

ABSCESOS CEREBRALES NEONATALES. EL CITROBACTER COMO PRINCIPAL AGENTE PATÓGENO.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: MERCEDES Leal Cala, ANDREA López Martínez, MARÍA ISABEL Martínez León, AMPARO García Galera, ALMUDENA Pérez Lara, CRISTINA Bravo Bravo

Objetivos Docentes

Destacar la importancia del Citrobacter como agente patógeno en la formación de abscesos cerebrales en el periodo neonatal.

Revisión del tema

Los abscesos cerebrales en los recién nacidos son poco frecuentes, sin embargo los principales agentes causantes de abscesos intraaxiales son: Citrobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia y Staphilococcus aureus.

El Citrobacter es una bacteria entérica gram negativa (de la familia de las Enterobacterias), anaerobia facultativa (hidroliza la urea y fermenta la glucosa generando gas), que encontramos en el tracto gastro-intestinal y genito-urinario. Sus factores de virulencia radican en una proteína de membrana externa 32-kD única con trofismo meningeo, y en su resistencia a la fagocitosis. Tiene la capacidad de invadir y/o transportar células endoteliales microvasculares generando necrosis hemorrágica y abscesos; y además, posee una capacidad de replicación intracelular que contribuye a la persistencia de la infección encefálica.

En la actualidad, dentro del género de Citrobacter, se pueden diferenciar las siguientes genomo-especies: C. koseri (antes conocido como Citrobacter diversus), complejo C. freundii (C. freundii, C. braakii, C. sedlakii, C. werkmanii, C. youngae, C. gillenii, C. murliniae y C. rodentium), C. amalonaticus y C. farmeri. La meningitis y sus complicaciones asociadas están casi exclusivamente generadas por el Citrobacter koseri.

El citrobacter en la edad pediátrica presenta predilección por neonatos, fundamentalmente inmunodeprimidos y pretérminos; sin embargo, debemos puntualizar que los casos que exponemos al final de la presentación se dieron en recién nacidos a término. En los neonatos suelen generar sepsis, meningitis (en aproximadamente 1.3 % de los casos) y desarrollo de abscesos cerebrales en un bajo porcentaje (aproximadamente un 5%). Sin embargo, el Citrobacter supone el 50% de las meningitis neonatales por gram negativos, y es el causante del 80% del total de los abscesos cerebrales a esta edad.

Se trata de una infección adquirida de forma horizontal (principalmente de carácter nosocomial) o de forma vertical, es decir por contagio materno, aunque este último modo de transmisión es muy poco frecuente.

Las manifestaciones clínicas de los absceso cerebral en recién nacidos son los derivados tanto de la infección (fiebre, aumento de reactantes de fase aguda, leucocitosis, irritabilidad...), como los ocasionados por la posible hipertensión intracraneal (vómitos, la disyunción de las suturas craneales y la ampliación de la circunferencia de la cabeza entre otros).

Los abscesos cerebrales suelen presentar una formación en 4 fases anatomopatológicas en el siguiente orden:

1. cerebritis precoz (3-5 días)
2. cerebritis tardía (de 4-5 días a 2 semanas)
3. cápsula precoz (más de 2 semanas)
4. cápsula tardía (de semanas a meses).

La correlación de estas fases anatomopatológicas con la imagen se observa en dos fases:

1. Una **fase precoz**, donde predominarán las áreas de cerebritis. Suele ocurrir a los 3 ó 5 días desde la inoculación del agente patógeno y se caracteriza porque en las pruebas de imagen se puede observar:
 - Ecografía: aumento del grosor de los surcos corticales y de su ecogenicidad, así como una pérdida de la arquitectura de la sustancia blanca que puede presentar regiones hiperecogénicas.
 - TC (tomografía computarizada): lesiones parcheadas y multiloculares de sustancia blanca de densidad disminuida con posible neumoencéfalo por la producción de gas.
 - RM (resonancia magnética): áreas multifocales mal definidas de intensidad disminuida en T1 y aumentada en T2 y FLAIR. Sutil o nulo realce de la sustancia blanca tras la administración de contraste paramagnético e importante restricción en las secuencias de difusión que puede ser debido a hiper celularidad, isquemia o edema citotóxico en ausencia de material purulento.
2. Una **fase más tardía y evolucionada**, donde se ha procedido a la licuefacción del contenido de las lesiones. En las pruebas de imagen se puede observar:
 - Ecografía: múltiples cavidades en sustancia blanca, anecoicas o hipoecoicas, tabicadas, con flujo en Doppler color de las paredes de los abscesos que se muestran más hiperecogénicas. Pueden contener burbujas aéreas y nivel líquido-líquido por detritus. Generan efecto masa que puede ocasionar desviación de las estructuras de la línea media e hidrocefalia por colapso del sistema ventricular.
 - TC: abscesos de morfología cuadrangular, localizados en sustancia blanca y con tabiques internos y realce periférico tras contraste intravenoso. Pueden presentar calcio puntiforme periférico (aunque la TC se trata de una técnica a evitar en neonatología).
 - RM: se observan lesiones quísticas múltiples, cuadrangulares, con tabiques, en relación a abscesos, que se muestran hipointensos en secuencias T1 e hiperintensos en secuencias de TR largo. Presentan edema perilesional asociado variable y relace periférico de sus gruesas paredes tras la administración de contraste. Presentan restricción a la difusión e hipointensidad en el mapa ADC, lo que indica la actividad de la lesión. Si las lesiones son drenadas, desaparecerá la marcada restricción en difusión, aunque el realce periférico de sus paredes puede permanecer durante meses pese a una buena respuesta al tratamiento.

Con esta presentación por imagen, habría que establecer un diagnóstico diferencial fundamentalmente con otras infecciones encefálicas bacterianas que suele generar mayor edema perilesional y efecto de masa y con la leucomalacia periventricular en las que las lesiones quísticas son periventriculares y sin realce. En el diagnóstico diferencial con lesiones tumorales, puede ser de gran utilidad la espectroscopia, que en los abscesos mostrará un pico en la relación lípidos/lactato, pero no mostrará pico en colina, a diferencia de los tumores.

Entre las pruebas de diagnóstico por la imagen, la ecografía es de ayuda en el diagnóstico precoz y drenaje de los abscesos, y es la primera prueba de imagen diagnóstica indicada pero es la resonancia magnética la técnica más específica para conocer la extensión, fase evolutiva y para realizar el seguimiento. Esto es así, porque como se comentó anteriormente, las secuencias de difusión mostrarán una importante restricción a la difusión mientras el absceso esté activo. Si el tratamiento es eficaz y los abscesos tienden a la resolución disminuirá la restricción hasta desaparecer.

Desde el punto de vista anatomopatológico, destaca la presencia de leptomeninges opacas y exudado purulento con epididimitis difusa a nivel macroscópico; presentando a nivel microscópico una cápsula fibrosa no bien formada, con neutrófilos y otros restos celulares necróticos, y la presencia del microorganismo en las paredes de los vasos congestionados.

El tratamiento estándar es la antibioterapia con doble fármaco intravenoso de larga duración (de 3 a 8 semanas), y en caso de pobre respuesta o crecimiento de lesiones, incluso bajo tratamiento antibiótico, drenaje quirúrgico, para lo que son fundamentales las pruebas de imagen. El citrobacter es resistente a la penicilina y ampicilina, pero suele ser sensible a las cefalosporinas de tercera generación y a los aminoglucósidos (baja penetración del sistema nervioso central), preferentemente a la gentamicina. También suele ser sensible a los carbapenemes, piperacilina - tazobactam y trimetoprim con o sin sulfametoxazol.

Con respecto a la evolución natural y el pronóstico, cabe mencionar que el 30% de los recién nacidos y lactantes con infección del SNC (sistema nervioso central) fallecen y el 50% de los supervivientes suelen experimentar un daño significativo a nivel del SNC.

Ejemplos:

El **primer caso** que se presenta se trata de un recién nacido a término (RNAT) (38 semanas de gestación), mujer, de 18 días de vida, que acudió a urgencias por rechazo de las tomas e ictericia. Se ingresó por deshidratación hipernatémica grave e hiperbilirrubinemia en el rango para fototerapia. Presentaba infección urinaria sin elevación de reactantes de fase aguda. Tras comenzar con el tratamiento antibiótico, comenzó con fiebre e irritabilidad, por lo que se le solicitó una punción de líquido céfalo raquídeo (LCR) con diagnóstico de Citrobacter Koseri en LCR y en orina, y se procedió a cambiar el tratamiento antibiótico. Se realizó ecografía cerebral ([Fig. 1](#)) y RM de cráneo ([Fig. 2](#), [Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 5](#)). Ante la mala evolución de los abscesos, se requirió evacuación de los mismos con evaluación mediante TC ([Fig. 6](#)) y cambio de la pauta antibiótica. Presentó una evolución favorable sin afectación neurológica residual.

El **segundo caso** que se expone también se trataba de un lactante varón RNAT de 18 días de vida (40 semanas de gestación, parto vaginal), sin antecedentes de interés y embarazo sin complicaciones, que acude por fiebre de pocas horas de evolución sin foco aparente, irritabilidad y vómitos. Presenta una analítica con leucopenia y aumento de la procalcitonina y una muestra de LCR compatible con meningitis bacteriana por lo que se le solicitó una ecografía cerebral ([Fig. 7](#), [Fig. 8](#)) y se le pautó tratamiento antibiótico. Presentó una crisis convulsiva generalizada que se controló con fenobarbital.

Ante la evolución se procedió a la realización de una RM para su valoración ([Fig. 9](#), [Fig. 10](#), [Fig. 11](#)). Dado el efecto de masa de la lesión y la dilatación ventricular, el niño requirió la colocación de un drenaje ventricular externo y la aspiración del contenido de las lesiones, con un cultivo positivo para *Citrobacter Koseri* por lo que hubo que cambiarle la pauta de tratamiento antibiótico. Se utilizó un TC para control de drenaje ventricular ([Fig. 12](#)) y la RM para seguimiento ([Fig. 13](#)). El niño fue dado de alta tras 9 semanas de hospitalización.

