

Listeriosis neonatal como diagnóstico de sepsis vertical precoz

Alcoba Conde A., Jaraba Caballero P., Rodríguez Benítez M.V., Romero Urrutia A.,
De la Cámara Moraño M.C., Guzmán Cabañas J.
Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dir. Corresp.: Alcoba Conde A.A. - aalcoba10@gmail.com

Resumen: **Antecedentes:** *Listeria monocytogenes (LM)* constituye un patógeno frecuente en embarazadas (*hasta 18 veces más frecuente que otros patógenos*) y recién nacidos. La forma clínica precoz aparece en los primeros 5 días de vida y debuta habitualmente con un cuadro séptico, siendo los serotipos 1a y 1b los principales implicados.

Objetivos: Descripción de tres casos clínicos de sepsis vertical precoz por LM en nuestro hospital.

Material y Métodos: Estudio descriptivo mediante revisión de las historias clínicas de recién nacidos ingresados en nuestra unidad hasta 2011 con diagnóstico principal o secundario de listeriosis neonatal y revisión de la literatura médica.

Resultados: Se diagnosticaron tres casos de infección vertical por LM. En dos, la gestación finalizó en parto prematuro (*31 y 34 semanas*), precisando reanimación neonatal tipo V (*intubación y masaje*) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Antecedentes maternos de corioamnionitis finalizando el parto por cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal. En el despistaje de infección destaca leucocitosis con neutrofilia y aumento de reactantes de fase aguda (*PCR, IL-6 y PCT*), confirmando la sepsis mediante aislamiento de LM en sangre periférica. El cultivo de líquido cefalorraquídeo fue negativo. Antibioterapia con ampicilina y aminoglucósido durante 14 días.

Conclusiones: Se trata de una infección potencialmente letal para el recién nacido, habitualmente prematuro. La identificación y tratamiento en la madre, reduce drásticamente las complicaciones y secuelas a largo plazo. Debe sospecharse infección por LM, en aquellas gestantes con síntomas pseudogripales (fiebre, malestar general, astenia) o cuadros simuladores de pielonefritis en los que ésta se haya descartado.

Palabras clave: Listeriosis neonatal. Sepsis vertical precoz. *Listeria monocytogenes*.

Abstract: *Listeria monocytogenes (LM)* is a relatively rare infection in the general population, but common in newborn infants, pregnant women and immunodeficients. Neonates may present with early or late sepsis. Early onset (before 5 days) is usually associated with sepsis, respiratory distress and meningitis. Late-onset frequently presents with purulent meningitis. Listeriosis often involves many organs with microabscesses or granulomas.

Material and methods: Three cases of neonatal listeriosis were diagnosed in our neonatal unit in 2011. We reviewed the clinical features, laboratory findings, timing of treatment and the history of the mothers during last days of pregnancy.

Results: Two cases were preterm infants, who were admitted to the neonatal intensive care after initial resuscitation. The other one, a term newborn, was admitted after respiratory distress few hours after birth. Blood cultures were positive for LM. Spinal fluid analysis was negative. The severity of the clinical symptoms varied in each infant, and all the cases were treated with antibiotics immediately after birth. Ampicilin and aminoglycoside were established for fourteen days.

Conclusions: Neonatal listeriosis may be fatal for newborns. Early diagnosis and prompt treatment can improve outcome. Pregnant women are eight times more susceptible than healthy nonpregnant adults to be infected by these bacteria. Many cases are asymptomatic, in other cases the patient's complaints (fever, backache, headache, myalgia), resemble a flu.

Key words: Neonatal listeriosis, early sepsis, *Listeria monocytogenes*.

Recibido: 15-03-2012 Aceptado: 06-11-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(2):49-52

