

Infección de *Listeria monocytogenes* en el Sistema Nervioso Central: patogénesis celular, diagnóstico y factores de riesgo

Ramos Cela, Miguel ¹; Medina Martínez, Alberto Jesús ¹; Vera Martín, Ignacio ^{1,*}

¹ Universidad de Granada, Facultad de Medicina

* Corresponding Author: i.veram@alumnos.upm.es

* Enviado: 23/03/2022
* Aceptado: 04/04/2022
* Publicado: 31/05/2022

Resumen

La *Listeria monocytogenes* (LM) es una causa común de infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente en pacientes inmunodeprimidos, lactantes y ancianos. El hecho que convierte a la LM en una bacteria peligrosa es que puede evadir fácilmente el sistema inmunitario y transmitirse por vía fecal-oral causando una enfermedad llamada listeriosis. No obstante, la incidencia actual de una infección por *Listeria monocytogenes* es de 3 a 6 casos por millón, pero su prevalencia ha ido en aumento. Esta bacteria se vuelve especialmente patógena cuando infecta el SNC, razón por la cual la neurolisteriosis puede representar hasta la mitad de los casos de listeriosis invasiva, siendo el resto de casos generalmente bacteriemia aislada o enfermedad en el embarazo. Existe una amplia lista de factores de riesgo relacionados con la listeriosis, como las neoplasias, el alcoholismo y/o la hepatopatía, el VIH/SIDA o la diabetes, pero sólo algunos de ellos están estrechamente relacionados con la neurolisteriosis. Estos son el entorno hormonal en el embarazo, el envejecimiento, la corticoterapia y las comorbilidades inmunosupresoras. En esta revisión nos centramos en las vías de infección del LM y en los principales factores de riesgo que permiten a esta bacteria actuar y generar complicaciones asociadas al sistema nervioso.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, Sistema inmunitario, listeriosis, neurolisteriosis, Sistema Nervioso Central, factores de riesgo.

1. Introducción

Listeria monocytogenes (LM) es un bacilo Gram + transmitido por los alimentos que causa la listeriosis, que tiene la mayor tasa de hospitalización entre las enfermedades transmitidas por los alimentos (1). Es la única especie de *Listeria* conocida con potencial patógeno. La listeriosis humana se manifiesta como septicemia, invasión del SNC, que se denomina Neurolisteriosis (NL), e infecciones materno-fetales, así como formas raras de infecciones localizadas. Los trastornos del SNC asociados a la listeriosis son especialmente preocupantes, ya que se estima que representan alrededor de un tercio del total de casos (2).

La LM puede encontrarse en una amplia gama de entornos, como el suelo, el agua y las heces. Puede colonizar plantas, aves y un amplio grupo de mamíferos. Esta amplia presencia en la naturaleza favorece la infección del ganado y los

cultivos, a través de los cuales puede entrar fácilmente en la cadena alimentaria humana y suponer una amenaza sanitaria

(3). Aunque su existencia se descubrió ya en la década de 1920 y después de la Segunda Guerra Mundial causó terribles brotes de infecciones mortales del sistema nervioso central y abortos, no fue hasta 1983 cuando se demostró y se comprendió plenamente su transmisión a través de los alimentos (4). Desde entonces, las infecciones por LM han aumentado rápidamente como un importante problema epidemiológico humano debido a la gran industrialización del negocio alimentario y la rápida distribución de sus productos, el hábito general de refrigerar los alimentos (que permite el crecimiento de la LM) y el aumento del número y la duración de la vida de los pacientes inmunodeprimidos (debido al mayor número de fármacos inmunosupresores recientemente aprobados), que son la principal población de riesgo para la

listeriosis (5). Esto ilustra la necesidad de implementar programas de vigilancia microbiológica y epidemiológica bien estandarizados, que son extremadamente efectivos para prevenir brotes a gran escala. De hecho, ha sido en los países poco desarrollados, que carecen de las estrategias mencionadas, donde se han producido los brotes más destructivos, como el de Sudáfrica en 2017, que es el mayor conocido hasta la fecha (6).

