

# ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIEI MATERNO-FETALE CU *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Victoria Aramă\*

## REZUMAT

Listerioza reprezintă 7% din totalul infecțiilor neonatale. Ea poate afecta cuplul mamă-făt pe toată perioada sarcinii, putând provoca: avort, naștere prematură, moarte în utero sau infecție neonatală severă. Listerioza la femeia gravidă este greu de diagnosticat deoarece ea îmbracă în majoritatea cazurilor forme clinice înșelătoare. Un episod febril contemporan cu avortul sau nașterea, care se remite rapid după delivrență este evocator pentru listerioză. Orice episod febril fără o cauză evidentă survenit în sarcină trebuie suspectat de listerioză și investigat prin efectuarea de hemoculturi repetate. Aminopenicilinele asociate sau nu cu aminoglicozide reprezintă antibioticele de primă alegere în listerioză.

**Cuvinte cheie:** *Listeria monocytogenes*, materno-fetal, aminopeniciline.

Listerioza maternofetală poate afecta cuplul mamă-făt pe toată perioada sarcinii, putând provoca: avort, naștere prematură, moarte în utero sau infecție neonatală severă.

## Etiopatogenie

*Listeria monocytogenes* (LM) este un bacil gram pozitiv mic, mobil, nesporulat, microaerofil, ubicitar.

Există 5 serotipuri diferite de LM: 1, 2, 3, 4a și 4b.

Cel mai frecvent implicate în patogenia umană sunt tipurile 1 și 4b.

LM este parazit intracelular facultativ, fiind capabilă să se multiplice în macrofage, monocite, precum și în majoritatea celulelor din țesuturile infectate.

După ce pătrunde în celulă LM este capabilă să „evadeze” din fagozomi către citoplasmă prin intermediul factorilor săi de virulență (listeriolysina O și fosfolipaza).

LM pătrunde în organism pe cale digestivă, traversează intestinul la nivelul plăcilor Payer, după care ajunge în ganglionii limfatici și în circulația sangvină.

Principalul organ țintă este ficatul, unde LM se multiplică intrahepatocitar. Liza hepatocitelor duce la o bacteriemie prelungită, în cursul căreia pot fi infectate placenta și sistemul nervos central.

LM este puțin patogenă pentru adultul sănătos, dar ea produce infecții severe în caz de:

- imunodepresie fiziologică: nou-născut, bătrâni, gravide.
- imunodepresie celulară: limfoame și alte hemopatii maligne
- transplantate de organe, tratamente imunosupresoare etc.

## ABSTRACT

### Up-to-date in diagnosis and treatment of materno-faetal infection with *Listeria monocytogenes*

Lysteriosis accounts for 7% of the neonatal infections. It can affect the mother-child couple during pregnancy. It can produce abortion, premature birth, in utero death or severe neonatal infection. Lysteriosis in pregnant women is difficult to diagnose because in most of the cases it has treacherous clinical forms. A febrile episode during abortion or birth, disappearing rapidly after delivery is suggestive for lysteriosis. Any febrile episode without an obvious reason must be suspected as lysteriosis and must be investigated by repeated hemocultures.

Aminopenicillins associated or not with aminoglycosides are the first choice antibiotics in lysteriosis.

**Key words:** *Listeria monocytogenes*, materno-fetal, aminopenicillins.

## Epidemiologie

Rezervorul natural al LM este reprezentat de mediul exterior (sol, apă, plante, silozuri), de unde omul și animalele se pot infecta, de obicei pe cale digestivă.

Boala este ubicitară, apare mai ales sub formă de cazuri sporadice și mai rar în mici focare epidemice legate de ingestia unui aliment (lactate, preparate din carne, fructe, pește). Ea este mai frecventă primăvara și toamna.

La om există purtători sănătoși intestinali de LM.

Poarta de intrare este în majoritatea cazurilor digestivă și mai rar aeriană, conjunctivală sau genitală.

Contaminarea fătului de la mamă se poate face:

*Antenatal* - pe cale sangvină transplacentară sau pe cale ascendentă transmembranară. În placenta apar abcese cu LM de la care se poate infecta lichidul amniotic.

*Intranatal* - prin contactul direct al nou născutului cu filiera genitală infectată a mamei.

*Postnatal* (rareori) - prin contactul cu materiale contaminate.

Cea mai frecventă cale de infectare a fătului se pare că este cea transplacentară, în cursul unei bacteriemii materne care poate fi exprimată clinic prin febră, frisoane și curbură.

## Forme clinice la adult

Formele neuromeningee sunt cele mai frecvent întâlnite.

Ele au prognostic sever (mortalitate 25 - 35%) și îmbracă 3 tablouri clinice:

1. **Forme meningee pure** cu 3 aspecte diferite:

- meningita acută purulentă, în care LCR are în majoritatea

\*Dr. Victoria Aramă - medic primar, asistent universitar, Clinica I Boli Infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș” București

cazurilor celularitate mixtă (50% polimorfonucleare și 50% limfomononucleare).

