

Listerioza

Lara Jacobson, MD
Baltimore, Md

Autorki deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych związanych z tym artykułem. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Ampicillin Use in Infant Fever: A Systematic Review.

Brown JC, Burns JL, Cummings P. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:27-32.

An Update on the Medical Management of Listeriosis.

Hof H. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:1727-1735.

Listeriosis. Posfay-Barbe K, Wald E. Pediatr Rev. 2004; 25:151-159.

Listeriosis: Frequently Asked Questions. Division of Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases. Available at: http://www.dcd.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/listeriosis_gi.html

The Epidemiology of Human Listeriosis. Swaminathan B, Gerner-Smith P. Microbes Infect. 2007;9:1236-1243.

Listerioza jest rzadkim, ale potencjalnie poważnym zakażeniem, którego źródłem jest żywność. Wywoływana jest przez bakterię *Listeria monocytogenes*, Gram-dodatnią ruchliwą pałeczkę. Bakterie *Listeria* można spotkać w otaczającym nas środowisku: w glebie, na roślinach, w wodzie wodociągowej i u zwierząt. Te drobnoustroje są szczególnie predysponowane do wywoływania chorób zakaźnych, których źródłem jest pokarm, ponieważ mogą przetrwać w środowisku kwaśnym i słonym. W przeciwieństwie do większości drobnoustrojów chorobotwórczych *Listeria* może rozmnażać się w niskich temperaturach, co pozwala na jej wzrost nawet w żywności prawidłowo przechowywanej w chłodniach.

Pałeczki *Listeria* przedostają się do organizmu przez przewód pokarmowy i rozprzestrzeniają drogą krwi. U ciężarnych mogą przechodzić przez łożysko i zakażać noworodka. Makrofagi i inne komórki pochłaniają bakterie drogą endocytozy, a te dzielą się następnie (wewnątrzkomórkowo – przyp. tłum.) i przenoszą do innych makrofagów. W odpowiedzi układu odpornościowego gospodarza pośredniczą limfocyty T. Objawy choroby pojawiają się średnio po 3 tygodniach od zakażenia.

Największe ryzyko wystąpienia listeriozy inwazyjnej dotyczy kobiet w ciąży, noworodków, osób starszych i z upośledzeniem odpor-

ności związanym ze względnym niedoborem limfocytów T. Zwiększone ryzyko rozwoju zakażenia obserwuje się również u chorych na nowotwory złośliwe lub cukrzycę, po przeszczepieniach narządów, długotrwałe leczonych glikokortykosteroidami oraz cierpiących na inne choroby powodujące immunosupresję. U ciężarnych ryzyko zachorowania jest 20-krotnie większe niż w populacji ogólnej. U chorych zakażonych ludzkim wirusem nabytego zespołu niedoboru odporności (HIV) zagrożenie to jest 300 razy większe.

W większości przypadków zachorowania na listeriozę są sporadyczne, ale mogą też wystąpić ogniska epidemiczne. W Stanach Zjednoczonych co roku odnotowuje się około 2500 przypadków oraz 500 zgonów. Chorobę najczęściej wywołują serotypy 1/2a, 1/2b oraz 4b. Zakażenie *Listerią* jest zazwyczaj inwazyjne, ale w kilku przypadkach ognisk epidemicznych wystąpiło wyłącznie w postaci nieżyty żołądkowo-jelitowego. Bardzo prawdopodobne jest, że wskaźnik ogólnej zapadalności bywa zaniżony, ponieważ zakażenia nieinwazyjne mogą pozostać niezidentyfikowane.

Do większości zakażeń matczynych dochodzi w trzecim trymestrze ciąży, gdy odporność, w której uczestniczą limfocyty T, jest najbardziej osłabiona. U zakażonych kobiet rozwijają się na ogół nieswoiste objawy grypopodobne, ale choroba może też przebiegać bezobjawowo. Nieswoisty charakter objawów sprawia, że rozpoznanie listeriozy matczynej jest trudnym zadaniem, co sprzyja opóźnieniom w identyfikacji zakażenia u noworodka. W tej grupie wiekowej listerioza może występować jako postać o wczesnym lub późnym początku.

