

Tratamento empírico para romboencefalite por *Listeria Monocytogenes*

Empirical treatment for Listeria Monocytogenes rhomboencephalitis

Tratamiento empírico de la romboencefalitis por Listeria monocytogenes

Zeno Augusto de Sousa Neto¹, Mariana Queiroz², Mariana Resende³,
Ábner Prado⁴, Ellen Camila Rodrigues Dias⁵,
Eduardo de Almeida Correia⁶, Marcos Diniz Carneiro⁷

1. Estudante de graduação da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (UNIFAN). Aparecida de Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2795-4133>
2. Estudante de graduação da Faculdade de Medicina do Alfredo Nasser (UNIFAN). Aparecida de Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0025-6132>
3. Estudante de graduação da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (UNIFAN). Aparecida de Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-6505-6561>
4. Médico graduado pela Universidade de Rio Verde, campus Rio Verde. Plantonista em clínica médica no Instituto de Neurologia de Goiânia e da Enfermaria da UTI do Centro de Reabilitação Dr Henrique Santillo. Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8219-6638>
5. Estudante de graduação da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (UNIFAN). Aparecida de Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0682-3668>
6. Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (UNIFAN). Aparecida de Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0569-8076>
7. Médico Neurologista pelo Hospital das Clínicas FMUFG, mestrado em ciências da saúde FMUFG, neurologista do Instituto Neurológico de Goiânia. Goiânia-GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0682-3668>

Resumo

Relato de caso de Romboencéfalite para divulgar informações e possibilitar a discussão sobre a patologia. Nesse contexto, são recomendados acompanhamentos clínicos, radiológicos e laboratoriais para maior rapidez no diagnóstico e de sua etiologia. O prognóstico da doença é diretamente proporcional ao tempo de início do tratamento correto uma vez que a patologia evolui para quadros graves levando o paciente a óbito.

Unitermos. *Listeria monocytogenes*; Romboencefalite; Estado confusional agudo; Infecção do sistema nervoso central

Abstract

Case report of Romboencephalitis to disseminate information and allow discussion about the pathology. In this context, clinical, radiological, and laboratorial follow-ups are recommended for a faster diagnosis and etiology. The prognosis of the disease is directly proportional to the time it takes to start the correct treatment, once the pathology evolves to serious conditions leading the patient to death.

Keywords. *Listeria monocytogenes*; Romboencephalitis; Acute confusional state; Central nervous system infection

Resumen

Informe de un caso de romboencefalitis para difundir información y permitir el debate sobre la patología. En este contexto, se recomienda realizar un seguimiento clínico, radiológico y de laboratorio para agilizar el diagnóstico y la etiología. El pronóstico de la enfermedad es directamente proporcional al tiempo para iniciar el tratamiento correcto una vez que la patología evoluciona a condiciones severas que llevan al paciente a la muerte.

Palabras clave. Listeria monocytogenes; Romboencefalitis; Estado de confusión agudo; Infección del sistema nervioso central

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia de Goiânia, Goiânia-GO, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 02/09/2021

Aceito em: 07/04/2022

Endereço para correspondência: Marcos A Diniz Carneiro. Avenida T-7, 371 sala 518. Goiânia-Go, Brasil. CEP 74140-150. Email: marcosdcarneiro@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Romboencefalite, que inclui as encefalites do tronco cerebral é o termo utilizado para designar processos inflamatórios que acometem o romboencéfalo, região formada pelo tronco encefálico e cerebelo. Existem diversas causas, dentre elas destacam-se as de natureza infecciosa, inflamatória e paraneoplásica (Tabela 1). Os sintomas incluem disfunções das regiões acometidas como alterações tratos longos (sintomas motores e sensitivos), de nervos cranianos e cerebelo associadas ou não a outras manifestações sistêmicas. As imagens de ressonância estão alteradas na maioria dos casos, mas existem etiologias que se apresentam com neuroimagem normal. Os principais achados incluem hipersinal em T2/FLAIR nos locais acometidos, com possível realce anelar ao contraste. O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ter alterações diversas a depender da etiologia, mas geralmente mostram sinais inflamatórios como aumento de leucócitos e/ou hiperproteíorraquia. Neoplasias, doença

vasculares e reações medicamentosas estão entre os diagnósticos diferenciais¹⁻⁴.

A *Listeria monocytogenes* é uma bactéria ubíqua que pode ser encontrada na água, no solo e em fezes, chamando-nos a atenção para a grande possibilidade de contaminação, principalmente após a industrialização da produção alimentar. Podemos ser portadores assintomáticos em 1-5% dos casos ou desenvolvermos doenças graves a partir de alimentos contaminados (laticínios não pasteurizados e alimentos crus). É um dos principais problemas relacionados a patógenos alimentares em países subdesenvolvidos devido ao baixo rigor de controle sanitário. Em humanos é responsável por casos de septicemia, infecções do sistema nervoso central, infecções transplacentárias, raras infecções locais e gastroenterite auto-resolutiva benigna quando ingerida em grandes quantidades. A mortalidade chega a 46% nos casos de infecções disseminadas e 30% em pacientes com comprometimento neurológico. Mais de 80% das mães infectadas apresentam complicações maiores no parto como morte fetal ou prematuridade⁵⁻⁷.

