

# LISTERIOZA

## *Listeriosis*

**Prof. Dr. Valeriu Popescu**

*Clinica de Pediatrie Spitalul Clinic de copii „Dr. V. Gomoiu“, București*

### REZUMAT

În lucrare, autorul prezintă:

- agentul patogen – bacil gram pozitiv – *Listeria monocytogenes*;
- epidemiologia și patogenia (infecția maternă, transmiterea de la mamă la făt pe cale hematogenă și pe cale amniotică; afectarea fetală; contaminarea postnatală);
- anatomia patologică;
- tabloul clinic: forme precoce și forme tardive;
- diagnostic pozitiv și diferențial;
- evoluție;
- tratament, profilaxie.

**Cuvinte cheie:** listerioză; epidemiologie; patogenie; manifestări clinice; diagnostic; tratament; evoluție; nou-născut.

### ABSTRACT

Intrauterine *Listeria monocytogenes* infection may result in abortion early in gestation and stillbirth later on or congenital infection with early neonatal death.

Newborn acquiring *Listeria* late in pregnancy or during birth manifest diverse clinical signs ranging from septicemia to focal skin lesions. Two clinical syndromes:

- the first with early onset presents in the first two days of life and is characterized by septicemia and high mortality rate;
- the second form (late onset) presents after the fifth day of life and represents infection acquired during delivery or postnatally – with meningitis or meningoencephalitis.

The diagnosis of listeriosis is suggested by the clinical picture and gram stain visualization of *Listeria*, a gram-positive bacteria.

Treatment of listeriosis is most often initiated with a combination of ampicillin and an aminoglycoside – gentamicin. The outcome is favorable in most cases, the exception being the cases with fulminant sepsis and meningoencephalitis often complicated by disseminated intravascular coagulation and bleeding.

**Key words:** listeriosis; epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; diagnosis; treatment; evolution; newborn.

Afecțiune cauzată de *Listeria monocytogenes*, listerioza se situează astăzi pe al treilea loc al infecțiilor materno-fetale (10-20% dintre cazuri), după infecția cu streptococ B (30-40%) și infecția cu *Escherichia coli* (30-40%). Această afecțiune predomină în Spania. Afectează 0,2-0,3% dintre nou-născuți, 2% dintre prematurii sub 30 de săptămâni de gestație și 1% dintre prematurii sub 37 de săptămâni de gestație.

Agentul patogen cauzal este „oportunist“; el nu determină listerioza (boală) decât la copiii cu deficite imunitare.

### 1. AGENTUL PATOGEN

Agentul patogen este un bacil gram pozitiv de 0,5  $\mu\text{m}$ /1-2  $\mu\text{m}$ , cu extremitățile rotunjite, fără capsulă, fără granulații metacromatice; poate fi

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

confundat cu enterococul, streptococul, pneumococul și difteriozii (*Corynebacterii*); eroarea se poate face cu *Hemophilus influenzae* dacă, în cursul colorației gram, decolorarea este excesivă. *Listeria monocytogenes* este un germe aerob-anaerob facultativ, ce crește bine pe mediile uzuale. Unele caractere permit evidențierea agenților patogeni cu care poate fi confundată *Listeria*: mobilitatea, catalaza + și oxidaza –, zona strânsă de beta-hemoliză. Agentul patogen are 15 antigene somatice (I-XV) și 5 antigene flagelare (A-E). Combinația variabilă a antigenelor somatice O și flagelare H determină numeroase serotipuri, din care sunt cunoscute în prezent 15. Gazda răspunde prin producerea de anticorpi circulanți și prin instalarea unei imunități celulare. Anticorpilor dirijați contra antigenelor O și H nu sunt protectori; ei sunt decelați prin 2 reacții: reacția de aglutinare (un titru de cel puțin 1/320 este evocator) și reacția de deviere a complementului.

*Listeria monocytogenes*, bacil intracelular facultativ, induce la gazdă o imunitate de tip celular; celulele sensibilizate sunt limfocitele și macrofagele. Hipersensibilitatea întârziată este obiectivată prin IDR la „*listerină*“.

