RPDI
Setembro > Dezembro 2007 / Vol. 3 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Meningite por *Listeria monocytogenes* em adultos

Listeria monocytogenes Meningitis in adults

/ **N. Marques**
Interno do Internato Complementar de Infecciologia

/ **F. Coelho**
Assistente Hospitalar Graduado de Doenças Infecciosas

/ **J. G. Saraiva da Cunha**
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas, Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC

/ **A. A. Meliço-Silvestre**
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas, Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC

Correspondência:
Nuno Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: lusonmar@hotmail.com

/ Resumo

Os autores apresentam uma casuística sobre meningite bacteriana aguda causada por *Listeria monocytogenes* diagnosticada num período de 20 anos (1988-2007) no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra. De igual modo, destacam algumas particularidades desta infecção, nomeadamente, a sua epidemiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.

A meningite bacteriana aguda por Listeria constitui uma infecção rara, mas que se associa frequentemente a uma mortalidade elevada. Habitualmente ocorre em indivíduos imunodeprimidos e em idosos. Em Portugal, os dados sobre este tema são escassos, pelo que a sua incidência é desconhecida. No período mencionado foram diagnosticados 20 casos, tendo a maioria ocorrido em indivíduos com idade superior a 50 anos e com doenças crónicas, como a diabetes e o alcoolismo. Não foram observados casos em doentes infectados pelo VIH. A mortalidade foi de 35%.

Palavras-Chave: *Listeria monocytogenes*, meningite, casuística.

/ Summary

The authors report the Listeria monocytogenes meningitis data of the Infectious Diseases Department at the University Hospital of Coimbra, diagnosed in the last 20 years (1988-2007) and review some aspects of this infection, particularly its epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment.

Listeria meningitis is a rare disease but usually is associated with high mortality. Immunosuppressive patients and elderly are the most affected. The data about this infection in Portugal is scarce. In the mentioned period, 20 cases were diagnosed that mainly occurred in patients older than 50 years-old and with chronic diseases like diabetes and alcoholism. None of them were infected with HIV. The mortality rate was 35%.

Key-Words: *Listeria monocytogenes, meningitis, casuistic.*

/ Introdução

A meningite bacteriana aguda (MBA) adquirida na comunidade é uma doença potencialmente letal que em 85% dos casos é causada por *Streptococcus pneumoniae* ou *Neisseria meningitidis*.[1] A infecção pela *Listeria monocytogenes* é considerada a terceira causa mais frequente desta entidade clínica.[1] No entanto, em adultos com idades superiores a 50 anos, constitui a segunda causa, imediatamente a seguir ao Pneumococo e, em doentes com linfomas, submetidos a transplante de órgãos sólidos ou imunodeprimidos devido a corticoterapia, representa a principal causa de MBA.[2] As grávidas, os recém-nascidos, o consumo de produtos animais (cachorros-quentes, galinha...) e vegetais mal cozidos, o consumo de queijos moles, de sumos e produtos lácteos não pasteurizados, os trabalhadores de matadouros, os talhantes, os veterinários e os agricultores também constituem grupos e/ou factores de risco para a aquisição de listeriose, para além dos indivíduos idosos e imunodeprimidos.[2]

A MBA por Listeria, habitualmente, associa-se a taxas de mortalidade elevadas (24%-62%).[3]

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram-positivo, não ácido-resistente, não esporulado, aeróbio ou anaeróbio facultativo, que habitualmente é encontrado no solo, vegetais em decomposição, água e flora fecal de muitos mamíferos.[2] O principal meio de transmissão é através de alimentos contaminados. Tem a particularidade de crescer facilmente a temperaturas baixas como 3-4ºC. O grau de contaminação dos alimentos aumenta com o seu tempo de refrigeração. Estão descritas seis espécies de Listeria, mas a *L. monocytogenes* é a principal espécie patogénica para o Homem e animais.[2]

/ Doentes, Material e Métodos

Foram analisados, retrospectivamente, todos os processos clínicos de doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, durante o período compreendido entre Janeiro de 1988 e Agosto de 2007, e cujo diagnóstico final foi de MBA por Listeria.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade igual ou superior a 13 anos e diagnóstico de meningite ou meningoencefalite cuja etiologia foi comprovada com isolamento por cultura de *Listeria monocytogenes* no líquido cefalorraquídeo (LCR) e/ou no sangue. Nos casos em que a cultura de LCR foi negativa, mas existia evidência citoquímica de inflamação meníngea, a etiologia foi atribuída à *Listeria monocytogenes* sempre que as hemoculturas foram positivas para este agente.