El **tercer caso** corresponde a un varón de 7 días de vida, RNAT (38 semanas, parto vaginal), que ingresó por episodios prolongados de apnea, fiebre, hipotonía y llanto débil. A la exploración presentaba irritabilidad, hipertonia generalizada e ictericia. Con proteinuria y bacteriuria en el sedimento de orina se diagnosticó de infección urinaria. A la clínica se sumaron crisis convulsivas focales y mioclonías, indicando afectación del SNC por cuadro meníngeo, siendo el LCR compatible con meningitis bacteriana. Se aisló *Citrobacter Koseri* en LCR, sangre y orina. Por la clínica meníngea se le solicitó ecografía cerebral (de la que no se disponen imágenes por problemas técnicos durante su realización). Ante la mala evolución clínica, incluso con tratamiento antibiótico intravenoso (IV) correcto, se decidió realizar RM cerebral ([Fig. 14](#), [Fig. 15](#), [Fig. 16](#)), donde se identificaban abscesos cerebrales y signos de ventriculitis. Requirió drenaje del absceso de mayor tamaño bajo control ecográfico y colocación de catéter de drenaje externo. En la evolución se necesitó colocación de válvula de drenaje ventrículo peritoneal por desarrollo de hidrocefalia, que se controló con TC de cráneo ([Fig. 17](#)). El paciente fue dado de alta tras 9 semanas de hospitalización. Como secuelas neurológicas a los 5 años presenta epilepsia sintomática, alteraciones del lenguaje, hiperactividad. Se le solicitó una RM de control a los 5 años ([Fig. 18](#)).

El **cuarto caso** es una RNAT de 13 días de vida que presentó clínica sospechosa de meningitis por *Citrobacter* y se le solicita directamente ecografía cerebral ([Fig. 19](#)) y RM de cráneo ([Fig. 20](#), [Fig. 21](#), [Fig. 22](#)). Se pautaron controles de imagen con ecografía ([Fig. 23](#)) y RM ([Fig. 24](#)). La niña precisó drenaje de la colección intraaxial y de la colocación de drenaje ventricular externo. Pese a la toma de muestras directamente del absceso, no se consiguió una confirmación microbiológica del germen causante de las lesiones intracraneales. Dado el contexto clínico, el comportamiento por imagen, la respuesta al tratamiento antibiótico y la evolución de las lesiones, se presupuso que el germen causante fue *Citrobacter*. **Imágenes en esta sección:**

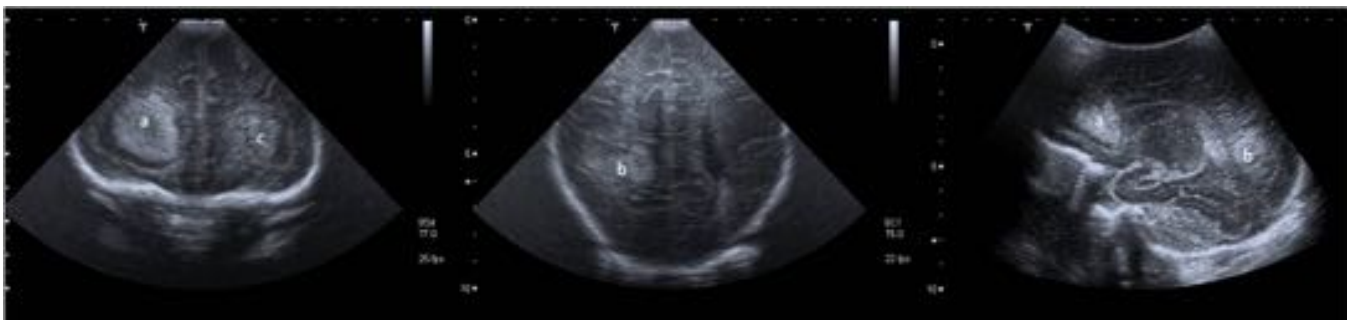


Fig. 1: Se muestran cortes ecográficos en planos coronal, transversal y sagital. Se observan 3 lesiones hiperecogénicas en sustancia blanca, una frontal derecha de 3.2 cm con halo hipoeicoico y cápsula hiperecogénica (a), otra occipital derecha de 2 cm con edema circundante y borrosidad de la sustancia blanca adyacente (b) y una tercera frontal izquierda de 2 cm (c), todas ellas sugestivas de abscesos.

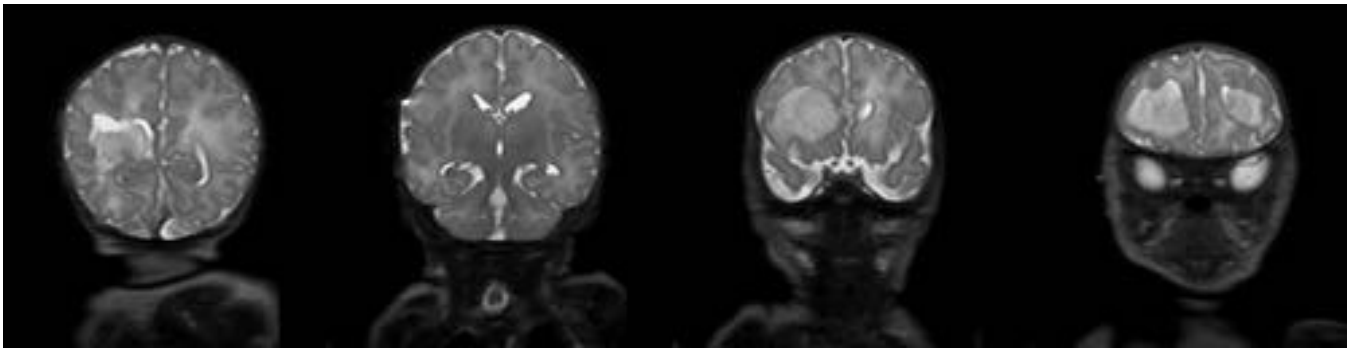


Fig. 2: Cortes coronales de RM en secuencia T2. Se muestran tres lesiones parenquimatosas supratentoriales, dos frontales, bilaterales, y una occipital derecha, heterogéneas, de predominio hiperintenso, con efecto de masa, en el contexto clínico son sugestivas de abscesos cerebrales.

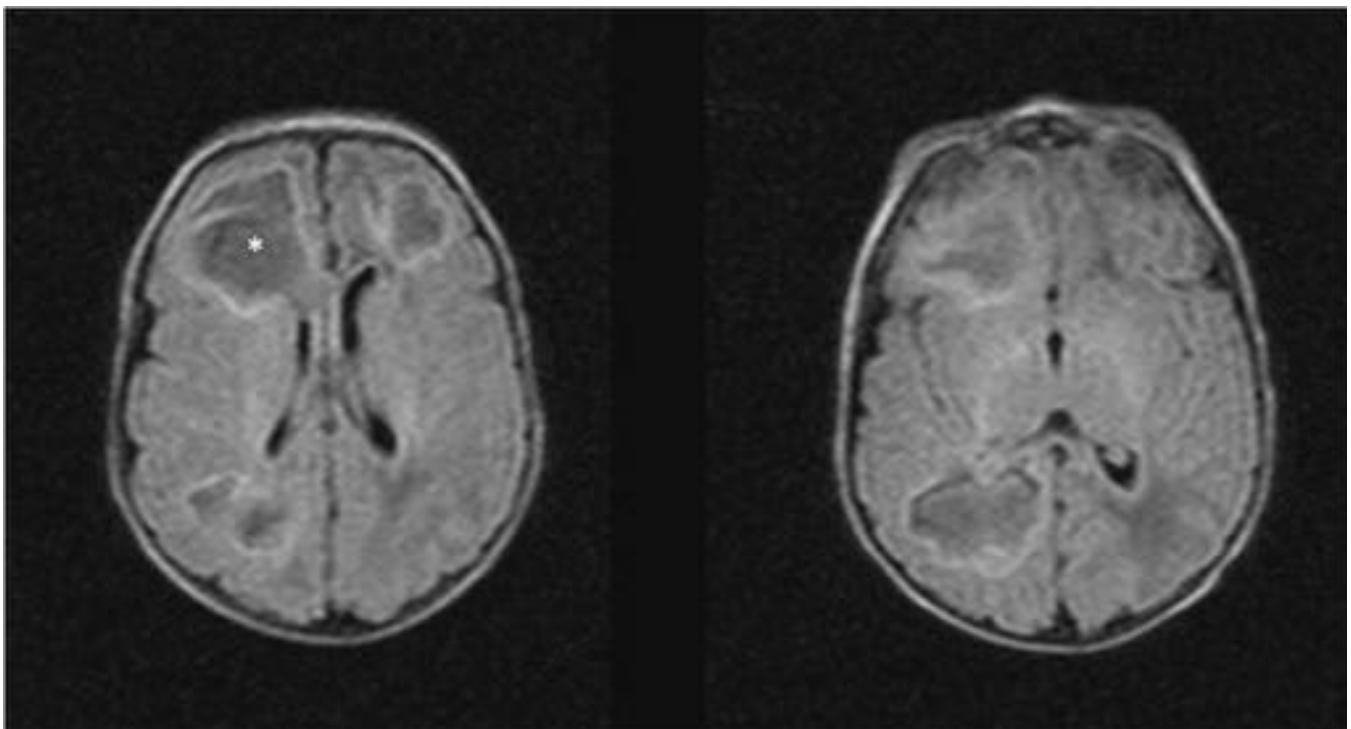


Fig. 3: Cortes transversales de RM en secuencias FLAIR, donde se aprecia la morfología ligeramente cuadrangular de tres lesiones, más marcada en la frontal derecha (*) con hipointensidad de señal central y un halo hiperintenso por edema asociado.

