



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## CASO CLINICO

# Setticemia e meningoencefalite da *Listeria monocytogenes* nel paziente con cirrosi epatica: un caso di encefalopatia non epatica?

*Sepsis and meningoencephalitis due to Listeria monocytogenes in patients with liver cirrhosis: a case of nonhepatic encephalopathy?*

Federico Lari<sup>a,\*</sup>, Roberta Bortolotti<sup>a</sup>, Mariaelena Vacchetti<sup>a</sup>, Gianpaolo Bragagni<sup>a</sup>, Marco Lenzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> UO Medicina Interna (Direttore: Dott. Gianpaolo Bragagni), Ospedale SS. Salvatore, San Giovanni in Persiceto (BO), AUSL di Bologna

<sup>b</sup> UO Medicina Interna (Direttore: Prof. Luigi Bolondi), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

Ricevuto il 6 settembre 2011; accettato il 12 ottobre 2011  
disponibile online il 20 dicembre 2011

### KEYWORDS

Liver cirrhosis;  
Encephalopathy;  
Bacterial infections.

### Summary

**Introduction:** The appearance of neurological disorders in a patient with liver cirrhosis initially suggests hepatic encephalopathy, but other causes should be considered, including bacterial infections.

**Materials and methods:** An 80-year-old woman suffering from HCV-related cirrhosis was admitted for fever, confusion, and stupor. No improvement was seen after treatment with cephalosporins, lactulose, and fluids.

**Results:** *Listeria monocytogenes* was isolated from blood cultures and subsequently from a cerebrospinal fluid specimen as well. On the basis of the antibiogram, the antibiotic therapy was modified to include ampicillin, but shock and multiorgan failure developed and the patient died one week later.

**Discussion:** Bacterial infections are more common and more aggressive in patients with liver cirrhosis, probably because of the immune dysfunction associated with this disorder. The presence of neurological disorders in a patient with liver cirrhosis may be a sign of hepatic encephalopathy, but it is important to recall that there are other potential causes as well, including bacterial infections. In this case, it is possible that the patient's symptoms were the result of the CNS infection with *L. monocytogenes*, which was particularly aggressive as a result of her cirrhosis.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

\* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale SS. Salvatore, via Enzo Palma 1 - 40017 San Giovanni In Persiceto (BO).  
E-mail: [larifede@yahoo.it](mailto:larifede@yahoo.it) (F. Lari).

## Introduzione

Com'è noto, gli episodi di encefalopatia epatica nei pazienti con cirrosi epatica risultano essere parte integrante della storia naturale della malattia e si manifestano essenzialmente con due modalità differenti, che riconoscono momenti patogenetici diversi ma eziologia simile (sostanze azotate di provenienza intestinale):

- encefalopatia cronica portosistemica con stati neuropsichiatrici cronici fluttuanti in cui rivestono un ruolo essenziale gli shunt portosistemici in associazione con dieta iperproteica e alterazione della flora intestinale;
- encefalopatia acuta in pazienti con nota compromissione epatocellulare in concomitanza con fattori/eventi precipitanti (emorragie, paracentesi, chirurgia, diarrea, stipsi, vomito, disidratazione, chirurgia, eccesso di alcol, farmaci sedativi, infezioni) [1].

Clinicamente il paziente con encefalopatia epatica può presentare:

- disturbi della coscienza (sonnolenza sino al coma, inversione del ritmo sonno/veglia, apatia);
- alterazioni della personalità (irritabilità, regressione, comportamenti incongrui);
- deterioramento cognitivo con episodi di confusione/disorientamento e difficoltà di comprensione. Può essere evidenziato con semplici test psicometrici atti a svelare l'aprassia di costruzione (si ricorda, tra questi, il test di connessione di Reitan);
- disturbi del linguaggio (lento e indistinto, voce monotona);
- asterissi o "flapping tremor", che rappresenta l'alterazione neurologica più frequente in questi pazienti anche se non specifica (può essere presente anche nell'uremia, nell'insufficienza respiratoria e nell'insufficienza cardiaca gravi) [1,2].

Il laboratorio non fornisce test diagnostici affidabili: l'ammoniemia, che nella pratica clinica è l'indagine eseguita di routine, non correla con l'encefalopatia epatica (falsi negativi fino al 20% dei casi; livelli elevati non correlano con l'entità dell'encefalopatia). La diagnostica strumentale fornisce risultati non specifici (elettroencefalogramma, tomografia computerizzata, potenziali evocati) [1,2].