Wczesna postać jest następstwem transmisji bakterii *in utero* i często prowadzi do urodzenia martwego dziecka lub porodu przedwczesnego. Posocznica noworodkowa rozwija się zazwyczaj 1-2 dni po urodzeniu. Choroba o ciężkim przebiegu może prowadzić do powstania rozsianych ziarniaków, co określa się terminem granulomatozis infantisepticum. Mimo odpowiedniego leczenia przeciwbakteryjnego umiera nawet jedna trzecia noworodków dotkniętych wczesną postacią choroby.

Z listeriozą noworodkową o późnym początku wiąże się lepsze rokowanie. Ten rodzaj zakażenia ujawnia się najczęściej w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a najbardziej zagrożone są noworodki

do 30 doby życia. U matek przeważnie nie występują objawy kliniczne. Uważa się, że do transmisji bakterii dochodzi przez łożysko, w wyniku ekspozycji w kanale rodnyu lub po urodzeniu.

Posocznica oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu są najczęstszymi objawami klinicznymi listeriozy po okresie noworodkowym. Choroba inwazyjna powoduje zgon nawet do 30% chorych, zaś aż u 33% tych, którzy przeżyli zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, występują odległe powikłania neurologiczne. W grupie chorych, u których doszło do objęcia chorobą ośrodkowego układu nerwowego, rozwija się zapalenie tyłomózgowia (rhombencephalitis) charakteryzujące się zajęciem pnia mózgu. Rzadko dochodzi do zapalenia wsierdza, zajęcia skóry lub rozwoju zakażenia umiejscowionego.

Listeriozę rozpoznaje się na podstawie dodatniego wyniku posiewu materiału pobranego z miejsca w normalnych warunkach jałowego. Podstawą leczenia jest dożylnie podanie ampicyliny lub amoksycyliny, ale do uzyskania działania bakteriobójczego wymagane są duże stężenia leku. Gentamycyna wykazuje działanie synergiczne, zatem należy ją dodawać do wyżej wymienionego leczenia, z wyjątkiem kobiet w ciąży, u których potencjalnie może działać teratogennie. Niemal zupełnie nie stwierdza się rozwoju oporności na ten rodzaj terapii. Zakażone noworodki leczą się ampicyliną i gentamycyną przez przynajmniej 14 dni. Cefalosporyny nie wykazują skuteczności w leczeniu zakażenia *Listerią*. Ampicylinę należy stosować empirycznie u noworodków oraz niemowląt w wieku do 3 miesięcy, u których stwierdzono objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przebieg choroby jest ciężki lub występuje odmiedniczkowe zapalenie nerek (w celu zapewnienia objęcia przez zakres działania przeciwbakteryjnego antybiotyku bakterii z rodzaju *Enterococcus*). Podanie ampicyliny należy też rozważyć u starszych chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz u obciążonych czynnikami ryzyka. W leczeniu chorych uczulonych na aminopenicyliny można zastosować trimetoprim-sulfametoksazol, tym samym u pacjentów z upośledzeniem odporności profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* może przy okazji zapobiec rozwojowi listeriozy. Chociaż ekspozycji na zakażenie *Listerią* nie

da się w pełni uniknąć, to jednak ryzyko można ograniczyć, prawidłowo przetwarzając i przechowując żywność. Kobiety w ciąży i chorzy z zaburzoną odpornością należy zalecić unikanie spożywania niepasteryzowanych serów miękkich, mięs delikatowych, hot dogów poddanych niedostatecznej obróbce termicznej, mrożonych pasztetów oraz wędzonych owoców morza, ponieważ te produkty mogą być w wysokim stopniu skażone.