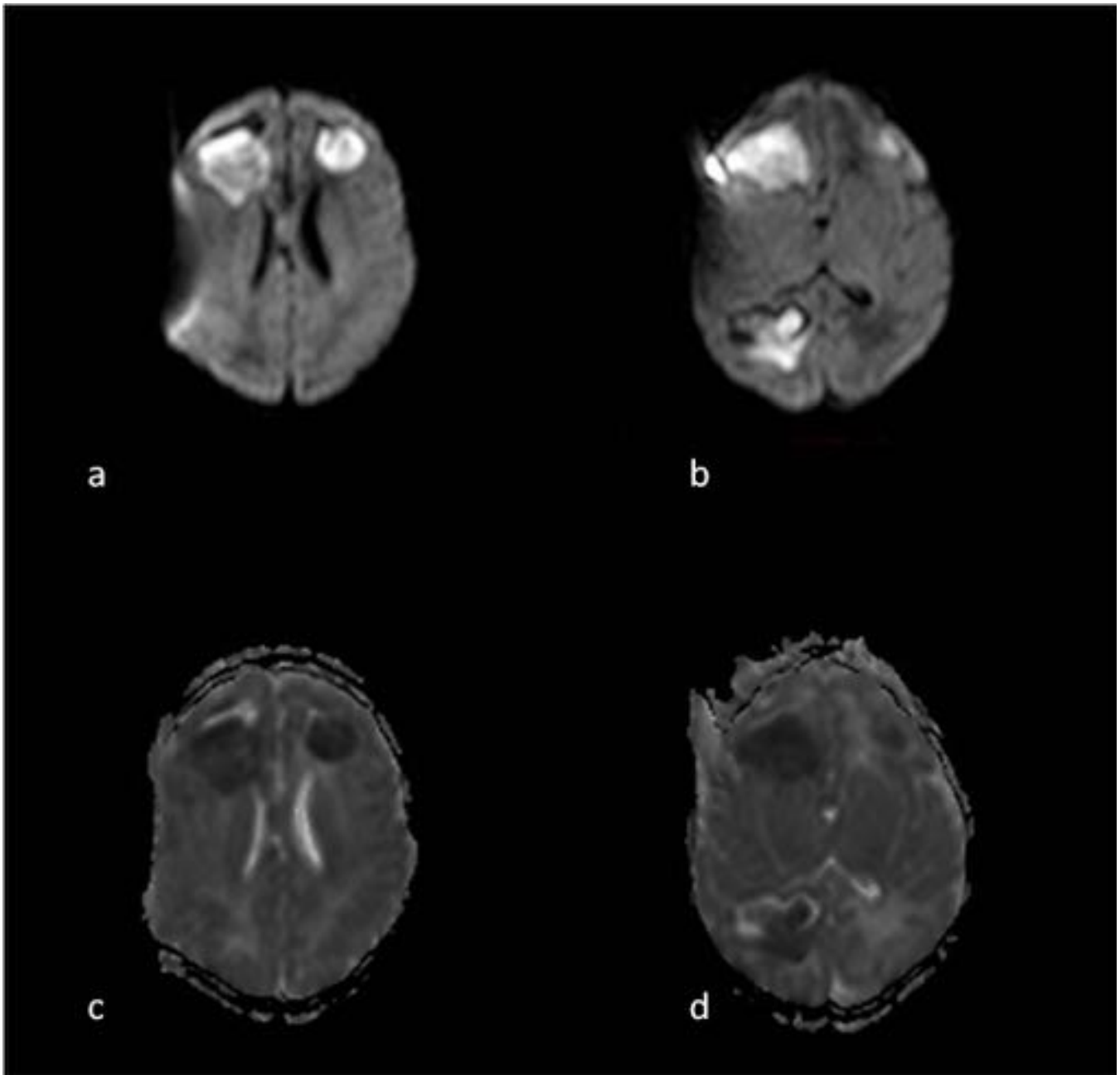


Fig. 4: Cortes axiales de RM secuencias difusión isotrópica b1000 (a, b) y mapa ADC (c, d). Los abscesos restringen a la difusión y cae la señal en el mapa, lo que indica su carácter activo.

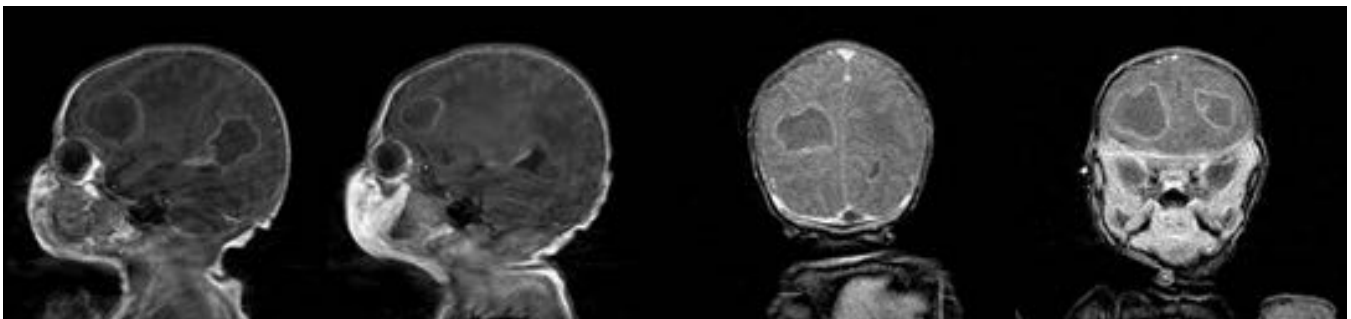


Fig. 5: Cortes sagitales y coronales de secuencias T1 tras la administración de gadolinio. Las lesiones se muestran hipointensas, con un realce periférico, comportamiento de abscesos cerebrales.

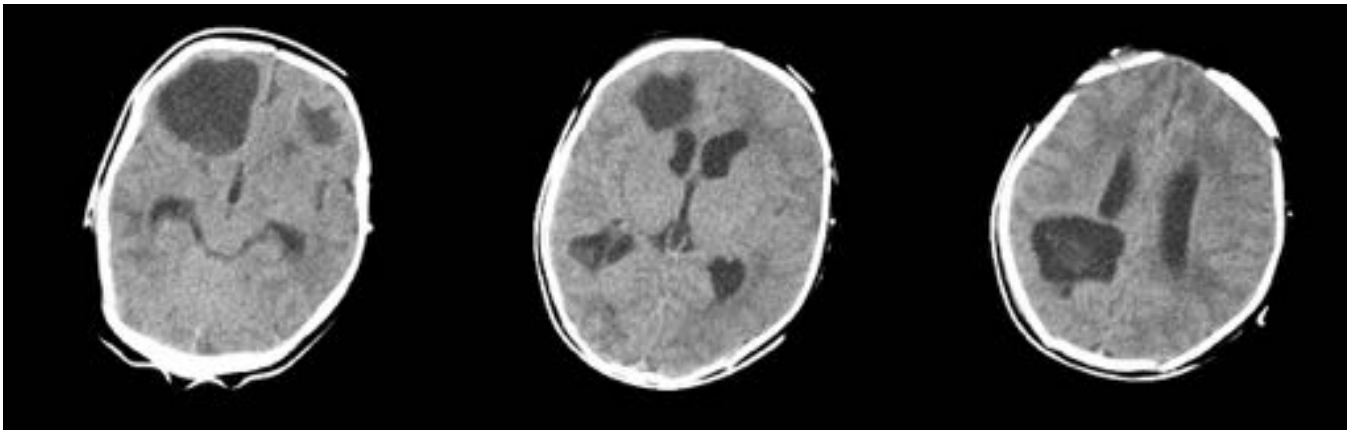


Fig. 6: Cortes transversales de TC sin contraste en el que se observan tres lesiones hipodensas, dos frontales bilaterales y una occipital derecha, con efecto de masa, sugestivas de abscesos.

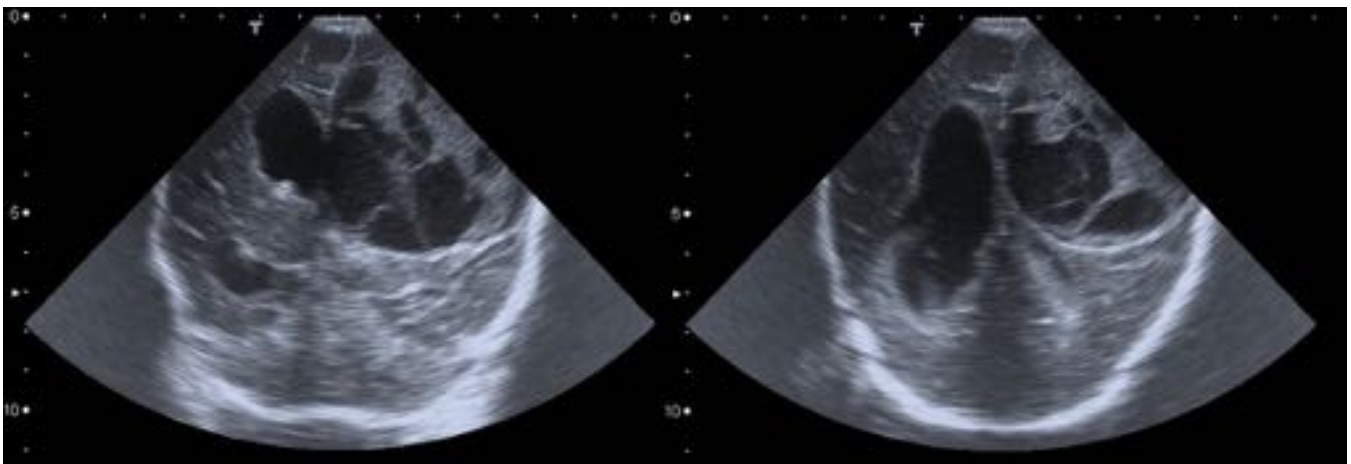


Fig. 7: Cortes ecográficos en el plano coronal y transversal. Se aprecia una lesión fronto-parietal izquierda, heterogénea, con áreas quísticas en su interior y numerosas tabicaciones, presenta efecto masa sobre el sistema ventricular adyacente. Se aprecia dilatación del ventrículo lateral derecho.

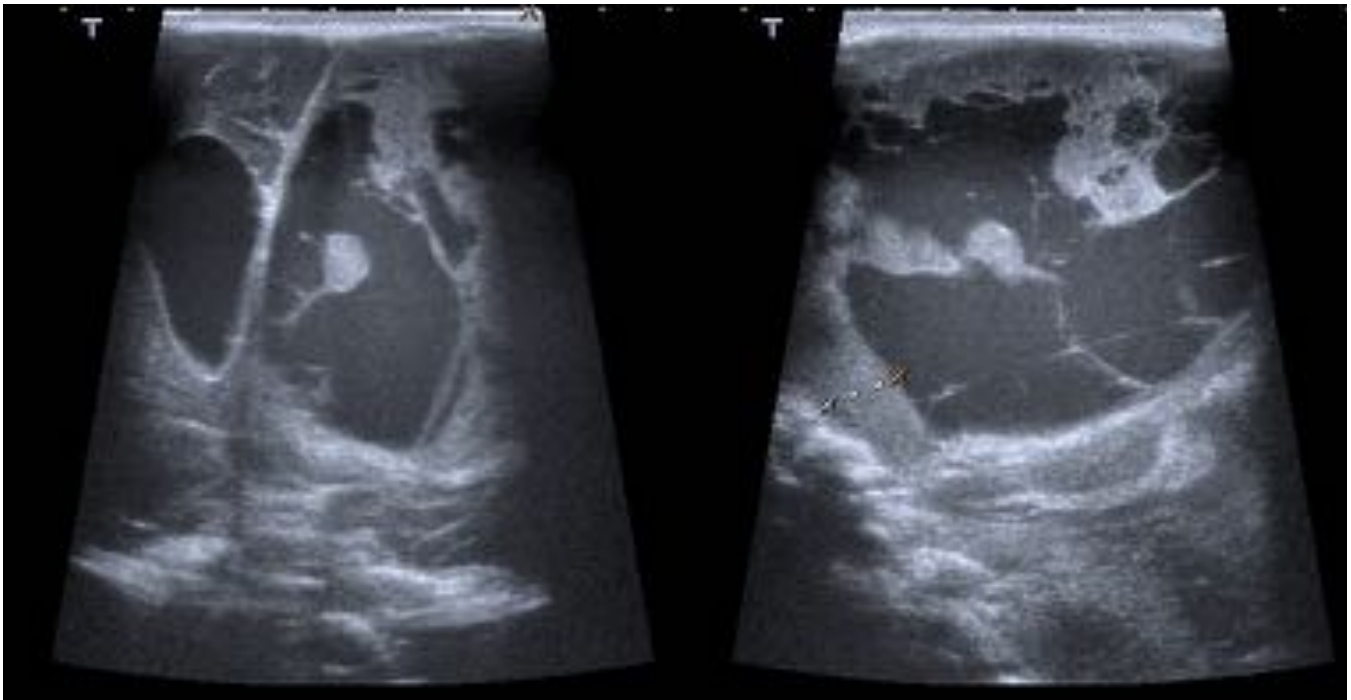


Fig. 8: Cortes ecográficos con transductor de superficie en planos coronal y sagital. Se aprecia una lesión fronto-parietal parasagital izquierda, predominantemente quística, heterogénea, multitabicada, con efecto masa sobre el sistema ventricular, sugestiva de absceso. Se aprecia dilatación del ventrículo lateral derecho por componente obstructiva de ependimitis.

