



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO  
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

## Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

[www.elsevier.es/eii](http://www.elsevier.es/eii)



### CASO CLÍNICO

# Meningitis aguda por *Listeria monocytogenes* en paciente con hemocromatosis hereditaria y colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab



A. Sánchez<sup>a</sup>, P. Ramírez de la Piscina<sup>a,\*</sup>, I.M. Duca<sup>a</sup>, S. Estrada<sup>a</sup>, M.R. Calderón<sup>a</sup>,  
M. Salvador<sup>a</sup>, E. Delgado<sup>a</sup> y F. García Campos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario de Álava-Vitoria, Vitoria-Gasteiz, Araba, España

<sup>b</sup> Hospital Vithas San José, Vitoria-Gasteiz, Araba, España

Recibido el 13 de diciembre de 2016; aceptado el 12 de abril de 2017

#### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Terapia biológica;  
*Listeria*;  
Hemocromatosis  
hereditaria

**Resumen** La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética de tipo autosómico recesivo, caracterizada por una sobrecarga de hierro debido a la mutación del gen HFE situado en el cromosoma 6. Este cromosoma se localiza en el locus HL-DR, mismo locus que se relaciona con la colitis ulcerosa (CU), pudiendo existir una mayor predisposición en los pacientes con HH a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En ambas enfermedades existe un mayor riesgo de presentar infecciones por bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes*.

© 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Biological treatment;  
*Listeria*;  
Hereditary  
haemochromatosis

**Acute *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient with hereditary haemochromatosis and ulcerative colitis treated with infliximab**

**Abstract** Hereditary haemochromatosis (HH) is an autosomal recessive genetic disease related to iron overload due to a mutation of the HFE gene located in chromosome 6. This chromosome is located on locus HL-DR, which is the same as ulcerative colitis. This could mean that patients who have HH have a greater predisposition to suffer an inflammatory bowel disease. In addition, both diseases increase the risk of infections by intracellular bacteria, such as *Listeria monocytogenes*.

© 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [patri.rami@hotmail.com](mailto:patri.rami@hotmail.com) (P. Ramírez de la Piscina).

## Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética de tipo autosómico recesivo, caracterizada por una sobrecarga de hierro debido a la mutación del gen HFE situado en el cromosoma 6. Este cromosoma se localiza en el locus HL-DR, mismo locus que se relaciona con la colitis ulcerosa (CU), pudiendo existir una mayor predisposición en los pacientes con HH a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>1</sup>.

Presentamos un caso de meningitis aguda por *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) en una paciente en la que coexisten una CU y una HH. Discutimos su posible asociación y el mayor riesgo de infección por este germen en estos pacientes.

## Caso clínico

Mujer de 67 años diagnosticada en 1986 de CU con afectación de colon izquierdo. En el año 2000, por corticodependencia, inició inmunosupresión con azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg/día. Dos semanas después, presentó cambios analíticos compatibles con hepatitis colestásica. Se completó estudio analítico y de imagen, sin presentar datos de hepatopatía crónica y descartándose por colangio-RM colangiopatía asociada. Tras la suspensión del fármaco se mantuvo el tratamiento con 5-ASA a dosis plenas, tópico y oral, junto con corticoterapia sistémica de manera intermitente, coincidiendo con los brotes más severos, sin obtener una evolución satisfactoria y presentando la paciente una merma en su calidad de vida.

En el año 2003 se comportó como corticorretractaria, decidiéndose inicio de tratamiento con infliximab, en esa fecha en régimen compasivo. Recibió dosis de inducción de 5 mg/kg/día en las semanas 0, 2 y 6 presentando respuesta favorable y manteniendo la enfermedad en remisión con infusión cada 8 semanas.

A los 6 meses, en la analítica llamó la atención los valores de hemoglobina de 15 g/dl, hematocrito 45%, ferritina 300, IST del 75% solicitándose estudio de la mutación HFE con resultado de C282Y/C282Y en estado homocigoto. Con el diagnóstico de hemocromatosis primaria se iniciaron flebotomías periódicas.

En enero de 2008 acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital por un cuadro clínico agudo de fiebre, alteración del nivel de conciencia y signos meníngeos positivos sin presentar lesiones en la TC craneal. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos con sospecha diagnóstica inicial de meningitis aguda grave confirmándose posteriormente, en hemocultivos y cultivo de LCR, infección por *L. monocytogenes* presentando adecuada respuesta a antibioticoterapia. Ante la sospecha de una meningitis aguda en pacientes de riesgo como fue en nuestro caso debe añadirse al tratamiento empírico ampicilina y gentamicina, ya que la *L. monocytogenes* es resistente a las cefalosporinas, hasta confirmar o descartar la presencia de la bacteria<sup>2</sup>. En el caso de confirmarse se recomienda mantener el tratamiento durante 3 semanas como se hizo en el caso que exponemos.

El empleo de dexametasona se ha demostrado eficaz para reducir la morbimortalidad de la meningitis por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, pero faltan estudios

que avalen su empleo sistemático si la causa es por *L. monocytogenes*.