Alla luce di tutte queste considerazioni, alterazioni dello stato neuropsichiatrico in un paziente con malattia di fegato in fase avanzata vengono spesso attribuite perentoriamente e affrettatamente a encefalopatia epatica; tuttavia, sono ovviamente possibili altre cause e altri meccanismi alla base del danno neurologico in tali pazienti.

## Caso clinico

Una paziente di 80 anni, affetta da cirrosi epatica HCV-correlata e diabete mellito di tipo 2, giungeva alla nostra osservazione per episodi di confusione e disorientamento alternati a fasi di sopore associati ad allucinazioni e febbricola negli ultimi giorni. Nella sua storia di malattia cronica di fegato venivano segnalati un ricovero per emorragia digestiva alta da sanguinamento di varici venose gastriche, trattate con diverse sedute di argonterapia endoscopica, e alcuni episodi di scompenso emodinamico gestiti al domicilio con diuretici senza necessità di paracentesi né infusione di albumina. Non venivano segnalati episodi di encefalopatia epatica.

Obiettivamente all'ingresso la paziente si presentava disorientata, con febbricola (temperatura corporea 37,5 °C) e subittero; assenti flapping tremor, deficit neurologici focali, segni di meningismo. L'addome era trattabile e non risultava particolarmente disteso o dolente; non si apprezzava ottusità plessica declive mobile, né erano presenti edemi. Normali risultavano l'obiettività toracica e i parametri vitali. L'ecografia addominale mostrava segni di malattia di fegato avanzata: l'ecostruttura epatica appariva finemente disomogenea, erano presenti ectasia della vena porta con flusso rallentato, splenomegalia e ascite in modestissima quantità. Il laboratorio confermava i noti deficit di sintesi, ammoniemia normale, leucocitosi neutrofila e aumento degli indici di flogosi (tab. 1). Nella norma risultavano gli altri principali esami di laboratorio. La tomografia computerizzata cerebrale non evidenziava alterazioni densitometriche di rilievo. Assenti reperti patologici alla radiografia del torace e all'elettrocardiogramma.

Venivano eseguite emocolture e urinocoltura, quindi si iniziava terapia antibiotica empirica con cefalosporine di terza generazione associata a idratazione e lattulosio. Nei successivi giorni di degenza il quadro neurologico peggiorava con comparsa di fenomeni allucinatori visivi ed episodi di confusione sempre più frequenti nel corso della giornata. Vi erano persistenza della febbre, comparsa di progressivo allettamento per atassia con incapacità a mantenere la stazione eretta. L'alvo risultava tendenzialmente diarroico (lattulosio). In quinta giornata le emocolture risultavano positive per *Listeria monocytogenes*: sulla base dell'antibiogramma si modificava la terapia antibiotica introducendo l'ampicillina. Si eseguiva una rachicentesi con esame colturale del liquor, che confermava la presenza di *Listeria monocytogenes*. Si concludeva, pertanto, per setticemia e meningoencefalite da *Listeria monocytogenes* in paziente con cirrosi epatica HCV-correlata.

Il successivo decorso clinico non fu favorevole, nonostante la modificazione della terapia antibiotica: la paziente

**Tabella 1** Principali alterazioni dei parametri di laboratorio della paziente.

INR	1,45
Colesterolo totale	86 mg/dL
Colinesterasi (valori normali 3.000-9.000 U/L)	2.100 U/L
Albumina	1,8 g/dL
Bilirubina totale	2,30 mg/dL
AST (valori normali < 38 U/L)	96 U/L
ALT (valori normali < 63 U/L)	103 U/L
Gamma-GT (valori normali 8-61 U/L)	75 U/L
Ammoniemia (valori normali 22-55 mmol/L)	36 mmol/L
Globuli bianchi (N %)	12.340 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (85%)
PCR	4,6 mg/dL
Na	128 mmol/L

decadeva dopo una settimana in seguito a shock con disfunzione multiorgano.

