

Meningite Grave por *Listeria monocytogenes* em adulto imunossuprimido: relato de caso

Severe Meningitis caused by *Listeria monocytogenes* in an immunosuppressed adult: case report

DOI:10.34119/bjhrv6n4-107

Recebimento dos originais: 19/06/2023

Aceitação para publicação: 19/07/2023

Emanuela Giuberti Poltronieri

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: manu.giuberti@hotmail.com

Ricardo Felipe Costa

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: ricardo_felipe_costa@hotmail.com

Marcus Tadeu Aguilar Constantino Matos

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: marcusaguilar_@hotmail.com

Igor Moraes Araujo Lopes

Especialista em Cirurgia Geral

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: igorlopes_morais@hotmail.com

Alessandra Mendonça de Miranda

Especialista em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital Unimed Vitória

Endereço: Avenida Cezar Hilal, 700, Bento Ferreira, Vitória – ES, CEP: 29050-903

E-mail: alessandramendonca2011@gmail.com

Elizia Piassi Pedroti

Especialista em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital Unimed Vitória

Endereço: Avenida Cezar Hilal, 700, Bento Ferreira, Vitória – ES, CEP: 29050-903

E-mail: eliziapedroti@yahoo.com.br

Lucas Crespo de Barros

Especialista em Cardiologia

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: lucascrespodebarros88@gmail.com

Rodolfo Costa Sylvestre

Especialista em Cardiologia

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: rodolfosylvestre_1993@hotmail.com

Roberto Ramos Barbosa

Doutor em Medicina Pediatria e Saúde da Criança

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória - ES, CEP: 29025-023

E-mail: roberto.cardio@gmail.com

RESUMO

Meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos é rara, acometendo principalmente indivíduos imunocomprometidos e produzindo quadro clínico grave com elevada letalidade. O tratamento deve ser realizado por tempo prolongado, sendo a ampicilina a droga de escolha. Complicações neurológicas são mais comuns quando comparadas a meningites por outros agentes, aumentando a complexidade e a morbimortalidade destes casos. Relatamos um caso complexo de meningite por *L. monocytogenes* com sucessivas e graves complicações. Após internação prolongada com quadros de infecções respiratórias, abscesso extradural cervical com necessidade de drenagem e persistência de paraplegia como seqüela, a preservação do nível de consciência e alta hospitalar foi considerada um desfecho positivo diante do cenário desafiador.

Palavras-chave: Meningite, imunossuprimido, cuidados intensivos.

ABSTRACT

Meningitis caused by *Listeria monocytogenes* in adults is rare, affecting mainly immunosuppressed individuals and leading to a severe disease with high lethality. Treatment must be applied for long periods, and ampicillin is the drug of choice. Neurologic complications are more common when compared to meningitis caused by other agents, increasing complexity and morbimortality in these cases. We report a complex case of meningitis caused by *L. monocytogenes* with successive and severe complications. After a prolonged hospitalization period with respiratory infections, cervical epidural abscess that required drainage and persistent paraplegia as sequelae, preservation of consciousness level and hospital discharge were considered as a positive outcome against the challenging scenario.

Keywords: Meningitis, immunosuppressed, intensive care.

1 INTRODUÇÃO

A bactéria *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram-positivo que pode causar, em humanos, neurolisteriose, bacteremia e infecção materna-neonatal.¹ A meningite causada por