/ Resultados

Durante o período previamente mencionado (20 anos) foram diagnosticados 20 casos de MBA causada por Listeria. O maior número de casos diagnosticados ocorreu em 1998 (figura-1).

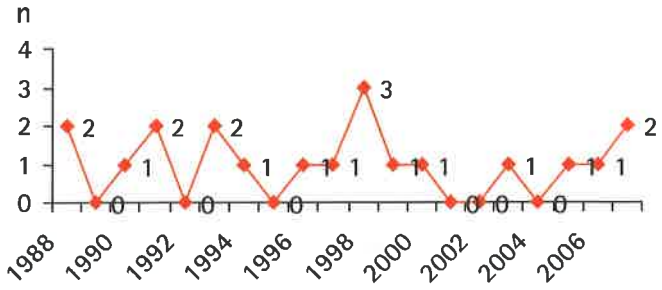

Figura 1: Distribuição anual da meningite por Listeria

Verificou-se um predomínio sazonal no 2º trimestre do ano (figura-2). Metade dos doentes pertencia ao sexo masculino. A distribuição etária (figura-3) revelou um claro predomínio por grupos etários superiores a 50 anos (75%). Metade desta amostra possuía mais de 65 anos. A idade média encontrada foi de 58.2 anos (desvio padrão de +/- 18.4), com valores extremos de 15 anos e de 78 anos. Apenas um doente era melanodérmico, sendo os restantes leucodérmicos.

No que concerne aos factores predisponentes para aquisição de MBA por Listeria destacaram-se os seguintes: alcoolismo (25%), diabetes mellitus (25%), corticoterapia prolongada (15%), sinusite (10%), pneumonia (10%) e traumatismo craniano não recente (5%). Sete (35%) doentes não apresentaram factores predisponentes.

Previamente à admissão hospitalar, 25% dos casos encontravam-se sob antibioterapia. A duração da sintomatologia inicial foi inferior a 24 horas apenas em dois casos. Os sintomas mais frequentes foram as cefaleias (55%), desorientação (30%), vómitos (30%) e náuseas (20%). A maioria dos doentes apresentava hipertermia (75%) e rigidez da nuca (55%). À chegada ao Serviço de Urgência o "score" da escala de Glasgow foi ≤8 em cinco (25%) doentes e nove (45%) apresentavam deficits neurológicos focais, nomeadamente afasia (n=4), hemiparésia (n=2), parésias de pares cranianos (n=2) e ataxia (n=1).

Não ocorreu nenhum caso de transmissão nosocomial.

À data de admissão todos os doentes foram submetidos a tomografia axial computorizada (TAC) cranio-encefálica. Apenas seis (30%) doentes apresentaram alterações, das quais se destacam a presença de romboencefalite em dois casos. A leucocitose (valor médio: 16 700 células/mm³) foi a alteração laboratorial do sangue periférico mais frequentemente constatada.

O estudo citoquímico do LCR revelou a presença de pleocitose, com uma contagem celular média de 2 647/mm³ (com valores extremos de 30/mm³ e de 25 600/mm³) e cujo predomínio foi de polimorfonucleares (70%). Apenas sete (35%) doentes manifestaram contagens celulares superiores a 1 000/mm³ e um (5%) teve uma contagem inferior a 100/mm³. Quatro (20%) doentes apresentaram hipoglicorráquia (níveis de glicose ≤40 mg/dl), sendo