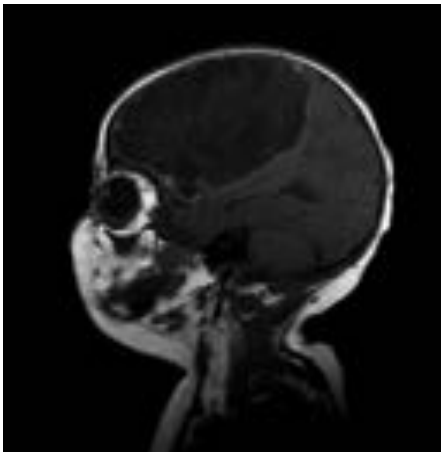


Fig. 9: Corte sagital de secuencia T1. Se observa importante lesión hipointensa fronto-parietal izquierda, con efecto de masa, sugestiva de absceso.

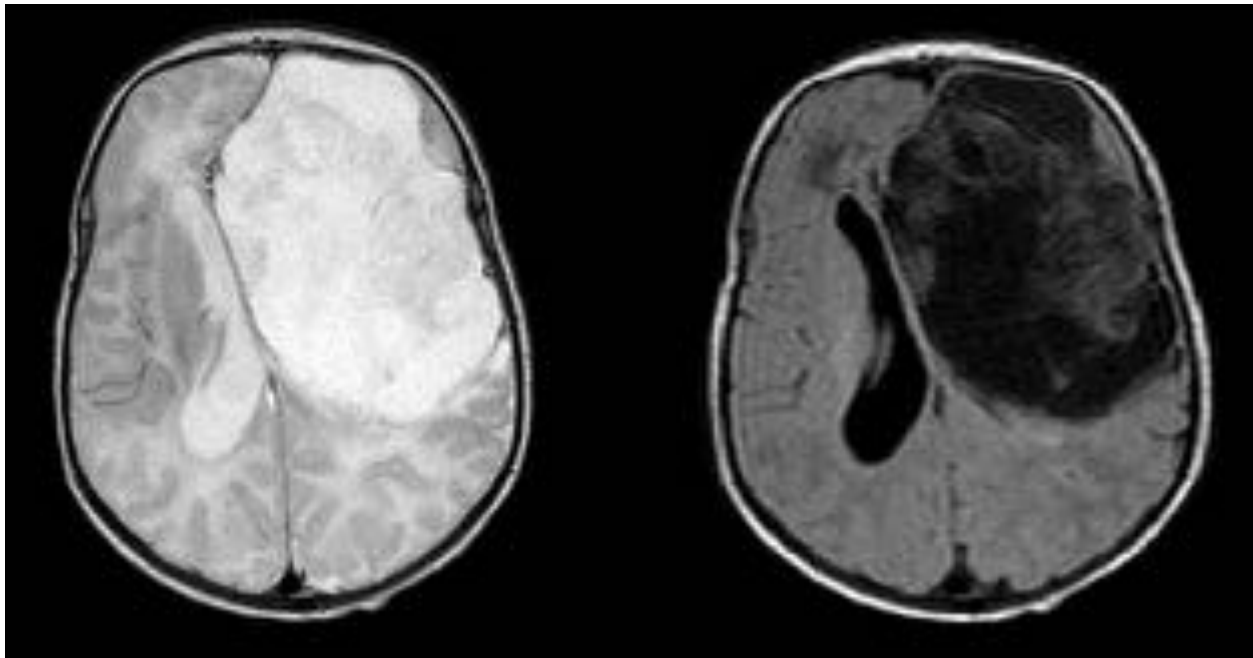


Fig. 10: Cortes axiales de RM en secuencias T2 y FLAIR. Se observa una lesión de gran tamaño, fronto-parietal izquierda, hiperintensa en T2 y heterogénea en FLAIR, con mínimo desplazamiento de la línea media y compresión del ventrículo homolateral.

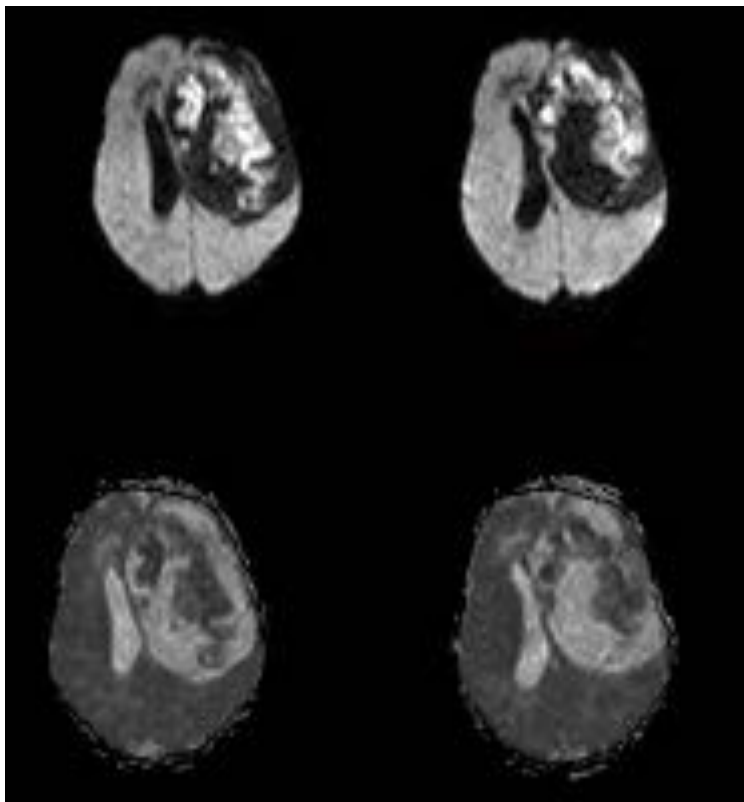


Fig. 11: Cortes axiales de RM de difusión (imagen isotrópica b1000 arriba y mapa ADC abajo). La parte sólida del absceso restringe en difusión, lo que muestra su carácter activo.

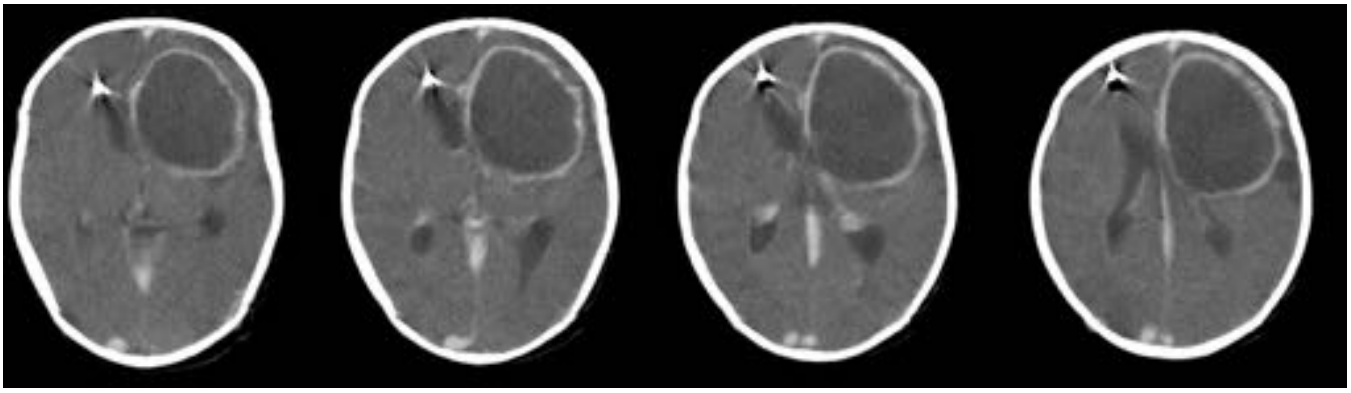


Fig. 12: Cortes axiales consecutivos de TC tras la administración de contraste. Se observa el realce periférico de la lesión frontal correspondiente a uno de los abscesos. Realce endependimario ventricular por componente inflamatorio-infeccioso. Catéter de derivación ventricular externo con extremo en asta frontal del ventrículo lateral derecho.

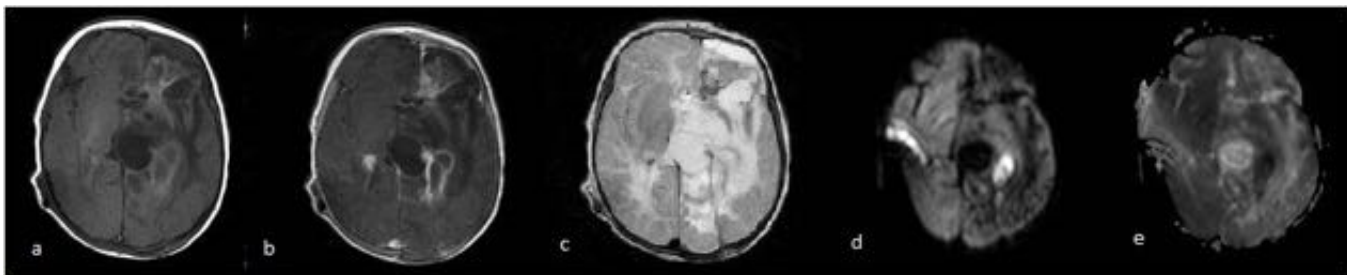


Fig. 13: Cortes transversales de RM en T1 sin (a) y con contraste (b), T2 (c) y difusión (d) y mapa ADC (e). Se aprecia la evolución de la lesión a encefalomalacia fronto-témporo-parietal izquierda, con múltiples e irregulares cavidades quísticas. Existe un realce en anillo tras la administración de contraste de una de las cavidades quísticas localizada en hipocampo izquierdo que además restringe a la difusión, que sugiere persistencia de material infectado correspondiente a restos de absceso.