- *meningita acută cu LCR clar, „pseudovirală”, cu predominanță limfocitară dar cu hipoglicorahie.*

- *meningita subacută cu LCR clar, „pseudotuberculoasă”.*

**2. Meningoencefalitele** sunt mai frecvente decât formele meninge pure. Clinic se caracterizează prin: sindrom infecțios, sindrom meningean și semne neurologice variate (tulburări de conștiență, convulsii, paralizii de nervi cranieni). Sunt afectate preferențial structurile bulbopontine.

**3. Rombencefalita** este forma cea mai rară și cea mai greu de diagnosticat. Tabloul clinic este dominat de paralizii de nervi cranieni, care sunt deseori asociate cu deficit motor (hemiplegie) și tulburări senzitive contralaterale (sindrom altern). Sindromul infecțios și cel meningean sunt discrete iar LCR este puțin modificat.

**Formele septicemice** sunt mai rare și apar mai ales la bătrâni, gravide și pacienți cu imunodepresie celulară. Ele se însoțesc de determinări pleuropulmonare, meninge, cutanate, endocarditice etc.

**Formele localizate** sunt foarte rare și îmbracă diverse aspecte clinice: endocardite infecțioase, anevrisme infectate, pleuro-pneumopatii, colecistite, abcese hepatice, peritonite, infectarea lichidului de ascită, manifestări cutanate (eritem sau abcese cutanate).

**Formele minore (pseudogripale) și formele clinic inaparente** care în majoritatea cazurilor sunt descoperiri întâmplătoare de laborator și care pot avea implicații serioase asupra fătului atunci când apar la gravidă.

## Forme clinice la gravidă

Listerioza la femeia gravidă este greu de diagnosticat deoarece ea îmbracă în majoritatea cazurilor forme clinice înșelătoare:

1. Tulburări digestive nespecifice
2. Sindrom febril izolat și pasager cu aspect „pseudogripal”
3. Forme localizate: salpingite, cervicovaginite, cistită și/sau pielonefrită.

În sarcină leucoreea însoțită de semne de cistită sau pielonefrită trebuie investigată și pentru listeria.

Deseori listerioza maternă este total mută clinic, ea fiind relevată numai de consecințele sale obstetricale (avort, naștere prematură, infecția fătului). La o femeie cu avorturi repetate se impune căutarea unei listerioze vaginale.

Un episod febril contemporan cu avortul sau nașterea care se remite rapid după delivrență este evocator pentru listerioza.

Formele meningeene și septicemice sunt rare.

Orice episod febril fără o cauză evidentă survenit în sarcină trebuie suspectat de listerioză și investigat prin efectuarea de hemoculturi repetate.

Listerioza maternă netratată are consecințe redutabile asupra fătului, în funcție de vârsta gestațională la care survine infecția:

- avort precoce, atunci când infecția este dobândită în trimestrul 1 (4%) și în trimestrul 2 (23%).
- hipotrofie fetală și naștere prematură (54%) atunci când infecția survine tardiv.
- infecție neonatală severă (listerioza neonatală) atunci când survine în prepartum.

## Formele clinice la nou-născut

(listerioza neonatală)

Listerioza reprezintă 7% din totalul infecțiilor neonatale. Există două forme clinice distincte:

### 1. Forma precoce numită și **granulomatoza septică infantilă**.

Ea survine în primele 4 zile de viață și are caracter septicemic.

Copilul se naște în stare de moarte aparentă sau într-o stare foarte gravă.

Tabloul clinic se caracterizează prin: stare septică severă, conjunctivită, pneumonie cu detresă respiratorie, hepatosplenomegalie, icter, sindrom hemoragic, rash granulomatos sau pustulos și uneori meningită. Prognosticul este foarte sever cu mortalitate de 75%.

Examenul anatomopatologic arată focare granulomatoase multiple, diseminate, poliviscerale, de la care provine și vechea denumire a bolii.

### 2. Forma tardivă sau **meningee**

Ea apare în primele 3 săptămâni de viață, după o naștere aparent normală, survenind după a 7-a zi de viață.

Tabloul clinic este cel al unei meningite acute supurate.

Mortalitatea este de 25 - 30%, iar riscul de sechele neurologice este mare (hidrocefalie, retard psihomotor). Instalarea unei febre însoțite de tulburări neurologice după a 7-a zi de viață obligă la puncție lombară.

Formele mixte (meningită și septicemie) sunt frecvente.

## Diagnostic de laborator

**Diagnosticul bacteriologic** asigură certitudinea în diagnosticul listeriozei. El se bazează pe izolarea și identificarea LM din diferite produse patologice:

- hemoculturi, care sunt obligatorii în toate episoadele febrile apărute în sarcină.
- LCR
- exudat faringian, secreții oculare, leziuni cutanate, spută.

Din aceste procese patologice se efectuează frotiuri colorate gram și culturi pe medii selective (geloză cu acid nalidixic).

Medicul de laborator trebuie informat asupra suspiciunii de listerioză deoarece coloniile de LM sunt asemănătoare cu cele ale difteriozilor, cu care pot fi ușor confundate.

