

Encefalite do tronco e mielite por listeria num jovem adulto previamente saudável

Listeria brainstem encephalitis and myelitis in a young previously healthy adult

C. Bento*, C. Januário**, S. Silva***, C. Oliveira****

Resumo

Apresentamos o caso de um indivíduo de 34 anos, previamente saudável, que surge com sinais clínicos de envolvimento do tronco cerebral. Tinha tido duas semanas antes, um quadro sistémico inespecífico. Os exames iniciais, Ressonância Magnética Nuclear Crânio-Encefálica (RMN-CE) e líquido cefalorraquidiano (LCR) sugerem o diagnóstico de esclerose múltipla. O doente é submetido a corticoterapia. Desenvolve então uma síndrome febril, com sinais meníngeos e alteração do estado de consciência. A cultura do LCR identifica uma listeria, e o doente é tratado com ampicilina e ceftriaxone durante cinco semanas. A evolução clínica é favorável. Duas semanas após a suspensão da antibioterapia surgem sinais de envolvimento medular. Reinicia-se antibioterapia com ampicilina e ceftriaxone, associando-se gentamicina e trimetoprim/sulfametoxazol. Existe uma boa resposta à terapêutica mas persistem sequelas: ataxia da marcha, disfunção urinária e sexual. A investigação feita não revelou qualquer tipo de imunodeficiência ou doença subjacente.

Faz-se uma breve revisão da encefalite do tronco (rhombencefalite) por listeria.

Palavras chave: encefalite do tronco, mielite, listeria

Abstract

We report the case of a previously healthy 34-year-old man, who presented with signs of brainstem

involvement. Two weeks previously, he had been suffering from non-specific systemic illness. The initial Magnetic Resonance Imaging (MRI) exam and cerebrospinal fluid (CSF) findings were suggestive of multiple sclerosis. Corticosteroids were given. The patient developed a febrile reaction, with signs of meningeal irritation and impaired consciousness. Listeria was cultured from the CSF, and ampicillin and ceftriaxone were given for five weeks. There was a favourable clinical course.

Two weeks after stopping therapy, signs of spinal cord involvement appeared. He was treated once again with ampicillin and ceftriaxone, associated with gentamicin and trimethoprim/sulphamethoxazole. There was clinical improvement but neurological sequelae remain: gait ataxia, bladder and sexual dysfunction. Investigation did not reveal any kind of immunosuppression or underlying disease.

A brief review of listerial brainstem encephalitis (rhombencephalitis) is made.

Key words: brainstem encephalitis, myelitis, listeria

Introdução

A listeria monocytogenes, é um bacilo Gram-positivo, que existe no solo, na água e nos alimentos^{1,2}. A contaminação no homem faz-se fundamentalmente por via digestiva^{1,2,3}, e sobretudo pela ingestão de alimentos contaminados que não precisam de ser cozinhados (leite, queijo, legumes crus, gelados)^{1,3,4}. Os indivíduos imunocomprometidos, quer por razões fisiológicas quer patológicas, são particularmente vulneráveis, visto tratar-se de um microrganismo oportunista^{1,2,3,5,6}. O quadro neurológico mais frequente da infecção por listeria é o de uma meningite ou meningoencefalite não específica^{1,2,5,6,7}. A encefalite do tronco, "rhombencephalitis", por listeria, é uma doença rara^{4,8,9}, e a maioria dos indivíduos atingidos não são imunocomprometidos^{4,9,10,11,12,13}. A infecção da medula espinhal por Listéria está também descrita em indivíduos imunocompetentes^{13,14}. O diagnóstico é por vezes difícil^{1,4,8}, mas um tratamento adequado, iniciado precocemente, é fundamental quer para o prognóstico vital, quer funcional^{1,4,8}.

Caso clínico

Um indivíduo de 34 anos, de sexo masculino, de raça caucasiana, casado, membro da Guarda Nacional Republicana, natural e residente em Cantanhede, é internado no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra por sinais de envolvimento progressivo do tronco cerebral: oftalmoplegia internuclear direita, disartria, hemiparesia esquerda de grau 4, ataxia dos membros esquerdos e, posteriormente, paresia do IIIº par direito, com envolvimento pupilar. Refere a existência, duas semanas