Neurolisteriosis: epidemiología y tratamiento

La bacteriemia y la NL son la complicación más mortífera de la infección por listeriosis, siendo la NL la que más discapacidades provoca en pacientes perinatales y no perinatales, como discapacidad intelectual, epilepsia, alteraciones motoras, pérdida de visión e ictus (7). El tratamiento de la infección por LM es diferente dependiendo de si existe afectación neuronal. El estudio MONALISA encontró que el tratamiento coadyuvante con corticoides como la dexametasona incrementa la mortalidad de los pacientes con NL mientras que el uso de Cotrimoxazol, debido a su penetración en el SN, es una alternativa favorable en estos pacientes (2). Del mismo modo, el Linezolid podría ser otra opción adecuada debido a su alta penetración en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (8). Como es lógico, se ha demostrado que un retraso en el tratamiento de la NL se asocia fuertemente con peores resultados (9).

Diagnóstico y presentación clínica

La infección por LM suele diagnosticarse erróneamente porque los síntomas prodrómicos son inespecíficos y los signos meníngeos son infrecuentes. En caso de neuroinvasión, la LM puede causar meningitis, meningoencefalitis o formación de abscesos en el cerebro y la médula espinal (10). La rombencefalitis es una forma particular de afección por encefalitis listeriosis que afecta principalmente al tronco cerebral y al cerebelo (rombencefalo). El pronóstico de la neurolisteriosis es especialmente preocupante: el 30% de los individuos que desarrollan esta manifestación clínica tienen una tasa de mortalidad de 3 meses, y más del 60% de los pacientes nunca se recuperan del todo (2). Además, como mencionamos anteriormente, la neurolisteriosis está casi siempre relacionada con alguna otra comorbilidad, en su mayoría asociada a algún tipo de inmunosupresión (11).

Por tanto, la neurolisteriosis es el peor resultado clínico tras una infección por LM, ya que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. Aunque se conocen algunos factores de riesgo para contraer esta infección, todavía no hay pruebas sólidas sobre ellos. El objetivo de este trabajo es revisar las infecciones del SNC causadas por LM, haciendo especial hincapié en los factores de riesgo asociados a una peor evolución clínica. Es de suma importancia comprender y evaluar estos factores de riesgo para establecer mejores métodos de diagnóstico con el fin de mejorar el futuro tratamiento que pueda recibir el individuo, ampliando nuestro conocimiento global de las causas que finalmente conducen a

las alteraciones fisiológicas relacionadas con el sistema nervioso.

2. Características fisiológicas y moleculares de LM

Los síntomas clínicos tras la infección pueden ser bastante graves y diversos debido a las características fisiológicas del proceso de colonización: la bacteria es capaz de atravesar la barrera intestinal, la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria en las mujeres embarazadas, repitiendo el proceso en el feto (12). El LM también puede causar la invasión del SNC a través de una ruta neural retrógrada (11). Una característica llamativa del LM es que la mayor parte de su ciclo vital ocurre en el citoplasma de las células por las que tiene tropismo. Esto es promovido por una proteína de invasión bacteriana expuesta en su superficie que induce la fagocitosis en células que normalmente no son fagocíticas. Los huéspedes inmunocomprometidos, específicamente con una inmunidad celular deficiente, son los más propensos a la NL. En este escenario, los LM pueden multiplicarse rápidamente y sin restricciones en los hepatocitos, desde donde se diseminan de forma hematogena al cerebro y a otros lugares. El camino fisiológico dentro del organismo, así como el mecanismo que emplea la bacteria para entrar en la célula, escapar de la vacuola fagocítica y diseminarse de una célula a otra mediante la motilidad basada en la actina, se resumen en las figuras 1 y 2.