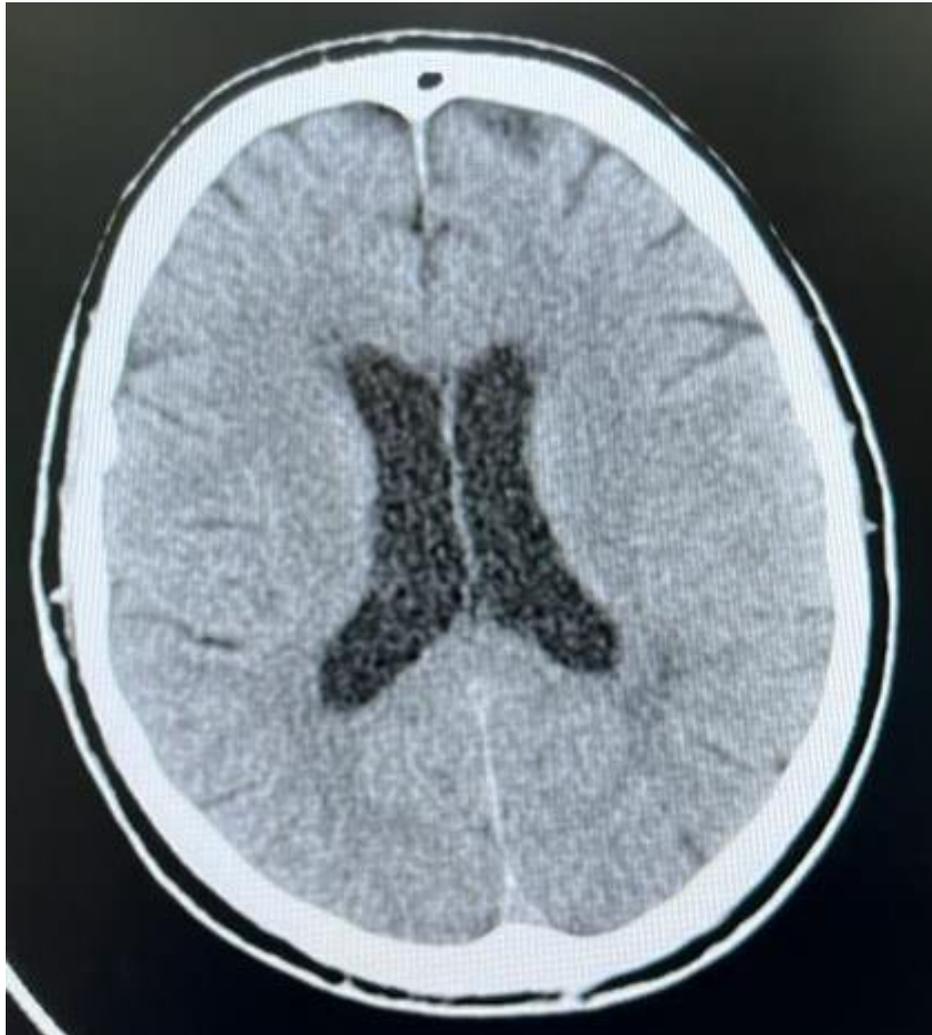
L. monocytogenes é descrita como rara, acometendo principalmente indivíduos imunocomprometidos.^{2,3} O quadro clínico geralmente é grave e acarreta elevada letalidade.⁴ O tratamento, por sua vez, tende a ser desafiador, devido à localização intracelular desse patógeno e seu tropismo pelo sistema nervoso central, o que dificulta a penetração dos agentes antimicrobianos,^{5,6} e também devido ao perfil de pacientes acometidos, geralmente idosos ou imunossuprimidos. Relatamos um caso complexo de meningite por *L. monocytogenes* com sucessivas e graves complicações e internação prolongada, porém com desfecho positivo.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 59 anos, foi admitido no pronto-socorro na noite de 13/01/2023. Apresentava quadro de dermatite de longa data com extensa investigação, etiologia não esclarecida, porém suspeita de dermatite auto-imune. Havia iniciado há 30 dias tratamento empírico para dermatite, com prednisona 40 mg/dia e metotrexate 20 mg/dia. Também tinha antecedentes de neoplasia renal (carcinoma de células claras) e adenocarcinoma de próstata, submetido à nefrectomia direita em novembro de 2021 e prostatectomia robótica em julho de 2022.

