

CLINICA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LISTERIOSIS

Dr. ENRIQUE J. LIBONATTI

En el conjunto de las antropozoonosis la listeriosis constituye una de las enfermedades más frecuentes, cuyo estudio plantea un verdadero desafío a médicos y veterinarios por su distribución mundial, epidemiología y manera de transmitirse.

Debido a la gran ubicuidad de la *Listeria monocytogenes* son numerosas las manifestaciones clínicas en el ser humano, motivo por el cual la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, a causa de lo proteiforme de su signosintomatología y siguiendo lo descripto por otros autores, considera las siguientes formas clínicas:

- 1º) Septicemia mononucleósica
- 2º) Formas cérico y óculoganglionares
- 3º) Formas neurológicas
- 4º) Formas cutáneas
- 5º) Forma tifoneumónica
- 6º) Granulomatosis infantiséptica
- 7º) Patología del embarazo

Vamos a pasar revista a cada una de estas formas clínicas haciendo la salvedad que de la granulomatosis infantiséptica se va a ocupar el Dr. Larguia y de la patología del embarazo el Dr. Horowitz.

1º) **Septicemia mononucleósica**

Las formas septicémicas son excepcionales en el adulto. Es de presentación frecuente en los pacientes inmunodeprimidos. La primera observación fue realizada por Burns en el año 1936 en un enfermo que presentaba una otitis bilateral acompañada de una meningitis con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se hizo mediante el aislamiento del germen en la necropsia a partir de material proveniente del cerebro, meninges y riñón. Serman y colaboradores en 1966 registran tres ca-

sos de formas graves de listeriosis neuromeningea con lesiones metastásicas de tipo granulomatoso a nivel del hígado, bazo, pulmón y suprarrenales.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar el clásico síndrome septicémico con escalofríos, fiebre, taquicardia, hipotensión arterial, palidez, astenia, adinamia, inapetencia y esplenomegalia con o sin hepatomegalia.

Las metástasis más frecuentes son las pleuropulmonares y cardíacas, especialmente endocarditis, que puede estar asociada a una meningoencefalitis.

El hemocultivo suele ser positivo lo mismo que el hallazgo del agente causal a nivel de los focos de ubicación sistémica, es decir las metástasis. Es de pronóstico grave.

2º) Formas cérico y óculoglanglionar

La listeriosis cérvicoglanglionar comienza generalmente con una tonsilofaringitis eritematopultácea de aspecto banal o de tipo pseudomembranosa, que se acompaña de adenomegalias generalizadas, en especial de las cadenas ganglionares del cuello: subangulomaxilares, retroauriculares y carotídeas, configurando un síndrome mononucleósido, que se completa con fiebre y hepatoesplenomegalia, la cual en oportunidades puede estar ausente.

Llama la atención el tamaño de los ganglios, que suele oscilar entre el de un guisante a una almendra, dolorosos espontáneamente o a la palpación, rodaderos, sin periadenitis, duros, elásticos, que nunca supuran.

Es más rara la presentación óculoglanglionar caracterizada por una conjuntivitis granulosa con secreción purulenta y quemosis, con repercusión ganglionar a nivel del trago y subangulomaxilar. Se puede asociar con queratitis e infarto de las glándulas salivales, en especial las parótidas y submaxilares, configurando esto último la denominada por los autores rusos forma óculosalivar de la listeriosis.

3º) Formas neurológicas

Son patrimonio tanto del niño recién nacido como del adulto, presentándose en forma de meningitis aguda pura o dando un síndrome de tipo meningoencefalítico con graves signos neurológicos.

Es de incidencia común en pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias, cirrosis, diabetes o bajo tratamiento con hormona adrenocorticotropa o corticoesteroides o a los cuales se les ha efectuado un trasplante de órganos.

La listeriosis del sistema nervioso central es secundaria a la diseminación general del proceso a partir de un foco séptico local: otitis, angina o rinofaringitis listeriósica.

a) *Meningitis aguda pura*

La forma de meningitis aguda pura es de inicio brusco, con escalofríos, fiebre con temperatura de 38,5° a 39,° quebrantamiento general, adinamia, inapetencia, mareos y cefaleas que acompañan a la signosintomatología propia del síndrome meníngeo.