* Interna do Internato Complementar de Neurologia

** Assistente Hospitalar de Neurologia

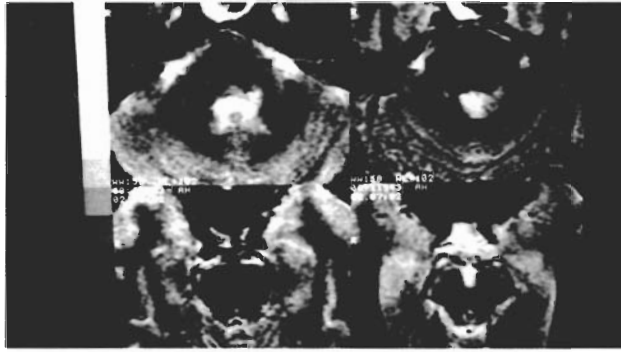
*** Interna do Internato Complementar de Neurorradiologia

**** Assistente Hospitalar de Infeciologia

Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

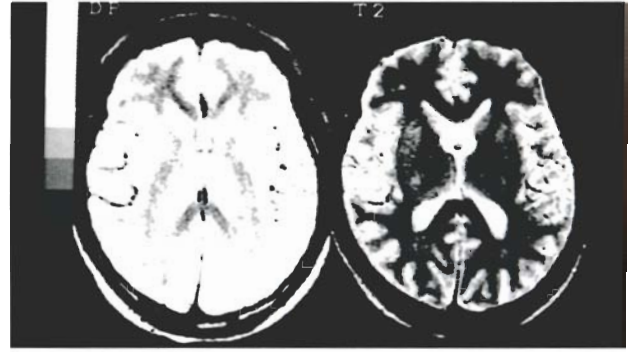
Recebido para publicação a 19.05.97

Fig 1.1



T₂

Fig 1.2



DP e T₂

antes, de um quadro inespecífico de mal-estar, desequilíbrio, cefaleias, vômitos e temperaturas sub-febris.

Não tem antecedentes pessoais nem familiares patológicos dignos de registo. Tem hábitos etílicos marcados e um comportamento sexual de risco (múltiplas parceiras).

A RMN-CE realizada na primeira semana (Fig. 1.1. e 1.2.), mostra pequenas áreas de hipersinal nas imagens ponderadas em densidade protônica (DP) e nas ponderações em T2 (T₂), a nível do tronco cerebral. O LCR tem um ligeiro aumento das proteínas e das células, com Gram e cultura negativos (Tabela 1.a).

Admite-se o diagnóstico de esclerose múltipla e o doente é submetido a corticoterapia durante cinco dias. Surge então uma síndrome febril (temperatura axilar de 39°C) com sinais meníngeos e alteração do estado de consciência, e há um agravamento dos défices neurológicos : apresenta agora paresia completa do III° par direito e hemiparesia esquerda de grau 3.

O LCR tem um aumento mais acentuado de proteínas e células, e valores baixos de glicose (Tabela 1.b). Na RMN-

CE, existem áreas mais extensas de hipersinal em DP e T₂, não só a nível do tronco, mas também do cerebelo e do braço posterior da cápsula interna direita (Fig. 2.1 e 2.2).

Inicia terapêutica com ceftriaxone, ampicilina, metronidazol, aciclovir, tuberculostáticos e dexametasona.

Identifica-se nas culturas, três dias depois, *Listeria species* (Tabela 1.b). Suspende-se o metronidazol, o aciclovir e os tuberculostáticos, mantendo-se a ampicilina numa dose de 2 gramas (g) por via endovenosa (e.v.) de 4 em 4 horas (h), o ceftriaxone numa dose de 3 g e.v. 12/12 h e a dexametasona 5 mg e.v. 6/6 h.

Três dias depois do início da antibioterapia está apirético e com um estado de consciência normal. Duas semanas após o início do tratamento a evolução clínica é favorável, com melhoria dos défices, sendo possível a marcha com apoio. A melhoria das alterações no LCR é evidente após a primeira semana de tratamento (tabela 1.c) e na RMN-CE à quarta semana podem ver-se lesões menores e menos numerosas (Fig. 2.3 e 2.4).

Após cinco semanas suspende-se a terapêutica antibi-

Tabela 1

	a.	b.	c.	d.
CSF	28.3.95	3.4.95	11.4.95	14.6.95
Leucócitos/mm ³	30(+MNs)	96(+MNs)	35(+MNs)	42(+MNs)
Eritrócitos/mm ³	3	160	181	8
Cloro(116-122mmol/l)	125	113	117	122
Glicose(40-70mg/dl)	62	28	56	55
Proteínas(20-40/dl)	53	148	37	109
Gram	neg.	bacillus gram +	neg.	neg.
Ziehl-Neelsen	neg.	neg.	neg.	neg.
Cultura	neg.	Listeria species	neg.	neg.