La entrada bacteriana no fagocítica está mediada por al menos dos factores: Internalina A (InlA) y B (InlB). El primer paso se produce en las células no fagocíticas, como las células epiteliales, a través de la endocitosis mediada por receptores y por eso esta bacteria puede propagarse a través de las barreras epiteliales. La salida de la vacuola requiere la expresión de la Listeriolisina O (LLO), una toxina formadora de poros que en algunas células puede funcionar de forma sinérgica o ser sustituida por una fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC, por sus siglas en inglés). La actividad formadora de poros de la LLO extracelular conduce a cambios internos en los procesos celulares distintivos de la infección por LM. Estos incluyen cambios en la modificación de las histonas, la deSUMOilación, la fisión mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico (RE) y la permeabilización lisosomal (13). El escape de la vacuola ocurre con más frecuencia que el proceso de transcitosis, y la lisis de la vacuola de dos membranas es realizada por la lecitinasa A (PlcA) y B (PlcB). Por otro lado, en las células caliciformes, puede transitar a través de la célula dentro de una vacuola, y en algunos macrófagos, puede replicarse en fagosomas espaciosos que contienen *Listeria* (SLAPs, por sus siglas en inglés) (14). La mayoría de los genes que codifican estos factores de virulencia se agrupan en el regulón PrfA, situado en una región de 10 kb del cromosoma bacteriano. El regulón PrfA recibe su nombre porque todos los genes de virulencia

conocidos están bajo el control absoluto o parcial de una proteína activadora pleiotrópica PrfA (14). Este cluster se representa en la Figura 2 y la estructura del transcrito PrfA se muestra en la Figura 3. Tras el escape vacuolar, el movimiento intracelular de la bacteria requiere la expresión de la proteína inductora del ensamblaje de actina (ActA) y la polimerización de la actina. Esta molécula permite la motilidad basada en la actina, que es la forma en que el agresor puede propagarse de célula a célula.

La actividad de los potentes factores de virulencia provoca una plétora de efectos en la célula de mamífero infectada. Las células caliciformes son células epiteliales columnares simples que secretan mucinas gelificantes, como la mucina MUC5AC (15). En estas células, la proteína A dirigida al núcleo de *Listeria* (LntA, por sus siglas en inglés) interactúa con el complejo de la proteína que contiene el dominio de homología adyacente Bromo 1 (BAHD1, por sus siglas en inglés) e induce la desacetilación de la histona 3 en la lisina 18, lo que provoca cambios en el empaquetamiento de la cromatina. Esta modificación va a alterar la expresión génica aguas abajo. Además, la infección también provoca daños en el ADN. La forma en que la célula huésped lucha contra la infección por *Listeria* es regulando al alza varios efectores antibacterianos, por ejemplo, ISG15, que es el actor principal del proceso de ISGilación que se basa en una modificación covalente de las proteínas del RE y del Golgi que modulan la expresión de las citoquinas IL6 e IL8 (16).

3. Factores de riesgo relevantes

El entorno hormonal durante el proceso de embarazo crea una supresión local de la CMI en la interfaz materno-fetal (17). Por lo tanto, el LM puede llegar al feto desde la sangre materna a través de la placenta. La LM también puede infectar al bebé durante el parto o a través de una transmisión nosocomial (18). Los signos y síntomas de esta infección incluyen lesiones granulomatosas diseminadas con microabscesos (19) e hidrocefalia y retraso en el desarrollo neurológico (20). Aunque la mayoría de los casos se observan durante el segundo y tercer trimestre, posiblemente, esto refleja un sesgo en el que las pérdidas fetales tempranas causadas por la LM no se diagnostican normalmente (12). Por otra parte, generalmente se cree que el SN de la madre no tiene un mayor riesgo de infección por estar embarazada. De hecho, esto sólo se ha visto muy excepcionalmente (21).

Se ha demostrado que la vejez es un fuerte factor de riesgo para la NL. Esto se debe a la pérdida parcial de la inmunidad de las células T que se produce en el proceso de envejecimiento. A pesar de ello, la bacteriemia es más frecuente a partir de los 75 años, mientras que la NL aparece más en el intervalo de 45-65 años (22).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que se ataca a las células y tejidos sanos de todo el organismo, y la infección es una de las principales causas en estos pacientes. Un informe de 26 casos en México con LES (23) encontró que, aunque entre los pacientes con

LES la neurolisteriosis era extremadamente rara (0,53-2,25%), su presentación clínica es inespecífica, y su diagnóstico puede confundirse fácilmente con un brote de lupus neuropsiquiátrico. De hecho, el LM es uno de los tres principales patógenos causantes de infecciones del SNC en pacientes con LES (24). Sin embargo, no hay pruebas suficientes para confirmar si el LES aumenta el riesgo de infección por LM, pero está claro que empeora su pronóstico. Los estudios (25) indican que el diagnóstico precoz a partir de cultivos de sangre y tejidos determina la eficacia y el éxito del futuro tratamiento.