A alta morbimortalidade em pacientes com romboencefalite devido à infecção por *Listeria monocytogenes* (mortalidade >51%) nos mostra a importância de um diagnóstico e tratamento precoce da condição, evitando complicações graves da doença⁵⁻⁸.

Tabela 1. Principais causas de encefalite do tronco cerebral.

Infecção	Frequencia relativa
Bactéria	
Listéria	Comum
Tuberculose	Incomum
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Incomum
Micoplasma	Incomum
Vírus	
Herpes simplex vírus-1 e vírus-2	Comum
Enterovírus 7 1	Comum em crianças/Incomum em adultos
Epstein-Barr	Incomum
Citomegalovírus	Incomum
Encefalite japonesa	Comum em crianças/Incomum em adultos
Enterovírus D68	Incomum
Coxsackie A16	Incomum
Inflamatório	
Síndrome de Neuro-Behçet	Comum
Lúpus Eritematoso Sistêmico	Incomum
Paraneoplásica	
Anticorpo intracelular	
Anti-Hu	Incomum
Anti-Ma2	Incomum
Antianfifisina	Incomum
Anti-Ri	Incomum
Anti-CV2/CRMP5	Incomum
Anti-Tr	Incomum
Anticorpo de superfície celular	
Anti-MOG	Comum
Encefalite do receptor anti-NMDA	Incomum
Encefalite do receptor Anti-IgLON5	Incomum
Encefalite do receptor de antiglicina	Incomum
Outros	
Encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff	Comum
Encefalomielite aguda disseminada	Incomum
Induzido por inibidor de checkpoint imunológico (por exemplo, pembrolizumabe e nivolumabe)	Incomum

Adaptado de Cleaver *et al.* 2020¹.

MÉTODO

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE foi obtido do paciente para publicação deste relato de caso. Trabalho aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser – Aparecida de Goiânia, Goiás. Instituição preponente: Faculdade Alfredo Nasser – UNIFAN. CAAE:36012320.0.0000.8011.

Paciente de 64 anos, masculino, deu entrada no Instituto de Neurologia de Goiânia com confusão mental, agitação psicomotora, cefaléia e febre há 5 dias. Nessa época o paciente não reconhecia familiares ou ambiente residencial. Swab nasal na admissão para SARS-COV2 negativo. Como antecedente, foi submetido a procedimento cirúrgico há quatro meses para retirada de um tumor hipofisário, com boa recuperação e sem nenhuma complicação ou sequela. Ao exame neurológico apresentava confusão mental, agitação, nistagmos e ataxia de marcha. Ressonância magnética demonstrava hipersinal na transição bulbomedular (Figura 1). Os exames laboratoriais apresentavam alterações inflamatórias discretas e inespecíficas (Tabela 2). A análise do LCR demonstrou pleocitose (40/uL) com predomínio linfomonocitário (96%), hiperproteínoorraquia (82,4 mg/dL), hiperlactatorraquia (3,07 mmol/L) e hipoglicorraquia (39,5 mg/dL) (Tabela 2). Iniciou-se tratamento ceftriaxone 2g 12/12g para meningoencefalite bacteriana, porém o paciente não apresentou melhoras clínica, laboratorial ou radiológica significantes. Evoluiu com disfonia e disfagia neurogênica, sendo necessário dieta por sonda nasoenteral. Um novo LCR não

demonstrou alterações significativas e a pesquisa molecular para alguns microrganismos vieram negativas (Tabela 2, Tabela 3). Nova ressonância de crânio demonstrava aumento de hiperssinal no tronco encefálico com realce ao contraste (Figura 1). Devido a alta prevalência de *Listeria monocytogenes* nos quadros de romboencefalite infecciosa bacteriana corroborado pelas alterações liquóricas, iniciou-se tratamento com Ampicilina 2g IV 4/4h no 12 dia de internação hospitalar, com melhora progressiva do quadro do paciente. Após 9 dias de tratamento o paciente encontrava-se alerta, orientado, sem agressividade, conseguindo deambular e interagindo bem com familiares e equipe médica. Com a progressão do tratamento houve melhora laboratorial e de neuroimagem (Figura 1, Tabela 2).

Figura 1. Evolução de lesão na transição bulbomedular durante a internação do paciente.