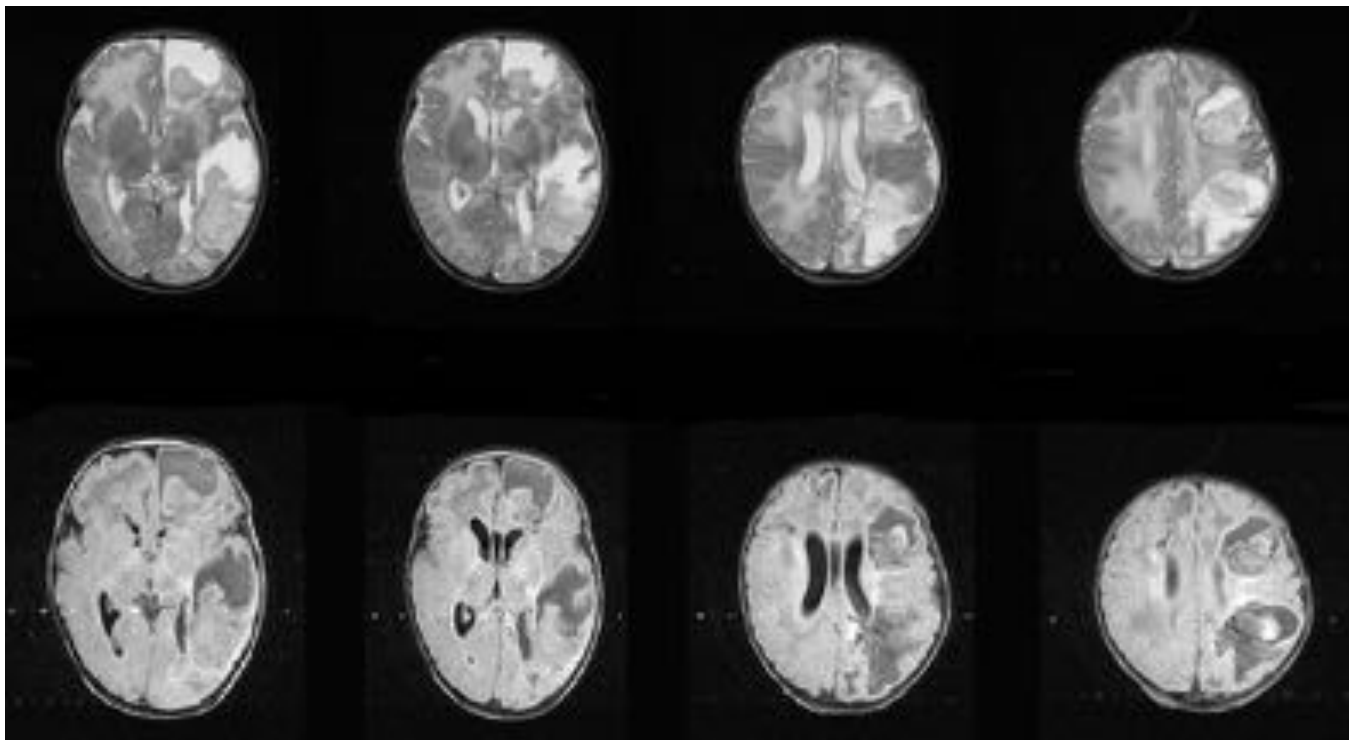


Fig. 14: Cortes transversales consecutivos de RM en secuencias T2 (arriba) y FLAIR (abajo). Se observan dos lesiones hemisféricas izquierdas de aspecto heterogéneo, con componente quístico que se muestra fundamentalmente hiperintenso en T2 e hipointenso en FLAIR, y componente sólido isointenso en ambas secuencias, sugestivas de abscesos.

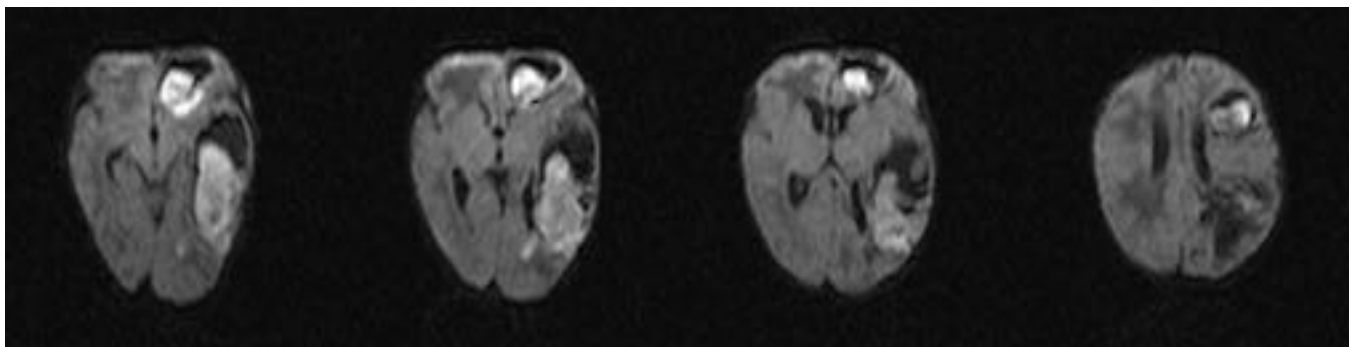


Fig. 15: Cortes transversales consecutivos de difusión b1000 donde se aprecia la restricción del componente sólido de las lesiones, lo que sugiere su naturaleza activa.

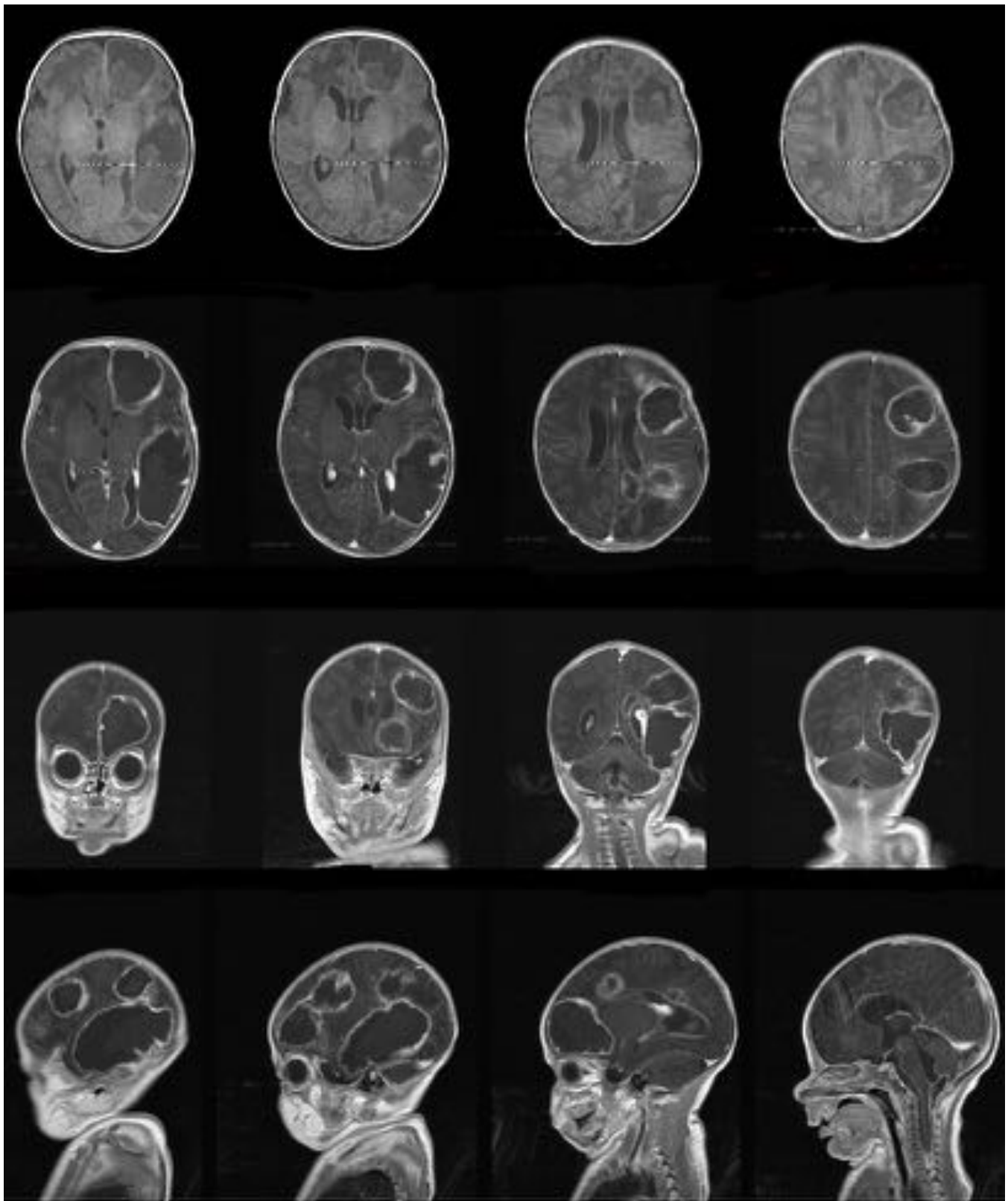


Fig. 16: Se exponen de arriba abajo cortes transversales en T1 sin (fila 1º) y con contraste (fila 2º), coronales T1 con contraste (fila 3º) y sagitales T1 con contraste (fila 4º). Se observan dos lesiones hemisféricas izquierdas, destructivas del parénquima, con relace periférico mural tras la administración de contraste, sugestivas de abscesos.

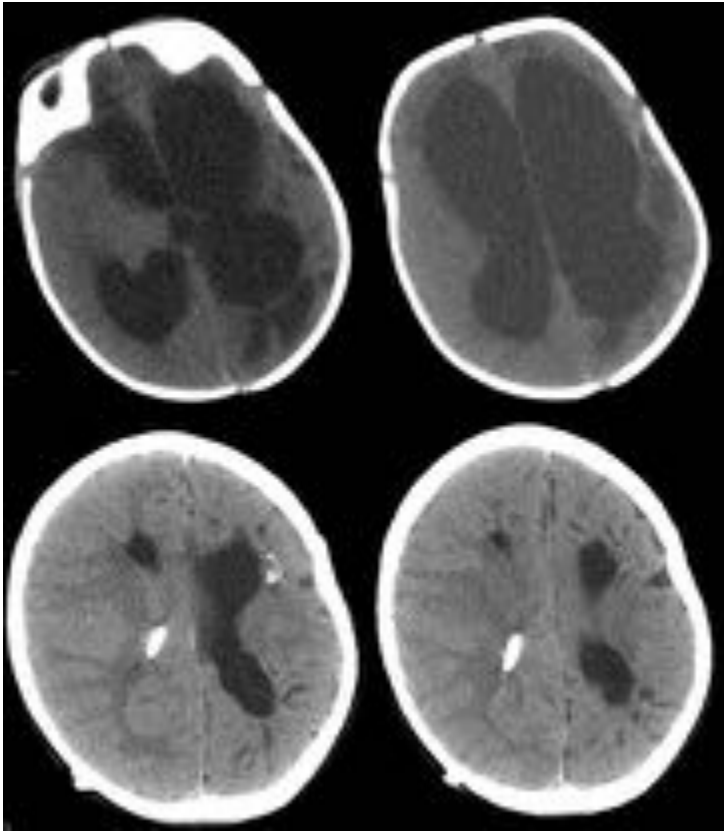


Fig. 17: Cortes transversales TC sin contraste. En las dos imágenes superiores se aprecia una hidrocefalia a expensas del sistema ventricular supratentorial. Las dos imágenes inferiores se obtuvieron tras la realización del drenaje ventricular, objetivándose el catéter de derivación con extremo en ventrículo lateral derecho.