Introducción

La listeriosis es una enfermedad causada por **LM**, un bacilo grampositivo intracelular, descrito por primera vez en 1926¹ como causante de enfermedad en animales de laboratorio. Se transmite a través de alimentos contaminados². En atención a sus antígenos O y H se distinguen trece serotipos, aunque sólo tres (*Ia*, *Ib* y *IVb*) son responsables del 90% de las infecciones clínicas³. Clásicamente ha constituido un problema importante a nivel veterinario, pero a partir de los años treinta, fue reconocido como un patógeno importante en humanos. Burn determinó en 1936 que LM provocaba infección perinatal en los seres humanos⁴. Aunque es una causa infrecuente de enfermedad en la población general, LM puede ocasionar enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos, embarazadas y edades extremas de la vida (*ancianos* y *recién nacidos*). En embarazadas es 18 veces más frecuente que en la población general y la infección ocurre principalmente en el tercer trimestre de la gestación, quizá debido a una deficiencia de la inmunidad celular, desencadenando la prematuridad del parto. Aunque menos frecuentes, hay casos observados en etapas gestacionales precoces que generan con frecuencia muerte intrauterina (*no obstante, dicha incidencia puede estar infraestimada debido a la renuncia a cultivar tejido fetal abortivo o productos de concepción*)⁵.

Observación Clínica

Caso clínico nº 1

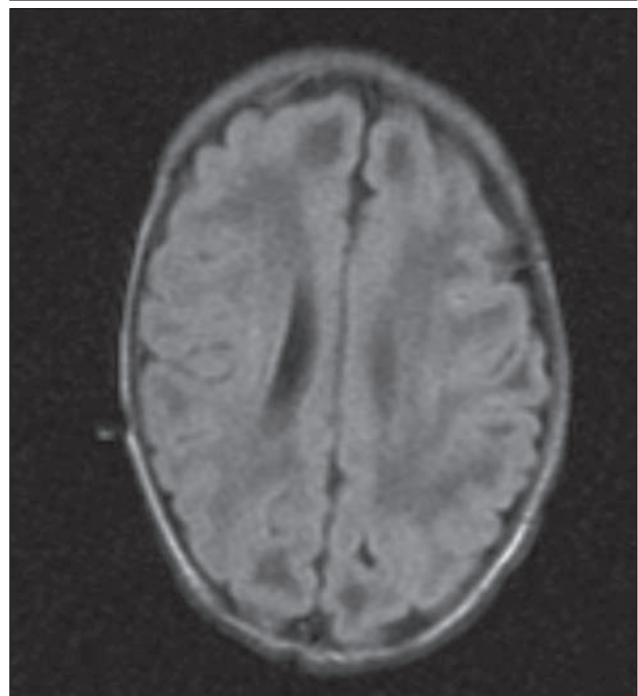
Madre de 42 años, primípara y primigesta. Embarazo natural controlado y bien tolerado. Ecografías prenatales normales. Cribado del primer trimestre de alto riesgo (*con amniocentesis normal: cariotipo 46 XY*). Serología: TORCH y HbsAg negativos, Streptococcus B agalactiae positivo no tratado con antibióticos. A las 38 semanas de edad gestacional se realiza cesárea urgente por clínica materna de corioamnionitis (*bolsa rota intraparto, líquido teñido de meconio*) y riesgo de pérdida del bienestar fetal. Ápgar 7/9, reanimación tipo 2. Ingresa en UCIN por distrés respiratorio inmediato al nacimiento, con cianosis y frialdad acra. Analítica al ingreso y resultado de cultivos (**Tabla I**). Inicia terapia antibiótica de amplio espectro (*ampicilina + gentamicina*), completando 14 días de tratamiento. Por inestabilidad hemodinámica y respiratoria (*acidosis metabólica y tendencia hipotensión*), precisa en las primeras horas de vida expansión de volemia, drogas vasoactivas (*dopamina*) y ventilación no invasiva con CPAP nasal. En la radiografía de tórax se evidencia infiltrado aludonoso bilateral **"en panal de abejas"** compatible con aspiración de meconio. Dado de alta a los 14 días del ingreso con exploración física normal.

Caso clínico nº 2

Madre sana de 26 años. Secundípara secundigesta. Embarazo natural controlado y bien tolerado. Ecografías prenatales normales. Serologías negativas. Strep-

