

# Listeriose: A Experiência de um Centro Hospitalar Português

## Listeriosis: The Experience of a Portuguese Hospital Centre

Andreia Costa<sup>1</sup> , Rui Carvalho<sup>1</sup> , Anusca Paixão<sup>2</sup> , Sara Sousa<sup>3</sup> , Rafael Jesus<sup>4</sup> , Fernando Guimarães 

### Resumo:

**Introdução:** A infeção por *Listeria* spp. é rara. Em geral resulta do consumo de alimentos contaminados. Embora a maioria dos casos seja esporádica, têm sido reportados surtos de origem alimentar. O espetro de manifestações clínicas é diversificado, em especial a bacteriemia ou sépsis e a infeção do SNC. Afeta sobretudo doentes idosos, com comorbilidades importantes ou imunossupressão, e grávidas. A mortalidade pode chegar aos 30%.

**Material e Métodos:** Seleccionámos as amostras em que foram isoladas estirpes de *Listeria* spp. a partir do sistema informático do laboratório no período 2013-2020. Foram revistos os processos clínicos correspondentes, recolhendo-se variáveis demográficas e dados clínicos, assim como as condições predisponentes, formas da doença e desfecho.

**Resultados:** Foram identificados 25 casos de infeção por *Listeria*, com média etária de 66,6 anos. A maioria dos doentes (92%) tinha algum fator de risco ou condição predisponente, sendo o principal a idade acima de 65 anos (64%), seguida pela utilização de inibidores da bomba de prótons, diabetes, alcoolismo, neoplasia e terapêutica imunossupressora. Observaram-se dezenove casos de bacteriemia e nove de infeção do sistema nervoso central (SNC), além de algumas formas focais como endocardite, peritonite bacteriana espontânea e hematoma muscular infectado. A mortalidade global foi 16%. Nenhum doente com infeção do SNC faleceu. Apenas num caso houve relação com possível surto alimentar.

**Conclusão:** Na nossa série encontramos dados semelhantes aos da literatura, mas destacamos a elevada percentagem de doentes com múltiplas condições predisponentes, as formas focais menos comuns, e ainda a ausência de mortalidade nos doentes com infeção do SNC. A análise dos nossos dados permitiu-nos perceber a importância de clarificar a fonte de infeção pelo que aconselhamos a realização de questionário quanto a consumo de alimento suspeito ou surto de origem alimentar.

**Palavras-chave:** *Listeria*; *Listeria monocytogenes*; Listeriose/complicações; Listeriose/diagnóstico; Listeriose/tratamento farmacológico; Listeriose/epidemiologia.

### Abstract:

**Introduction:** *Listeria* spp. infection is rare. It usually results from the consumption of contaminated food. Although most cases are sporadic, outbreaks of food origin have been reported. The spectrum of clinical manifestations is diverse, particularly bacteriemia, sepsis, and central nervous system (CNS) infection. It mainly affects elderly patients with important comorbidities or immunosuppression states, and pregnant women. Mortality can reach 30%.

**Material and Methods:** We selected the specimens positive for strains of *Listeria* spp. using the laboratory informatic system database of our hospital center from 2013-2020. The patients' corresponding processes were reviewed for demographic variables and clinical data as predisposing conditions, type of infection and outcome.

**Results:** Twenty-five cases of *Listeria* infection were identified, with a mean age of 66.6 years. Most individuals (92%) had some risk factor or predisposing condition, with the most frequent being age > 65 years (64%), followed by the use of proton pump inhibitors, diabetes, alcoholism, neoplasia, and immunosuppressive therapy. Nineteen cases of bacteriemia and 9 cases of CNS infection were observed, and focal forms such as endocarditis, spontaneous bacterial peritonitis and infected muscle hematoma were observed. Overall mortality was 16%. No patient with CNS infection has died. Only in one case was there a relationship with a possible food outbreak.

**Conclusion:** In our series, we found data similar to those in the literature, but we highlight the high percentage of patients with multiple predisposing conditions, less common focal forms, and the absence of mortality in patients with CNS infection. The analysis of our data allowed us to understand the importance of clarifying the source of infection, which is why we advise the use of a questionnaire regarding the consumption of suspicious food or an outbreak of food origin.

**Keywords:** *Listeria*; *Listeria monocytogenes*; Listeriosis/complications; Listeriosis/diagnosis; Listeriosis/drug therapy; Listeriosis/epidemiology.

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<sup>4</sup>Serviço de Neurologia, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2515>

### Introdução

A infeção por *Listeria* spp. é rara, com incidência nos EUA

de 0,29 por 100 000 habitantes (1,3 acima dos 65 anos).<sup>1</sup> O espectro de manifestações é variado, com síndromes clínicas distintas. Na grande maioria os casos são esporádicos, devido ao consumo de alimentos contaminados, mas ocasionalmente ocorrem surtos, que podem atingir grandes proporções, constituindo um problema de saúde pública. A listeriose é de declaração obrigatória em muitos países.