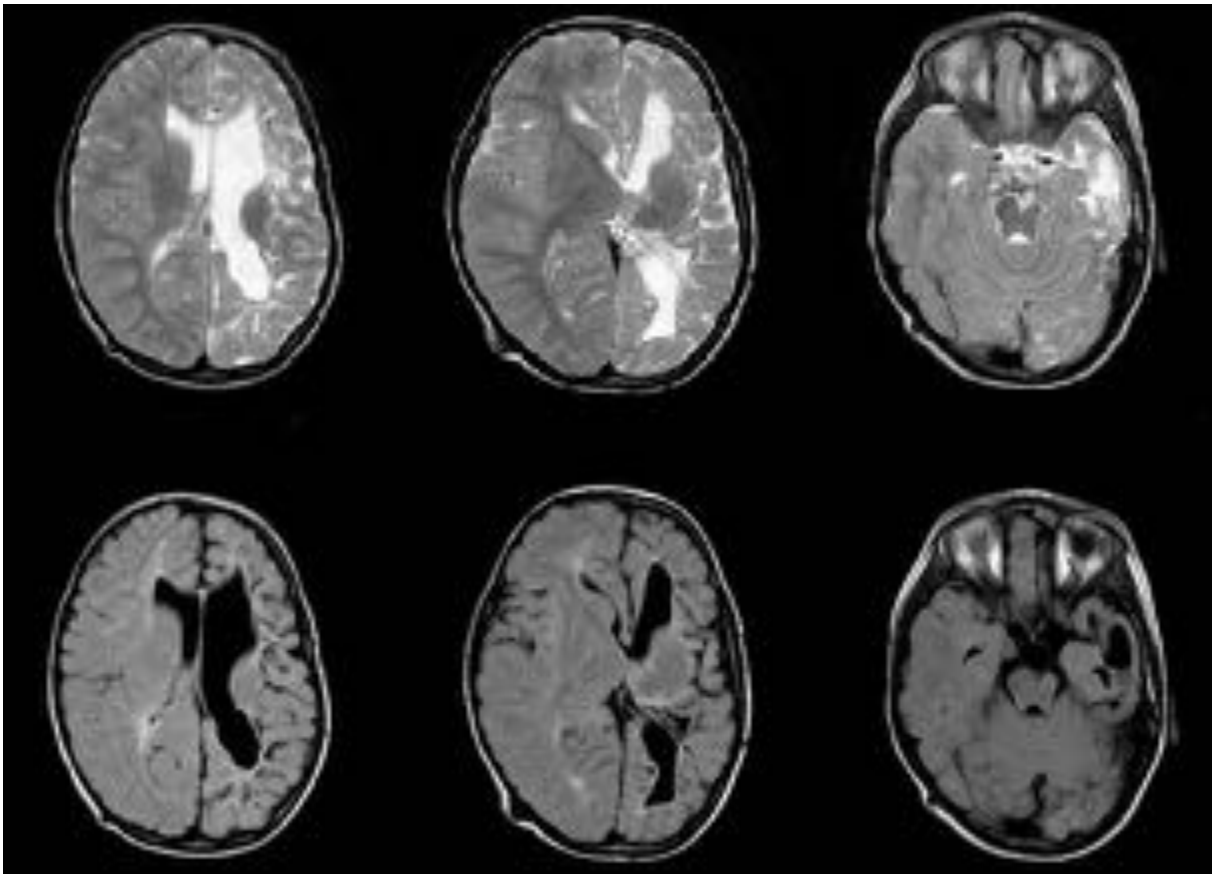


Fig. 18: Cortes transversales consecutivos de secuencias T2 y FLAIR. Se aprecia la evolución final de los abscesos cerebrales con aumento del tamaño del ventrículo lateral izquierdo, de bordes irregulares, a causa de atrofia cerebral homolateral residual, con marcada pérdida de volumen de dicho hemisferio.

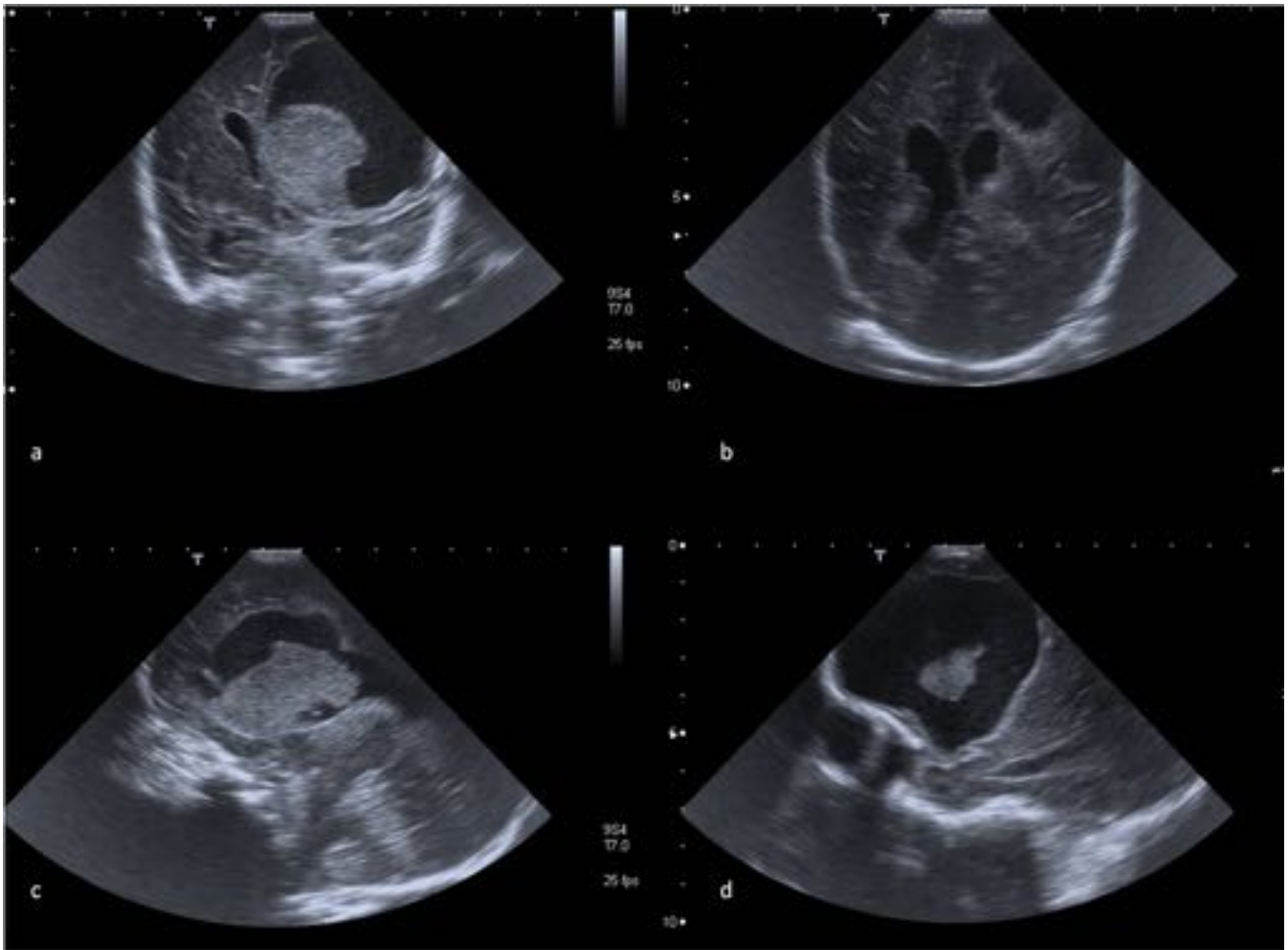


Fig. 19: Cortes ecográficos en los planos coronal (a), transversal (b) y dos sagitales (c, d). Se observa lesión de bordes definidos, de aspecto quístico, con área hiperecogénica en su interior, sugestiva de absceso cerebral.

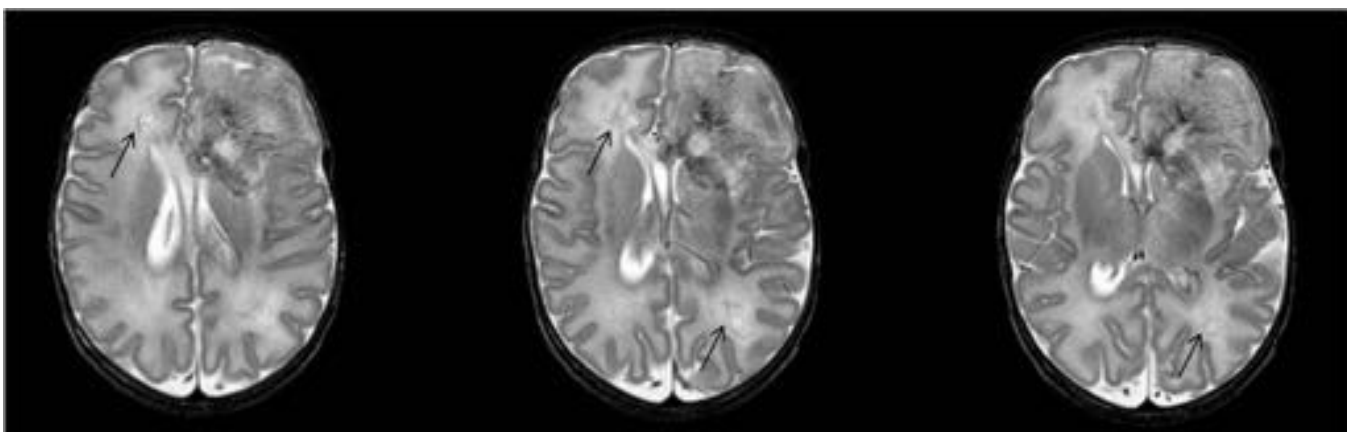


Fig. 20: Cortes transversales de RM, secuencias T2. Se aprecia lesión pseudonodular frontal izquierda, heterogénea, de predominio hiperintenso, con discreto efecto masa sobre la línea media y ventrículo lateral izquierdo, sugestiva de absceso. En región frontal derecha y occipital izquierda se aprecian dos pequeñas lesiones de características similares a la previa pero rodeadas de un área hiperintensa, difícil definir si son pequeños abscesos o componente de cerebritis (flechas).

