CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Listeriose neonatal Neonatal listerioris

/ **A. Bandeira / A. Costa / M.J.Oliveira / D.Oliveira / S.Gonçalves/ L.Carreira / V.Alves / S.Frutuoso / P.Fernandes / P.Ferreira**
Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos – Hospital Geral Santo António, EPE (HGSA EPE)

Correspondência:
Anabela Bandeira
Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos
Hospital Geral de Santo António, EPE
Largo do Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
Telefone: 222077500
e-mail: anabela.ol.bandeira@sapo.pt

/ **Resumo**

As infecções por *Listeria monocytogenes* são pouco frequentes. Ocorrem preferencialmente na grávida, nos recém-nascidos e nos doentes imunodeprimidos A listeriose materna pode resultar em abortamento, nado morto ou parto pré-termo. A infecção precoce do recém-nascido está associada a elevada mortalidade e morbilidade.

Os autores apresentam dois casos clínicos de listeriose neonatal fazendo uma revisão sobre a epidemiologia, características clínicas e terapêutica desta patologia. A listeriose não é uma doença de declaração obrigatória em Portugal. A transmissão da doença é feita através de alimentos contaminados, pelo que a identificação da fonte de infecção é fundamental para prevenir novos casos. Os autores pretendem alertar para a necessidade de educação de todas as grávidas sobre as medidas de prevenção de infecção.

Palavras-chave: *Listeria monocytogenes*; Listeriose; Alimentos contaminados

/ **Summary**

Listeria monocytogenes infect humans with most cases occurring in pregnant women, their newborns, immunosuppressed patients and the elderly.
Maternal listeriosis may result in abortion, stillbirth or premature birth. Early neonatal listeriosis is a severe disease with a high rate of mortality and morbidity.
The authors present two cases of early neonatal listeriosis and a brief review about the epidemiology, clinical presentation and therapeutic aspects of this disease.
In Portugal, listeriosis is not a notifiable disease. The notification of index cases allows the identification of the source of infection (probably contaminated food products) and is essential to prevent new cases. The authors recommend that all pregnant women should be informed of the measures to avoid the infection.

***Key-words: Listeria monocytogenes*, Neonatal listeriosis; contaminated foods**



/ Introdução

A Listeriose é uma infecção grave, embora pouco frequente, que pode ocorrer esporadicamente ou em epidemias. Em adultos saudáveis provoca uma doença gastrointestinal febril auto-limitada. Na grávida, no recém-nascido, no idoso e nos doentes imunocomprometidos pode ocorrer bacteriémia com atingimento meningeo, pulmonar, hepático e placentar. A grávida, pela diminuição da imunidade celular induzida pela progesterona, é mais susceptível à infecção por patogéneos intracelulares como a Listeria (cerca de 27% de todos os casos de Listeriose ocorrem em grávidas). A transmissão vertical após bacteriémia é frequente porque a Listeria tem tropismo para a unidade fetoplacentar[1].

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram positivo que existe em toda a natureza, tendo sido isolada em diversos animais. As fontes mais comuns de infecção são os animais, por contacto directo, ou a ingestão de água ou alimentos contaminados (carne mal cozinhada, vegetais, leite e derivados). A transmissão nosocomial já foi relatada.

A incidência estimada da infecção por *Listeria monocytogenes* em Portugal, em 2003, foi de 1,4 casos por milhão de habitantes. Na Europa, a incidência varia entre 0,3 a 7,5 casos por milhão de habitantes[2].

A infecção na grávida é geralmente assintomática, mas pode manifestar-se como uma sindrome virusal, com mialgias, hiperemia conjuntival, rigidez da nuca e febre. A infecção pode resultar em corioamniotite, abortamento nos casos de infecção precoce, nado morto ou trabalho de parto prematuro. No recém-nascido podem ocorrer dois quadros clínicos distintos: a sépsis neonatal precoce, na qual o recém-nascido adquire a infecção por via transplancentar ou na passagem pelo canal de parto e a sépsis tardia.

Na sépsis neonatal precoce, a mãe refere frequentemente história de doença prévia, habitualmente inespecífica, a Listeria pode ser isolada no sangue do recém-nascido, nas secreções vaginais e no colo do útero da mãe. Os sintomas no recém-nascido podem surgir na primeira semana de vida com cianose, apneias e dificuldade respiratória com necessidade de ventilação mecânica, embora a maioria seja sintomática ao nascimento. Nalguns casos o recém-nascido pode apresentar um exantema eritematoso com pequenos nódulos pálidos ou granulomas, *Granulomatosis infantiseptica*. O líquido amniótico é frequentemente meconeal, mesmo nos grandes prematuros.

A sépsis neonatal tardia, habitualmente adquirida durante a passagem no canal de parto, surge após um período de incubação de uma a duas semanas, manifestando-se clinicamente como sépsis com meningite.