A mortalidade global é de cerca de 20%-30%,<sup>2,3</sup> devido às comorbilidades ou idade avançada das pessoas afetadas. No entanto, a gravidade da infecção por *Listeria* pode estar sobrestimada: perante quadros clínicos febris, estes pacientes são mais sujeitos à realização de hemoculturas (HC) do que pessoas saudáveis.<sup>3</sup>

Estas bactérias são bacilos Gram positivo curtos, anaeróbios facultativos, e podem multiplicar-se a temperaturas de refrigeração (-2°C a 10°C) muito melhor que outros microrganismos de origem alimentar.<sup>4,5</sup> Em geral, só a *Listeria monocytogenes* é patogénica para o homem.<sup>4,6</sup>

A listeriose é uma zoonose, em especial de animais de quinta. A *Listeria* spp. existe no solo, águas residuais, vegetação rasteira e nas fezes de diversos animais; podem colonizar o intestino de 1%-5% de indivíduos saudáveis.<sup>7,8</sup> Podem contaminar diversos alimentos como vegetais crus, leite não pasteurizado e seus derivados, queijos em creme e carnes, mesmo refrigerados, produtos designados de “delicatessen” (como fumados, salames), patés, salsichas, mariscos.<sup>3,9</sup> Embora a listeriose ocupe lugar modesto entre as causas bacterianas de infecção de origem alimentar, é a terceira causa de mortalidade, até 16%.<sup>10</sup> Não se transmite pessoa a pessoa nem pela água.<sup>6</sup> O pH gástrico elevado favorece a sobrevivência da bactéria ao passar no estômago pelo que o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) constitui potencial fator de risco.<sup>4</sup>

Estes agentes são patogénicos intracelulares facultativos. Uma vez na parede intestinal, o mecanismo de entrada na célula envolve a fixação de uma proteína bacteriana (a internalina) à E-caderina CDH1 da membrana celular. A produção pelo microrganismo de listeriolisina O e fosfolipases permite-lhe escapar à destruição nos fagossomas; divide-se no citoplasma e induz a polimerização de actina em filamentos, através dos quais se move contra a membrana celular, onde é envolvida e exteriorizada, sendo ingerida por células adjacentes. Este mecanismo especial de disseminação célula-a-célula permite-lhes escapar à exposição ao meio extracelular.<sup>4,6,11</sup> Após atravessar a barreira intestinal atinge os gânglios linfáticos, de onde dissemina pela corrente sanguínea para o baço e o fígado, podendo atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária.

A principal defesa contra a *Listeria* spp. é a imunidade celular mediada por células T.<sup>3,4</sup>

Existe uma associação entre esta infecção e situações de depressão imunitária como doenças malignas, sobretudo de foro hematológico, como linfomas; transplantes; infecção

VIH avançada; e uso de corticoterapia e imunossuppressores, incluindo agentes biológicos, em entidades como artrite reumatoide ou doença de Crohn.<sup>4,9</sup> Na gravidez ocorre algum decréscimo da imunidade celular.<sup>4,9</sup> A idade é um fator predisponente: num grande estudo de listeriose, excluindo gravidez e recém-nascidos, a média foi de 72 anos.<sup>1</sup> Contudo, pessoas mais jovens ou sem qualquer predisposição também podem ser afetadas.<sup>12</sup>

A maioria das infeções por *Listeria* spp. resulta da ingestão de produtos contaminados, penetração do microrganismo através da mucosa intestinal e infeção sistémica.<sup>4</sup>

Estas bactérias têm tropismo particular pelo parênquima do sistema nervoso central (SNC) e pela placenta.<sup>4</sup> Nas situações de infeção invasiva, a bacteriemia pode constituir o processo séptico primário, originar envolvimento neurológico central ou, na gravidez, infeção placentária ou fetal.<sup>4</sup> Na gravidez a infeção tende a ser benigna, resolvendo com antibiótico e termo da gravidez; em cerca de 20% resulta em aborto espontâneo ou nado-morto.<sup>4</sup>

A manifestação invasiva mais comum nos adultos é a bacteriemia,<sup>4</sup> sobretudo nos que têm comorbilidades graves como neoplasias, imunodepressão, doença renal crónica terminal, diabetes, cirrose ou alcoolismo.<sup>1,9</sup> A mortalidade pode atingir 45% aos 3 meses.<sup>13</sup>

Nos EUA é responsável por 8%-11% dos casos de meningite<sup>14</sup> sendo o agente mais comum em doentes com cancro, sobretudo linfoma, transplantados renais ou sob corticoterapia, embora em 36% não exista doença subjacente.<sup>15</sup> Num estudo prospetivo europeu foi a terceira causa de meningite bacteriana.<sup>16</sup> Além de meningite e meningocelalite, podem ocorrer atingimento do tronco cerebral ou medula espinhal ou abscesso cerebral.