Fig 2.1

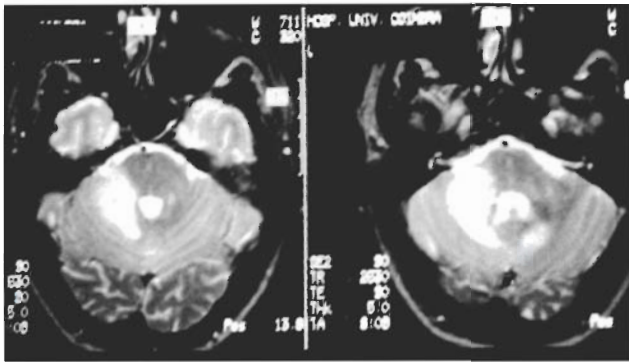
T₂

Fig 2.2

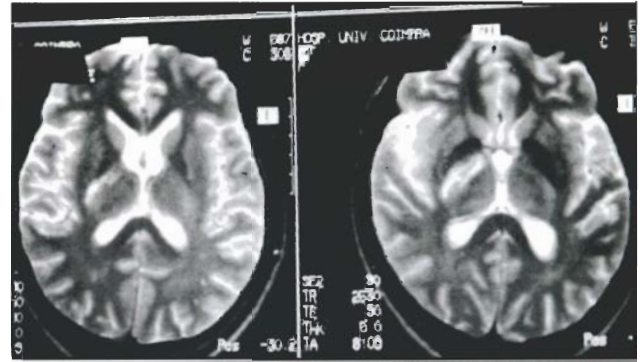
T₂

Fig 2.3

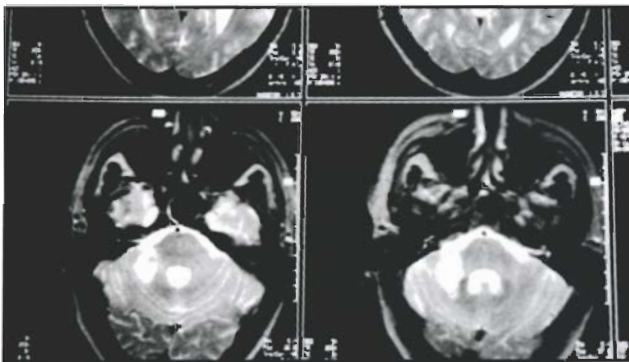
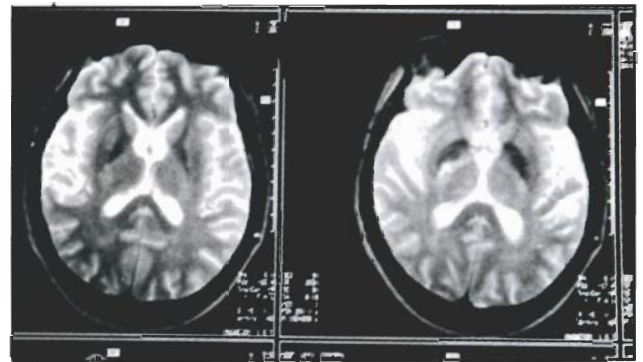
T₂

Fig 2.4

T₂

ótica. Duas semanas depois, o doente queixa-se de dores lancinantes, profundas, mal localizadas, constantes e não consegue andar. O exame neurológico revela envolvimento medular: sinais de lesão dos cordões posteriores e sinais piramidais bilaterais.

No LCR há de novo um aumento das células e das proteínas (Tabela 1.d), e na Ressonância Magnética Nuclear da coluna cervico-dorsal pode ver-se um engrossamento da imagem medular, associado a alteração da emissão de sinal em toda a sua extensão, traduzido por discreto hipossinal em T1 e hipersinal em DP e T2. Após administração de contraste, existe realce intra-medular posterior, ao longo de todo o segmento estudado (Fig. 3.1 e 3.2.).

Reinicia-se tratamento com ampicilina e ceftriaxone nas mesmas doses, associando-se gentamicina 120 mg e.v. 8/8 h e trimetoprim/sulfametoxazol 0,24/1,2g 12/12 h. Faz mais quatro semanas de tratamento. Há uma estabilização do quadro clínico e recuperação parcial dos défices, embora persistindo sequelas: ataxia da marcha, disfunção urinária e sexual.