## Discussione

Gli eventi infettivi batterici nei pazienti con cirrosi epatica risultano circa 10 volte più frequenti che nella popolazione generale (incidenza 15-50%) e condizionano un'elevata mortalità rispetto al paziente cirrotico non infetto (sono responsabili di circa il 25% delle morti nella cirrosi epatica). La probabilità di contrarre un'infezione grave nel cirrotico correla con la severità della malattia di fegato, gli episodi di emorragia digestiva, le procedure di endoscopia terapeutica, l'ipoalbuminemia e il ricovero in Terapia Intensiva [3].

La predisposizione alle infezioni batteriche nel paziente cirrotico riconosce come substrato un deficit del sistema immunitario sostenuto da diversi meccanismi (tab. 2): in questi pazienti si sono infatti riscontrati bassi livelli di complemento, bassi livelli di opsonine, disfunzione del sistema reticolo-endoteliale, alterazioni della funzione fagocitaria e dei granulociti neutrofili, ma soprattutto fenomeni di traslocazione batterica per alterazione della flora intestinale e aumentata permeabilità delle mucose. Quest'ultimo meccanismo risulta essere il più importante nel condizionare la suscettibilità alle infezioni batteriche in tali pazienti. La cirrosi epatica conduce a congestione, infiammazione e edema della mucosa intestinale; ciò compromette l'attività antiossidante della membrana con conseguente perossidazione lipidica e alterazione dei meccanismi di trasporto (aumentata permeabilità). Inoltre nei pazienti cirrotici vi è un'alterazione della flora intestinale con aumentata crescita batterica dovuta al transito rallentato. L'aumentata permeabilità della membrana intestinale, unitamente all'aumentata crescita batterica intestinale, crea i presupposti per la traslocazione batterica, il passaggio cioè di batteri in circolo, favorito anche dagli altri meccanismi di alterazione del sistema immunitario (fig. 1) [3,4].

Bassi livelli di C3 nella cirrosi epatica scompensata alcol-correlata si sono dimostrati fattori predittivi indipendenti di suscettibilità alle infezioni batteriche e di elevata mortalità [3,4].

La prevalenza per tipologia di evento infettivo nel paziente con cirrosi epatica è riportata in tabella 3: le infezioni più frequenti risultano essere quelle urinarie (12-29%) e la peritonite batterica spontanea (7-23%), ma anche la setticemia ha un'alta prevalenza, 10 volte superiore rispetto ai soggetti non cirrotici [3,4].

I batteri più frequentemente isolati (80% dei casi) risultano i Gram negativi di provenienza intestinale (*E. coli* in primis). Nel paziente cirrotico, inoltre, alcuni patogeni risultano più virulenti che nel soggetto normale: tra questi si ricordano i vibrioni, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Plesiomonas*, *Aeromonas*, *Capnocytophaga*, enterococchi e *Listeria* spp. [3,4].

*Listeria monocytogenes* è un bacillo Gram positivo, anaerobio facoltativo, flagellato, molto diffuso nell'ambiente poiché possiede la capacità di resistere al freddo, al caldo, all'acidità, alle alte concentrazioni di sale e all'essiccamento (pur non essendo sporigeno). Può essere isolato nelle acque, nel foraggio, nel fango, nei prodotti caseari, nel pesce e nella carne crudi o affumicati, nella verdura cruda. Il lavaggio accurato del cibo e la cottura ad alte temperature di norma neutralizzano il batterio.

Si trasmette con facilità agli animali domestici, selvatici e all'uomo tramite l'ingestione di cibo contaminato; dal tubo digerente passa rapidamente al sangue e la sua capacità di penetrare nei fagociti ne consente il passaggio attraverso le membrane ematoencefalica e placentare. Si stima che nel 10% dei casi *Listeria monocytogenes* sia normalmente presente nelle feci di uomini e animali.

Clinicamente la malattia, nel soggetto immunocompetente, si presenta in genere asintomatica oppure come gastroenterite acuta o come sindrome simil influenzale. Risulta invece una malattia grave nella donna gravida, per trasmissione dell'infezione al feto (con conseguente setticemia, meningoencefalite e aborto) o al neonato, e nel soggetto immunocompromesso nel quale può causare setticemie e meningoencefaliti. I casi sono di norma sporadici, quasi mai si presenta in forma epidemica.