Infecțiile precoce cu *Listeria monocytogenes* sunt cauzate în special de serotipurile I a, I b și IV b, în timp ce infecțiile tardive sunt cauzate dominant de serotipul IV b, serotipurile I a, I b fiind rare.

## 2. EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE

În raport cu data producerii contaminării se disting două modalități.

**a) Contaminarea ante- sau perinatală:** *infecția materno-fetală*. Este modalitatea de contaminare obișnuită ce implică: colonizarea sau infecția mamei; transmiterea de la mamă la făt; colonizarea și/sau infecția fătului.

*Colonizarea sau infecția mamei*. După Siegel și colab., portajul asimptomatic (colonizarea) este rar (prelevările cervico-vaginale în cursul sarcinii sunt rar pozitive). Infecția (listerioza) femeii gravide are o frecvență de 1/200-1/250. Infecția se observă mai ales în cursul trimestrelor 2 și 3 de gestație. Expresia sa clinică este variabilă: febră (cel mai frecvent în momentul avortării sau nașterii) sau sindrom pseudogripal între 2 luni și 15 zile înainte de întreruperea sarcinii; mai rar, meningită, septicemie, infecție urinară în săptămânile ce preced sfârșitul gestației. Infecția determină după data în care se instalează: avort în aproape 30% dintre cazuri (de obicei în al doilea trimestru de sarcină), nașteri premature de copii vii sau uneori

născuți morți în mai mult de jumătate dintre cazuri, în timp ce nașterea la termen se întâlnește în mai puțin de 20% dintre cazuri.

*Transmiterea de la mamă la făt*. Se face pe cale hematogenă și pe cale amniotică. Calea hematogenă este sigură. Germenii anaerobi sunt aduși de sângele matern, în condițiile unei bacteriemii sau septicemii materne (cu punct de plecare o endometrită) traversează placentă, după ce au determinat o leziune placentară. Un abces placentar al plăcii bazale poate, de asemenea, să se deschidă în camera interviloasă și germenii patogeni ating fătul pe cale hematogenă. Aceste două modalități induc o bacteriemie sau o septicemie fetală, fiind la originea unei contaminări amniotice secundare (ciclul Seelinger).

Calea amniotică este posibilă. Infecția lichidului amniotic, posibil datorată unui focar al plăcii coriale a placentei, se extinde, traversând corionul și amniosul, până la lichidul amniotic. Din contră, infecția lichidului amniotic nu este cauzată de un portaj cervico-vaginal cu propagarea germenilor prin membranele rupte sau indemne; portajul este efectiv rar. Fătul este contaminat prin inhalare sau ingestia de lichid infectat. Raritatea portajului cervico-vaginal explică raritatea contaminării fătului, în cursul pasajului prin filiera genitală, în momentul expulziei.

*Afectarea fetală*. Nu se cunosc proporția de cazuri simplu „colonizate“ și nici rațiunea trecerii de la „colonizare“ la infecție. Oricum ar fi, afectarea fetală este la originea morților fetale și infecțiilor fetale precoce.

**b) Contaminarea postnatală:** infecția secundară. Pare mai rară. Se cunosc mici epidemii în secțiile de nou-născuți. Contaminarea se poate face de la materialele de intubație sau incubatoarele nedezinfectate. Contaminarea postnatală este la originea formelor tardive de infecție neonatală.

## 3. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea elementară este *granulomul listerian*; acesta constituie leziunea caracteristică din listerioză. Microscopic se constată prezența de noduli rotunzi, alb-gri sau alb-gălbui, de mărimea unei gămălii de ac până la un bob de mei (2-3 mm).

Macroscopic, nodulul listerian este dispus perivascular, fiind constituit la debut din celule pe cale de degenerescență (necroză) ale parenchimului, din histiocite și din câteva celule sanguine. Nodulul listerian evoluat este caracteristic; zona rotundă bine limitată, în cocardă, cu un centru de necroză celulară și o coroană periferică constituită din

histiocite, limfocite, plasmocite, polinucleare. În celule sau în afara lor, mai ales în jurul granulomului, se pune în evidență *Listeria*.