Salientamos ainda que todo o estudo complementar feito no sentido de avaliar a imunocompetência do doente foi

negativo e que os valores de leucocitose nunca ultrapassaram 15.4 G/l, o que é comum a outros casos descritos⁴.

Discussão

A encefalite do tronco por listeria, é como já referimos, uma doença rara^{4,8,9}, que atinge indivíduos não imunocomprometidos^{4,9,10,11,12,13}. Foi descrita pela primeira vez por Eck, em 1957⁴. Outros casos foram entretanto sendo referidos.

Em 1993 Robert W. Armstrong e Peter C. Fung⁴ fazem uma revisão de 62 casos publicados até então e seleccionados pelos seguintes critérios: 1) a existência de cultura positiva para listeria no LCR, no sangue ou no tecido cerebral; o achado de bacilos Gram positivos; ou, uma serologia positiva para listeria; 2) evidência clínica ou patológica de infecção aguda do tronco cerebral; 3) ausência de dados (clínicos, imagiológicos ou patológicos) sugerindo outra localização inicial que não o tronco (embora não se excluam outras localizações posteriormente). Consideram casos “definitivos” os que têm cultura positiva (52 casos), e “prováveis” os que têm apenas Gram ou serologia positivos (10 casos).

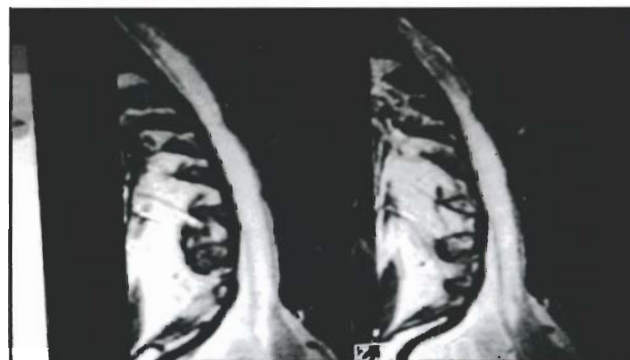
O nosso doente reúne os critérios para caso “definitivo”, já que temos uma cultura positiva para listeria no LCR,

Fig 3.1



T₂ e T₁ com gadolínico (coluna dorsal)

Fig 3.2



T₂
(coluna cervical)

e se verificam os critérios 2) e 3). O quadro clínico segue também o padrão habitual descrito para esta entidade nosológica. Trata-se de uma doença com uma evolução caracteristicamente bifásica^{4,8,12}: uma fase prodrômica inespecífica, com uma duração média de 4 dias (entre 0 e 16 dias), em que o doente pode ter cefaleias, náuseas, vômitos, febre e mal-estar (e por vezes também tonturas, confusão e desequilíbrio); seguida por um quadro neurológico geralmente de início súbito, podendo por vezes ser mais gradual, em que surgem paresias de pares cranianos assimétricas, sinais cerebelosos, hemiparesia e/ou hemihipotesia e alteração do estado de consciência (os sinais meníngeos podem não estar presentes no início).

O diagnóstico desta situação é fundamental (já que a mortalidade nos doentes não tratados é de 100%⁴), mas por vezes difícil. O perfil inicial do LCR pode não mostrar alterações significativas e, habitualmente, mais de 50% das culturas do LCR são negativas⁴. Pode assim erroneamente excluir-se uma causa infecciosa para os sinais e sintomas encontrados⁴. Também no nosso caso o perfil inicial do LCR era inespecífico, embora tivéssemos a sorte de ter uma cultura positiva na 2ª punção lombar efectuada.

Em termos imagiológicos a RMN-CE é muito superior à Tomografia Axial Computadorizada (TAC-CE), que pode ser normal inicialmente⁴.

O tratamento de eleição é a ampicilina, numa dose de 200 mg/kg/dia (para um adulto com 60 kg, cerca de 12 g por dia), durante 3 a 4 semanas⁴. São também referidas outras terapêuticas: a associação ampicilina-aminoglicosídeo⁴, a

penicilina⁴, o trimetoprim-sulfametoxazol¹⁴. Apesar das cefalosporinas não serem habitualmente activas contra este microrganismo¹⁴, optámos por manter este fármaco na terapêutica do nosso doente, tendo em conta o resultado do antibiograma. O benefício dos corticosteróides, que se deverá provavelmente ao seu efeito anti-edematoso e anti-inflamatório, encontra-se documentado nalguns casos descritos na literatura⁴.

