

## **Listeria monocytogenes y su relación con terapia no biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal**



### **Listeria monocytogenes and its relationship with non-biological therapy in inflammatory bowel disease**

*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) es un bacilo gram positivo aerobio facultativo de crecimiento intracelular. Se encuentra en alimentos crudos y leche no pasteurizada, produciendo toxoinfecciones alimentarias, meningitis y artritis. La incidencia en la población general es de 0,29 casos/100.000 habitantes, aumentando en mayores de 65 años y embarazadas (1,3 casos/100.000 y 3/100.000, respectivamente). El alcoholismo y la desnutrición, representan también factores de riesgo para la infección y gravedad de la misma, con mortalidad de hasta un 21%<sup>1,2</sup>.

El factor de necrosis tumoral (TNF) mediado por la inmunidad celular juega un papel fundamental en el control de la infección (patógeno de crecimiento intracelular) a través de la formación de granulomas. Así, los fármacos anti-TNF, predisponen a la infección por *L. monocytogenes*<sup>1,3,4</sup>. La relación con otros inmunosupresores (corticoides, metotrexato [MTX] y azatioprina [AZA]) no está claramente establecida, pues en la mayoría de los casos reportados, existe una combinación con anti-TNF1.

A continuación presentamos 3 casos clínicos de infección por *L. monocytogenes* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cuya característica fundamental es que no recibían tratamiento con anti-TNF.

#### **Caso 1**

Varón de 20 años con enfermedad de Crohn (EC) ileocolónica, patrón fistulizante, de 9 años de evolución en tratamiento de mantenimiento con MTX 15 mg/semana (dosis acumulada 2,3 g). Ingresó tras 14 días de aumento del número de deposiciones (15-18 dep/diarias), con sangre, y fiebre hasta 41 °C, en el contexto de gastroenteritis aguda en contactos cercanos. Se extrajeron hemocultivos y se inició terapia con corticoides intravenosos y antibioterapia de amplio espectro (piperacilina-tazobactam).

Finalmente se aisló en el hemocultivo *L. monocytogenes*, recibiendo terapia con ampicilina (14 días) y gentamicina (5 días), tras lo cual fue alta por mejoría.

#### **Caso 2**

Mujer de 35 años diagnosticada de EC ileocolónica estenosante. Tras brote de actividad, para el que recibió tratamiento con corticoides intravenosos, fue dada de alta con deflazacort en pauta descendente y MTX (25 mg/semana) como inducción. A los 10 días, comienza con fiebre vespertina y cefalea occipital con vómitos. Dada la sospecha de infección del SNC se realizó punción lumbar, tras TAC

de cráneo y se instauró tratamiento antibiótico de amplio espectro. En el análisis del LCR se objetivó 1.800 cél/ml (8% mononucleares) y en su cultivo *L. monocytogenes*. Tras iniciar antibioterapia con ampicilina (14 días) asociada a gentamicina (7 días), fue alta por mejoría.

#### **Caso 3**

Varón de 60 años con colitis ulcerosa (CU). Tras 25 días de tratamiento con corticoides intravenosos y posteriormente con deflazacort en pauta descendente y AZ (100 mg/día) por brote moderado-severo ingresa por presentar fiebre, cefalea y disartria de 3 días de evolución. Ante la sospecha de infección del SNC, se realiza punción lumbar y hemocultivos, instaurándose tratamiento antibiótico de amplio espectro. Finalmente en los hemocultivos el microorganismo aislado fue una vez más *L. monocytogenes*. Tras recibir terapia antibiótica dirigida, ampicilina y gentamicina (5 días) fue alta por mejoría tras 20 días.

Esta serie de casos muestra 3 pacientes con EII en tratamiento con inmunosupresores no biológicos que sufren infección por *L. monocytogenes*. A pesar de ser escasos los datos que los relacionan con *L. monocytogenes*, no cabe duda que los fármacos utilizados en estos 3 casos parecen estar en relación con cierta predisposición a las infecciones, sean oportunistas o no. Parece claro que bajo terapia biológica hay un mayor riesgo de infección en los primeros 6 meses de tratamiento y cuando se asocia a otros inmunosupresores, especialmente corticoides<sup>5</sup>.

Asimismo, la propia enfermedad inflamatoria se considera factor predisponente a la infección por *L. monocytogenes* por la disrupción mucosa y de la dismotilidad que produce, lo que facilitaría una invasión mucosa y posterior bacteriemia<sup>6</sup>.

Respecto al MTX, con un riesgo relativo de infecciones de 1,3 (IC 95%: 1,12-1,5;  $p < 0,001$ )<sup>7</sup>, hay pocos casos de infección por *L. monocytogenes* descritos, siendo fundamentalmente pacientes en tratamiento combinado con corticoides para artritis reumatoide o con alguna comorbilidad<sup>5,8</sup>. No hemos encontrado datos publicados de infecciones por *L. monocytogenes* en pacientes con EII en tratamiento con MTX, de ahí la especial importancia del caso 1, puesto que su tratamiento únicamente era MTX.