În cazul unei nașteri febrile se efectuează:

- examenul macroscopic și bacteriologic al placentei. Acesta evidențiază noduli și abcese placentare din care se vor efectua sistematic frotiuri și culturi.
- prelevări multiple de la nou născut: meconiu, lichid gastric, exudat faringian, conduct auditiv extern, secreții oculare, LCR. Acestea sunt cercetate bacteriologic pentru evidențierea LM.

## Diagnosticul serologic

LM este o bacterie puțin antigenică, motiv pentru care diagnosticul serologic are un randament neglijabil. Metodele clasice utilizează reacții de aglutinare care au specificitate și sensibilitate redusă.

Recent s-au pus la punct noi teste serologice pentru LM

care decelează anticorpii antilisteriolysina O prin metode ELISA (dot-blot). Ele sunt în curs de evaluare și primele rezultate arată că ar putea fi un bun marker de infecție.

**TRATAMENT**

Aminopenicilinele (ampicilina, amoxicilina) sunt doar bacteriostatice asupra LM, fapt care impune asocierea lor cu aminoglicozide pentru a obține un efect bactericid, necesar în formele severe de listerioză.

LM posedă o rezistență naturală la toate cefalosporinele. Schemele de tratament recomandate sunt:

**Pentru listerioza femeii gravide, fără atingere cerebromeningee:**

Ampicilina sau Amoxicilina i.v., 6 - 12 g/zi, în 4 - 6 prize + aminoglicozid (gentamicină, tobramicină) 2 mg/kg/zi, timp de 10 - 15 zile.

Unii autori consideră că ampicilina și amoxicilina pot fi administrate și po, 4 g/zi.

Mulți autori recomandă continuarea tratamentului cu ampicilină sau amoxicilină în monoterapie, po, 2 - 3 g/zi până la naștere.

**Pentru listerioza femeii gravide cu atingere meningee:**

Ampicilina/amoxicilină i.v., 200 mg/kg/zi + gentamicină

3 mg/kg/zi.

**Pentru listerioza neonatală:**

Tratamentul antibiotic în primele 48 ore este empiric.

Antibioticele de primă alegere sunt ampicilina/amoxicilina i.v., 200 - 300 mg/kg/zi, în 4 - 6 prize + gentamicină 3 mg/kg/zi, timp de 2 - 3 săptămâni.

**PROFILAXIA**

Având în vedere gravitatea listeriozei neonatale profilaxia infecției maternofetale cu LM este esențială.

Ea se bazează pe:

- respectarea de către gravidă a unor reguli de igienă alimentară care să prevină infectarea cu LM în cursul sarcinii (**tabelul I**). Aceste reguli sunt valabile și pentru vârstnici și pacienții imunodeprimați care sunt expuși la forme severe de listerioză.
- efectuarea sistemică de hemoculturi pentru fiecare episod febril apărut în cursul sarcinii.
- la orice naștere febrilă se efectuează: examen macroscopic și bacteriologic al placentei; prelevări multiple de la nou născut.
- diagnosticarea și tratarea precoce a fiecărui episod de bacteriemie pseudogripal al mamei cu ampicilină i.v. 6 - 10 g/zi.

**Tabelul I**

Alimentele care trebuie evitate	Brânză, lapte nepasteurizat, pește afumat, semințe germinate crude, mezeluri din carne consumate crude. (Se recomandă produsele preambalate).
Reguli de igienă alimentară	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prepararea termică a tuturor alimentelor crude de origine animală (carne, pește, lapte)</li> <li>- Spălarea atentă a legumelor și fructelor care se consumă crude.</li> <li>- Spălarea mâinilor și curățarea instrumentelor după manipularea alimentelor crude.</li> <li>- Curățarea și dezinfectarea frecventă a frigiderului</li> <li>- Atunci când alimentele preparate termic nu sunt consumate imediat ele trebuie reîncălzite înaintea consumării lor</li> <li>- Evitarea depozitării alimentelor crude lângă cele preparate termic.</li> </ul>

**BIBLIOGRAFIE**

1. Berche P.: Physiopathologie des infections a Listeria monocytogenes. *Med. et Mal. infect. tome 25, fevrie 1997, pag. 197 - 210*

2. Papiernick E.: La listeriose maternofetale dans une maternite hospitaliere sur 25000 naissances de 1980 - 1990. *Med. et Mal. infect., tome 25 fev., 1997, pag. 223 - 238*

3. Cantin Ph., Gaillard L.: Listerioses humaines: problemes des diagnostics cliniques en neurologie et dans les infections en general. *Nouvelles approches diagnostiques*

*dans la listeriose humaine. Med. et Mal. infect. tome 25, fev. 1997, pag. 244 - 257*

4. Weinbreck P.: Traitement del listerioses. Alternative therapeutique? *Med. et mal. infect., tome 25, fev. 1997, pag. 266*

5. Charles D: Infections in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 192 - 197

6. E. Pilly: Maladies infectieuses et grossesse. Infections neonatale; in *Maladies Infectieuses*, ed. 1997, pag. 452 - 462.