Os marcadores séricos de infecção são frequentemente positivos. O leucograma pode apresentar leucocitose ou leucopenia nas infecções severas; muitos recém-nascidos apresentam trombocitopenia grave e anemia. A radiografia torácica pode evidenciar um infiltrado broncopneumónico. O diagnóstico etiológico pode ser confirmado pelo isolamento da *Listeria monocytogenes* no sangue ou no liquor.

A Listeria é um microorganismo com uma elevada sensibilidade à ampicilina, penicilina, tetraciclinas e eritromicina, sendo resistente às cefalosporinas. No período neonatal a terapêutica recomendada é a associação ampicilina e gentamicina, pelo seu efeito sinérgico[3]. A duração do tratamento depende da forma de apresentação e da evolução, sendo geralmente adequado um período de duas semanas.

A mortalidade varia entre 20 a 30% na sépsis neonatal precoce, sendo inferior a 20% na sépsis tardia[4]. As sequelas mais frequentes, a hidrocefalia e o atraso mental, estão associadas à infecção do sistema nervoso central [5].

QUADRO I. INFORMAÇÃO A SER TRANSMITIDA A TODA A MULHER GRÁVIDA NO SENTIDO DE PREVENIR A INFECÇÃO POR LISTERIA *MONOCYTOGENES*
Lavar as mãos, os utensílios de cozinha e as superfícies de preparação dos alimentos regularmente
Lavar o frigorífico regularmente
Cozinhar as carnes a temperaturas adequadas
Separar a carne crua da carne cozinhada e dos alimentos prontos a comer
Evitar o consumo de produtos lácteos não pasteurizados e queijos frescos
Evitar consumo de *fast-food*, alimentos prontos a comer e mariscos
Refrigerar os alimentos preparados quando não são para consumo imediato
Evitar o consumo de alimentos pré-confeccionados ou refrigerados e consumi-los menos de 2 horas após terem sido retirados do frigorífico

Casos Clínicos

Caso 1

Recém-nascido prematuro, filho de mãe saudável com 30 anos de idade. Trata-se de uma primeira gestação mal vigiada, com uma consulta única às 22 semanas de amenorreia. Início de trabalho de parto espontâneo às 25 semanas de gestação, tendo recorrido ao hospital da área de residência onde fez uma dose de betametasona 6 horas antes do parto. O recém-nascido (RN) de sexo masculino, com um peso de 1180g, necessitou de reanimação com entubação endotraqueal e ventilação mecânica. Ao exame físico apresentava uma idade gestacional compatível com 30 semanas (Índice de Ballard), exantema petequial generalizado e hepatomegalia, sem malformações visíveis. Analiticamente apresentava neutropenia e trombocitopenia (neutrófilos 290/mm3, plaquetas 40000/mm3) e proteína C reactiva (PCR) positiva (17,5 mg/dl) VALOR NORMAL!!!.
A radiografia torácica era compatível com doença das membranas hialinas grau III. Iniciou antibioterapia com ampicilina e gentamicina. As outras medidas terapêuticas: duas doses de surfactante exógeno e transfusão de concentrado plaquetário. Na hemocultura isolou-se *Listeria monocytogenes*.

O recém-nascido manteve estabilidade respiratória e hemodinâmica. Iniciou crises mioclónicas que foram controladas com fenobarbital no 1º dia de vida. A ecografia transfontanelar foi normal.

Ao 2º dia de vida constatou-se agravamento hematológico com necessidade de transfusão de concentrado de glóbulos rubros (Hb 10,3g/dl) e concentrado plaquetário (plaquetas 24000/mm3). Repetiu a ecografia transfontanelar que mostrou hemorragia intraventricular grau III.

Manteve-se ventilado até aos 67 dias de vida, tendo ficado com necessidade de oxigénio suplementar durante 10 dias. Instalou-se uma hidrocefalia pós-hemorrágica com necessidade de colocação de derivação ventriculoperitoneal aos 67 dias de vida. Aos 71 dias de vida apresentou novo agravamento clínico, no contexto de sépsis tardia a *E. coli*, tendo sido medicado com ampicilina e gentamicina.

Actualmente, com 18 meses de idade, apresenta uma evolução estaturo-ponderal no percentil 10 e atraso grave do desenvolvimento psico-motor.

Caso 2

Recém-nascido prematuro, filho de mãe com 34 anos saúdavel, fumadora. Terceira gestação vigiada, sem intercorrências até cerca de um mês antes do parto, altura em que a mãe refere um síndrome virusal, com febre e mialgias. Internamento no serviço de Obstetrícia do nosso hospital às 25^{+5} semanas de gestação por ameaça de trabalho de parto pré-termo. Cesareana urgente por sofrimento fetal e apresentação de pelve, após uma dose de betametasona. O líquido amniótico era meconeal e o recém-nascido do sexo feminino, com um peso de 900g. Nasceu em morte aparente, tendo necessitado de reanimação com entubação endotraqueal, massagem cardíaca e adrenalina, com recuperação ao 10º minuto. Ao exame físico apresentava exantema maculo-papular no tronco, edemas generalizados e hipotensão arterial. Iniciou ventilação mecânica, com necessidade de pressões nas vias aéreas elevadas e FiO2 de 100%, suporte inotrópico (dopamina 5 µg/kg/minuto) e antibioterapia (ampicilina e gentamicina).

