

Original breve

Marina Fernández Torres¹
Itziar Angulo López¹
Patricia Ruiz Bueno²
Marta González Martínez²
Carlos Ruiz de Alegría Puig¹
Jesús Rodríguez Lozano¹
Jesús Agüero Balbín^{1,4}
Javier Crespo García^{3,5}
Jorge Calvo Montes¹

Peritonitis bacteriana espontánea por *Listeria monocytogenes*: presentación de ocho casos (1992-2017) y revisión de la literatura

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España.

²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España.

³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España. CIBERehd, Madrid, España.

⁴Departamento de Biología molecular, Universidad de Cantabria, España.

⁵Departamento de Medicina y Psiquiatría, área de Digestivo y Hepatología, Universidad de Cantabria, España.

Article history

Received: 5 July 2018; Revision Requested: 4 September 2018; Revision Received: 5 October 2018; Accepted: 8 October 2018

RESUMEN

Introducción. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una entidad frecuente y grave en pacientes cirróticos o con ascitis por otras causas. Sin embargo, *Listeria monocytogenes* es un microorganismo que excepcionalmente se ha identificado como agente causal de PBE.

Métodos. En este estudio se realizó un análisis descriptivo de los casos de PBE por *L. monocytogenes* en nuestro centro durante 26 años (1992-2017).

Resultados. Se diagnosticaron un total de 8 casos, con una edad media de 58 años, sin diferencia en la distribución de sexos y todos ellos de adquisición comunitaria. La mitad de los casos eran pacientes con hepatopatía de base, dos con neoplasia activa, uno en programa de diálisis peritoneal y otro presentaba cardiopatía hipertensiva. Seis de los pacientes (75%) recibieron una cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico. La evolución clínica fue favorable después de recibir tratamiento dirigido en 5 de los pacientes (62,5%). Sin embargo, tres de ellos, menores de 59 años, fallecieron. El serotipado realizado a las cepas de *L. monocytogenes* reveló que la mitad era serovariedad 4, dos cepas 1/2a y una 1/2c. El total de las cepas fue sensible a ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol.

Conclusiones. Destacamos la importancia de tener en cuenta esta etiología en pacientes con hepatopatías y con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de PBE, principalmente por la necesidad de tratamiento específico distinto al utilizado convencionalmente de forma empírica.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, peritonitis bacteriana espontánea, listeriosis, diálisis peritoneal, hepatopatía.

Correspondencia:
Marina Fernández Torres.
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla 25,
39008 Santander, Cantabria.
Tlfno.: 607987609
Fax: 942203462
E-mail: marina.f.torres@outlook.com

Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: eight case reports (1992-2017) and literature review

ABSTRACT

Background. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a frequent and severe entity in patients with cirrhosis or ascites due to other causes. However, *Listeria monocytogenes* is a microorganism that has been scarcely identified as a causative agent of SBP.

Methods. In this study, a descriptive analysis of cases of *L. monocytogenes* SBP was carried out in our center for 26 years (1992-2017).

Results. A total of eight patients were diagnosed, with an average age of 58 years, with no differences in sex distribution and all of them were community acquired cases. Half of the patients had underlying liver disease, two of them active malignancies; one was undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis and the last one with hypertensive heart disease. Six (75%) of the patients received a third-generation cephalosporin as empirical treatment. The clinical course was favorable after receiving directed antibiotic treatment in five (62.5%) of the patients. However, three of them, under the age of 59, died. Serotyping of *L. monocytogenes* isolates revealed that half of them were serovar 4, two 1 / 2a and the remaining one 1 / 2c. All strains were susceptible to ampicillin, meropenem, erythromycin and cotrimoxazole.

Conclusions. We conclude by emphasizing the importance of taking this etiology into account in patients with underlying liver disease and with clinical or laboratory data suggesting SBP, mainly due to the need for specific antibiotic treatment different from conventionally empirically used .

Keywords: *Listeria monocytogenes*, spontaneous bacterial peritonitis, listeriosis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, liver disease.

INTRODUCCIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como una infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de una fuente evidente de infección intraabdominal. Es una complicación frecuente y grave que pueden sufrir los pacientes con ascitis y cirrosis.

El diagnóstico de la PBE se basa en el recuento de polimorfonucleares (PMN) en el líquido ascítico obtenido mediante paracentesis diagnóstica. El recuento de PMN mayor o igual a 250/mm³, determinado por microscopía, es diagnóstico de PBE. Así mismo, a pesar de no ser necesario para el diagnóstico, se recomienda el cultivo de líquido ascítico para guiar el tratamiento antibiótico, preferiblemente inoculando 10 mL en frascos de hemocultivo, aerobio y anaerobio, para mejorar la sensibilidad. Se hace además imprescindible la extracción de hemocultivos previa a la administración de antibiótico cuando se sospeche una PBE, ya que en un gran número de pacientes se aislará el microorganismo causante de la PBE en sangre periférica [1].

La PBE se produce como resultado de la translocación bacteriana desde el intestino a la cavidad peritoneal, por lo que los bacilos gramnegativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, o los cocos grampositivos de los géneros *Streptococcus* o *Enterococcus* son los principales agentes causales. Según las guías europeas actuales, el tratamiento empírico de la PBE consiste en la administración de una cefalosporina de 3ª generación (preferiblemente cefotaxima), cuyo espectro de actividad cubre los microorganismos causantes más frecuentes [2].

De manera excepcional, *Listeria monocytogenes* puede causar PBE. Tras revisar la literatura, hemos encontrado 128 casos que describan esta entidad, cuyo diagnóstico es especialmente importante, ya que *L. monocytogenes* presenta resistencia intrínseca a las cefalosporinas de 3ª generación, que como se ha señalado, constituyen el tratamiento empírico de la PBE [3].

El objetivo de este estudio es revisar los casos de PBE por *L. monocytogenes* en nuestro centro en un periodo de 26 años (1992-2017), evaluando la incidencia, analizando los posibles factores de riesgo y las características clínicas de los casos, así como determinar los serotipos de las cepas causales por su interés epidemiológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de PBE por *L. monocytogenes* recogidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde Enero de 1992 hasta Diciembre de 2017. Este complejo hospitalario cuenta con 932 camas y está localizado en la Comunidad Autónoma de Cantabria, con una población de referencia de más de 300.000 habitantes.

Fueron incluidos todos los pacientes que cumplieran la definición de caso de PBE por *L. monocytogenes*: recuento de PMN en el líquido ascítico de $\geq 250/\text{mm}^3$, además del aislamiento de

L. monocytogenes en el líquido ascítico, y ausencia de otra infección intraabdominal.

Se diseñó un cuestionario estandarizado para recoger los siguientes datos de los pacientes a partir de la historia clínica: datos demográficos, fecha de ingreso, patología de base, manifestaciones clínicas, análisis del líquido ascítico, antibioterapia empírica y dirigida, y evolución.

Las muestras de líquido ascítico remitidas al Servicio de Microbiología se cultivaron en agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey (Oxoid). Tras la identificación presuntiva de las colonias (beta-hemólisis débil en agar sangre) y de la tinción de Gram (cocobacilo gram positivo), las cepas se identificaron de forma definitiva como *L. monocytogenes* por diversos métodos en función de la disponibilidad: MALDI-TOF MS (Vitek® MS (bioMérieux), tarjetas GP de Vitek® 2 (bioMérieux) y/o galerías bioquímicas API Coryne versión 4.0 (bioMérieux). El serotipado de las cepas se realizó mediante un método de aglutinación (BD Difco™ *Listeria* O Antisera) y PCR específica *in-house*, adaptada de Michel Doumith et al., 2004 [4].