Seu quadro atual era de febre alta, calafrios e torpor, com olhar fixo, pouca interação, de início súbito no mesmo dia, no período da tarde. Exames laboratoriais iniciais tinham como única alteração, hemograma com leucocitose de $18.000/\text{mm}^3$ sem desvio à esquerda e a tomografia computadorizada (TC) de crânio inicial não demonstrou anormalidades (figura 1). Em menos de 24 horas de internação hospitalar evoluiu com piora neurológica e rebaixamento do nível de consciência, com necessidade de intubação orotraqueal e assistência ventilatória mecânica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Figura 1. Tomografia computadorizada de crânio na admissão hospitalar demonstrando ausência de anormalidades.



Fonte: Autores

Líquido cefalorraquidiano (LCR) coletado no mesmo dia apresentava glicose de 9,5 mg/dl, proteína de 273 mg/dl e contagem de leucócitos de $65/\text{mm}^3$ à custa de polimorfonucleares, resultado considerado sugestivo de meningite bacteriana. Foi iniciado esquema antibiótico empírico com ceftriaxone, ampicilina, vancomicina e aciclovir.

Após 72 horas, a sedação foi desligada, porém não foi observado despertar. O paciente mantinha febre diária que persistiu até o quinto dia de internação. As culturas coletadas no momento da admissão resultaram positivas para *L. monocytogenes* sensível a ampicilina, tanto amostras de hemocultura e cultura de LCR. Os demais resultados pesquisados no LCR foram negativos - tinta da china, bacilo ácido-álcool resistente, cultura para bacilo de Koch e reação polimerase em cadeia para Herpes vírus. A antibioticoterapia foi descalonada e a ampicilina foi mantida por um total de 42 dias.

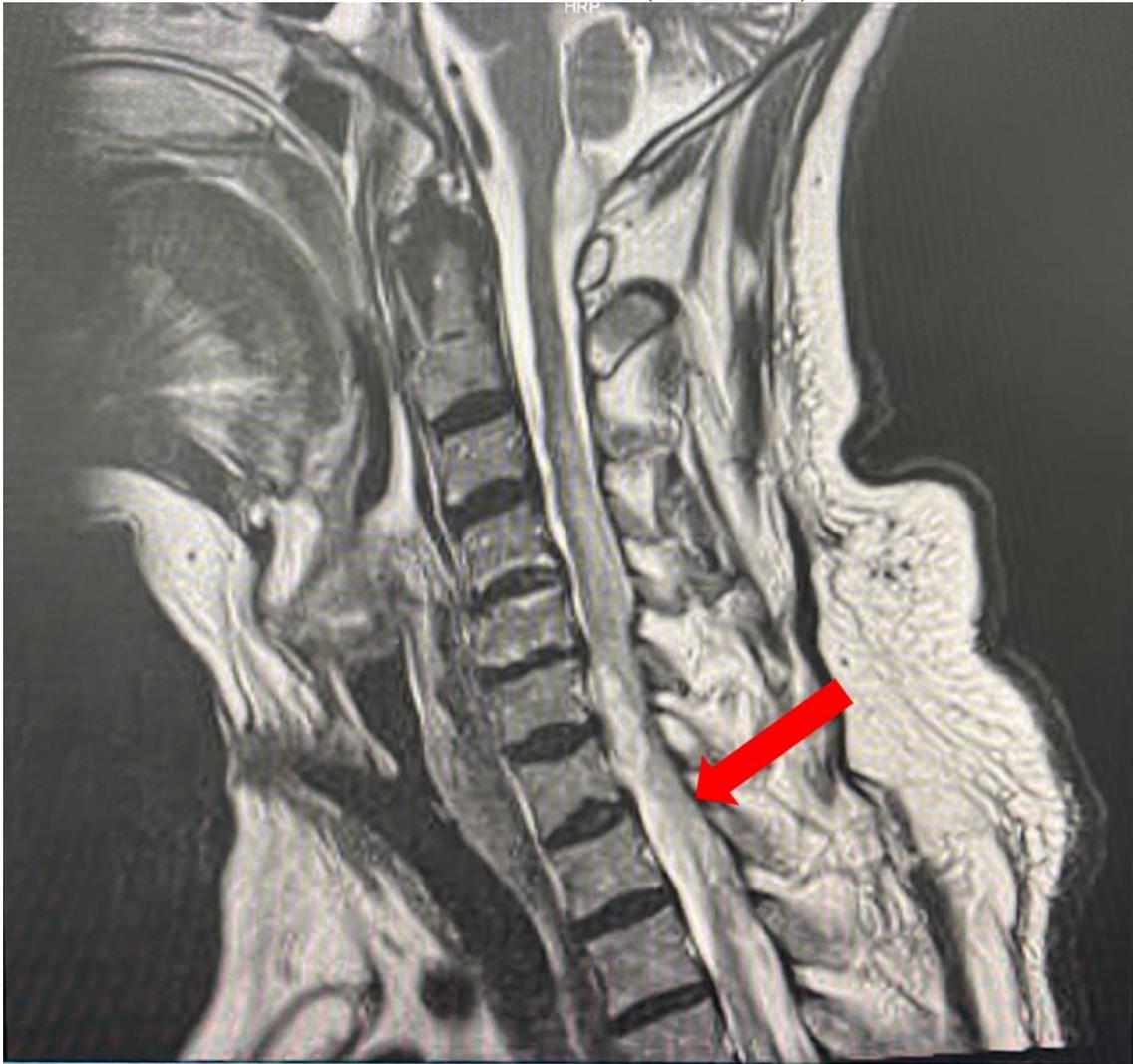
No quinto dia, nova TC de crânio evidenciou hidrocefalia com transudação liquórica. Optou-se pela realização de uma derivação ventricular externa (DVE) devido à persistência do estado comatoso. Foi coletado novo LCR durante passagem de DVE, que apresentou aumento da glicose para 151 mg/dl, redução das proteínas para 26 mg/dl e 5 células/mm³. A medida da bainha de nervo óptico com ultrassom à beira leito e a aferição de pressão intracraniana (11 mmHg) durante o procedimento de DVE não sugeriam sinais de hipertensão. Contudo, manteve-se comatoso nos dias seguintes, sempre com reflexos de tronco encefálico presentes.