La punción lumbar nos muestra un líquido cefalorraquídeo hipertenso, de aspecto turbio o purulento, con aumento de las proteínas, glucosa disminuida, normal o en raras ocasiones aumentada. Los cloruros pueden estar normales o disminuidos como sucede en la meningoencefalitis tuberculosa. Hay pleocitorraquia a predominio de polimorfonucleares y monocitos con abundantes listerias en su seno que pueden ser confundidas con cocos o bacilos difteroides.

A veces el líquido cefalorraquídeo se presenta claro, cristal de roca, con hiperalbuminorraquia y pleocitorraquia linfocitaria semejando una meningitis viral.

Los autores franceses han observado en algunos casos de listeriosis neurológica, la presencia en el líquido cefalorraquídeo de grandes células mononucleadas.

El síndrome meníngeo puede aparecer a continuación de una neuropatía acompañada de un síndrome infeccioso febril, lo cual hace que muchas veces se enmascare el proceso, retardando la raquicentesis y que como corolario el diagnóstico no sea precoz trayendo aparejado un inicio tardío de la terapéutica.

b) *Meningoencefalitis*

Se caracteriza por la gravedad del cuadro clínico, el que adopta la forma de una meningoencefalitis con gran hipertermia, somnolencia, convulsiones, delirios y grave compromiso del estado general. Hay un ataque precoz a los núcleos de origen de los nervios craneanos y tras-

tornos de la conciencia. Parálisis de los músculos motores del globo ocular con estrabismo y la consiguiente diplopía. Alteraciones pupilares por paresia o parálisis del músculo ciliar que se traducen por midriasis, discoria, anisocoria, etc. Nistagmus de tipo horizontal, vertical o rotatorio. Son frecuentes las paresias o parálisis de los músculos de la deglución y fonación. Otras veces se presenta un síndrome cerebeloso y alteraciones psíquicas.

No es rara la forma de inicio comatosa con pérdida brusca del conocimiento y temperaturas de 39° a 40°.

El líquido cefalorraquídeo tiene las mismas características físicas, químicas y citológicas de las formas meníngeas puras.

Es difícil aislar en el líquido cefalorraquídeo la *Listeria monocytógenes* al examen directo, siendo en cambio frecuente la positividad de los cultivos. Los hemocultivos en estos casos son casi siempre negativos.

El hemograma revela, como en todas las formas de listeriosis, leucocitosis con neutrofilia.

El pronóstico de las formas meníngeas puras es mucho más favorable que el de las formas meningoencefalíticas, las cuales se acompañan generalmente de graves complicaciones neurológicas que requieren la internación en un servicio de cuidados intensivos y asistencia respiratoria.

4º) Formas cutáneas

Mediante la transmisión directa del animal al hombre de la *Listeria monocytógenes*, mecanismo excepcional pero existente, por el manipuleo de las membranas fetales, especialmente en los abortos de los animales o en las necropsias de los mismos, se ha observado la inoculación primaria del germen por pequeñas erosiones o heridas a nivel de la piel, dando origen a una dermatopatía listeriósica. Esta se caracteriza por la aparición de una máculo-pápula de color rojizo, muy dolorosa, con linfangitis y adenopatía regional. Es la forma de contaminación frecuente en los veterinarios.

Otras veces se pueden observar lesiones granulomatosas en el recién nacido o máculas seudopurpúricas centradas por un punto blanco y diseminadas por toda la superficie cutánea que se presentan aisladamente o formando parte del cortejo sintomatológico de la septicemia del neonato o granulomatosis infantiséptica.

Se han relatado casos de lesiones pustulosas, abscesos y flemones del tejido celular subcutáneo donde es fácil encontrar el agente causal.

5º) Forma tífoneumónica

Son de aparición poco frecuente y como lo expresa su nombre esta forma clínica se exterioriza por la asociación de un síndrome tífico con manifestaciones de inflamación del parénquima pulmonar dando lugar a cuadros bronquiales, bronconeumónicos o neumónicos con o sin participación pleural.

La listeriosis del recién nacido se acompaña de alteraciones del aparato respiratorio en un porcentaje elevado de los enfermos. Willich y Eckler en 9 niños observaron que la neumonía era de carácter intersticial exteriorizándose radiológicamente por sombras de tipo miliar debidas a la presencia de granulomas listeriósicos difusos.