En un estudio prospectivo de 16 millones de personas en los Países Bajos (25) encontraron que de todas las meningitis bacterianas entre los pacientes diabéticos más del 6% estaban causadas por LM, y que estos pacientes tenían un riesgo 2 veces mayor de desarrollar meningitis, debido a una inmunidad celular deteriorada con una eficacia disminuida de los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos T. Otro informe de caso (26) constata el desarrollo de una rombencefalitis tras una infección por *Listeria*, en el que los antecedentes médicos del paciente incluían hipertensión, diabetes de tipo II y, lo que es más importante, cirrosis criptogénica. Como en casi todos los informes de casos, destacan la importancia de un diagnóstico precoz para el futuro tratamiento antibiótico y de una resonancia magnética cerebral urgente para los pacientes con signos progresivos incapacitantes en el tronco cerebral.

La Esclerosis Múltiple (EM) por sí misma no se considera un factor de riesgo para desarrollar NL, pero su tratamiento incluye alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que provoca una depleción masiva de células T CD8+, lo que puede potenciar la replicación del LM tras la infección (27). Hasta ahora, se ha informado de muy pocos casos de pacientes con EM bajo tratamiento con alemtuzumab que hayan desarrollado NL, pero los autores creen que estos casos podrían estar muy infrarrepresentados. Por todo ello, es especialmente importante seguir de cerca en los pacientes con EM el brote de infecciones por LM, ya que la mayoría de ellos podrían ser portadores sanos antes del tratamiento con alemtuzumab, ya que desarrollaron la enfermedad en cuestión de horas tras la administración. En estos casos, se cree que la mejor opción es un tratamiento profiláctico con antibióticos. En el estudio MONALISA (2) se observó que los pacientes con neurolisteriosis tratados con corticoides adyuvantes tenían un peor resultado en comparación con los pacientes sin corticoterapia. Como ya se ha explicado, la LM es una bacteria facultativa intracelular. Por tanto, una supresión o disminución del CMI va a facilitar su diseminación y neuroinvasión. Según el estudio MONALISA, estadísticamente las comorbilidades más frecuentes que aumentan la posibilidad de desarrollar NL son el cáncer de órgano sólido y la diabetes mellitus.

En este estudio también describen todas las posibles causas inmunosupresoras de la NL que son la ingesta diaria de alcohol (que supone más de tres bebidas al día), la cirrosis, la diabetes mellitus, la enfermedad renal terminal, el cáncer de

órgano sólido, las neoplasias hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas, el trasplante de órganos sólidos, la asplenia, la neutropenia preexistente, la linfopenia preexistente, la infección por VIH, las enfermedades inflamatorias intestinales, los trastornos reumáticos inflamatorios, otras enfermedades autoinmunes y la inmunodeficiencia congénita (2).

4. Conclusiones

Esta revisión es un estudio con ciertas limitaciones. Cuando se habla de factores de riesgo de infecciones bacterianas, hay muchos que son comunes a diferentes infecciones en diferentes partes del cuerpo. Dado que nuestro trabajo se centra en los factores de riesgo de la NL, no hay muchos trabajos que recojan datos tan específicos, y suelen centrarse en sintomatología más diversa o incluso en otras infecciones causadas por otras bacterias.

Hay una serie de factores de riesgo como el alcoholismo, la diabetes, los malos hábitos nutricionales, etc. que son generales para la listeriosis. Por ello, hemos decidido no analizarlos todos y centrarnos exclusivamente en los factores de riesgo específicos de la NL. Es importante aclarar que, en este sentido, la revisión bibliográfica no es completa ni perfecta. Podría mejorarse haciendo un meta-análisis de todos los factores de riesgo relacionados con la listeriosis y no sólo de los exclusivos de las alteraciones del SNC.

Sin embargo, el futuro de la investigación sobre la NL es prometedor, ya que aún queda mucha información por extraer de una infección típica de LM en el Sistema Nervioso Central. De hecho, nuestro trabajo ha evidenciado una tendencia creciente de investigación dentro de este campo de estudio, y a medida que se sigan publicando más casos clínicos la comunidad científica tendrá un mejor conocimiento de esta enfermedad. Por lo tanto, esta revisión podría ayudar a los futuros investigadores a organizar más fácilmente la información recopilada sobre LM y los factores de riesgo asociados a su infección neuronal.