Têm sido descritas numerosas formas localizadas da infeção como conjuntivite, infeção cutânea ou do tecido celular subcutâneo, hepatite, colecistite, abscesso hepático ou esplênico, peritonite, infeção pleuropulmonar ou osteoarticular.<sup>4,17</sup>

O diagnóstico depende do reconhecimento da bactéria no contexto apropriado, normalmente em amostra estéril como sangue, LCR ou líquido amniótico.<sup>6</sup> A história de consumo alimentar suspeito, particularmente em pacientes com gastroenterite febril, pode levar à suspeita, mas as coproculturas *standard* têm baixa sensibilidade para a deteção de *Listeria* spp.<sup>17</sup>

Não é necessário tratamento antibiótico para a gastroenterite por este agente, exceto em pessoas > 65 anos ou imunocomprometidas, sendo recomendada amoxicilina oral.<sup>4,18</sup> As formas invasivas requerem terapêutica. A ampicilina é de primeira escolha. Na infeção do SNC tem sido recomendado associar gentamicina, pelo efeito sinérgico.<sup>4,6</sup> O tratamento da meningite ou encefalite por *Listeria* spp. deve ser com ampicilina 3 semanas, associado a gentamicina durante 7 a 10 dias.<sup>15</sup> Na bacteriemia ou sépsis ampicilina 2 a 3 semanas, e na endocardite 4 a 6 semanas.<sup>4</sup> Ante alergia à penicilina deve

ser utilizado o cotrimoxazol.<sup>4,18</sup> É resistente às cefalosporinas, e já foi documentada a ocorrência de meningite por *Listeria* spp. durante o tratamento com esta classe.<sup>4,19</sup>

Neste trabalho apresentamos uma série dos doentes com infeção por *Listeria* spp. num período recente no nosso centro hospitalar, com avaliação das suas características, manifestações invasivas mais comuns, fatores de risco e desfecho, confrontando os achados com os dados da literatura.

## Material e Métodos

Apresentamos um estudo observacional retrospectivo de infeção por *Listeria* spp. em adultos no nosso centro hospitalar no período de 8 anos entre 2013 e 2020. Seleccionámos as amostras em que foram isoladas estirpes de *Listeria* spp. através da pesquisa da base de dados do sistema informático do Serviço de Patologia Clínica. Foram revistos os processos clínicos de todos os pacientes com amostra positiva.

Foram avaliados os registos respeitantes ao microrganismo e à amostra (e esfregaço com coloração Gram no caso do LCR), as variáveis demográficas (incluindo género e idade do paciente, estação do ano, existência de surto relacionável), as variáveis clínicas, como comorbilidades e fatores de risco para esta infeção, o tipo de infeção (incluindo bacteriemia, endocardite, infeção do SNC), formas localizadas ou particulares da infeção, o Serviço onde ocorreu o diagnóstico e o internamento, necessidade de admissão no serviço de cuidados intensivos (SCI), desfecho do caso e destino à data da alta. Procedemos a uma análise mais detalhada dos casos de infeção do SNC.

Considerámos fatores de risco ou condições predisponentes para listeriose invasiva: idade > 65 anos; gravidez; doenças neoplásicas hematológicas e sólidas; doentes com transplante de órgãos; infeção VIH; doenças do tecido conjuntivo; tratamento corticoide ou imunossupressor, quimioterapia; diabetes *mellitus*; doença renal crónica terminal/diálise; cirrose hepática; alcoolismo; uso de IBP.

No tratamento estatístico dos dados procedemos a uma análise descritiva simples. Na comparação entre doentes internados com infeção do SNC e com formas bacteriémicas ou sépticas a análise estatística foi feita através de SPSS 28.0.1, recorrendo a regressão binária logística, usando como variável dependente a mortalidade e como variáveis independentes os diversos fatores de risco considerados.

Os dados foram anonimizados para efeito de análise, seguindo os princípios éticos e legais no seu tratamento, com parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital.

## Resultados

Foram identificados 25 casos de infeção por *Listeria* spp., 13 do género masculino, cujas principais características estão resumidas na Tabela 1. A média etária foi 66.6 anos (24-92 anos). A distribuição por estações do ano foi

equitativa. A maioria dos casos foi diagnosticada no Serviço de Urgência (SU) ou no Internamento, sendo a especialidade mais envolvida a Medicina Interna, seguida da Neurologia. Em quatro casos o diagnóstico ocorreu em ambulatório.