Eletoencefalograma (EEG) evidenciou encefalopatia difusa, sem sinais de crises epileptiformes. Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio descartou rombencefalite, porém evidenciou realce meníngeo e manutenção da hidrocefalia, apesar de DVE bem posicionada e funcionante. Além disso, observou-se na RNM pequenas áreas sugestivas de isquemia (no lobo frontal direito, na região posterior do corpo caloso, ao redor do ventrículo lateral esquerdo e ao redor do quarto ventrículo). Os parâmetros infecciosos evoluíram com melhora progressiva – controle da febre e normalização da contagem de leucócitos sanguíneos. Nova análise de LCR coletada na passagem da DVE apresentou cultura negativa.

No décimo segundo dia de internação, monitorização contínua com EEG revelou grafismos epileptiformes, que melhoraram após o início da administração de fenitoína e levetiracetam. O rebaixamento do nível de consciência se mantinha, porém, no décimo quarto dia, apresentou início de careteamento facial e mordedura do tubo orotraqueal. Depois, iniciou quadro infeccioso sugestivo de traqueobronquite, tratado com meropenem. Foi submetido a traqueostomia sem intercorrências. Evoluiu com melhora parcial do nível de consciência, resolução da hidrocefalia e ausência de crises epileptiformes, evidenciados com imagens posteriores. A DVE foi retirada no décimo nono dia.

Com a melhora do nível de consciência, observou-se paraplegia persistente no vigésimo dia, quando foi realizada RNM de neuroeixo, a qual evidenciou abscesso extradural ao nível de C6-C7 com possível efeito compressivo sobre a medula espinhal (figura 2). Foi realizada drenagem cirúrgica do abscesso com sucesso, cuja cultura foi negativa, porém a paraplegia se manteve.

Figura 2. Ressonância nuclear magnética do neuroeixo realizada no vigésimo dia evidenciando abscesso extradural ao nível de C6-C7 (seta vermelha).