Diagnóstico

El diagnóstico se efectúa teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos y la signosintomatología de los diversos cuadros clínicos, confirmándose mediante el aislamiento directo o por cultivo del agente causal, realizando además la inoculación del material sospechoso a los animales sensibles y estudiando la conversión serológica mediante las reacciones de aglutinación y fijación del complemento, de lo cual se va a ocupar el Dr. Balsecchi en su relato.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea frente a un gran número de afecciones que presentan algunos de los síndromes competentes del cuadro clínico de la enfermedad.

La forma septicémica de la listeriosis obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con la sepsis tífica, paratífica y brucelar, con la tuberculosis, endocarditis bacterianas agudas, influenza y en zonas endémicas con el paludismo y kala-azar.

El hemocultivo, bilicultivo, urocultivo, coprocultivo o médulocultivo nos permitirán arribar a un diagnóstico correcto en los casos de las septicemias con o sin localización endocárdica. La aparición de la roseola tífica y de la angina de Duguet corrobora el diagnóstico de la fiebre tifoidea que certificaremos mediante el hemocultivo y la reacción de Widal. Recordemos que la brucelosis presenta las artromialgias

y los sudores característicos y que el laboratorio mediante el hemocultivo, reacción de Huddleson, fijación del complemento e intradermo-reacción de Burnet nos orienta hacia el diagnóstico cierto. Tanto en la fiebre tifoidea como en la brucelosis el hemograma revela generalmente leucopenia con linfomonocitosis.

Para la tuberculosis será de utilidad la realización de una radiografía de tórax y la búsqueda de la alergia cutánea mediante la reacción de Mantoux. En la primoinfección tuberculosa suele hallarse leucocitosis con linfocitosis.

En la influenza tendremos en cuenta el antecedente epidemiológico y el cuadro clínico con la positividad de la reacción de fijación del complemento y de inhibición de la hemaglutinación de Hirst.

Por último, un frotis o gota gruesa de sangre periférica o una punción medular nos permitirá aislar los agentes etiológicos del paludismo y del kala-azar respectivamente.

Cuando el paciente presenta el síndrome linfoganglionar acompañado de esplenomegalia es necesario descartar una serie de procesos de etiología infecciosa o tumoral, entre los que se destacan:

a) *Toxoplasmosis*. La forma linfoganglionar de la toxoplasmosis adquirida, ya sea del niño o del adulto, plantea el diagnóstico diferencial con la forma cérvico-ganglionar de la listeriosis. Aquí las adenopatías suelen ser de menor tamaño y localizadas especialmente a nivel de los ganglios suboccipitales mastoideos y subángulo maxilares. La angina no es frecuente y la mayoría de las veces la esplenomegalia está ausente. Las reacciones serológicas específicas serán en última instancia las que certificarán el diagnóstico en cada una de ellas.

b) *Mononucleosis infecciosa*. El cuadro clínico es muy semejante: síndrome febril, angina y adenopatías generalizadas en especial en las cadenas ganglionares del cuello. En la listeriosis el síndrome hepatolienar no es tan frecuente. El hallazgo de la *Listeria monocytogenes* en el exudado faríngeo y las pruebas serológicas de laboratorio contribuyen a establecer el diagnóstico cierto de esta infectopatía, donde la reacción de Paul-Bunnell-Davidsohn y la búsqueda de los anticuerpos anti virus Epstein-Bard son siempre negativas.

c) *Tuberculosis ganglionar*. Puede confundirse con la Listeriosis al comienzo de la enfermedad. La evolución aclara el proceso, pues en la tuberculosis los ganglios se adhieren entre sí y a los planos superficiales, modificando el aspecto y color de la piel, fistulizándose secundariamente.

d) *Sífilis*. Durante el secundarismo sífilítico pueden aparecer adenopatías generalizadas. Los antecedentes del chancro inicial y la conco-

mitancia de otros elementos eruptivos de piel y mucosas, así como las reacciones de laboratorio permiten disipar las dudas.