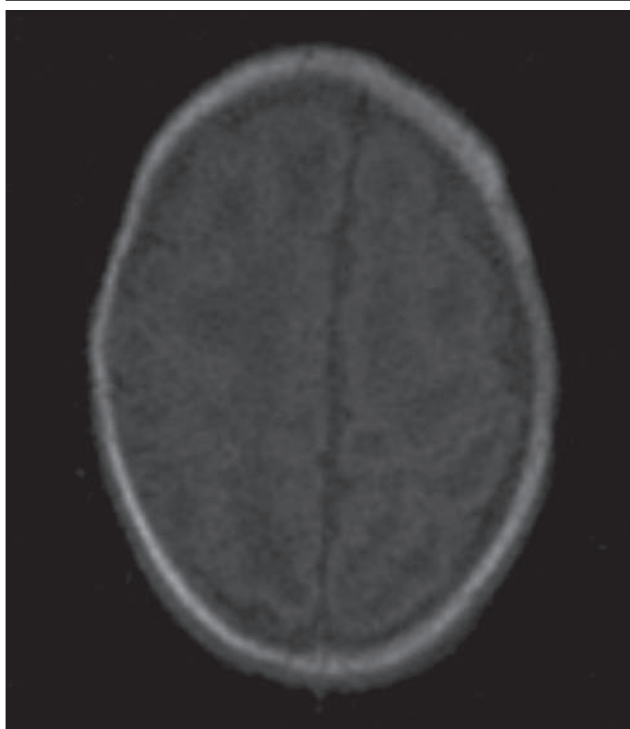
tococcus B agalactiae no realizado. No esteroides prenatales. Ingreso hospitalario a las 31 semanas de gestación para estudio de fiebre de origen desconocido. Parto mediante cesárea por corioamnionitis materna (*leucocitosis neutrofilica con importante elevación de reactantes de fase aguda, líquido amniótico teñido y fétido*) y riesgo de pérdida de bienestar fetal (*bradicardia extrema / parada cardiorrespiratoria*). Ápgar 1/1, reanimación tipo V (*intubación y masaje*), pH en sangre de cordón: 6.8 y exceso de bases incalculable. Resultados de despistaje séptico (**Tabla I**). Precisó soporte hemodinámico (*dopamina y dobutamina*) y respiratorio (*ventilación mecánica convencional modalidad asistida/ controlada, alta frecuencia y CPAP nasal*), así como transfusión de hemoderivados (*concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado*). Dada de alta a los 49 días de vida, con hallazgos en RMN compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica, donde se evidencia **"leucomalacia periventricular con afectación difusa de la sustancia blanca subcortical de predominio frontal bilateral, así como en regiones temporales y occipitales. Hiperdensidad de señal en ambos núcleos lenticulares"** (imágenes 1-3). Exploración neurológica sin hallazgos patológicos salvo ROT vivos y movilidad espontánea algo disminuida, sin otros hallazgos. A los 6 meses (*4 meses y medio de edad corregida*) es revisada en consultas externas de Neonatología, presentando microcefalia, sostén cefálico, inicio de sedestación, seguimiento con la mirada y ausencia de gírideces e hipertonías.

Imagen 1: Resonancia Magnética Nuclear de cráneo (secuencia T2)



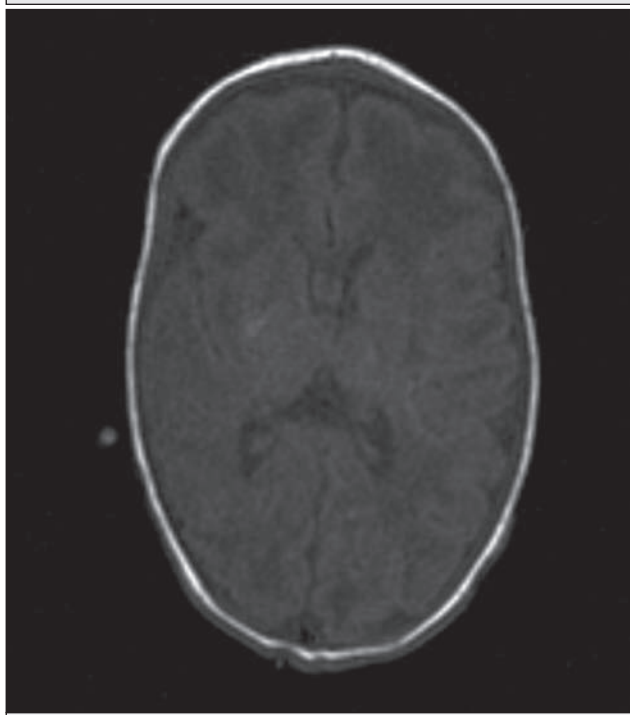
Leucomalacia periventricular con afectación difusa de la sustancia blanca subcortical de predominio frontal bilateral, así como en regiones temporales y occipitales. Hiperdensidad de señal en ambos núcleos lenticulares.