En cuanto a la AZ, con una OR: 3,8 (IC 95%: 2,0-7,0) para infecciones oportunistas, no existe una relación tan clara con la infección por *L. monocytogenes*<sup>9</sup>. Aún así, parece que dosis únicas de MTX o AZA, facilitarían una mayor proliferación de esta bacteria en ratones, con respecto a controles<sup>10</sup>, aunque no se ha comprobado esa asociación en humanos. Asimismo existe un caso de sepsis por *L. monocytogenes* en un paciente con CU en tratamiento con AZA tras 6 semanas de tratamiento<sup>11</sup>.

Por otro lado, 2 de nuestros pacientes se encontraba en tratamiento combinado con corticoides (casos 2 y 3). El tratamiento prolongado con corticoides es un importante factor de riesgo para la infección por *L. monocytogenes*, así como otras infecciones oportunistas, por lo que ante un eventual proceso infeccioso en estos pacientes debemos tener en cuenta el estado de inmunodepresión en el que se encuentran<sup>7,10</sup>.

En conclusión, queremos poner de manifiesto con esta serie de casos el importante papel que juegan los fármacos inmunosupresores en la producción de infecciones oportunistas graves, estando especialmente relacionada esta entidad con el uso de corticoides, anti-TNF o cuando se asocian varios, debiendo tenerla en cuenta ante la presencia de fiebre de origen desconocido en paciente con EI. No existe a pesar de ello gran evidencia científica, que relacione la infección por *L. monocytogenes* con la EI en tratamiento inmunosupresor no biológico.

## Bibliografía

1. Abreu C, Magro F, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmiento A. Listeria infection in patients on anti-TNF treatment: Report of two cases and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2013;7:175–82.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks-United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:448–52.
3. Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: Clinical and experimental update. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 1:S18–24.
4. Slifman NR, Gershon S.K., Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum*. 2003;48:319–24.
5. Hohmann EL, Kim J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 8-2012. A 53-year-old man with Crohn's disease, diarrhea, fever, and bacteremia. *N Engl J Med*. 2012;366:1039–45.
6. Schlech 3rd WF, Schlech 4th WF, Haldane H, Mailman TL, Warhuus M, Crouse N, et al. Does sporadic *Listeria gastroenteritis* exist? A 2-year population based survey in Nova Scotia, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005;41:778–84.
7. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al., CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:380–6.
8. Polnau U, Braun MG, van den Boom H, Becker-Capeller D. Listeria arthritis in chronic polyarthritis during low dose prednisolone and methotrexate therapy. Case report and review of the literature. *Z Rheumatol*. 2001;60:41–6.
9. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929–36.
10. Tripathy SP, Mackaness GB. The effect of cytotoxic agents on the primary immune response to *Listeria monocytogenes*. *J Exp Med*. 1969;130:1–16.
11. Kassalik M, Fry LC, Didowacz-Grollmann A, Mousalli S, Mönkemüller K. *Listeria monocytogenes* sepsis in ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2:E219–220.

Guillermo Ontanilla Clavijo\*, Claudio Trigo Salado, Eduardo Leo Carnerero, María Dolores de la Cruz Ramírez, Ángela Araujo Míguez, José Manuel Herrera Justiniano y José Luis Márquez Galán

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [g.ontanilla.clavijo@gmail.com](mailto:g.ontanilla.clavijo@gmail.com) (G. Ontanilla Clavijo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.07.001>

## Ramsay-Hunt Syndrome in a patient with Crohn's disease under adalimumab: First case report



### Síndrome de Ramsay-Hunt en un paciente con enfermedad de Crohn con tratamiento de adalimumab: Observación clínica

A 40 years old man with Crohn's disease (Montreal classification A2L3B3p), under azathioprine since 2004, was operated in 2007 for a complex perianal fistula and then started infliximab. Due to inefficacy of this therapy, he started adalimumab in 2008 with good response, but for personal reasons he withhold treatment in 2010. He needed another perianal surgery in February 2012 and treatment with adalimumab was resumed in March 2012. Four months later, he was referred because of persistent right otalgia and rubor of the auricular pavilion started a few days ago. Antibiotics were prescribed and he was discharged with the diagnosis of perichondritis. However, four days later he recurred to the Emergency Department due to clinical deterioration, with fever, vertigo, worsening of right otalgia, vesicular rash in auricular

pavilion, and ipsilateral face paresis (House-Brackmann grade IV). These new symptoms adding to the inefficacy of antibiotics were suggestive of a viral infection, and therefore he was admitted with the diagnosis of Ramsay-Hunt Syndrome. Despite our patient was under adalimumab, he was treated similarly to general population with steroids and acyclovir, and along with physiotherapy, he fully recovered from face paresis and cutaneous lesions.

Ramsay-Hunt Syndrome is a rare complication of latent Varicella-Zoster Virus (VZV) infection. Its pathophysiological mechanism is the infection of the geniculate ganglion of seventh cranial nerve by VZV, resulting in vesicular rash of the ear or mouth, facial paresis, vertigo, hearing loss and otalgia; sometimes, other cranial neuropathies may be present.

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a well-known risk factor for opportunistic infections.<sup>1</sup> Regarding herpes zoster, it was respectively the first and the second most frequent opportunistic infection in a cohort of IBD patients followed at Mayo Clinic<sup>2</sup> and in a multicenter Japanese cohort.<sup>3</sup> Its overall incidence was 734/100,000 person-years in a large study of more than 100,000 patients with IBD.<sup>4</sup> However, there are no reported cases of Ramsey-Hunt Syndrome in IBD patients.