A maioria dos doentes (92%, n = 23) tinha algum fator de risco para a infeção. O principal fator de risco foi a idade > 65 anos em 16 doentes (64 %), e em 5 o único, seguido da utilização de IBP em 44 % (n = 11), diabetes em 28 % (n = 7), alcoolismo em 24% e terapêutica corticoide ou imunossupressora em 20 %. Três doentes apresentavam neoplasias sólidas e outro linfoma; dois estavam sob quimioterapia. Dois doentes tinham infeção pelo VIH; dois, DRC em hemodiálise; dois, artrite reumatoide; um, cirrose hepática. Houve um caso na gravidez.

Dezanove doentes (76%) tiveram isolamento de *Listeria* spp. em hemoculturas (HC). Mas cinco não as efetuaram. Relativamente ao espectro das manifestações, um doente apresentou-se com endocardite, outro com peritonite bacteriana espontânea (PBE) e outro com gastroenterite aguda, todos com bacteriemia associada. Nove tiveram infeção do SNC (36%), 5 com bacteriemia associada. Houve casos isolados de infeção placentária e hematoma muscular infetado.

Analisando a série dos doentes com infeção do SNC (Tabela 2), 6 eram homens; a média de idades foi 65 anos. Registaram-se 5 casos de meningite, 3 de meningoencefalite e 1 de abscesso cerebral, submetido a cirurgia. Documentou-se síndrome meníngea em cinco pacientes e convulsões em quatro. Não houve óbitos. Sete doentes estiveram no SCI.

Considerando os doentes admitidos ao internamento, a análise comparativa dos 11 doentes com bacteriemia/sépsis com os 9 com infeção do SNC mostra algumas diferenças relevantes (Tabela 3). Em relação aos fatores de risco ou condições predisponentes, o alcoolismo foi mais prevalente nestes últimos, enquanto que nos doentes com formas bacteriémicas a idade  $\geq$  65 anos, o uso de IBP e as neoplasias predominaram, embora só estas com nível de significância. Quanto à mortalidade verificou-se diferença significativa entre os grupos (4 óbitos *versus* zero). A demora média do internamento foi superior nos doentes com infeção do SNC, o que pode dever-se em parte à mortalidade precoce de alguns doentes com bacteriemia ou sépsis (dos 4 óbitos, três ocorreram entre o 1º e o 6º dia da admissão).

A única grávida tinha infeção pelo VIH, sob terapêutica antirretrovírica (TAR), e diabetes gestacional. Foi admitida por contrações uterinas na 23ª semana de gestação. A ecografia mostrou feto morto. Procedeu-se ao trabalho de parto sob cefalosporina. Exigiu alta contra parecer médico. Posteriormente isolou-se *L. monocytogenes* no tecido placentário.

O caso de PBE era um homem com infeção pelo VIH (sob TAR, 431 linfócitos T CD4+/mm<sup>3</sup>), hepatite C, alcoolismo e cirrose descompensada com síndrome hepato-renal, admitido em estado séptico com ascite de grande volume.

Tabela 1: Dados demográficos e variáveis clínicas.

Caso	Gênero	Idade (anos)	Fatores de Risco	Comorbilidades	Apresentação	Isolamento	Tratamento	Evolução	Demora (dias)	Destino	SMI
1	F	85	Idade	-	Bacteriemia	HC	Levofloxacina	Favorável	Ambulatório	Exterior não referenciado	
2	F	83	Idade	HTA, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Levofloxacina, Amox/clavul, Ampicilina	Favorável	27	Centro de Saúde	
3	F	82	Idade, IBP	Prótese válvula aórtica, HTA	Endocardite + Bacteriemia	HC	Ampicilina, Gentamicina, Rifampicina, Vancomicina	Favorável	41	Consulta Externa	
4	M	57	Alcoolismo	Epilepsia, HTA, Osteoartrose	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina	Favorável, com défices	38	Consulta Externa	*
5	F	74	Idade	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ampicilina, Ceftriaxone	Favorável	14	Consulta Externa	*
6	M	46	-	-	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina	Favorável	24	Consulta Externa	
7	F	77	Idade, Diabetes, DRCT-HD, IBP	Síndrome mielodisplásico	Hematoma muscular infetado	Aspirado de hematoma	Amox/clavul	Favorável	Ambulatório	Consulta Externa	
8	M	76	Idade	-	Bacteriemia	HC	Pipe/tazo, Ampicilina	Falecido	6	-	*
9	M	70	Idade, AR, Imunossupressor, Alcoolismo	-	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ampicilina, Ceftriaxone	Favorável, com agravamento neurológico	35	UCC	
10	F	75	Idade, Alcoolismo	Demência	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina, Gentamicina, Ceftriaxone	Favorável, com agravamento neurológico	73	UCC	*
11	M	24	-	-	Gastroenterite aguda+Bacteriemia	HC	Amox/clavul	Favorável	Ambulatório	Consulta Externa	
12	M	66	Idade, Neoplasia, CCT, QT, IBP	DPOC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Amox/clavul	Falecido	29	Transferido outro hospital	
13	F	73	Idade, DRCT-HD, IBP	-	Bacteriemia	HC	Desconhecido	Favorável	Ambulatório	Centro de HD	
14	M	92	Idade	Demência, IC, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Ampicilina, Ceftriaxone, Azitromicina	Favorável	17	Centro de Saúde	
15	M	43	Infeção VIH, Cirrose hepática, Alcoolismo	Hepatite C	PBE + Bacteriemia	Líquido ascítico, HC	Ceftriaxone	Falecido	4	-	
16	F	89	Idade, Diabetes, IBP	DRC, IC, Demência, DPOC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Linezolid, Ampicilina, Gentamicina	Favorável	17	-	
17	M	59	Neoplasia, Diabetes, CCT, IBP	HTA	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone	Favorável	23	Centro de Saúde	
18	F	78	Idade, Linfoma não-Hodgkin, Diabetes, QT, IBP	HTA, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Ampicilina, Gentamicina, Pipe/tazo	Favorável	27	Consulta Externa	
19	M	60	Diabetes	-	Infeção do SNC	LCR	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	21	Exterior	*
20	M	66	Idade, IBP	DRC, IC, Epilepsia	Infeção do SNC (Abscesso cerebral) + Bacteriemia	Pus de abscesso, HC	Ampicilina, Gentamicina	Favorável, com agravamento neurológico	67	UCC, Consulta Externa	*
21	F	76	Idade, AR, Imunossupressor, IBP	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	15	Centro de Saúde	*
22	F	30	Gravidez, Infeção VIH, Diabetes gestacional	-	Placenta infetada, Retenção de feto morto	Exsudado placentário	Desconhecido	Favorável	3	Exterior não referenciado	
23	M	49	Neoplasia, Alcoolismo, CCT, IBP	HTA	Bacteriemia	HC	Amox/clavul	Falecido	1	Transferido outro hospital	
24	F	74	Idade, Diabetes, IBP	DRC, HTA, IC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	45	Centro de Saúde	
25	M	61	Alcoolismo	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	22	Centro de Saúde	*