La neuroinvasión debida a LM puede causar varias formas de encefalitis y meningitis con diversas manifestaciones clínicas, y a día de hoy la LM sigue siendo un importante problema de salud pública, sobre todo en ancianos, lactantes, inmunodeprimidos y personas con neoplasias que puedan influir de algún modo en la función del sistema inmunitario. En el caso de los pacientes con diagnóstico clínico de rombencefalitis y meningitis bacteriana aguda, el reconocimiento de los síntomas causados por la infección listerial desempeña un papel fundamental para permitir el diagnóstico y el tratamiento tempranos y garantizar una evolución óptima del paciente sin secuelas neurológicas.

Dado que la LM sólo es sensible a ciertos antibióticos, es importante realizar un diagnóstico microbiológico temprano que confirme el infectivo. La LM es difícil de aislar del LCR, pero no tanto de la sangre u otros tejidos infectados. Además

del diagnóstico microbiológico, las imágenes de RM son extremadamente importantes para demostrar la predilección de la infección listerial por el tronco cerebral y el cerebelo.

Como se ha explicado anteriormente, existen varios escenarios en los que esta infección puede ser considerablemente más peligrosa y suponer una situación de riesgo vital para el paciente. En las mujeres embarazadas es fundamental el diagnóstico y el seguimiento detallado del tratamiento por parte de los médicos, ya que está en riesgo no sólo la vida de la mujer, sino también la del feto, con las complicaciones adicionales que puede ocasionar un aborto espontáneo o el nacimiento de un bebé muerto. Aparte de eso, puede haber pacientes con el sistema inmunitario deteriorado debido a una gran variedad de factores. Los tratamientos inmunosupresores, como los corticosteroides o los anticuerpos monoclonales, pueden empeorar el curso de una infección preexistente o nueva, y en estos casos es urgente un tratamiento profiláctico con antibióticos tras un diagnóstico precoz. Las afecciones autoinmunes como el Lupus Eritematoso también se encuentran entre la lista de factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de situaciones neuroinvasivas por LM, con una sintomatología muy inespecífica.

Por todo lo expuesto anteriormente, entre estos pacientes un diagnóstico precoz es aún más relevante y puede cambiar el curso de la infección. Se debe realizar siempre una evaluación precisa de la sintomatología y un seguimiento continuo. El LCR en la infección listerial suele revelar un aumento del recuento de leucocitos, generalmente con predominio de células polimorfonucleares, aumento de las proteínas y niveles normales de glucosa. Además, aunque es complicado, deben desarrollarse más y mejores métodos de cultivo celular para confirmar la presencia de LM, especialmente en el LCR. Y, por último, debe considerarse el tratamiento profiláctico con antibióticos cuando se sospeche que los pacientes son portadores sanos.

Declaraciones

Agradecimientos

Agradecemos a los profesores Pablo Redruello Guerrero, Mario Rivera Izquierdo y Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini su ayuda para realizar los presentes estudios.