e) *Fiebre adeno-faringo-conjuntival*. Provocada por los adenovirus es de inicio agudo con dolor de garganta, astenia, adinamia, quebrantamiento general, cefalea y dolor nocal. La fiebre alcanza temperaturas que oscilan entre 39º y 40º. La mucosa faucial se presenta congestiva con un piqueteado purpúrico especialmente visible a nivel de la úvula y pilares anteriores del velo. Poco después aparecen microvesículas puntiformes de color blanquecino acompañadas de hipertrofia de las papilas linguales. Hay obstrucción nasal y rinorrea. Infección conjuntival. Adenopatías preauricular, subangulomaxilar y de las cadenas cervicales sin periadenitis ni supuración. Suele haber hepatoesplenomegalia. El hemograma revela leucocitosis con neutrofilia, lo que hace confundir esta virosis con una forma cérvico-óculo-ganglionar de las listeriosis.

f) *Leucosis aguda*. La presencia de fiebre, angina y adenomegalias puede plantear el diagnóstico diferencial con una leucemia linfática donde el mal estado general, la anemia, plaquetopenia y hemorragias junto con las características del medulograma nos orienta hacia un diagnóstico correcto.

g) *Linfomas*. La enfermedad de Hodgkin se puede confundir en sus comienzos. El hemograma revela generalmente linfopenia con eosinofilia.

En las formas neurológicas de la enfermedad el diagnóstico diferencial se plantea con todas las meningopatías agudas supuradas y en ocasiones con las que evolucionan con líquido céfalorraquídeo claro. Así es necesario descartar las meningitis o meningoencefalitis a meningococo, neumococo, *Haemophilus influenzae*, entero-bacteriaceas, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos anaerobios no esporulados, etc. Cuando el líquido céfalorraquídeo se presenta claro es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa, las provocadas por bruceas, rickettsias, leptospiros y espiroquetas, parásitos ya sean metazocarios o protozoarios, hongos como el *Cryptococcus neoformans* y el grupo de las meningitis o meningoencefalitis virales.

La forma tifoneumónica obliga a considerar las bronconeumopatías, en especial la psitacosis y la neumonía atípica primaria.

Tratamiento

“In vitro” la mayoría de los quimioantibióticos son activos frente a la *Listeria monocytógenes*. Así se han utilizado las sulfamidas, la peni-

cilina, estreptomina, cloranfenicol, tetraciclinas y eritromicina con resultados dispares.

La penicilina ha sido empleada en dosis elevadas asociada a la estreptomina o a las sulfamidas, puesto que, suministrada aisladamente, los resultados obtenidos no son satisfactorios en el tratamiento de esta infectopatía.

Las tetraciclinas, a pesar de su eficacia, están limitadas en sus indicaciones, especialmente durante el embarazo, en los recién nacidos y en los niños, por sus efectos adversos al depositarse sobre los huesos y dientes. La acumulación de las tetraciclinas a nivel dentario durante el proceso de odontogénesis imprime a éstos una coloración amarillenta que con el tiempo se convierte en marrón, al mismo tiempo que la desmineralización propende a la aparición de las caries dentales. Cuando se recurre a ellas deben administrarse preferentemente por vía intravenosa.

El antibiótico de elección lo constituye la ampicilina, que carece de toxicidad, sobre todo en la embarazada y en los recién nacidos, que puede utilizarse sola o asociada a un aminoglucósido. Es bactericida, atraviesa la barrera hematomeníngea y se difunde rápidamente por los tejidos.

En las pacientes estudiadas por el equipo de investigadores formado por componentes de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y de la Cátedra de Inmunología General y Aplicada de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de La Plata, todas ellas con patología del embarazo el tratamiento se realizó con este antibiótico por vía oral a razón de 4 g diarios, fraccionados cada 6 horas durante 10 días. Este esquema se puede repetir de una a 6 veces, de acuerdo a los datos suministrados por el laboratorio.

Otra alternativa es reemplazar la ampicilina por eritromicina a razón de 1 a 2 g diarios durante 10 días.

En la listeriosis del recién nacido la ampicilina es el antibiótico de elección a razón de 200 mg por kilo de peso y por día, administrado por vía intramuscular o preferentemente por vía intravenosa, fraccionada en 6 dosis (cada 4 horas), inyectada lentamente. Se prepara la ampicilina en solución al 10 % en agua destilada, usándola dentro de la hora siguiente.

