagen de RMN (T2 flair axial) al diagnóstico donde se aprecia absceso bulbopontino derecho (flecha blanca) en el contexto de rombencefalitis por listeria. Figura 2. Imagen de RMN (T2 flair axial) de control donde se evidencia reducción de las alteraciones inflamatorias.

posible la extubación, pero necesitando BiPAP de forma intermitente por tendencia a hipoxemia y acidemia respiratoria. Presentó evolución progresiva favorable y fue dada de alta de UCI atrás cinco días de estancia en la misma, regresando a planta de Oncología Médica.

En el curso de una mejoría clínica y por imagen (RMN de control) lentamente progresiva, la paciente empeora súbitamente una semana después de su salida de UCI, presentando tos con expectoración herrumbrosa, fiebre, hipotensión, hiperlactacidemia y dificultad respiratoria, requiriendo de nuevo ingreso en UCI con diagnóstico de shock séptico de probable origen respiratorio. Comenzó tratamiento con linezolid y meropenem. En la radiografía de tórax no se apreciaban condensaciones. Se extrajeron hemocultivos que fueron positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multisensible, por lo que se desescaló a piperacilina-tazobactam. Requirió soporte con noradrenalina a dosis descendentes y ONAF a altos flujos (50L/min) pasando después a VMK 40% y gafas nasales. Fue dada de alta de UCI tras estabilización clínica, continuando evolución favorable en planta de Oncología. Completó 8 semanas de tratamiento con ampicilina. Se realizó nueva RMN de control previa al alta que evidenció reducción de las alteraciones inflamatorias por rombencefalitis (Figura 2). Presentó buena evolución clínica en planta, pero secuelas a nivel motor debido a importante atrofia muscular por encamamiento prolongado, por lo que se solicitó traslado a hospital con atención a pacientes crónicos para continuar rehabilitación iniciada en nuestro centro.

## Discusión

La rombencefalitis por *Listeria* es una manifestación relativamente infrecuente de la infección por dicho germen. Se trata de un bacilo Gram-positivo anaerobio facultativo que, aunque puede infectar a individuos inmunocompetentes, afecta con mayor frecuencia a determinados grupos de riesgo:

neonatos, pacientes inmunodeprimidos, adultos ancianos y mujeres embarazadas.<sup>1</sup> En un estudio retrospectivo se recogieron una serie de 64 casos clínicos de listeriosis, de los cuales el 84% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad. Las comorbilidades que mostraron mayor asociación con la infección del SNC por *Listeria monocytogenes* fueron los tratamientos inmunosupresores, el cáncer y las enfermedades cardiovascular y renal avanzadas (Tabla 1). Los tratamientos inmunosupresores incluían las terapias para evitar el rechazo de órganos, la quimioterapia, la radioterapia y los corticoides (3). En la paciente del caso que nos ocupa se encontraban varios factores de riesgo reunidos, como son el hecho de padecer un proceso oncológico y el haber sido tratada con quimioterapia y con radioterapia.

Dentro de las diversas expresiones de la listeriosis, la más común es la bacteriemia, seguida de la infección del sistema nervioso central. A su vez, dentro de la segunda podemos decir que meningoencefalitis es la forma de presentación más frecuente, seguida por cerebritis (que raramente progresa hacia absceso cerebral) y rombencefalitis (4).

En el proceso diagnóstico cabe destacar que la RMN demuestra las anomalías troncoencefálicas mejor que la TC (que a menudo es normal en el inicio). En este caso se realizaron varias TC (la primera en urgencias para descartar lesiones vasculares así como lesiones metastásicas, y la segunda ante la disminución del nivel de consciencia en planta para descartar hipertensión intracraneal previamente a la realización de punción lumbar) que no evidenciaron lesiones sugerentes de rombencefalitis, y fue la RMN la que permitió (junto con los datos microbiológicos) el diagnóstico del cuadro. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar un predominio linfocítico, aunque a menudo no revela alteraciones importantes, lo que puede retrasar el diagnóstico. Los cultivos

de LCR y sangre son positivos en un 40% y 60% de los casos, respectivamente (1). Desde el punto de vista terapéutico es interesante destacar la variable duración del tratamiento antibiótico dirigido frente a listeria en función del tipo de cuadro que origina. El tratamiento consiste en Ampicilina 200-300 mg/kg/día, sola o asociada a Gentamicina 5-7 mg/kg/día durante la primera semana. La duración de Ampicilina es el factor variable: 2 semanas en caso de bacteriemia aislada, 3 semanas en caso de meningitis, 4 a 6 semanas en endocarditis, y 6 semanas o más en caso de rombencefalitis, abscesos cerebrales o focalidad neurológica (probables microabscesos).

Comorbidity	N	%
Immunosuppressive therapy	34	53.1
Cancer	22	34.4
Severe cardiovascular disease	19	29.7
Renal disease	17	26.6
Transplantation <sup>a</sup>	12	18.8
Hepatic disease	11	17.2
No recognized comorbidities	10	15.6
Diabetes mellitus	8	12.5
HIV	6	9.4
Auto-immune disease	5	7.8
Alcoholism	3	4.7
Pregnancy	1	1.6

<sup>a</sup> Kidney (6), heart (5), Liver (1)

**Tabla 1.** Comorbilidades y factores asociados con la infección por listeria hallados en una serie de casos. Tomado de Maertens De Noordhout C, et al. Comorbidities and factors associated with central nervous system infections and death in non-perinatal listeriosis: a clinical case series, 2016.

## Bibliografía

1. Michael S Gelfand. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection [Monografía en Internet]. UpToDate; Daniel J Sexton, Sheldon L Kaplan, 2018 [acceso 4 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis [Monografía en Internet]. UpToDate: Patrick Y Wen, 2018 [acceso 4 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Maertens De Noordhout C, Devleeschauwer B, Maertens De Noordhout A, Blocher J, Haagsma JA, Havelaar AH, Speybroeck N. Comorbidities and factors associated with central nervous system infections and death in non-perinatal listeriosis: a clinical case series. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 7;16:256.
4. Rivero GA, Torres HA, Rolston KV, Kontoyiannis DP. *Listeria monocytogenes* infection in patients with cancer. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Oct;47(2):393-8.