È tipicamente resistente alle cefalosporine, ma sensibile di solito alle penicilline, ai macrolidi e al sulfametoxazolo + trimetoprim. L'isolamento colturale dal sangue o dal liquor risulta lo standard per la diagnosi; la ricerca nelle feci non è attendibile.

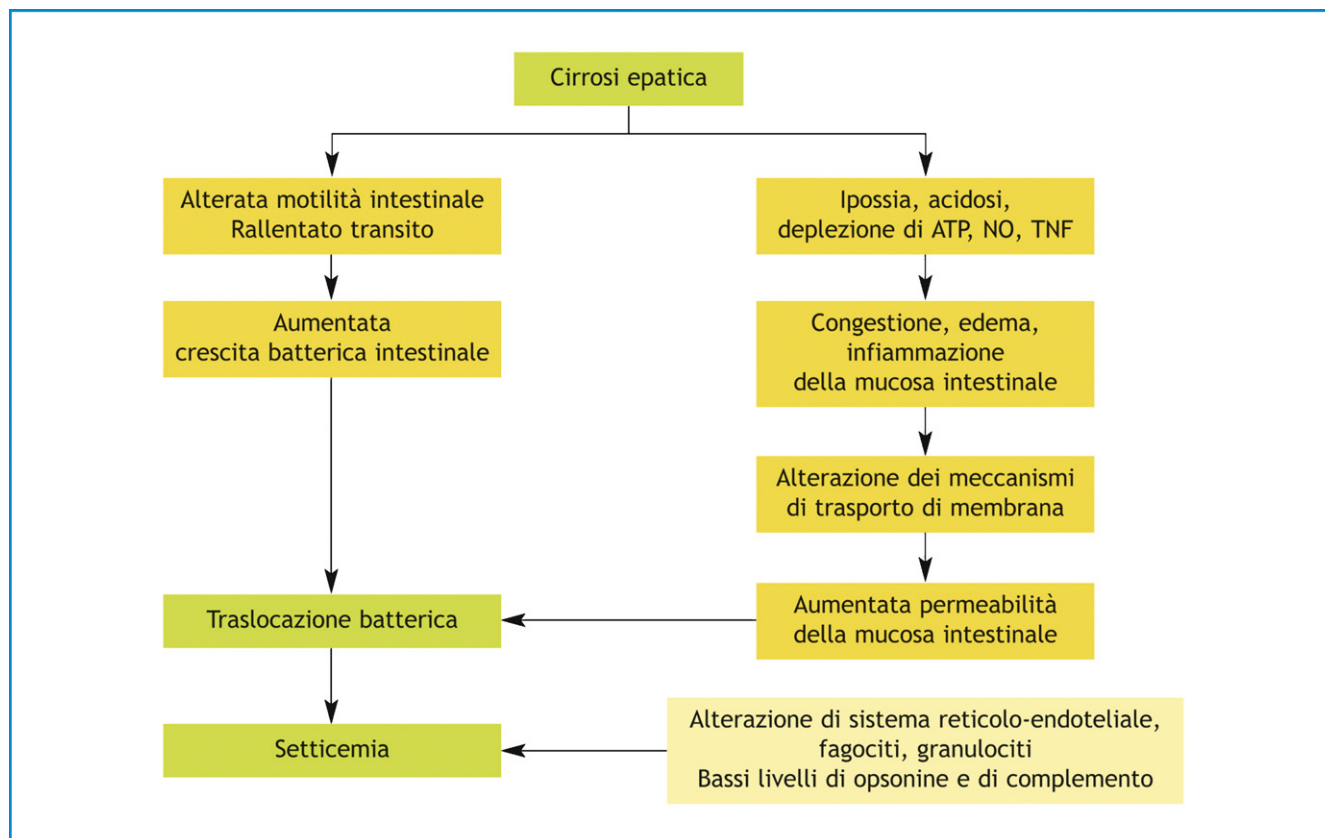
Nei pazienti con cirrosi epatica *Listeria monocytogenes* è stata segnalata in letteratura come causa di diversi quadri di malattia:

- peritonite batterica spontanea: sono descritti in totale circa 50 casi con prevalenza in Spagna e Brasile. La serie più numerosa consta di 12 casi [5,6];
- pleurite-polmonite: sono riportati almeno 5 casi [7,8];
- setticemia e meningoencefalite: sono segnalati diversi casi, con una prevalenza significativamente superiore rispetto a soggetti non cirrotici. Se si considera, poi, l'insieme di tutte le meningoencefaliti, nei pazienti con cirrosi epatica vi è una più alta e significativa prevalenza di *Listeria monocytogenes* ed *E. coli* come agenti causali rispetto ai non cirrotici e questo dato dovrebbe guidare la terapia antibiotica empirica [9,10].