Imagen 2: Resonancia Magnética Nuclear de cráneo (secuencia T1)



Leucomalacia periventricular con afectación difusa de la sustancia blanca subcortical de predominio frontal bilateral, así como en regiones temporales y occipitales

Imagen 3: Resonancia magnética nuclear de cráneo (secuencia T1)



Leucomalacia periventricular con afectación difusa de la sustancia blanca subcortical de predominio frontal bilateral, así como en regiones temporales y occipitales

Tabla I: Principales resultados despistaje séptico

Parámetro analítico	1	2	3
Leucocitos/ neutrófilos	25.500 /18.900	32.000/ 26.330	5.200/ 990
PCR (mg/L)	45.2	138	117.8
PCT (ng/L)	191.31	99.24	20.31
IL-6 (pg/ml)	> 10.000		
Hemocultivo	Positivo para LM		
Cultivos periféricos ¹	Positivos para LM		
Cultivo de LCR	Negativo		
Antibioterapia inicial	Ampicilina Gentamicina	Ampicilina Gentamicina Cefotaxima	

¹ Ótico, conjuntival, faríngeo, umbilical.

Caso clínico nº 3

Madre sana de 38 años. Primípara primigesta. Embarazo natural controlado de 33 semanas. Maduración completa con dos dosis de corticoides. Presentación podálica. Serología TORCH y Hb_sAg negativos. Streptococcus B agalactiae no determinado. En los días previos al parto comienza con cuadro de fiebre (38.2 °C axilar), síntomas catarrales, astenia y mialgias. En hemograma leucocitosis con neutrofilia, aumento de reactantes de fase aguda. Ante la sospecha de corioamnionitis (bolsa rota intraparto, líquido amniótico teñido de meconio y fétido), presentación podálica y riesgo de pérdida de bienestar fetal (alteraciones RCTG) se realiza cesárea urgente. Neonatal inmediato Ápgar 3-4 al minuto Reanimación tipo V. Ingresa en la UCIN iniciando tratamiento con ampicilina, gentamicina y cefotaxima (Tabla I). Distrés severo inmediato al nacimiento con cuadro de shock séptico precisando tratamiento inotrópico con dopamina. Ventilación mecánica durante 28 horas. En ecografía cerebral inicial se observan “hiperrecogenicidades periventriculares en región frontal y occipital. No signos de sangrado activo”. En controles posteriores, “disminución de las hiperrecogenicidades con aparición de leve dilatación ventricular, con bordes irregulares que sugiere lesión hipoxico-isquémica de la sustancia blanca periventricular bilateral”. La RMN craneal realizada a los 20 días de vida, no refieren hallazgos patológicos. Alta a los 22 días de vida con exploración neurológica normal. Es revisada a los 3 meses de edad (edad corregida: 1 mes) persiste normalidad en la exploración neurológica.

Discusión

Los últimos datos ofrecidos por el Grupo de Hospitales Castrillo, indican una incidencia de sepsis vertical en el año 2009 de 0.99 por cada mil recién nacidos vivos, atribuyendo a *Listeria* un 7.1 % de todas ellas (*incidencia algo mayor que en 2002, en el que se registró un 3.3%*)⁷. La listeriosis neonatal constituye una infección potencialmente letal para el recién nacido, por lo que es imprescindible un tratamiento precoz, ya que reduce drásticamente las complicaciones y secuelas a largo plazo². La infección materna debe sospecharse en embarazadas con síntomas pseudogripales inespecíficos (*fiebre, malestar general, astenia*), cuadros simuladores de pielonefritis con sistemático y sedimento de orina negativos (*por el frecuente hallazgo de dolor lumbar asociado a los síntomas comentados anteriormente*) o síndrome febril de origen desconocido con alteraciones analíticas sugestivas de infección bacteriana. En una serie de 191 casos de listeriosis durante el embarazo, el síntoma más frecuente fue la fiebre, síntomas catarrales y dolor lumbar inespecífico (*simuladores de pielonefritis*), seguidos de otros como cefalea, vómitos, diarrea o mialgia. No obstante, a pesar de que hasta un tercio permaneció asintomática⁸, es conveniente tener en cuenta que la infección por LM durante la gestación tiene una repercusión grave en la evolución del embarazo³. La transmisión puede ser transplacentaria, por inhalación de líquido amniótico infectado, por colonización ascendente desde la vagina (*diseminación desde el tracto gastrointestinal*) o durante el paso por el canal del parto⁵. Una vez que la placenta es infectada, puede constituir un reservorio para futuras infecciones, evidenciándose microabscesos a nivel histológico⁹.