Fonte: Autores

Nos dias subsequentes, apresentou pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, tratada por 7 dias com polimixina B conforme perfil de sensibilidade. Durante os dias em UTI, alternava momentos de vigília e colaboração com períodos de sonolência excessiva, intercalando períodos de ventilação mecânica com outros de macronebulização acoplado à válvula fonatória, iniciando fala de algumas palavras. Após reabilitação intensiva com fisioterapia e fonoaudiologia, apresentou melhora progressiva, mantendo-se acordado, cooperativo e lúcido na vigília, conseguindo aumentar o tempo em ventilação espontânea e apresentando retorno progressivo de força dos membros superiores. Recebeu alta hospitalar após 63 dias de internação, mantendo paraplegia, porém com retorno total de nível de consciência, lúcido, comunicativo, retirada cânula de traqueostomia e com alimentação via oral, com continuidade dos cuidados e da reabilitação em regime de assistência domiciliar com equipe multiprofissional.

3 DISCUSSÃO

Meningite em adultos geralmente configura um quadro grave, sendo a maioria de etiologia viral.⁷ Contudo, a de origem bacteriana é relatada como uma afecção de grande importância, com morbimortalidade mais elevada que a viral.⁸ Ocorre em surtos e, além de crianças, costuma acometer adolescentes e adultos jovens. Os agentes etiológicos mais comuns da meningite bacteriana são *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.⁹ A letalidade é de cerca de 20%, podendo chegar a 50% nas formas graves.⁷

O número de casos notificados de meningite reduziu nos últimos anos no Brasil, passando de 26.446 em 2017 para 10.739 em 2022. Entretanto, a letalidade apresentou aumento neste mesmo tempo, sendo de 9,3% em 2017, 8,6% em 2018, 8,8% em 2019, 10,4% em 2020, 11,5% em 2021 e 12,2% em 2022. Meningites bacterianas corresponderam a 37,1% do total. Em 2022, a maioria dos casos de meningite bacteriana foi causada por *S. pneumoniae* (27,7%). Em seguida, *N. meningitidis* (12,5%), *Mycobacterium tuberculosis* (8,2%) e *H. influenzae* (4,1%).¹⁰ Outras bactérias foram a causa em 25,4% dos casos. Agentes não-especificados corresponderam a 22,1%, dado este que confirma a falta de esclarecimento etiológico numa grande parcela de casos em nosso meio.

Pacientes imunossuprimidos têm maior risco de infecções do sistema do nervoso central.¹¹ Meningite causada por *L. monocytogenes* é rara e tem dados epidemiológicos insuficientes no Brasil. Nestes casos, podem ocorrer meningoencefalite, cerebrite, abscesso cerebral e rombencefalite.^{12,13} O diagnóstico etiológico inicia-se com a análise do LCR, que evidencia alterações como pleocitose com predomínio de polimorfonuclear ou linfomononuclear, proteinorraquia elevada e glicorraquia reduzida, o que se assemelha aos achados de outros processos infecciosos. Para a confirmação da doença por esse patógeno, é necessário isolamento da bactéria em líquido corporal estéril, como sangue ou LCR,¹⁴ permitindo ainda avaliação de perfil de suscetibilidade.

Inicialmente, diante de suspeita de meningite, antibioticoterapia empírica é mandatória, incluindo cobertura ampla contra os agentes mais comuns supracitados. Se fatores de risco para infecção por *L. monocytogenes* estiverem presentes, como imunossupressão e idade avançada, deve-se ampliar cobertura para listeriose. Não se deve retardar a coleta do LCR, sob o risco de comprometer o tratamento direcionado e, conseqüentemente, o prognóstico do paciente. As penicilinas representam a terapia padrão-ouro para *L. monocytogenes*. A mais utilizada é a ampicilina, que deve ser prescrita em dose elevada (9 g/dia) por pelo menos 21 dias, podendo-se estender o tratamento para até seis semanas nos casos de abscesso cerebral.^{15,16}