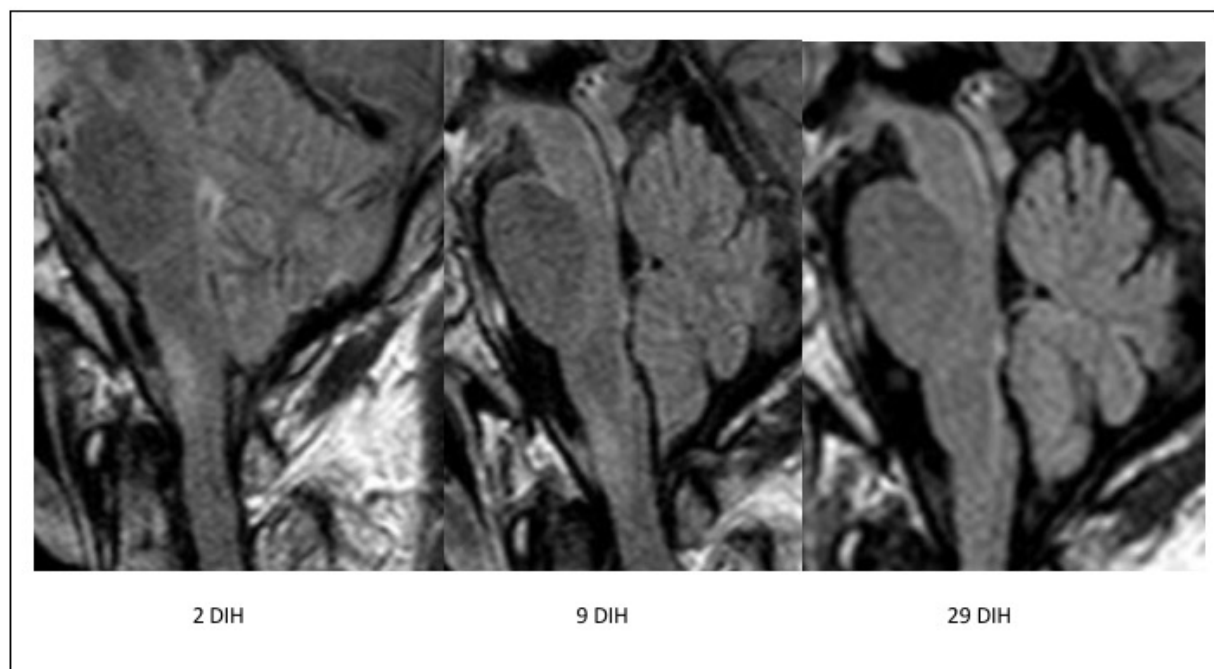


Tabela 2. Evolução de alterações liquóricas durante a internação do paciente.

5 DIH	11 DIH	29 DIH
Leucócitos 40/uL (90% linfócitos)	Leucócitos 39/uL (92% linfócitos)	Leucócitos 12/uL (91% linfócitos)
Proteinorraquia 82,4 mg/dL	Proteinorraquia 66,9 mg/dL	Proteinorraquia 81 mg/dL
Lactato 3,07 mmol/L	Lactato 3,89 mmol/L	Lactato 2,3 mmol/L
Glicose 39,5mg/dL	Glicose 55,0 mg/dL	Glicose 53 mg/dL
Culturas e pesquisas diretas negativas	Culturas, pesquisas diretas e painel molecular negativos	Culturas e pesquisas diretas negativas

Tabela 3. Painel molecular solicitado no 11º dia de internação hospitalar.

BACTÉRIA	RESULTADO
<i>Escherichia coli k1</i>	Não detectado
<i>Haemophilus influenzae</i>	Não detectado
<i>Listeria monocytogenes</i>	Não detectado
<i>Neisseria meningitidis</i>	Não detectado
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Não detectado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Não detectado

VÍRUS	RESULTADO
Citomegalovírus	Não detectado
Enterovírus	Não detectado
Hérpes Simples vírus 1	Não detectado
Hérpes Simples Vírus 2	Não detectado
Human herpes virus 6	Não detectado
Human parechovirus	Não detectado
Varicella zoster virus	Não detectado

FUNGOS	RESULTADO
<i>Cryptococcus sp</i>	Não detectado

DISCUSSÃO

A *Listeria monocytogenes* é a principal causa de rombencefalite (24% dos casos de neurosteriose), seguido de acometimento por enterovirus e herpes simples. As culturas para *Listeria Monocytogenes* são positivas em 40% e 60% no LCR e no sangue respectivamente e, portanto, nem sempre conseguimos estabelecer o diagnóstico etiológico nesses

quadros. Embora a romboencefalite tenha causas variadas e com apresentação clínica semelhante, podemos ter algumas alterações sugestivas do diagnóstico de Neurolisteriose que nos ajuda na decisão de terapia empírica específica, já que esquemas antibióticos rotineiros não são efetivos contra a bactéria⁸⁻¹⁰.