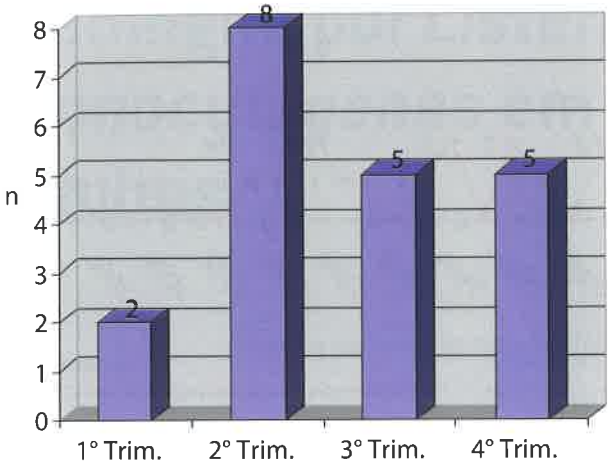

Figura 2: Distribuição mensal (por trimestres) da meningite por Listeria

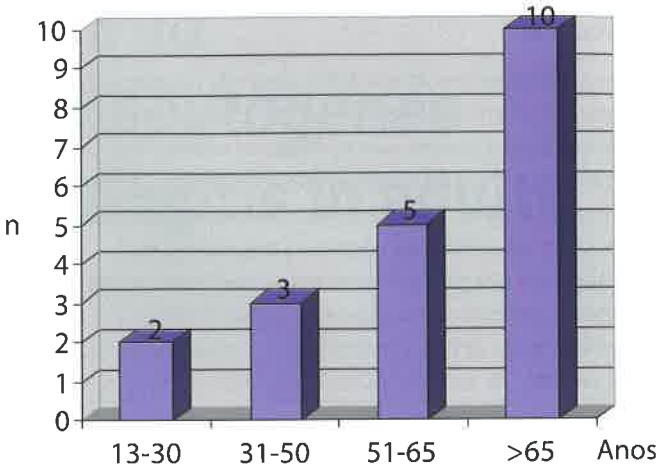

Figura 3: Distribuição por grupos etários da meningite por Listeria

o valor médio de glicose no LCR de 52.8 mg/dl. A concentração média de proteínas no LCR foi de 254.7 mg/dl (com extremos de 27 mg/dl e de 727 mg/dl).

A coloração de Gram no LCR revelou a presença de microrganismos em 40% dos casos e a cultura de LCR foi positiva para *Listeria monocytogenes* em 90%. As hemoculturas foram igualmente positivas para Listeria em 25% dos doentes.

O tratamento antimicrobiano inicial consistiu na administração de ampicilina em 17 (85%) doentes. Os aminoglicosídeos foram administrados em combinação com a ampicilina em 12 (60%) doentes. Três doentes foram submetidos empiricamente a terapêutica com uma cefalosporina de 3ª geração, tendo vindo a falecer nas primeiras 24 horas de internamento, pelo que a etiologia foi confirmada posteriormente.

Durante o internamento ocorreram como complicações da MBA: convulsões (n=4); tetraparésia (n=1); hidrocefalia (n=1), tendo sido necessário a colocação de uma derivação ventrículo-peritoneal; insuficiência cardiorespiratória (n=2); necessidade de ventilação mecânica (n=1); sepsis (n=1) e hiponatrémia (n=1). A taxa de mortalidade foi de 35% (n=7). À data da alta hospitalar, três doentes apresentaram como sequelas: parésia de pares cranianos (n=1), hemiparésia (n=1) e surdez iatrogénica (n=1).

A duração média do internamento foi de 24 dias [1-96].

/ Discussão

A incidência de listeriose na Europa varia entre 0.3 e 7.5 casos por milhão de habitantes e a taxa de mortalidade entre 20% e 30%.[4] A situação em Portugal é praticamente desconhecida. Uma vez que não se trata de uma infecção de notificação obrigatória, os dados relativos à sua incidência e prevalência são escassos. Na literatura médica apenas encontramos um estudo recente sobre listeriose em Portugal, que reportou 35 casos num período de 10 anos (1994-2003).[5] Destes, em 43% (n=15) o isolamento de Listeria foi feito no LCR.

A MBA por Listeria habitualmente ocorre em indivíduos imunodeprimidos e em idosos. Curiosamente, neste estudo não ocorreram casos em doentes com infecção VIH. Vários estudos revelaram uma incidência superior de listeriose nos doentes com infecção VIH (9-60x) e SIDA (96-145x) comparativamente à população geral.[6,7] Sendo o nosso departamento responsável pelo seguimento de largas centenas de doentes com infecção VIH, este facto é surpreendente. No entanto, como é sugerido por alguns autores, o uso rotineiro de co-trimoxazol pode ser responsável pela ausência de infecções por Listeria nesta população.[7,8] Contudo, a maioria dos doentes possuía uma idade superior a 50 anos e apresentava factores predisponentes para MBA por Listeria, destacando-se as doenças crónicas debilitantes como a diabetes e o alcoolismo.

Clinicamente, a MBA causada pela Listeria apresentou-se de uma forma aguda ou sub-aguda e caracterizou-se pela presença de febre, cefaleias e alterações do estado de consciência. A rigidez da nuca esteve ausente em 45% dos casos. A presença de deficits neurológicos focais foi comum, pelo que um exame neurológico minucioso deve ser realizado o mais cedo possível.

O exame citoquímico do LCR não permite diferenciar a MBA por Listeria de outras infecções. A coloração de Gram foi positiva em 40% dos casos, o que está de acordo com outras séries publicadas.[8,9] As hemoculturas foram positivas em apenas 25% dos casos, o que representa uma percentagem manifestamente baixa quando comparada com outras séries.[8] No entanto, este procedimento não foi realizado em alguns doentes da nossa série.