AR - artrite reumatóide; CCT - corticoterapia; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC - doença renal crónica; DRCT-HD - doença renal crónica terminal - hemodiálise; F - feminino; HD - hemodiálise; IBP - inibidor da bomba de protões; IC - insuficiência cardíaca; M - masculino; QT - quimioterapia; UCC - Unidade de Cuidados Continuados; VIH - vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 2: Análises descritiva dos doentes com infeção do SNC.

Caso	Género	Idade (anos)	Apresentação	Tipo de Infeção do SNC	Síndrome meníngea	Convulsões	Nº cél. Brancas (/mm <sup>3</sup> )/ contagem diferencial (%)	LCR		LCR Gram	LCR Cultura	HC
								Prot. (g/L)	Glic. (mg/dl)			
4	M	57	Convulsões / Estado de mal	Meningite	Não	Sim	140 / PMN 70%	3,85	87	Negativo	Positiva	N.D.
5	F	74	Sépsis	Meningite	Sim	Não	20 / PMN 50%; MN 50%	3,90	22	Positivo	Positiva	Positiva
6	M	46	Cefaleias, Síndrome febril	Meningite	Não	Não	112 / PMN 25%	2,39	54	N.D.	Positiva	N.D.
9	M	70	Meningite	Meningoencefalite	Sim	Não	10 / MN 100%	1,64	18	N.D.	Positiva	Positiva
10	F	75	PAC, Sépsis	Meningoencefalite	Sim	Sim	1155 / PMN 92%	6,67	7	N.D.	Positiva	N.D.
19	M	60	Alteração do estado de consciência, Febre	Meningite	Sim	Não	520 / PMN 75%	4,1	1	Negativo	Positiva	Negativa
20	M	66	Estado confusional agudo, LOE cerebral	Abcesso cerebral	Não	Sim	35 / MN 100%	0,81	152	N.D.	Pus do abcesso positiva	Positiva
21	F	76	Alteração do estado de consciência, Febre	Meningite	Sim	Não	305 / MN 92%	3,89	17	N.D.	Positiva	Positiva
25	M	61	Convulsões, Febre	Meningoencefalite	N.D.	Sim	112 / PMN 87%	2,42	85	Negativo	Positiva	Positiva

F - feminino; M - masculino; MN - mononucleares; N.D. - não definido; PAC - pneumonia adquirida na comunidade; PMN - polimorfonucleares;

O líquido ascítico revelou PBE. Iniciou ceftriaxone mas faleceu ao 3º dia, coincidindo com o isolamento de *Listeria* spp.

O caso de endocardite ocorreu numa idosa com polipose cólica e estenose valvular aórtica severa e coronariopatia, submetida 4 meses antes a substituição por prótese biológica e *bypass* coronário, admitida por febre e descompensação cardíaca. O ecocardiograma mostrou vegetações na prótese e abcesso perivalvular. Apesar da melhoria e negatificação das HC, as alterações ecocardiográficas persistiram. O risco de cirurgia foi considerado demasiado elevado. Faleceu 3 anos depois.