A presença de febre, meningismo e alteração de nível de consciência, embora não obrigatórios, são altamente sugestivos de causas infecciosas. Dados sugerem que $\geq 85\%$ dos pacientes com romboencefalite por *L. Monocytogenes* apresentam febre em um período prodrômico, que pode ocorrer 16 dias antes da disfunção do tronco encefálico⁸⁻¹⁴.

Por ser uma infecção alimentar, alguns dados epidemiológicos como ingestão de alimentos crus, frutos do mar ou laticínios não pasteurizados também podem ajudar no diagnóstico, especialmente em surtos da doença. A presença de deficiência da imunidade celular (extremos de idade, gravidez, imunossupressão, HIV, diabetes melitos, malignidade, cirrose, alcoolismo) devem ser consideradas mesmo que haja grande números de casos em imunocompetentes⁸⁻¹².

A grande maioria dos casos de romboencefalite por *L. Monocytogenes* apresentam alterações na ressonância magnética. O achado mais comum são lesões com hiperssinal em T2/FLAIR, seguido de realce anelar ao contraste. Outras complicações decorrentes da neurolisteriose são abscessos cerebrais, lesões com efeito de massa, hidrocefalia e hemorragias^{10,14,15}.

O estudo do líquido geralmente é inespecífico, podendo estar normal, já que as culturas apresentam baixa sensibilidade. Alterações como leucocitose, hiperproteinorraquia, hiperlactatemia e hipoglicorraquia estão presentes em infecções bacterianas, sendo importantes na decisão terapêutica específica para Listeriose¹⁰⁻¹³.

CONCLUSÃO

A *L. monocytogenes* permanece como uma questão de saúde pública, sendo uma importante causa de infecção por patógenos alimentares. A morbimortalidade alta exige um tratamento precoce efetivo. Pacientes com rombencefalite demonstrada em exames de imagem associada a febre, imunossupressão, história de contaminação alimentar ou alterações líquóricas sugestivas de quadro bacteriano devem ser tratados para neurolisteriose mesmo sem diagnóstico etiológico confirmado.

REFERÊNCIAS

1. Cleaver J, James R, Rice CM. Rhomboencephalitis. *Pract Neurol* 2021;21:108-18. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2020-002680>
2. Sotoudeh H, Razaeei A, Saadatpour Z, Gaddamanugu S, Choudhary G, Omid S, et al. Brainstem encephalitis. The role of imaging in diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2021;50:946-60. <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.09.004>
3. Campos LG, Trindade RAR, Faistauer A, Pérez JA, Vedolin LM, Duarte JA. Rhombencephalitis: pictorial essay. *Radiol Bras* 2016;49:329-36. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0189>

4. Jubelt B, Mihai C, Li TM, Veerapaneni P. Rhombencephalitis / Brainstem Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:543-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-011-0228-5>
5. Lecuit M. *Listeria monocytogenes*, a model in infection biology. *Cell Microbiol* 2020;22:e13186. <http://dx.doi.org/10.1111/cmi.13186>
6. Matle I, Mbatha KR, Madoroba E. A review of *Listeria monocytogenes* from meat and meat products: Epidemiology, virulence factors, antimicrobial resistance and diagnosis. *Onderstepoort J Vet Res* 2020;87:1869. <http://dx.doi.org/10.4102/ojvr.v87i1.1869>
7. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr* 2019;7:GPP3-0014-2018. <https://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018>
8. Wei P, Bao R, Fan Y. Brainstem Encephalitis Caused by *Listeria monocytogenes*. *Pathogens* 2020;9:715. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9090715>
9. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez in Med* 2017;25:210-6. https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_25_3_2017_2.pdf
10. Fredericks P, Britz M, Eastman R, Carr JA, Bateman KJ. Listerial brainstem encephalitis – treatable, but easily missed. *S Afr Med J* 2015;105:17-20. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.8700>
11. Charlier C, Perrodeau E, 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;17:510-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7)
12. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, De Caro F, Esposito S. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Infez Med* 2016;2:105-11. https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_24_2_2016_2.pdf
13. Sedano R, Fica A, Guíñez D, **Braun S, Porte L, Dabanch J**, et al. Infecciones por *Listeria monocytogenes*, una experiencia de dos décadas. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:417-25. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000400011>
14. Bartt R. *Listeria* and Atypical Presentations of *Listeria* in the Central Nervous System. *Semin Neurol* 2000;20:361-73. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-9398>
15. Arslan F, Ertan G, Emecen AN, Fillatre P, Mert A, Vahaboglu H. Clinical Presentation and Cranial MRI Findings of *Listeria monocytogenes* Encephalitis A Literature Review of Case Series. *Neurologist* 2018;23:198-203. <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0000000000000212>