Nel nostro caso è possibile, quindi, che la "porta d'ingresso" per l'infezione sia stata una peritonite batterica spontanea, paucisintomatica come spesso accade (la paziente non aveva mai presentato dolore addominale, l'ascite risultava assai modesta), non sospettata e perciò non adeguatamente trattata, dalla quale si è sviluppata la sepsi. È opportuno sottolineare come sia importante, nel paziente con cirrosi epatica, sospettare la presenza di peritonite

**Tabella 2** Principali meccanismi di disfunzione del sistema immunitario nel paziente cirrotico.

Molecolari	Cellulari	Complessi
Bassi livelli di complemento	Disfunzione del sistema reticolo-endoteliale	Traslocazione batterica
Bassi livelli di opsonine	Alterazioni della funzione fagocitaria Alterazione dei granulociti neutrofili	



**Figura 1** Meccanismi della traslocazione batterica nella cirrosi epatica.  
ATP = adenosina trifosfato, NO = ossido di azoto, TNF = tumor necrosis factor.

**Tabella 3** Prevalenza per tipologia degli eventi infettivi nel paziente con cirrosi epatica.

Tipi di infezione	Prevalenza (%)
Infezioni urinarie	12-29
Peritonite batterica spontanea	7-23
Infezioni respiratorie	6-10
Sepsi/setticemia	4-9

batterica spontanea anche di fronte a una sintomatologia sfumata, aspecifica, quale per esempio un peggioramento globale delle condizioni cliniche [11–13]; tali considerazioni dovrebbero guidare la terapia antibiotica empirica in questi pazienti e la profilassi ove indicata [14–17].

In conclusione, si può affermare che la presenza di un quadro di deterioramento neuropsichiatrico nei pazienti con cirrosi epatica non deve condurre affrettatamente a una diagnosi “scontata” di encefalopatia epatica, ma è opportuno considerare l’eventualità di altre cause, tra le quali non vanno dimenticate le infezioni batteriche. Nel caso descritto è possibile che la localizzazione cerebrale della *Listeria*, batterio più virulento in questi pazienti, sia stata responsabile, almeno in parte, del quadro clinico.

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

### Bibliografia

- [1] Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford: Blackwell; 2002.
- [2] Rodes J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Blackwell; 1999.
- [3] Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33(1):41–8.
- [4] Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(4):285–92.
- [5] 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(6):1507–11.
- [6] Tablang MV. Spontaneous bacterial peritonitis caused by infection with *Listeria monocytogenes*. *Case Rep Gastroenterol* 2008;2(3):321–5.
- [7] Lujan RG. Pleural effusion due to *Listeria monocytogenes* in a woman with cirrhosis of the liver. *Arch Bronconeumol* 2007;43(7):421–2.
- [8] Toyoshima MT, Apanavicius A, de Matos Soeiro A, de Almeida GM, Arai MH. *Listeria monocytogenes* peritonitis in cirrhotic patients: first description in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006;48(5):291–3.
- [9] Cabellos C, Viladrich PF, Ariza J, Maiques JM, Verdaguer R, Gudiol F. Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(1):35–40.
- [10] Yildiz O, Aygen B, Esel D, Kayabas U, Alp E, Sumerkan B, et al. Sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *Yonsei Med J* 2007;48(3):433–9.

- [11] Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1042–9.
- [12] Almeida PR, Camargo NS, Arenz M, Tovo CV, Galperim B, Behar P. Spontaneous bacterial peritonitis: impact of microbiological changes. *Arch Gastroenterol* 2007;44:68–72.
- [13] Cardenas A, Gines P. What's new in the treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:7–14.
- [14] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35(1):140–8.
- [15] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48(5):774–9.
- [16] Lontos S, Gow PJ, Vaughan RB, Angus PW. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):252–5.
- [17] Barth J, Jäger D, Mundkowsky R, Drewelow B, Welte T, Burkhardt O. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):575–8.