Para el estudio de sensibilidad antibiótica se utilizaron tiras de gradiente en agar Mueller-Hinton suplementado con 5% sangre de caballo y β -NAD (MHF, Oxoid) incubadas durante 24 horas a $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ y en una atmósfera con 5% de CO₂. Se ensayaron los siguientes antibióticos: ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol. La sensibilidad antibiótica fue interpretada aplicando las guías de EUCAST 2018 [5] y CLSI M45-A3 [6].

RESULTADOS

La tasa de incidencia media anual de PBE en nuestra área en los últimos cuatro años (2014-2017) ha sido de 4.7 casos por cada 100.000 habitantes. De los 56 casos de PBE, cuatro (7.14%) fueron producidos por *L. monocytogenes*. En el periodo del estudio comprendido desde 1992 a 2017 fueron diagnosticados ocho casos de PBE por *L. monocytogenes*, cuyas principales características se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 58 años y no hubo diferencias en la distribución por sexos. Todos pertenecían a la Comunidad Autónoma de Cantabria. Entre los antecedentes, en la mitad de los casos la patología de base fue la hepatopatía crónica con evolución a cirrosis, dos eran pacientes oncológicos, un caso de insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal y una paciente con cardiopatía hipertensiva. Las dos pacientes oncológicas estaban siendo tratadas con regímenes quimioterapéuticos basados en paclitaxel y bevacizumab en el momento del diagnóstico. La adquisición fue comunitaria en el 100% de los casos.

En cuanto al examen del líquido ascítico, el recuento medio de leucocitos fue de 3370 células/mm³ (rango: 960 - 6400 células/mm³) con un recuento de PMN en la totalidad de pacientes ≥ 250 células/mm³.

Seis de los pacientes (75%) recibieron una cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico, uno de ellos asociado a vancomicina y otro a meropenem. En un caso se

Tabla 1 Características clínicas de los casos de PBE por *L. monocytogenes* en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en un periodo de 26 años, 1992-2017.

Nº de Caso	Fecha de ingreso	Edad/ Sexo	Patología de base	Análisis líquido ascítico		Tratamiento		Evolución
				Leucocitos/mm ³	%PMN ^a	Empírico	Dirigido	
1	10/12/1992	48/H	Hepatitis C, diabetes mellitus, Hepatopatía alcohólica	4.800	75	Cefotaxima	Cefotaxima + ampicilina (7 días), imipenem	Sepsis > Exitus
2	27/10/1993	59/H	Cirrosis hepática de origen alcohólico, diabetes mellitus insulinodependiente	6.400	50	Cefotaxima	Cefotaxima + ampicilina	Exitus
3	01/02/2007	64/H	Insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal	3.200	70	Ceftazidima + vancomicina	-	Curación
4	27/09/2013	48/M	Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda con progresión ósea y hepática	960	60	Ceftriaxona	-	Exitus
5	19/01/2015	42/M	Carcinoma intraductal de mama derecha con progresión ósea, pleural y abdominal. Ascitis quilosa	1.600	50	-	Ampicilina + gentamicina	Curación
6	14/05/2015	41/M	Cirrosis hepática de origen alcohólico	1.200	60	Cefotaxima + meropenem	Ampicilina + cotrimoxazol	Curación
7	26/02/2016	88/M	Hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva	5.600	50	Piperacilina / tazobactam	Ampicilina + meropenem	Curación
8	23/08/2017	74/M	Cirrosis hepática de origen desconocido con trombosis portal	3.200	10	Cefotaxima	Amoxicilina + meropenem	Curación

^a% PMN: porcentaje de leucocitos polimorfonucleares sobre el nº total de leucocitos.

inició antibioterapia con piperacilina-tazobactam y otro caso no recibió terapia antibiótica empírica. La evolución clínica fue favorable después de recibir tratamiento en cinco de los pacientes (62,5%). Sin embargo, tres de ellos menores de 59 años, fallecieron, uno de ellos tras presentar sepsis como complicación.