Outra apresentação focal foi numa doente hemodialisada com diabetes e mielodisplasia, observada no SU por tumefação com sinais inflamatórios e flutuação na região dorsal. (Sete meses antes tivera traumatismo dessa zona devido a queda). A tomografia computadorizada (TC) evidenciou coleção no plano muscular da região dorsal compatível com

hematoma não recente. Feita drenagem, teve alta com amoxicilina/clavulanato. Foi isolada *L. monocytogenes* no fluido.

Num jovem com gastroenterite febril, foi reconhecida *Listeria* em HC colhidas no SU antes da alta e foi medicado com amoxicilina/clavulanato.

Os esquemas de tratamento foram variados pois o diagnóstico inicial de sépsis ou meningite exige cobertura ampla. Elevada percentagem de pacientes efetuou inicialmente ceftriaxone. Após o isolamento de *Listeria* spp. a ampicilina foi o antibiótico mais utilizado nos doentes internados (16 doentes), em 5 associada a gentamicina; 2 doentes foram tratados apenas com ceftriaxone, incluindo o caso de PBE.

Três doentes observados no SU tiveram alta com amoxicilina/clavulanato empírico.

Particularizando os doentes com infeção do SNC, todos foram tratados com ampicilina, isoladamente em sete,

Tabela 3: Análise comparativa dos doentes com bacteriemia/sépsis e infeção do SNC.

Variáveis		Amostra total n = 20	Infeção do SNC n = 9	Bacteriemia/Sépsis n = 11	Significância
Idade - média (anos)		68,8	65,0	71,9	0,250
Sexo (F)		8 (40%)	2 (22, 2%)	6 (54,5%)	0,582
Fatores de Risco	Idade ≥ 65 anos	13 (65%)	5 (55,5%)	8 (72,7%)	0,423
	Neoplasia	4 (20%)	0	4 (36,4%)	0,043
	Diabetes mellitus	5 (25%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	0,194
	Alcoolismo	6 (30%)	4 (44,4%)	2 (18,2%)	0,202
	CCT / Imunossupressão / QT	5 (25%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	0,492
	IBP	9 (45%)	2 (22,2%)	7 (63,6%)	0,064
Demora média (dias) / Global - média		27,3	34,33	21,54	0,119
Óbitos		4 (20%)	0	4 (36,4%)	0,043

CCT - corticoterapia; F - feminino; IBP - inibidor da bomba de prótons; QT - quimioterapia; SNC - sistema nervoso central

embora na fase inicial tenha sido utilizada ceftriaxone e/ou outros fármacos.

Ocorreram dois óbitos no internamento na nossa instituição, a que se somaram dois doentes com sépsis com cancro avançado transferidos para o instituto de oncologia por preferência da família. A taxa de mortalidade relacionada com listeriose na nossa série foi de 16 %.

## Discussão

Ainda que estes microrganismos possam afetar pessoas saudáveis, habitualmente afetam pessoas com fatores predisponentes ou de risco. Na nossa amostra 92% apresentavam algum fator de risco, com destaque para a idade > 65 anos, alcoolismo, cancro, diabetes, infeção VIH ou artrite reumatoide; medicamentos imunossuppressores, corticoides ou IBP. Estudos epidemiológicos suportam a relação da ocorrência da listeriose com o uso de IBP, salientando-se um estudo de base nacional na Dinamarca que mostrou risco associado ao seu consumo 2,8 vezes superior.<sup>20</sup>

Como referido, as formas clínicas de apresentação mais frequentes foram a bacteriemia e a infeção do SNC, em concordância com grandes estudos ou séries publicadas na literatura. Com exceção da gravidez, a infeção da corrente sanguínea afeta geralmente imunocomprometidos ou idosos. Caso existam manifestações atribuíveis ao SNC devem ser efetuados punção lombar e imagiologia encefálica.<sup>17</sup>

A meningoencefalite é a forma mais comum de infeção do SNC por *Listeria* spp., que pode ser restrita ao tronco cerebral (romboencefalite), forma mais frequente em adultos saudáveis.<sup>6,13</sup> Na suspeita de meningoencefalite a ressonância magnética (RM) é mais sensível que a TC.<sup>21</sup> Em concordância com os dados da literatura da meningite por este agente, nesta série quase metade dos doentes não apresentaram síndrome meníngea, menos frequente que em meningites de outras etiologias.<sup>15</sup> O abscesso cerebral pode ocorrer em 10% dos casos de infeção do SNC por este agente, geralmente associado a bacteriemia; o tratamento exige frequentemente intervenção cirúrgica; a mortalidade pode atingir 40%.<sup>14</sup> Numa grande revisão observou-se uma mortalidade global da infeção do SNC por *Listeria* spp. de 26%, sendo maior se > 65 anos ou com crises epiléticas.<sup>15</sup> Num estudo prospetivo, a mortalidade foi 17%, sobretudo nos primeiros três dias.<sup>16</sup> Enfatiza-se a ausência de mortalidade nos pacientes com infeção do SNC da nossa série.