En los casos de la granulomatosis infantiséptica y/o meningitis del recién nacido se asocia un aminoglucósido como la kanamicina, que se utiliza en dosis de 15 mg por kilo de peso y por día, por vía intramuscular cada 12 horas pudiendo hacer en las meningitis de 1 a 5 mg

por día por vía intratecal a razón de 0,5 mg de droga por ml de solución fisiológica. Actualmente se puede reemplazar la kanamicina por la gentamicina que se administrará a la dosis de 5 a 7,5 mg por kilo de peso y por día por vía intramuscular o intravenosa cada 8 horas. Por vía intratecal se utiliza a razón de 1 mg por día diluido en 2 ml de solución fisiológica.

La vía intratecal es de aplicación durante 3 días seguidos y luego día por medio hasta lograr la mejoría del proceso.

Cuando el paciente padece una septicemia listeriósica, una forma tífoneumónica o con adenomegalias el tratamiento se hace a base de ampicilina de la cual se administran por vía oral o preferentemente intravenosa de 8 a 10 g diarios fraccionados cada 6 u 8 horas.

El uso de los corticoesteroides en forma sistemática está contraindicado, quedando reservados para casos excepcionales, puesto que se ha demostrado en forma experimental en las ratas que dicha hormona activa la infección latente.

Resumiendo: en el tratamiento de la Listeriosis, que deberá ser lo más precoz posible, se utilizarán antibióticos bactericidas, de fácil difusión a nivel de los tejidos y con nulos o escasos efectos adversos de naturaleza tóxica o alérgica.

B I B L I O G R A F I A

1. ARNAUD, R.; AUDURIER, A. et MAUPAS, PH. Le diagnostic de la listériose au laboratoire. Sem. Hop. Paris 47: 2499, 1971.
2. BECROFT, D. M.; FARMER, K.; SEDDON, R. J.; SOWDEN, R.; STEWART, J. H.; VINES, A.; WATTIE, A. Epidemic listeriosis in the newborn. Brit. Med. J. 3: 747, 1971.
3. BOUCKAERT, A.: La listériose. Biologie Medicale 58: 133, 1969.
4. BURN, C. C.: Characteristic of a war species of the genus *Listerella* obtained from human sources. J. Bact. 30: 573, 1935.
5. GORDON, R. C.; BARRELL, H. D. and YOW, H. D.: Ampicillin treatment of listeriosis. Ped. Pharmac. and Therapeut. 77: 1.067, 1970.
6. GRAY, M. L. and KILLINGER, A. H.: *Listeria monocytogenes* and listeric infection. Bact. Rev. 30: 309, 1966.
7. LAUCIER, J.; BORDERON, J. J.; ROLLAND, J. C. et DESBUQUOIS, G.: La listériose du nouveau-ne. Sem. Hop. Paris 47: 2.493, 1971.
8. LAVETTER, A.; LEEDON, J. M.; MATHEIS, A.; IVLER, D. and WEHRLE, P.: Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. New England J. of Med. 18: 598, 1971.
9. LIBONATTI, E. J.; MANZULLO, A.; HOROWITZ, I. y BALSECHI, E. E.: Evaluación clínica y terapéutica de la serología para listeriosis en tocoginecología. Rev. Soc. Obst. y Ginec. de Buenos Aires 57: 27, 1978.
10. LIBONATTI, E. J.; MANZULLO, A.; BALSECHI, E. E. y LIBONATTI, O. V.: Aspectos serológicos de la infección listeriósica. VIII Congreso Latinoamericano

- de Microbiología, 21 al 29 de octubre de 1979. Viña del Mar, Chile. Publicado en Resúmenes de Comunicaciones Libres. Pág. R. 72, 1979.
11. MC NAIR, D. R.; WHILE, J. F. y GRAHAM, J. M.: Ampicillin in the treatment of *Listeria monocytogenes* meningitis. *Lancet* 1: 16, 1968.
 12. PHILIPPON, A.; MAUPAS, PH. et RIOUX, J. C.: Les listeriosis animales. *Sem. Hop. Paris* 47: 2.509, 1971.
 13. SEELIGER, H. P. R.: *Listeriosis*. Hafner Publishing Company New York, 1961.
 14. SEELIGER, H.P.R. and MATHEIS, H.: Tratamiento de la listeriosis. *Dtsch. Med. Wschr.* 94: 16, 1969. *Medicina Alemana* 10: 1.840, 1969.
 15. WILlich, E. y ECKLER, E.: *Listeriosis*. *Dtsch. Med. Wschr.* 90: 879, 1965.