De los 8 casos disponíamos de la correspondiente cepa archivada en 6 casos, todos los cuales se confirmaron de nuevo como *L. monocytogenes* tanto por métodos bioquímicos (API Coryne, (bioMérieux) y Vitek® 2 GP (bioMérieux), como por técnicas de espectrometría de masas Vitek® MS (bioMérieux), con el 100% de concordancia entre los métodos utilizados.

No se observó infección polimicrobiana en ningún caso. Los aislamientos de *L. monocytogenes* correspondieron a se-

rovariedad 4 (50%), 1/2a (25%) y 1/2c (12,5%). Todas las cepas fueron sensibles a ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol, aplicando tanto puntos de corte de EUCAST 2018 como del documento CLSI M45-3ª edición.

DISCUSIÓN

L. monocytogenes es un cocobacilo grampositivo anaerobio facultativo, ubicuo en la naturaleza que se comporta como patógeno intracelular facultativo. La infección se adquiere por consumo de alimentos contaminados y habitualmente es patógeno en pacientes con inmunodepresión celular, neonatos, mujeres embarazadas y ancianos. El uso de inhibidores de la bomba de protones también se ha asociado con un mayor

riesgo de listeriosis [7]. Las formas clínicas de infección más frecuentes son las meningitis y bacteriemias, pero excepcionalmente puede producir abscesos cerebrales, artritis séptica, endocarditis, infecciones pleuropulmonares y peritonitis como en la serie de casos descrita por nosotros [8].

La PBE por *L. monocytogenes* es un cuadro infrecuente estando descrito en 128 casos en el mundo, fundamentalmente en pacientes con cirrosis. El primer caso fue descrito en 1977 por Rheingold et al. [9] y según la revisión sistemática de Liatsos et al. en 2012 solamente se publicaron 86 casos entre 1977 y 2011 en pacientes con cirrosis [10]. Este tipo de pacientes con hepatopatía crónica, como en la mitad de nuestros casos, presentan anomalías en los mecanismos de defensa, incluyendo la disfunción en el sistema reticuloendotelial, reducción en los niveles de complemento y disminución en la actividad de los neutrófilos y macrófagos además de tener aumentados los depósitos intracelulares de hierro. Por todo ello, se consideran como un grupo de riesgo para el desarrollo de listeriosis [11]. De hecho, llama la atención la relativa frecuencia en nuestro país de casos publicados de PBE por *L. monocytogenes* respecto a otros países, atribuyéndolo a hábitos dietéticos específicos (frutas y vegetales crudos, productos lácteos elaborados con leche cruda no pasteurizada), factores climáticos y predisposición geográfica, ya que aproximadamente el 14% de adultos sanos son portadores en el tubo digestivo de *L. monocytogenes* [12]. Desde el año 2015 España incluye la listeriosis en el listado de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), lo que permite conocer tanto la incidencia real de la listeriosis en las comunidades autónomas como la incidencia global en el país que, que hasta la fecha, se desconocía [13].

Respecto a la mortalidad, la PBE por *L. monocytogenes* en pacientes con cirrosis está asociada con una mortalidad del 27,9%-30,7%, algo inferior a nuestra serie (mortalidad del 37,5%), incluso si se modifica la terapia a ampicilina (el tratamiento adecuado con una duración de 10-14 días) [12,14]. Actualmente, el tratamiento de elección de la PBE por *L. monocytogenes* es la ampicilina en monoterapia o en asociación con un aminoglucósido, no estando claramente definida ni la dosis ni la duración del tratamiento, aunque se sugiere que sea superior a 10-14 días [7]. La cefotaxima, antibiótico empírico de elección en las PBE, no sería eficaz ya que *L. monocytogenes* es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas de 3ª generación, por lo que destacamos la importancia de una comunicación temprana entre el Servicio de Microbiología y el clínico ante la mínima sospecha para modificar la antibioterapia y conseguir una adecuada cobertura para este microorganismo.