A maioria (85%) dos doentes recebeu tratamento empírico com ampicilina. O tratamento mais adequado para esta entidade clínica permanece incerto. A actividade bactericida foi demonstrada para vários antibióticos, nomeadamente: penicilina, ampicilina, cotrimoxazol e vancomicina.[2,8] A combinação de um aminoglicosídeo



com penicilina ou ampicilina é sinérgica tanto *in vitro* como *in vivo*, embora não existam estudos prospectivos que validem este sinergismo.[2,8-10] No nosso estudo esta combinação terapêutica foi realizada em 60% dos casos. Alguns doentes da nossa série foram submetidos a terapêutica empírica com uma cefalosporina de 3ª geração. Contudo, todos faleceram nas primeiras 24 horas de internamento e em nenhum dos casos foram identificados microrganismos pela coloração de Gram do LCR. Apesar do seu largo espectro, a actividade contra Listeria é reduzida, pelo que não deve ser considerada como opção terapêutica. Uma das razões apontadas para esta situação é o facto de as cefalosporinas de 3ª geração se ligarem mal à PBP 3 ("penicilin-binding protein-3"), que constitui o alvo principal para os antibióticos beta-lactâmicos neste microrganismo.[8,11] A duração do tratamento da MBA por Listeria não deve ser inferior a 15-21 dias.[2,8]

A mortalidade constatada (35%) na nossa série é semelhante à de outras (24% a 62%).[3,8] O aparecimento de complicações, como as convulsões, pode aumentar a morbilidade e a mortalidade.[9,12]

Em suma, pode-se considerar a MBA causada pela *Listeria monocytogenes* como uma doença rara mas com uma mortalidade importante, sendo esta uma das mais elevadas entre todas as causas de MBA. Tradicionalmente, é considerada a terceira causa mais frequente de MBA, embora segundo um estudo publicado recentemente, a *Listeria monocytogenes* foi apenas responsável por 2% de todos os casos de meningite bacteriana ocorridos nos Estados Unidos no período de 1998-2003.[13] Neste estudo, os germens mais frequentes foram: *S. pneumoniae* (61%), *N. meningitidis* (16%), *Streptococcus* grupo B (14%), *H. influenzae* (7%) e *Listeria monocytogenes* (2%).

A prevenção deve ser incentivada, nomeadamente através da evicção do consumo de produtos lácteos não pasteurizados e de produtos animais mal cozinhados, bem como através da lavagem dos vegetais antes do seu consumo. Estas medidas destinam-se obviamente à generalidade da população, mas devem ser incentivadas especialmente nos doentes com neoplasias, com doenças crónicas, nos transplantados, na infecção VIH, em idosos e grávidas.

/ Referências

1. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. **Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis.** N Engl J Med 2004; 351:1849-59.

2. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6th ed. *Philadelphia, Churchill Livingstone* 2005;2478-84.

3. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. **Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults.** *Clin Infect Dis* 2006; 43:1233-8.

4. de Valk H, Jacquet C, Goulet V, et al. **Surveillance of Listeria infections in Europe.** *Euro Surveill* 2005; 10(10):251-5.

5. Almeida GN, Gibbs PA, Hogg TA, Teixeira PC. **Listeriosis in Portugal: an existing but under reported infection.** *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:153-6.

6. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, et al. **Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection.** *Clin Infect Dis* 1993; 17:224-7.

7. Ewert DP, Lieb L, Hayes PS, Reeves MW, Mascola L. ***Listeria monocytogenes* infection and serotype distribution among HIV-infected persons in Los Angeles County, 1985-1992.** *J Acquir Immune Defic Synd* 1995; 8:461-5.

8. Eleftherois M, Hohmann E, Clderwood SB. **Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital.** Review of 776 episodes from the literature. *Medicine* (Baltimore) 1998; 77:313-35.

9. Julián A, Jiménez A, Górgolas M, Fernández R, Fernández M. **Infecciones por *Listeria monocytogenes* en el adulto. Aspectos clínicos e microbiológicos de una enfermedad cambiante.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:297-303.

10. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. **Management of listeriosis.** *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:345-57.

11. Vicente MF, Perez Dias JC, Baquero F, Angel de Pedro M, Berenguer J. **Penicilin-binding protein 3 of *Listeria monocytogenes* as the primary lethal target for beta-lactam.** *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:539-42.

12. Gellin BG, Broome CV. **Listeriosis.** *JAMA* 1989; 261:1313-20.

13. Dery MA, Hasbun R. **Changing epidemiology of bacterial meningitis.** *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:301-7.