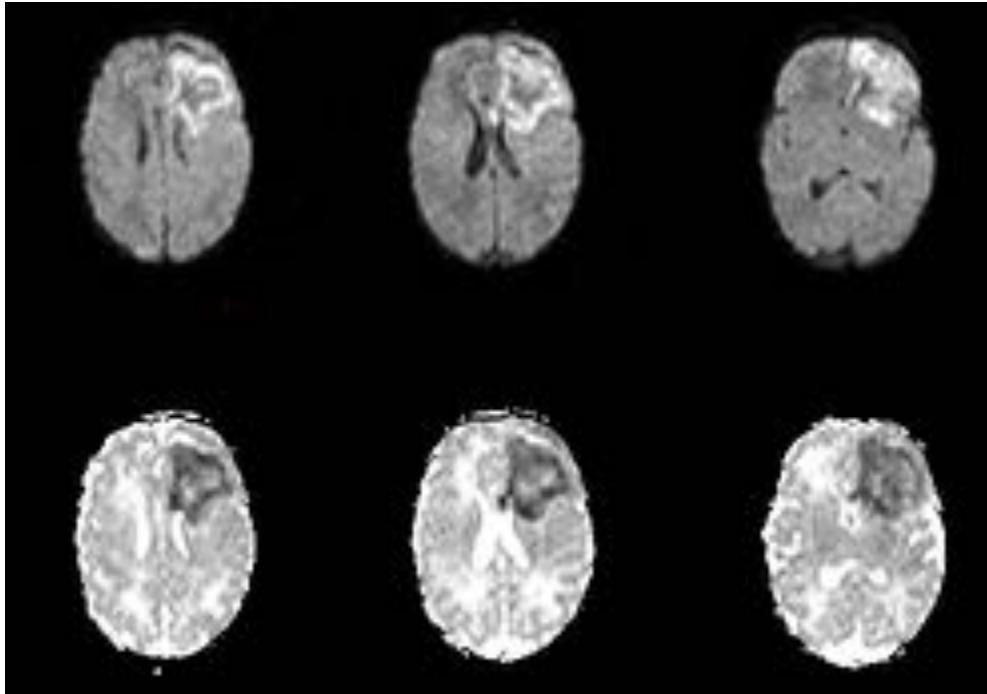


Fig. 21: Cortes transversales de difusión. La lesión frontal izquierda muestra intensa restricción a la difusión, fundamentalmente periférico, y leve central, mostrando el carácter activo del absceso y posibles zonas de sangrado interno. Sin embargo las otras lesiones comentadas en la fig. 20 no restringen a la difusión ni cae su señal en el mapa ACD, se confirma que son áreas de cerebritis, sin conformación de absceso.

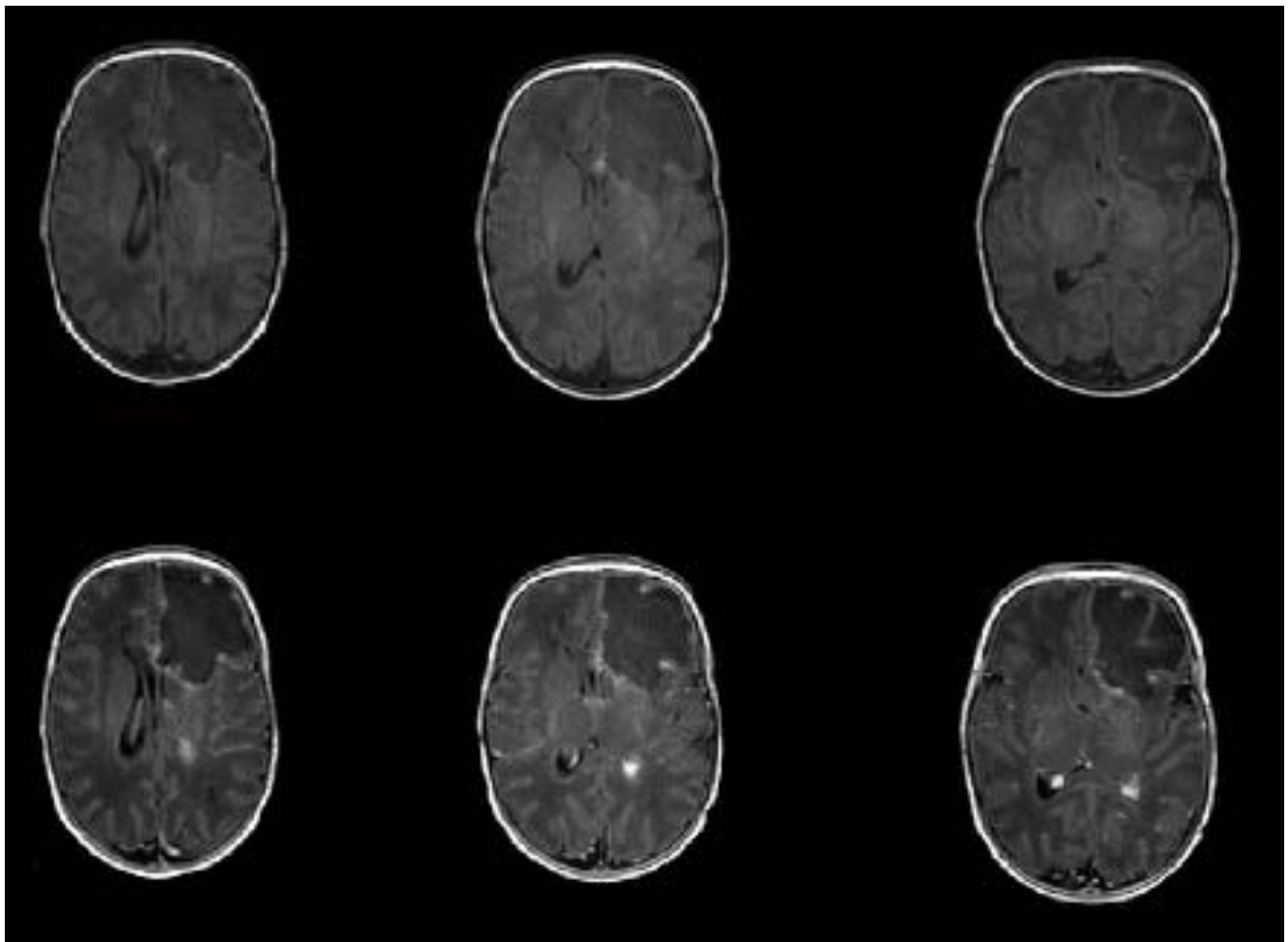


Fig. 22: Cortes transversales de RM en T1 sin (superior) y con contraste (inferior). Se observa el realce periférico de la lesión frontal izquierda correspondiente al absceso y un realce muy sutil de las lesiones frontal derecha y occipital izquierda.