Analiticamente apresentava hemoleucograma normal e PCR positiva (4 mg/dl). A radiografia torácica era compatível com doença das membranas hialinas grau IV, tendo sido administradas duas doses de surfactante exógeno, sem melhoria significativa dos parâmetros ventilatórios. A ecografia transfontanelar no primeiro dia de vida era normal.

O recém-nascido manteve instabilidade cardio-respiratória e hiperglicemia nos primeiros dias de vida. No segundo dia, o ecocardiograma mostrou canal arterial com shunt esquerdo-direito grande, tendo sido medicado com indometacina. Ao quarto dia a ecografia transfontanelar revelou volumosa hemorragia intraventricular e intraparenquimatosa bilateral. Na hemocultura foi isolada



Listeria monocytogenes, pelo que completou 21 dias de antibioterapia.

Manteve-se sempre ventilado. Apresentou convulsões de difícil controle e instalou-se hidrocefalia pós-hemorrágica progressiva com necessidade de punções transfontanelares evacuadores (Figura 1).

Aos trinta dias de vida, em contexto de sépsis a Staphylococcus capitis, verificou-se agravamento cardio-respiratório progressivo, tendo falecido aos trinta e cinco dias de vida.

/ Discussão

Nestes dois casos clínicos, os recém-nascidos são grandes prematuros gravemente doentes. O primeiro sobreviveu com sequelas neurológicas graves e o segundo faleceu, evidenciando a gravidade da infecção perinatal por *Listeria monocytogenes*.

No primeiro caso, a infecção assintomática na mãe terá tido como fonte de infecção mais provável o contacto com animais, já que a mãe reside no meio rural. No segundo caso, a mãe apresentou uma síndrome virusal, que poderia ter correspondido à infecção materna, não diagnosticada e portanto não tratada. Constatou-se o consumo de queijos frescos, provável fonte de infecção. Após isolamento de Listeria no tracto vaginal, a mãe foi submetida a antibioterapia.

A prematuridade espontânea associada à infecção materna por Listeria foi verificada nos dois casos descritos. A clínica foi inespecífica à excepção do exantema eritematoso. Os marcadores de infecção foram positivos e foi possível o isolamento da Listeria na hemocultura nos dois recém-nascidos. Verificou-se resposta à antibioterapia instituída, mas a evolução clínica foi desfavorável.

O diagnóstico da infecção na grávida e o seu tratamento precoce afecta favoravelmente o prognóstico fetal e neonatal.

A listeriose não é uma doença de declaração obrigatória em Portugal, não existindo portanto casos nos registos oficiais. Num estudo realizado entre 1994 e 2003, através



Figura 1: Ecografia transfontanelar

da consulta dos registos microbiológicos de 23 hospitais, foram verificados 35 casos em Portugal[2,6]. A sua inclusão na listagem de doenças de declaração obrigatória contribuiria para uma mais fácil identificação da fonte de infecção e para a sua erradicação. Em França, a incidência da listeriose diminuiu de 4.5 casos por milhão de habitantes em 1999-2000 para 3.5 casos em 2001-2003, após a instituição da notificação obrigatória[7].

A prevenção da infecção perinatal por *Listeria monocytogenes* depende fundamentalmente da implementação das medidas de higiene alimentar e da educação de todas as grávidas sobre os cuidados a ter com a preparação e o consumo de determinados alimentos (Quadro I). Nos EUA, a taxa de incidência da infecção perinatal diminuiu de 17,4 casos por 100000 nados vivos no ano 1989 para 8,6 casos em 1993, exclusivamente devido à instituição de medidas de controlo alimentar. [8]

/ Bibliografia

1. Lorber B. **Listeriosis**. *Clin Infect Dis* 1997;24-29
2. Almeida GN, Gibbs PA, Hogg TA, Teixeira PC. **Listeriosis in Portugal: an existing but under reported infection**. *BMC Infect Dis* 2006;6:153-156
3. Meyer RD, Liu S. **Determination of the effect of antimicrobics in combination against *Listeria monocytogenes***. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;6:199-206
4. Zach T. **Listeria infection**. *E-medicine*. Last updated Fev 2006
5. Evans JR, Allen AC, Bortolussi R. **Follow-up study of survivors of fetal and early-onset neonatal listeriosis**. *J Clin Invest* 1984;7:329-334
6. Mena C, Almeida G, Carneiro L, teixeira P, Hogg T, Gibbs P. **Incidence of Listeria monocytogenes in different food products commercialized in Portugal**. *Food Microbiol* 2004, 21:213-216
7. Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, Valk H. **Surveillance of human listeriosis in France**, 2001-2003. *Euro Surveill* 2006 ; 11(6) :79-81
8. Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, Mascola L, Wenger JD. **Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States**. *JAMA* 1995;273:1118-22
9. Smith JL. **Food borne infections during pregnancy**. *J Food Prot* 1999; 62: 818-829