Conflicts of interest

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

References

1. Hedberg C. Foodborne Illness Acquired in the United States (Response). *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(7):1338–1338.
2. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(5):510–9.
3. Walland J, Lauper J, Frey J, Imhof R, Stephan R, Seuberlich T, et al. *Listeria monocytogenes* infection in ruminants: Is there a link to the environment, food and human health? A review. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2015;157(6):319–28.
4. Schlech WF. New perspectives on the gastrointestinal mode of transmission in invasive *Listeria monocytogenes* infection. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1984;7(4):321–4.
5. Lecuit M. *Listeria monocytogenes*, a model in infection biology. *Cellular Microbiology*. 2020;22(4).
6. Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):632–43.
7. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1073–82.
8. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and Intracerebral Infections of Mice with *Listeria monocytogenes* Successfully Treated with Linezolid. *Journal of Chemotherapy*. 2001;13(3):265–9.
9. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(6):1213–21.
10. Drevets DA, Leenen PJM, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):323–47.
11. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Current Infectious Disease Reports*. 2008 Jul 11;10(4):300–6.
12. Charlier C, Disson O, Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence*. 2020;11(1):391–7.
13. Cossart P, Lecuit M. Interactions of *Listeria monocytogenes* with mammalian cells during entry and actin-based movement: bacterial factors, cellular ligands and signaling. *The EMBO Journal*. 1998;17(14):3797–806.
14. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(1):32–46.
15. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*. 2018;154(1):169–76.
16. Kryptou E, Scortti M, Grundström C, Oelker M, Luisi BF, Sauer-Eriksson AE, et al. Control of Bacterial Virulence through the Peptide Signature of the Habitat. *Cell Reports*. 2019;26(7):1815–1827.e5.
17. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:1–8.
18. MYLONAKIS E, PALIOU M, HOHMANN EL, CALDERWOOD SB, WING EJ. Listeriosis During Pregnancy. *Medicine*. 2002;81(4):260–9.
19. Janakiraman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):179–85.
20. Curcio AM, Shekhawat P, Reynolds AS, Thakur KT. Neurologic infections during pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:79–104.
21. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in pregnancy: report of six cases and review of the literature. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(4):345–51.
22. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernández Escámez PS, et al. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. *EFSA Journal*. 2018;16(1).
23. Horta-Baas G, Guerrero-Soto O, Barile-Fabris L. Central nervous system infection by *Listeria monocytogenes* in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases, including the report of a new case. *Reumatologia clinica*. 9(6):340–7.
24. Hung J-J, Ou L-S, Lee W-I, Huang J-L. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(1):40–3.
25. van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep*. 2016;6:36996.
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova LD, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Rosales-Gutiérrez AO, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Rhombencephalitis by *Listeria monocytogenes* in a cirrhotic patient: a case report and literature review. *Ann Hepatol*. 12(5):830–3.
27. Mazzitelli M, Barone S, Greco G, Serapide F, Valentino P, Giancotti A, et al. *Listeria* infection after treatment with alemtuzumab: a case report and literature review. Would antibiotic prophylaxis be considered? *Infez Med*. 2020;28(2):258–62.

Tablas y figuras

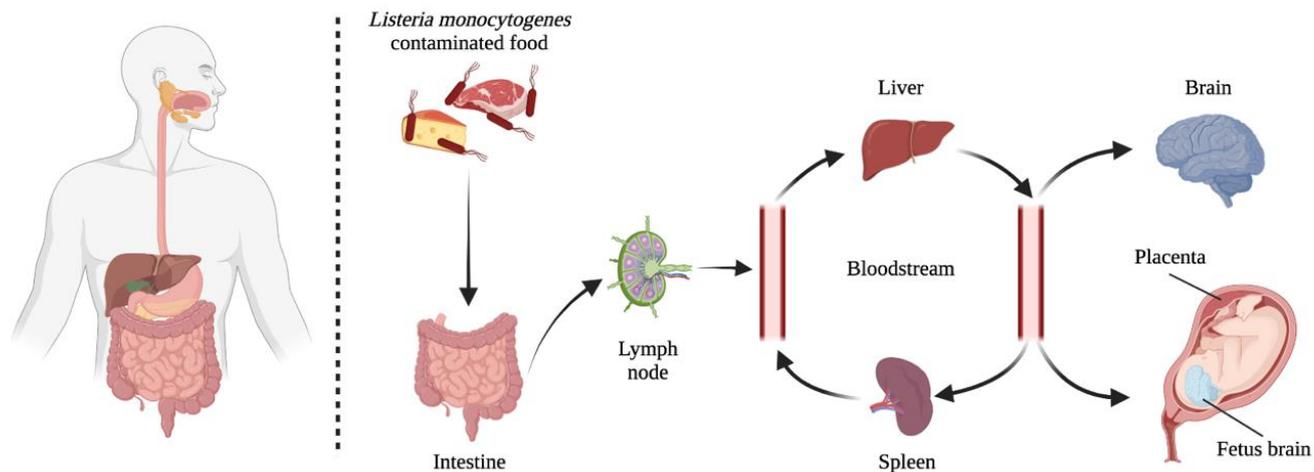


Figura 1. Diagrama esquemático de la vía de infección de *Listeria* en un huésped humano. La infección comienza tras la ingestión de alimentos contaminados. Una vez en el intestino, *Listeria* atraviesa la barrera intestinal y se propaga al torrente sanguíneo a través de los ganglios linfáticos. Hay muchos tejidos y órganos diana, como el hígado o el bazo, donde la LM puede causar la enfermedad. Además, y especialmente en huéspedes inmunocomprometidos, esta bacteria puede atravesar la barrera cerebral, así como la barrera fetoplacentaria, causando NL (3). Imagen adaptada de Lilliana Radoshevich y Pascale Cossart (3).