Na infeção do SNC por *Listeria* spp. as alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) podem ser ligeiras, sendo variável a relação de polimorfonucleares e células mononucleadas,<sup>15</sup> como confirmámos na nossa série (Tabela 2). Num estudo, o nível de proteínas era moderadamente elevado (média de 1,68 g/L) e o nível de glicose reduzido em 39%.<sup>15</sup>

Em comparação, encontrámos proteinorraquia superior (média de 3,29 g/L) e taxa de hipoglicorraquia superior (55,5%). A coloração Gram é positiva em até 1/3 dos casos e as hemoculturas em 71%.<sup>15</sup> Cada vez mais a listeriose do SNC tem sido

reconhecida por novas tecnologias, como painéis multiplex de *polymerase chain reaction*.<sup>4,17</sup>

Embora a infeção VIH avançada com CD4 < 200/mm<sup>3</sup> constitua um fator de risco, a listeriose é rara neste contexto, possivelmente devido à toma de cotrimoxazol como profilaxia de infeções oportunistas.<sup>9,22</sup>

Entre as mulheres em idade reprodutiva, as grávidas têm risco muito aumentado de infeção por *Listeria* spp., em especial no 3º trimestre.<sup>4,9</sup> O risco é sobretudo grave para o feto (morte fetal, prematuridade, recém-nascido infetado).<sup>4,9</sup>

A PBE por este agente é rara e aparece sobretudo em doentes com cirrose alcoólica descompensada. Dada a resistência às cefalosporinas, recomendadas para o tratamento empírico da PBE, se não se observar uma resposta rápida à terapêutica ou se existir história de consumo de produtos de animais de quinta, deve-se suspeitar desta etiologia e iniciar prontamente ampicilina.<sup>22</sup> A mortalidade pode atingir os 30,7%.<sup>23</sup>

A endocardite ocorre em até 8% dos casos de infeção por *Listeria* spp., afetando sobretudo as válvulas aórtica e mitral, nativas ou protésicas.<sup>24</sup> Tende a um curso subagudo, mas pode apresentar-se com insuficiência cardíaca congestiva aguda.<sup>25</sup> Pode ser indicadora de patologia gastrointestinal, incluindo de foro neoplásico.<sup>26</sup> Curiosamente, a nossa paciente tinha polipose cólica.

Em geral a gastroenterite por *Listeria* spp. ocorre devido ao consumo de alimentos contaminados com grande quantidade do microrganismo, sendo o período de incubação de cerca de 24 horas (6 horas a 10 dias), muito inferior ao das formas invasivas (11 dias em média; em 90% dos casos até 28 dias).<sup>27</sup> Dada a inespecificidade e o caráter autolimitado do quadro na maioria dos casos, que são pessoas sem fatores de risco, é difícil estabelecer a etiologia na ausência de hemoculturas.

Na nossa série não foi estabelecido um nexo com a ingestão dum produto alimentar contaminado. Contudo, com exceção do paciente com gastroenterite, não encontramos nos registos referência a inquérito neste sentido. Um doente emigrado, internado em 2019 com meningite, referiu um surto de listeriose na sua área de residência, Filadelfia. Encontrámos referência a um surto em curso por essa altura nesse estado, relacionado com ovos cozidos embalados sem casca.<sup>28</sup> Tem sido referida maior ocorrência de listeriose no verão,<sup>4,17</sup> não observada nesta série.

Embora a *L. monocytogenes* seja sensível *in vitro* a diversos antibióticos, na prática esta infeção deve ser tratada com ampicilina. Como referido, as cefalosporinas de 3ª geração são ineficazes. Na nossa série, foi utilizada sobretudo ampicilina endovenosa (ou amoxicilina/ clavulanato oral, em casos de menor gravidade), tendo sido associada gentamicina em dois casos de sépsis primária, um de endocardite e dois de infeção pelo SNC. Não observámos qualquer caso de resistência nem de alergia a estas classes farmacológicas.

A mortalidade da nossa série foi de 16%, ligeiramente inferior à relatada na literatura.