Mientras que la enfermedad materna debida a LM puede ser leve, la enfermedad neonatal es a menudo severa y puede ser fatal. En las formas clínicas de comienzo temprano, las madres suelen tener síntomas antes o durante el parto (*síndrome pseudogripal o bien síntomas claros de corioamnionitis*) y el recién nacido síntomas dentro de las primeras 36 horas de vida. El aislamiento de LM en sangre materna o tracto genital puede alcanzar el 89% y los serotipos más frecuentes son 1/2a y 1/2b. Se relaciona habitualmente con recién nacidos pretérmino y signos clínicos que pueden comprometer la vida: septicemia, distrés respiratorio severo o neumonía y meningitis. Ocasionalmente granulomatosis inflamatoria diseminada o infantisepticum, forma clínica descrita por primera vez en 1893 (*hasta el momento la enfermedad conocida como pseudotuberculosis*), y que constituye un signo patognomónico de listeriosis. Por su parte, en las formas clínicas de comienzo tardío, la etiología más común es el serotipo 4 b. Tiende a ocurrir entre los 5 días y dos semanas tras el parto, típicamente en recién nacidos a término, hijos de madres asintomáticas sin aislamiento de LM en cultivos maternos. Los signos clínicos no son específicos, siendo la meningitis su forma clínica más habitual, que a menudo se relaciona con secuelas neurológicas

y retraso mental, con una mortalidad que puede alcanzar el 40%⁶. Para evitar la infección por LM, las embarazadas no deben consumir lácteos no pasteurizados, quesos blandos, salchichas, fiambres o carne enlatada a menos que se sirvan muy calientes. También deben evitar los patés y los mariscos ahumados. Los vegetales crudos se deben lavar exhaustivamente o comerlos bien cocidos. Se deben lavar las manos y limpiar los utensilios de cocina después del contacto con alimentos crudos. El tratamiento antibiótico debe realizarse con fármacos capaces de penetrar en el interior de las células, distribuirse y mantener niveles estables en el ambiente intracelular. La mayor experiencia referida se atribuye a la ampicilina, penicilina y amoxicilina. In Vitro el género LM es resistente a cloranfenicol, clindamicina y quinolonas. La ampicilina cruza la barrera placentaria en cantidades adecuadas y se une a la proteína PBP 3 (*proteína de unión a la penicilina*), provocando muerte celular. Gentamicina y tobramicina han mostrado mayor actividad in Vitro que estreptomycin y amikacina. La sinergia de ampicilina y gentamicina es evidente pero sólo ha sido demostrada in Vitro¹.

Bibliografía

1. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, et-al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2011; 39:227-36
2. Ray G, Wedgwood R. Neonatal listeriosis: six case reports and a review of the literature. *Pediatrics* 1964; 34; 378
3. Montañez D, Camaño I, Villar O, García Burguillo A, Vallejo P. Listeriosis durante el embarazo: importancia del tratamiento precoz. *Clin Invest Gin Obst.* 2011; 38 (4): 160-162.
4. Burn CG. Clinical and pathological features of an infection caused by a new pathogen of the genus *Listeria*. *Am J Pathol.* 1936; 12: 341-348
5. Borges S, Silva J, Teixeira P. Survival and biofilm formation of *Listeria monocytogenes* in simulated vaginal fluid: influence of pH and strain origin. *Inmunol Med Microbiol* 2011; 62: 315-320
6. Satti K, Ali S, Weitkamp J. Infecciones congénitas: parvovirus, listeriosis, tuberculosis, sífilis y varicela. En: *NeoReviews* 2010; 11; e681-e695.
7. XVI Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo. Oviedo, 1 Mayo 2010.
8. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine.* 2002; 81: 260-9.
9. Topalovski M, Yang SS, Boonpasat Y. Listeriosis of the placenta: clinicopathologic study of seven cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 616-620.