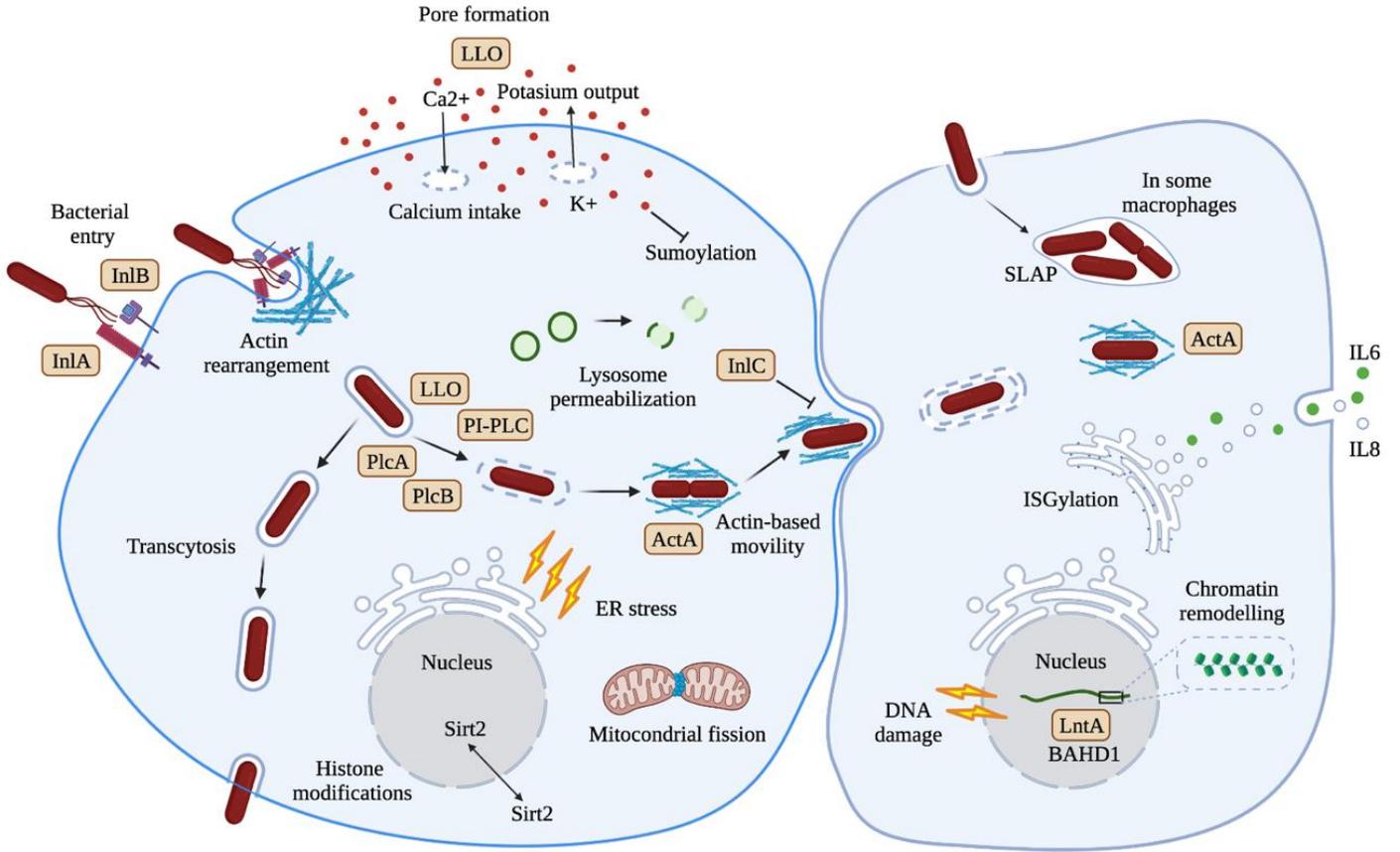


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes fases del proceso de infección celular por *Listeria*. Los factores bacterianos implicados se indican en forma de texto marrón. Imagen adaptada de Lilliana Radoshevich y Pascale Cossart (3).