## Conclusão

Na idade adulta a listeriose invasiva é uma infeção com morbilidade considerável que afeta sobretudo mulheres grávidas e pessoas com idade avançada, com morbilidades importantes, como doenças malignas, diabetes, cirrose, alcoolismo ou infeção VIH, ou sob terapêutica corticoide ou imunossupressora. O consumo de IBP também se associa a maior ocorrência de infeção por *Listeria* spp. Na nossa série encontramos dados semelhantes aos da literatura, mas destacamos a elevada percentagem de doentes com múltiplos fatores de risco e também a ocorrência de algumas formas de doença menos comuns, como PBE e infeção de hematoma muscular crónico. Merece especial ênfase a ausência de mortalidade nos doentes com infeção do SNC, em contraste com a literatura. A listeriose é uma doença de declaração obrigatória em muitos países. Embora os casos da nossa série tenham sido todos aparentemente esporádicos (apenas uma possível exceção), consideramos importante a realização de questionário para identificar o consumo de algum alimento suspeito ou a existência de possível surto familiar ou local, dada a relevância para a saúde pública. ■

## Declaração de Contribuição

AC, RC, AP, SS, RJ, FG – Tratamento de dados, elaboração e revisão do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## Contributorship Statement

AC, RC, AP, SS, RJ, FG – Data processing, drafting and revising the article  
All authors approved the final version to be published.

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

## Correspondence / Correspondência:

Andreia Costa - andreia\_inha2@hotmail.com

Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

Avenida da Noruega, Lordelo, 5000-508 Vila Real

Recebido / Received: 2024/02/15

Aceite / Accepted: 2023/04/07

Publicado / Published: 2024/09/26

## REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks--United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:448-52.
- Jensen AK, Björkman JT, Ethelberg S, Kiil K, Kemp M, Nielsen EM. Molecular Typing and Epidemiology of Human Listeriosis Cases, Denmark, 2002-2012. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:625-33. doi: 10.3201/eid2204.150998.
- Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int.* 2014;2014:358051. doi: 10.1155/2014/358051.
- Johnson JE, Mylonakis E. Listeria monocytogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2543-49.
- Bajard S, Rosso L, Fardel G, Flandrois JP. The particular behaviour of Listeria monocytogenes under sub-optimal conditions. *Int J Food Microbiol.* 1996;29:201-11. doi: 10.1016/0168-1605(95)00031-3.
- Hohmann EL, Portnoy DA. Listeria monocytogenes Infections. In: Loscalzo J, Longo D, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, et al. *Harrison's Principles and Practice of Internal Medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Ch. 146.
- Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9:1236-43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
- Hof H. Listeria monocytogenes: a causative agent of gastroenteritis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:369-73. doi: 10.1007/pl00011277.
- Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Epidemiology and pathogenesis of Listeria monocytogenes infection. UpToDate [acedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-listeria-monocytogenes-infection>
- Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:7-15. doi: 10.3201/eid1701.p111101.
- Freitag NE, Port GC, Miner MD. Listeria monocytogenes - from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:623-8. doi: 10.1038/nrmicro2171.
- Silk BJ, Date KA, Jackson KA, Pouillot R, Holt KG, Graves LM, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004-2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 5:S396-404. doi: 10.1093/cid/cis268.
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:510-9. doi: 10.1016/

- S1473-3099(16)30521-7.
14. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine*. 2001;80:223-35. doi: 10.1097/00005792-200107000-00001.
  15. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 1998;77:313-36. doi: 10.1097/00005792-199809000-00002.
  16. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233-8. doi: 10.1086/508462.
  17. Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate [accedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?>
  18. Gelfand MS, Thompson JL, Swamy GK. Treatment and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate [accedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-listeria-monocytogenes-infection>
  19. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1108-14. doi: 10.1093/clinids/13.6.1108.
  20. Kvistholm Jensen A, Simonsen J, Ethelberg S. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:845-51. doi: 10.1093/cid/ciw860.
  21. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:689-702. doi: 10.1093/clind/16.5.689.
  22. Arias Miranda IM, Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Fonseca Aizpuru EM, Menéndez Calderón MJ. Listeriosis en el adulto. Revisión de 10 casos. *An Med Interna*. 2004;21:75-8. doi: 10.4321/s0212-71992004000200006.
  23. Nolla-Salas J, Almela M, Gasser I, Latorre C, Salvadó M, Coll P. Spontaneous *Listeria monocytogenes* peritonitis: a population-based study of 13 cases collected in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1507-11. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05798.x.
  24. Spyrou N, Anderson M, Foale R. *Listeria* endocarditis: current management and patient outcome--world literature review. *Heart*. 1997;77:380-3. doi: 10.1136/hrt.77.4.380.
  25. Summa C, Walker SA. Endocarditis Due to *Listeria monocytogenes* in an Academic Teaching Hospital: Case Report. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63:312-4. doi: 10.4212/cjhp.v63i4.935..
  26. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1-9; quiz 10-1. doi: 10.1093/clinids/24.1.1.
  27. Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, Hoekstra RM, Jackson BR. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1487-9. doi: 10.1093/cid/ciw569.
  28. Beach C. CDC reveals deadly outbreak traced to hard-boiled egg production plant. *Food Safety News*. 2019; 18.