*Leziunile țesuturilor și organelor.* În 2/3 dintre cazuri sunt notate leziuni ale placentei sub formă de noduli și uneori de abcese mai voluminoase. La nou-născut se întâlnesc leziuni sub formă de noduli la nivelul faringelui, esofagului, ficatului, pancreasului, suprarenalelor.

#### 4. TABLOU CLINIC

Se descriu două sindroame clinice similare cu tabloul clinic din infecțiile streptococice din grupa B.

*Forme precoce.* Primele semne apar în primele 2 zile de viață. Aceste forme sunt cauzate în special de serotipurile I a, I b și IV b. De cele mai multe ori, în aceste cazuri se constată că mama a prezentat febră în cursul expulziei sau puțin înainte sau, uneori, între 2 luni și 15 zile înaintea nașterii, gravida a prezentat un tablou pseudogripal sau, mai rar, de septicemie, meningită, infecție urinară. Nou-născutul este de obicei prematur.

Tabloul clinic este acela al unei septicemii neonatale (denumită și *granulomatoză septică infantilă*), care se individualizează prin unele elemente ca: icter cu hepatomegalie; prezența unei erupții cutanate constituită din papule roz-saumon, diseminate, la debut, pe trunchi, unele dintre ele acoperite de o veziculă sau de o pustulă; obstrucție nazală; conjunctivită purulentă precoce; prezența de mici granulații alb-gălbui pe perețele faringian.

Radiografia pulmonară evidențiază cel mai frecvent un aspect evocând o pneumonie de inhalție, mai rar un aspect ce simulează o maladie a membranelor hialine (aspect granitat și bronhogramă aeriană); aspectul micronodular diseminat în cele două câmpuri pulmonare este evocator de listerioză.

Mult mai rar, tabloul clinic este acela al unei stări de moarte aparentă a nou-născutului sau prematurului.

Mortalitatea este foarte ridicată, apropiată de 100%.

*Forme tardive.* Debutează după a 5-a zi de viață, în intervalul 6-30 de zile după naștere. Infecția se produce în cursul expulziei sau postnatal. Tabloul clinic este dominat de meningita purulentă, al cărei aspect clinic și biologic nu are nici o particularitate. Evoluția meningitei este mai puțin fulminantă, deși pot apărea recăderi și hidrocefalie. Meningita poate fi asociată în 25% dintre cazuri cu aspectul limfocitar al LCR.

Se mai pot observa și alte manifestări localizate: pneumonie bacteriană, fără specificitate clinică și radiologică; conjunctivită supurată.

#### 5. DIAGNOSTIC

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul pozitiv se bazează pe trei categorii de date: condițiile de survenire a infecției, tabloul clinic și examenele paraclinice.

*Condițiile de survenire a infecției* pot fi particulare în formele precoce de listerioză neonatală. Antecedentele materne, avorturile repetitive sau nașterea de copii morți au fost considerate evocatoare de listerioză maternă (în fapt aceste date nu au fost confirmate).

*Tabloul clinic*, cu particularitățile semnalate la descrierea formelor precoce, asociat examenului macroscopic al placentei, foarte evocator dacă se pun în evidență noduli listerieni, au valoare în diagnostic.

*Examenle paraclinice.* Unele dintre investigațiile paraclinice (leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă, fibrinemie crescută, proteină C reactivă crescută) orientează spre o infecție, dar nu spre o listerioză. Explorarea bacteriologică permite identificarea infecției și evidențierea agentului patogen cauzal.