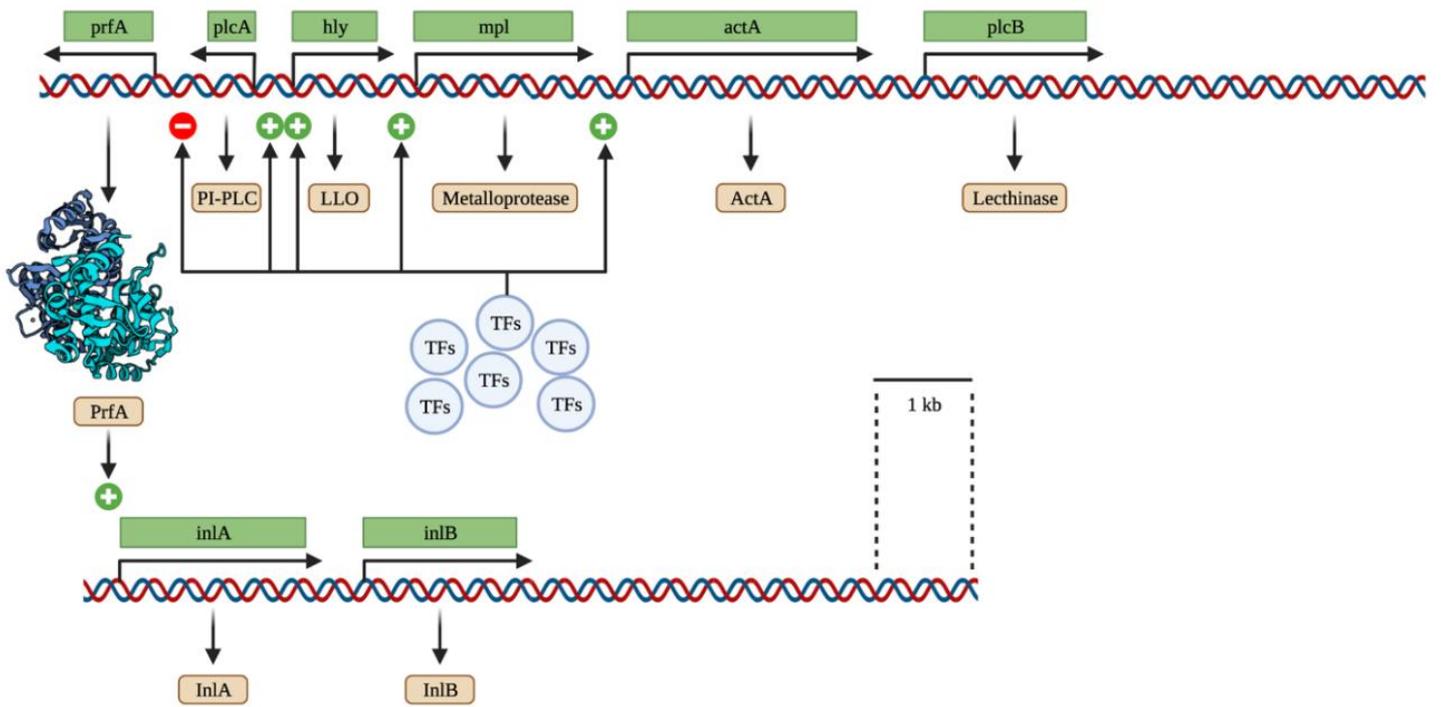


Figura 3. El grupo PrfA y su regulación. En el diagrama se muestran los transcritos de PrfA recuperados de PDB, concretamente el 6HCK, el regulador transcripcional PrfA de LM en complejo con el dipéptido Leu-Leu (14). Curiosamente, en algunas condiciones de cultivo, la PrfA puede estar presente pero inactiva, lo que revela la necesidad de un cofactor o de una modificación postraduccional necesaria para su activación. En la actualidad, las pruebas indican que existe tal factor activador de la PrfA (12).