Agentes antimicrobianos alternativos contra a *L. monocytogenes* são quinolonas, vancomicina, linezolida e meropenem. Porém, na doença neurológica, estes apresentam evidência limitada quanto à sua eficácia. A terapia com ampicilina associada à gentamicina para sinergismo é descrita, mas tem resultados conflitantes, o que pode ser explicado pela baixa penetração da gentamicina no LCR.^{15,16} Não há consenso para o uso de corticoide em pacientes com meningoencefalite por *L. monocytogenes*, uma vez que sua administração se relaciona a desfechos controversos e não há evidências suficientes para indicar sua prescrição.^{4,17}

No caso apresentado, paciente foi tratado empiricamente, levando-se em consideração a imunossupressão como fator de risco associado. Usou antibioticoterapia de escolha desde as primeiras 24 horas de internação e ajustados conforme resultado de culturas, estendido para 42 dias totais de tratamento com ampicilina diante da complicação de abscesso extradural desenvolvida. Condução e tratamento concordantes com os dados de literatura.

Complicações neurológicas associadas à meningite bacteriana predizem maior mortalidade.¹⁸ Bactérias atípicas, como a *L. monocytogenes*, têm maiores chances de cursar com complicações neurológicas como efusão subdural, crises convulsivas recorrentes, hemiparesia, hemorragia intracraniana, cerebrite, paralisia de nervos cranianos, hidrocefalia, abscesso cerebral, rombencefalite e ventriculite purulenta.^{4,19,20} No caso relatado, diversas destas complicações foram observadas, corroborando a dificuldade na abordagem terapêutica e o prognóstico adverso. Ainda, o abscesso extradural em nível cervical, no contexto em que ocorreu, foi de difícil diagnóstico, por se confundir inicialmente com polineuropatia do paciente crítico.

4 CONCLUSÃO

Relatamos um caso grave de meningite em paciente imunossuprimido, causada por um agente atípico, com várias complicações neurológicas. Apesar de recuperação lenta, o desfecho de total recuperação de consciência, retorno da capacidade respiratória e de comunicação, além da alta hospitalar foi considerado positivo, embora com paraplegia persistente e dependência de cuidados. É de grande importância reiterar o tratamento precoce e os cuidados intensivos em UTI para o sucesso na recuperação destes pacientes. Ainda assim, a persistência de déficits graves é comum.

REFERÊNCIAS

1. Radoschevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2018 Jan;16(1):32-46.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2004 Ago;5(8):1727-35.
7. Bessa TB, Cavalcante JCV, Moreno IC, Soares IA, Holanda FOA. Meningite bacteriana: uma atualização. *Rev Bras Anal Clin*; 50(4): 327-329, 2019.
8. Dias FGCF, Rodrigues Jr CA, Cardoso CRL, Veloso FPF, Rota RTAS, Figueiredo BNS. Meningite: Aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. *Revista de Patologia do Tocantins*. 4(2): 46-49; 2017.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único, 2. ed. 2017. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_2.pdf>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Intersetorial de Vigilância em Saúde do Conselho Nacional de Saúde. Situação Epidemiológica das Meningites no Brasil. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/publicacoes/situacao-epidemiologica-das-meningites-no-brasil-2022.pdf>>
11. Pereira MEVC, Gonzalez DE, Roberto FB, Foresto RD, Kirsztajn GM, Durão Jr MS. Meningoencefalite por *Listeria monocytogenes* em paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Braz J Nephrol* 2020;42(3):375-379.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, Søgaaard 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.
16. 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.
17. De Gans J, Van De Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002 Nov; 347(20): 1549- 1556.
18. Namani S, Milenkovic Z, Kuchar E, Koci R, Mehmeti M. Mortality from bacterial meningitis in children in Kosovo. *J Child Neurol.* 2012;27:46-50.
19. Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, Kira ATF, Cat MNL, Cruz CR da. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae. *J Pediatr (Rio J).* 2011; 87(6):535-40.
20. Guenther NL, Barreto DM, Pádua CP, Dall'olio CC, Fernandes-Abreu T. Meningite meningocócica complicada com abscesso cerebral em lactente jovem - Relato de caso. - *Revista de Pediatria SOPERJ.* 2021;21(1):26-30.