En el caso de los pacientes en diálisis, en nuestra serie un paciente, la peritonitis por *L. monocytogenes* es aún menos frecuente que en pacientes con hepatopatía. Hasta el momento actual, sólo se han notificado 17 casos a nivel mundial [10,15,16]. Se postula que la patogénesis sería similar a los pacientes con cirrosis, en los que existe una translocación del microorganismo desde el intestino, donde estaría colonizando, hacia la circulación sistémica. La peritonitis por *L. monocytogenes* en este tipo de pacientes no presenta características clínicas diferenciales con respecto a otros agentes etiológicos y el

tratamiento recomendado también es ampicilina asociada o no a aminoglucósidos [16].

Es importante tener en cuenta esta etiología en pacientes con hepatopatías y con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de PBE, principalmente por la necesidad de tratamiento específico distinto al utilizado convencionalmente de forma empírica.

Finalmente, gracias a la inclusión en el 2015 de la listeriosis en el sistema EDO y al registro oficial y homogéneo de las comunidades autónomas, se conseguirá una mejora en la prevención y el control de la listeriosis en España.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barreales M., Fernández I. Spontaneous bacterial peritonitis. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103(5):255-63. PMID: 21619390.
2. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53 (3): 397-417 doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
3. How J, Azar MM, Meyer JP. Are Nectarines to Blame? A Case Report and Literature Review of Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to *Listeria monocytogenes*. Conn Med 2015; 79(1): 31-36 PMID: 25960571.
4. Doumith M, Buchrieser C, Glasser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* Serovars by Multiplex PCR. J Clin Microbiol, 2004; 42 (8): 3819-3822 doi: 10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. Disponible en: http://www.euca.st.org/clinical_breakpoints/.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. Third edition. CLSI guideline M45. Wayne, PA: CLSI; 2016.
7. Shaikh B, Pathak R, Mainali NR, Gupta S. *Listeria monocytogenes* as a cause of spontaneous bacterial peritonitis: a rare entity. J Commun Hosp Intern Med Perspect 2015; 5(1): 26153. doi: 10.3402/jchimp.v5.26153.
8. Gaspar R, Rodrigues S, Macedo G. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Listeria monocytogenes*: Always to be remembered. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017; 41 (5): e68-e70. doi: 10.1016/j.

clinre.2017.03.011.

9. Rheingold OJ, Chiprut RO, Dickinson GM, Schiff ER. Spontaneous peritonitis of cirrhosis due to *Listeria monocytogenes*. *Ann Intern Med*. 1977; 87 (4): 455-456. PMID: 410335
10. Liatsos GD, Thanellas S, Pirounaki M, Ketikoglou I, Moulakakis A. *Listeria monocytogenes* peritonitis: presentation, clinical features, treatment, and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(10): 1129-1140. doi: 10.3109/00365521.2012.704935
11. Arias Miranda IM, Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Fonseca Aizpuru EM, Menéndez Calderón MJ. Listeriosis en el adulto. Revisión de 10 casos. *An Med Interna* 2004; 21: 75-78. PMID: 14974893.
12. Nolla-Salas J, Almela M, Gasser I, Latorre C, Salvadó M, Coll P. Spontaneous *Listeria monocytogenes* peritonitis: a population-based study of 13 cases collected in Spain. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1507-1511. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05798.x
13. Disposición 2837 del BOE núm. 65 de 2015. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. <<https://www.boe.es/boe/dias/2015/03/17/pdfs/BOE-A-2015-2837.pdf>
14. Yecies T, Inagami S. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes* associated with ascitic fluid lymphocytosis: a case report and review of current empiric therapy. *Case Rep Hepatol* 2013;832457. doi: 10.1155/2013/832457
15. Benjelloun O, Sánchez Álvarez JE, Rodríguez Suárez C, González I, Fernández-Viña A, Núñez M, et al. *Listeria monocytogenes*: una causa infrecuente de peritonitis en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2011; 31 (3): 362365. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10631.
16. Bierhoff M, Krutwagen E, van Bommel EF, Verburgh CA. *Listeria* peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *NethJMed*. 2011; 69 (10): 461-464. PMID: 22058269