În caz de naștere febrilă sau în situația în care mama a prezentat, în cele 2 luni care au precedat nașterea, un accident febril, sunt indispensabile unele investigații:

- *La mamă:* hemocultură, sediment urinar, prelevări cervico-vaginale; frotiuri amniotice și culturi din plasmă, chiar în absența de noduli la examenul macroscopic; studiul anatomo-patologic al placentei (al cărui rezultat este tardiv). Aceste investigații bacteriologice trebuie să permită identificarea agentului patogen și instituirea unui tratament precoce.
- *La naștere:* prezența de noduli placentari decelabili macroscopic trebuie să impună efectuarea de frotiuri și culturi.
- *La nou-născut:* contraimmunoelectroforeza sau alte tehnici ce permit identificarea în mai puțin de o oră a antigenelor solubile specifice în sânge, urină, LCR; prezența acestora permite afirmarea diagnosticului de listerioză; agentul patogen poate fi pus în evidență în hemocultură, LCR; în prelevările din leziunile cutanate sau din nodulii faringieni, în prelevările oculare (în caz de conjunctivită supurată).

**Diagnostic diferențial.** Se face în două etape: recunoașterea infecției și eliminarea infecțiilor cauzate de alți agenți patogeni.

Recunoașterea infecției este etapa esențială. Se pun în discuție: septicemia, meningita...

Eliminarea infecțiilor cauzate de alți agenți patogeni constă în practică în identificarea listeriozei mai curând decât în eliminarea altor agenți patogeni și a septicemiilor, meningitelor...

## 6. EVOLUȚIE

Evoluția listeriozei se manifestă în funcție de data de apariție a manifestărilor clinice (precoce sau tardivă), de tipul de infecție realizat, de precocitatea și de calitatea tratamentului.

## 7. TRATAMENT

*Listerioza femeii gravide.* Tratamentul constă în administrarea de ampicilină și mai ales de amoxicilină (4g/zi, *per os*), asociată cu un aminoglicozid (gentamicină, 2,5 mg/kg/de 2 ori pe zi, i.m. sau i.v.), timp de 10-15 zile. La naștere se va verifica absența infecției la nou-născut.

*Listerioza neo-natală.* Înainte de identificarea agentului patogen se utilizează asocierea de ampicilină (200 mg/kg în 3 injecții, i.v.) cu

gentamicină (2,5 mg/kg/injecție, în 2 injecții/zi, i.v. sau i.m.). Când agentul patogen a fost izolat, este preferabil de a continua asocierea ampicilină-gentamicină, timp de cel puțin 10 zile, ampicilina fiind continuată singură până la 15 zile în caz de septicemie și până la durata totală de 3 săptămâni în caz de meningită.

La antibioterapia pe cale generală se asociază:

- în caz de meningită, gentamicină, intrarahidian;
- un tratament simptomatologic dacă este necesar.

## 8. PREVENIRE

Sunt necesare două grupuri de măsuri.

Unele măsuri se adresează mamei: depistarea și tratamentul infecției.

Alte măsuri se adresează copilului. În caz de risc crescut (naștere prematură febrilă a unui copil cu greutate sub 2.500 g), se recomandă o antibioterapie sistematică, constând din asocierea ampicilină-gentamicină, pe o durată ce nu depășește 4-5 zile dacă investigațiile permit eliminarea infecției și chiar a portajului. Această conduită îndepărtează riscul de selectare a germenilor rezistenți (de obicei germeni intestinali) susceptibili de a fi la originea unei infecții severe.

## BIBLIOGRAFIE

1. Fessard C, Dailly R, De Menibus CH et al – Listeriose néonatale – à propos de 97 cas. *Revue de Pédiatrie*, 1978, XIV, 8, 467.
2. Krauss VW, Embree JE, MacDonald SW et al – Congenital listeriosis causing early neonatal death. *Can Med Assoc J*, 1982, 127, 36-38.
3. Lancet – Editorial – Perinatal listeriosis. *Lancet*, 1980, ii, 911.
4. Seelinger HPR, Finger R – Listeriosis. In: Remington J and Klein (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*, p. 264-289. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983.
5. Siegel JD, McCracken GH jr – Sepsis neonatorum, *N Engl J Med*, 1981, 304, 642-647.
6. Voiculescu M – Listerioza. În: Voiculescu M (ed): *Boli infecțioase*, vol. II, cap. 114, p. 773-779, Ed. Medicală, București, 1990.