A raridade do nosso caso assenta sobretudo no aparecimento de uma mielite após a encefalite do tronco, já de si uma entidade rara, e, apesar de uma terapêutica adequada.

O papel das terapêuticas imunossupressoras nas listerioses do sistema nervoso central é uma questão importante, tendo sido objecto de atenção por parte de alguns autores. Não parece no entanto haver diferenças significativas entre os doentes submetidos e os não submetidos a estas terapêuticas¹⁵. Assim, não parece provável que a administração inicial de corticóides, possa ter interferido na evolução do quadro clínico.

A mortalidade nos doentes não tratados é nalgumas séries de 100%, sendo nos doentes tratados precocemente com ampicilina ou penicilina menor que 30%⁴. A taxa de sequelas apesar do tratamento é superior a 60%^{4,16}.

A raridade desta entidade nosológica, a inespecificidade inicial da sua apresentação, e a dificuldade diagnóstica devem levar a um índice de suspeição elevado, devendo os esquemas terapêuticos empíricos incluir ampicilina nas doses já anteriormente referidas. Esta atitude é fundamental para o prognóstico vital e funcional destes doentes.

Bibliografia

1. Pinède L, Manquat G, Barnoud D, Croize J, Guignier M, Stahl JP, Micoud M. Listériose neuroméningée de l'adulte. Aspects cliniques et apport du cotrimoxazole en monothérapie. *Presse Méd* 1993;22: 1385-1390.
2. Pilly E. Infections a Listeria, in Pilly E: *Maladies Infectieuses*, 10d ed. Ed C. et R., 1988; 169-172.
3. Jensen A, Frederiksen W, Gerner-Smidt P. Risk factors for Listeriosis in Denmark, 1989-1990. *Scand J Infect Dis* 1994;26: 171-178.
4. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (Rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;16: 689-702.
5. Lazanas M, Perronne C, Leport C, Salmon-Ceron D, Bricaire F, Vilde JL. Les listérioses neuroméningées de l'adulte. Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques à propos de 36 observations. *Ann Med Interne* 1991;142 (2): 95-98.
6. McLauchlin. Human listeriosis in Britain, 1967-85, a summary of 722 cases. 2. Listeriosis in non-pregnant individuals, a changing pattern of infection and seasonal incidence. *Epidemiol Infect* 1990;104: 191-201.
7. Durand ML, Caderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS,

- Caviness VS, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *New England J Med* 1993;328: 21-28.
8. Uldry PA, Kuntzer T, Bogouslavsky J, Regli F, Miklossy J, Bille J, Francioli P, Janzer R. Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis : 14 adult cases. *J Neurol* 1993;240: 235-242.
 9. Faidas A, Shepard DL, Lim J, Nelson JE, Baddour LM. Magnetic resonance imaging in listerial brainstem encephalitis (letter). *Clin Infect Dis* 1993;16(1): 186-187.
 10. Malvy D, Dessalles PH, Bailly A, Laffont P, Monseau Y, Bonhoure JB. Failure of thiamphenicol in a penicilin-allergic patient with *Listeria meningoenephalitis* - delayed cure following penicillin desensitization. *Intensive Care Med* 1992;18: 485-487.
 11. Khan SA, Pace JE, Cox ML. *Listeria rhombencephalitis* in a previously healthy adult (letter). *Postgrad Med J* 1992;68(799): 391-392.
 12. Bianchi G, Appollonio I, Piolti R, Pozzi C, Frattola L. *Listeria rhombencephalitis*: report of two cases with early diagnosis and favourable outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;4: 344-348.
 13. King SJ, Jeffree MA. MRI of an abscess of the cervical spinal cord in a case of *Listeria meningoenephalomyelitis*. *Neuroradiology* 1993;35: 495-496.
 14. Morrison RE, Brown J, Gooding RS. Spinal cord abscess caused by *Listeria monocytogenes*. *Arch Neurol* 1980;37: 243-244.
 15. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, Renkonen O, Paavonen J, Ahonen J, Kontianen S, Ruutu P, Valtonen V. Clinical presentation and outcome of *Listeriosis* in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14: 815-821.
 16. Masud T, Somerville K. *Listeria meningitis* - neurological and psychiatric sequelae. *Postgrad Med J* 1993;69: 80-81.