Komentarz redakcji wydania amerykańskiego
Mimo że łączna zapadalność na listeriozę w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się w ciągu minionych 10 lat o 40%, to w niektórych doniesieniach sugeruje się, że wskaźniki dotyczące okresu okołoporodowego

utrzymują się na tym samym poziomie. Intensywne działania prowadzone w sferze zdrowia publicznego, w tym działania nadzorujące podejmowane przez przemysł spożywczy, United States Department of Health and Human Services oraz United States Department of Agriculture w pełni przyczyniły się do ogólnego zmniejszenia tych wskaźników. Zidentyfikowane przypadki zakażenia należy zgłaszać do wydziałów zdrowia, gdyż dzięki temu agencje zajmujące się zdrowiem publicznym mogą szybko zbadać przypadki ognisk epidemicznych, wykryć skażoną żywność i wycofać ją z powszechnej konsumpcji. Chociaż tego rodzaju działania czynione w sferze zdrowia publicznego są stale niezbędne, ważną rolę odgrywa również poradnictwo zapobiegawcze dla kobiet

w ciąży, zalecające unikanie niektórych pokarmów, co pomogłoby zmniejszyć wskaźniki dotyczące okresu okołoporodowego.

Janet R. Serwint, MD
Konsultant działu „W skrócie”

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review* Vol.29 No.11 November 2008, p. 410: Listeriosis, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz

Dr n. med. Ewa Kamińska, Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie



Artykuł Lary Jacobson i Janet Serwint rzetelnie i zgodnie z aktualnym stanem wiedzy przybliży czytelnikowi rzadką, ale groźną chorobę, jaką jest listerioza. Wprawdzie jest ona zaliczana do chorób odzwierzęcych, jednak coraz rzadziej określa się ją jako zoonozę, gdyż zakażenie następuje po spożyciu żywności zanieczyszczonej bakteriami.

Patogeny dla człowieka gatunek *Listeria monocytogenes* rozwija się wewnątrzkomórkowo, dlatego upośledzenie odporności komórkowej jest czynnikiem sprzyjającym zachorowaniu. Wyjątkowo rzadko na listeriozę chorują dzieci i dorośli z prawidłową odpornością, a jeśli to nastąpi, choroba ma zazwyczaj łagodny lub bezobjawowy przebieg. Przebycie listeriozy zapewnia długotrwałą odporność.¹ Badania epidemiologiczne wykazują, że 1-15% populacji mogą stanowić nosiciele *Listeria monocytogenes* w przewodzie pokarmowym, rzadziej nosicielstwo dotyczy pochwy.²

Za skuteczną metodę rozpoznania listeriozy uważa się obecnie jedynie wyizolowanie *Listeria monocytogenes* z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego lub płynu owodniowego (u kobiet w ciąży). Dyskusyjny jest posiew z kału ze względu na występowanie w populacji nosicielstwa.³ Bytowanie patogenu wewnątrz makrofagów sprawia, że leczenie listeriozy napotyka trudności, gdyż wymaga podawania dużych dawek leków, ponadto nie są w tej chorobie skuteczne antybiotyki, które

przenikają jedynie do płynu pozakomórkowego. Autorzy podają, że okres inkubacji w listeriozie wynosi średnio 3 tygodnie, jednak według innych źródeł nie został on dokładnie ustalony i wynosi od 24 h do 70 dni.³ W ok. 90% przypadków zakażenie obejmuje krew i płyn mózgowo-rdzeniowy.⁴ Śmiertelność w listeriozie wynosi 11-60% w zależności od wieku i stanu klinicznego chorego,⁵ średnio 26%.⁴