## Comentarios y consideraciones

La CU se caracteriza por su cronicidad, evolución con recaídas y complicaciones, siendo variable la gravedad y extensión de la enfermedad entre los distintos pacientes, así como en un mismo enfermo precisando adecuar la terapia a cada diferente situación clínica. El tratamiento biológico es necesario en caso de enfermedad refractaria a corticoides o intolerante a los agentes inmunomoduladores previos estando asociado, por su carácter inmunosupresor, al incremento del riesgo de infecciones oportunistas<sup>3,4</sup>.

En nuestra paciente, en el momento en el que se consiguió la remisión con tratamiento biológico, se pusieron en evidencia datos analíticos de sobrecarga férrica con mutación C282Y en estado homocigoto, confirmando el diagnóstico de HH. El retraso diagnóstico está muy probablemente en relación con la menstruación y la evolución tórpida previa que enmascararon los datos de la ferrocínica.

Las alteraciones genéticas de la HH son debidas a una mutación en el gen HFE, localizado en el brazo corto del cromosoma 6<sup>5,6</sup>. El cromosoma 6 se sitúa en el locus HL-DR, mismo locus que se relaciona con la CU por lo que podría haber una mayor predisposición de estos pacientes a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal<sup>1</sup>. Se ha observado, en un estudio retrospectivo de Barton del 2015 de 235 casos de HH, la mayor predisposición de estos pacientes a padecer otras enfermedades de carácter autoinmune hallándose de forma más frecuente en mujeres y en pacientes que poseían familiares de primer grado con alguna enfermedad autoinmune. De los 235 casos de HH se observó que únicamente 35 de ellos poseían alguna condición autoinmune. La más prevalente fue la tiroiditis de Hashimoto, 19 casos y en octavo lugar la CU con 2 casos<sup>7</sup>.

La asociación de la HH con otras enfermedades autoinmunes también se observó en otro estudio sugiriendo que el DQ2 se sitúa en el brazo corto del cromosoma 6 y que por lo tanto habría una mayor susceptibilidad de asociación entre la enfermedad celíaca y la hemocromatosis<sup>8</sup>. Se considera la dificultad diagnóstica de una enfermedad en pacientes en los que coexisten varias enfermedades por enmascaramiento de los síntomas<sup>9</sup>.

La evolución en el tiempo de nuestra paciente nos hace pensar que 3 factores han favorecido la infección por *L. monocytogenes*. La HH y la CU, 2 enfermedades casuales o asociadas, y el uso de un anti-TNF que incrementa el riesgo de infecciones por bacterias intracelulares. En 2002 ya se describió otro caso de infección por esta bacteria, pero con una presentación clínica diferente, una bacteriemia sin foco evidente identificándose posteriormente en la pared del colon en el contexto de un megacolon tóxico<sup>10</sup>. Por otro lado la *L. monocytogenes* aumenta su virulencia en pacientes con HH por el estímulo del hierro en su crecimiento<sup>11</sup>.

Aún no existiendo en la actualidad evidencia que apoye el uso del metrotexate para el mantenimiento de la CU en remisión<sup>12-14</sup> la limitación terapéutica en nuestra paciente tras el cuadro infeccioso, nos llevó a su indicación obteniendo buena respuesta hasta la actualidad sin requerir el empleo de otro anti-TNF. Por otro lado, dado que los

pacientes con CU pueden tener una mayor predisposición a padecer una HH, sería conveniente solicitar un perfil férrico si presentan una alteración del perfil hepático en la analítica. Teniendo en cuenta que la ferritina actúa como reactante de fase aguda y puede estar elevada en el contexto de un brote, en estos casos se debería dar más valor al índice de saturación de la transferrina.

Estas reflexiones nos ayudarán a pensar, en un contexto de infección por esta bacteria, posibles enfermedades asociadas, su diagnóstico precoz y vigilancia de potenciales complicaciones.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ponsioen CY, Stokkers PC, vd Horst AR, Tytgat GN, van Deventer SJ. A patient with hereditary hemochromatosis, ulcerative colitis, and primary sclerosing cholangitis: Genetic aspects. *Eur J Intern Med.* 2001;12:518–21.
- Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1233–8.
- Toruner M, Loftus EV Jr, 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.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462–76.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2010;139:393–408.
- Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, et al. Pathophysiology and genetics of classic HFE (type 1) hemochromatosis. *Presse Med.* 2007;36:1271–82.
- Barton JC, Barton JC. Autoimmune conditions in 235 hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity and their first-degree relatives. *J Immunol Res.* 2015;2015:453046.
- Zubizarreta E, Zapata Castiella E. Celiac disease and hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:589.
- Sikorska K, Libereck A. Diagnosis and treatment in 18 year old male patient with hereditary hemochromatosis, chronic hepatitis B, Gilbert syndrome and ulcerative colitis. *Acta Biochim Pol.* 2011;58:251–4.
- Jover Díaz F, Laveda Cano R, Martínez Egea A, Coronas Planas M. *Listeria monocytogenes* y colitis ulcerosa. *Rev Clin Esp.* 2002;202:123–5.
- Castillo-Rueda A, Khosravi-Sashi P. Papel del hierro en la interacción entre el huésped y el patógeno. *Med Clin (Barc).* 2010;134:452–6.
- Chande N, Wang Y, MacDonald JK, MacDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006618.pub3>. CD006618.
- Gomollón F, Rubio S, Charro M. Recomendaciones del grupo español de trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexate en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:24–30.
- Mañosa M, García V, Castro L, García-Bosh O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: A Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis.* 2011;5:397–401.