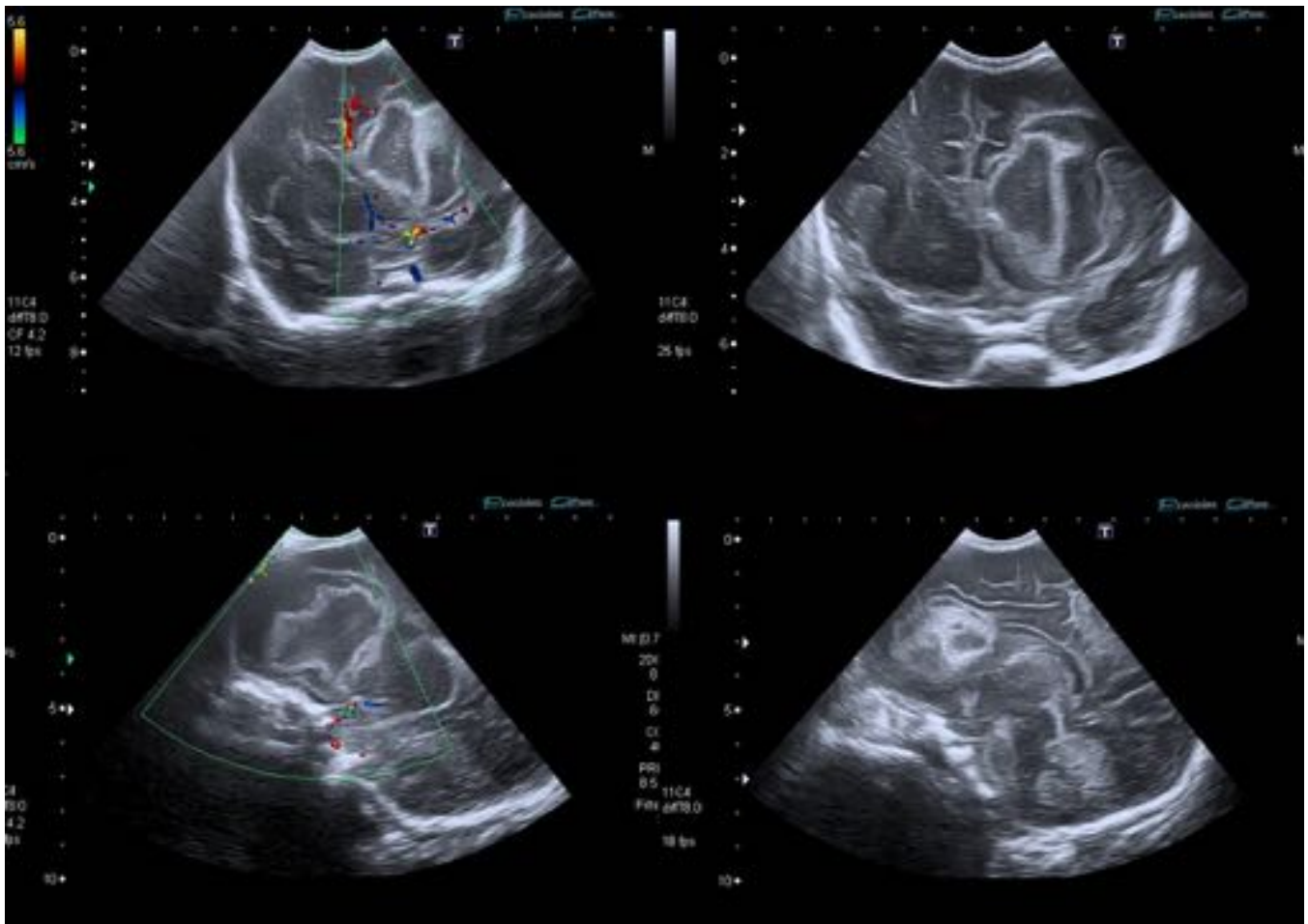
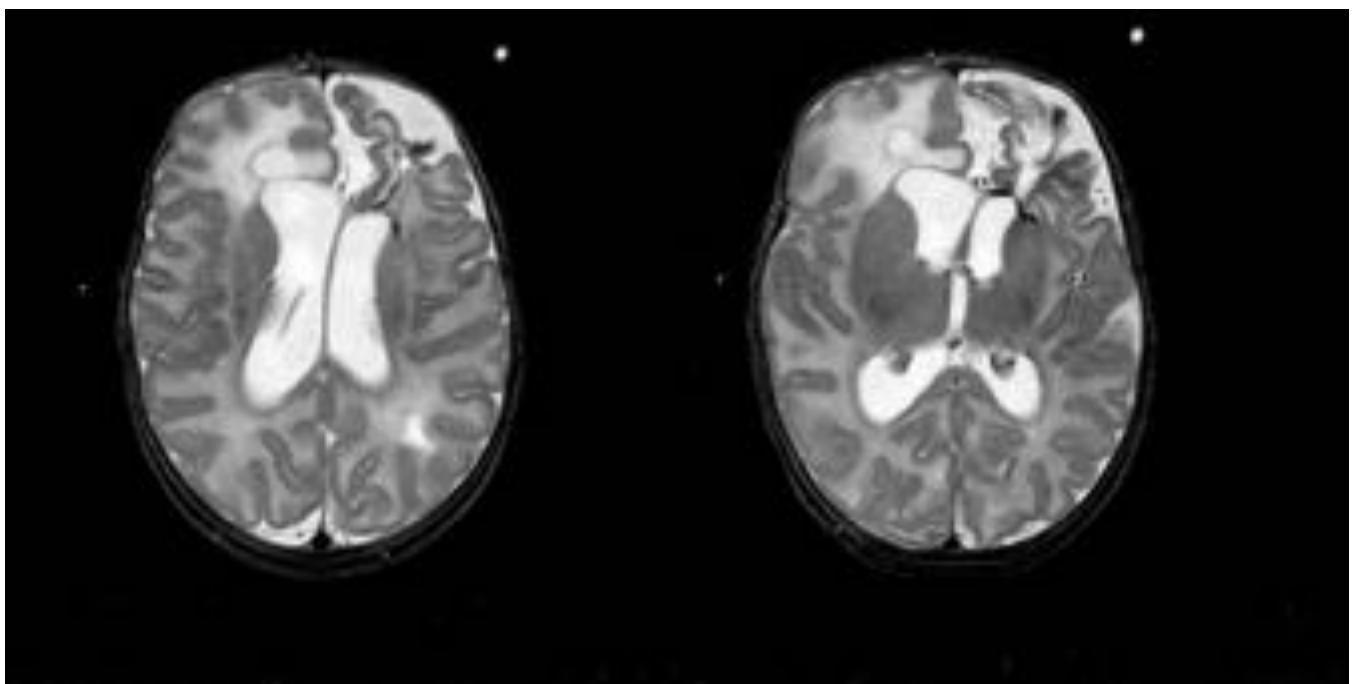


Fig. 23: Cortes ecográficos coronales (arriba) y sagitales (abajo). Persiste la lesión frontal izquierda de paredes hiperecogénicas. Presenta hiperecogenicidad en su interior por posible sangrado y necrosis-detritus.



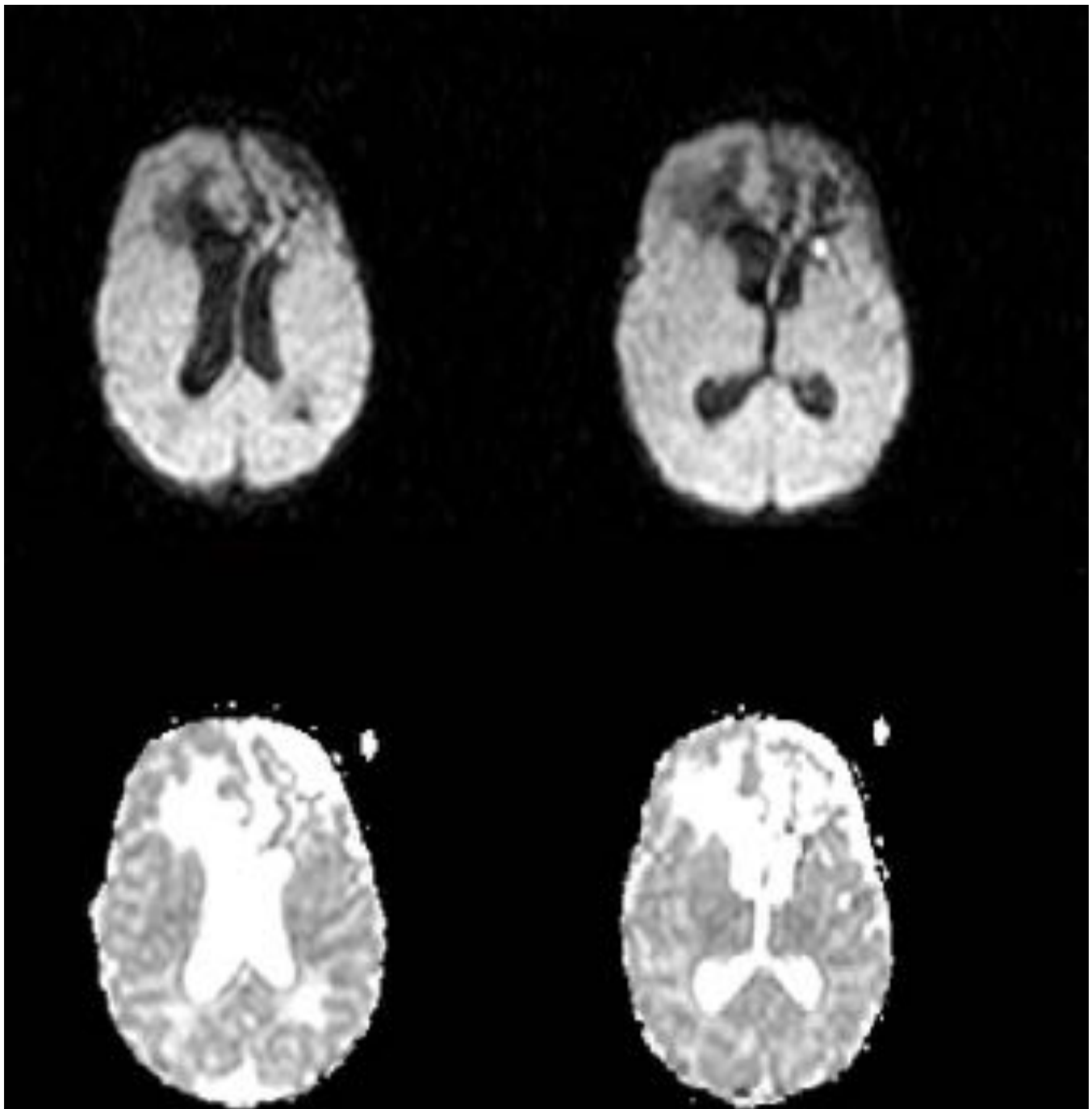


Fig. 24: Cortes transversales de RM en secuencias T2, difusión y mapa ADC, donde se observa área de encefalomalacia frontal izquierda con pérdida de volumen y tracción ventricular, con restos hemáticos periféricos. Área de poroncefalia quística frontal derecha con edema perilesional y tracción ventricular asociada. Evolución a poroncefalia de la lesión occipital izquierda (flecha). Pequeña área periventricular frontal izquierda restrictiva, posiblemente por detritus.

Conclusiones

Es preciso destacar la importancia del Citrobacter, particularmente del C. Koseri, como agente patógeno en la formación de abscesos cerebrales en el periodo neonatal.

La prueba inicial de estudio ante la sospecha de meningitis debe ser la ecografía cerebral, que nos permite descartar complicaciones asociadas, y aunque esta técnica es válida para el control de las lesiones, es la RM la prueba idónea para valorar la extensión de las lesiones y controlar la evolución de las mismas, así como la respuesta al tratamiento.

Bibliografía / Referencias

1. Gary L. Hedlund. Meningitis por citrobacter. En: Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Diagnóstico por imagen: cerebro. 2ª ed. Madrid: Marbán; 2011. p.696-9.
2. Nuñez Cuadros E, Yun Castilla C, Moreno Algarra C, Moreno Pérez D, Ros López B, García Martín FJ, et al. Medical and neurosurgical management of Citrobacter Koseri, a rare cause of neonatal meningitis. JMM 2014; 63:144-7.
3. Mikami T, Saito K, Kato T, Irie S, Yoshikawa J, Kindo S. Detection and characterization of the evolution of cerebral abscesses with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Neurol Med Chir (Tokyo). 2002;42:86-90.
4. Cartes-Zumelzu FW, Stavrou I, Castillo M, Eisenhuber E, Knosp E, Thumher MM. Diffusion-Weighted imaging in the assessment of brain abscesses therapy. AJNR. 2004; 25:1310-7.
5. Kariholu U, Rawal J, Namnyak S. Neonatal Citrobacter koseri meningitis and brain abscess. Internet J Pediatr Neonatol. 2008;10:1-5.
6. Ferferbaum R, Diniz EM, Valente M, Giolo CR, Vieira RA, Galvani ALS et al. Brain abscess by Citrobacter diversus in infancy. Case report. Arq Neuropsiquiatr. 2000; 58:736-40.
7. Robert Y. Shih, Kelly K. Koeller. Bacterial, Fungal, and Parasitic Infections of the Central Nervous System: Radiologic-Pathologic Correlation and Historical Perspectives. RadioGraphics 2005;35:1141-69.
8. Javier E. Villanueva-Meyer, Soonmee Cha. From Shades of Gray to Microbio-logic Imaging: A Historical Review of Brain Abscess Imaging. RadioGraphics. 2015;35:1555-62.
9. Agrawal D, Mahapatra AK. Vertically acquired neonatal Citrobacter brain abscess: case report and review of the literature. J Clin Neurosci. 2005;12:188-90.
10. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. Pediatr Radiol. 2008;38:129-37.
11. Rodrigues J, Rocha D, Santos F, Joao A. Neonatal Citrobacter Koseri Meningitis: Report of Four Cases. Case Reports in Pediatrics 2014; Article ID 195204, 4 pages.