Listerioza należy do zakażeń oportunistycznych, ponieważ jest groźna dla osób ze zmniejszoną odpornością komórkową, u których odnotowano ok. 70% wszystkich przypadków tej choroby.⁴ Są to głównie osoby w podeszłym wieku (>60-70 lat, często z bakteriecią), chorzy zakażeni HIV lub z pełnoobjawowym AIDS, pacjenci po przeszczepieniach (zwłaszcza szpiku i nerek) otrzymujący leki immunosupresyjne, z chorobą nowotworową poddawani chemio- lub radioterapii, a także chorzy na cukrzycę lub z chorobą alkoholową. Długotrwała immunosupresja po zastosowaniu niektórych leków (np. fludarabiny) stwarza ryzyko zachorowania na listeriozę nawet po kilkunastu miesiącach od podania ostatniej dawki leku.⁶

Ze względu na zmniejszoną odporność komórkową w czasie ciąży, zwłaszcza w III trymestrze, kontakt z bakteriami *Listeria* nasila ryzyko zachorowania także u ciężarnych (ok. 27% wszystkich przypadków listeriozy).⁴

Zazwyczaj choroba nie jest groźna dla matki i często ma przebieg bezobjawowy lub występują jedynie łagodne objawy grypopodobne, natomiast bardzo poważne następstwa mogą dotyczyć płodu lub noworodka. Autorki artykułu wyczerpująco omówiły objawy i rokowanie we wczesnej i późnej postaci listeriozy u noworodków oraz w późniejszym wieku. W przypadku listeriozy u ciężarnych ryzyko zakażenia płodu wynosi aż 90-95%, śmiertelność noworodków w listeriozie wczesnej sięga 40-50%, a w późnej – 10%.^{4,7} Z europejskich danych statystycznych wynika, że *Listeria monocytogenes* odpowiada za 7-12% przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków.⁷ Według danych CDC zapadalność w czasie ciąży na listeriozę wynosi 12/100 000 ciężarnych, podczas gdy w całej populacji zaledwie 0,7/100 000 mieszkańców, zaś częstość występowania listeriozy u noworodków w 2007 r. wynosiła w Stanach Zjednoczonych 8,6/100 000 żywych urodzeń.²

W polskim piśmiennictwie medycznym Nadaj i Rzymkowska⁷ opisały 4 przypadki noworodków z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w następstwie listeriozy przebytej przez ich matki w czasie ciąży, wraz z późniejszą obserwacją dzieci (6 lat). Prawidłowy rozwój nastąpił jedynie u dwojga z nich.

Antybiotykiem pierwszego rzutu w listeriozie jest dożylnie podawana ampicylina w dużych dawkach, zapewniających dystrybucję antybiotyku do komórek (u dorosłych co najmniej 6 g/24 h, u noworodków do 200 mg/kg m.c./24 h w 3-4 dawkach). Niektórzy autorzy zalecają także duże dawki penicyliny.² Autorki pracy wymieniają amoksycylinę jako alternatywę dla dożylnie podanej ampicyliny, jednak w Polsce nie jest dostępny preparat amoksycyliny do podawania dożylnego.

Niekiedy, ze względu na obserwowany *in vitro* synergizm działania, ampicylina jest podawana w skojarzeniu z gentamycyną, zwłaszcza u noworodków i chorych w podeszłym wieku. W listeriozie u ciężarnych zaleca się stosowanie samej ampicyliny w dawce dobowej 6 g lub większej (2 g co 6-8 h).² Pacjentom z nadwrażliwością na penicyliny podaje się dożylnie lub doustnie kotrimoksazol: 200-320 mg (w przeliczeniu na trimetoprim) na dobę w 4 dawkach co 6 h, a w przypadku przeciwwskazań do jego zastosowania – erytromycynę: 4 g/24 h, azytromycynę lub klarytromycynę.² Czas leczenia wynosi od 14 dni w bakteriemii do 21 dni w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych oraz 4-6 tygodni w zapaleniu wsierdza, stawów, kości.²

W komentarzu redakcji wydania amerykańskiego podano, że dzięki wprowadzonym regulacjom dotyczącym listeriozy znacznie zmniejszyła się w Stanach Zjednoczonych zapadalność na tę chorobę w ostatniej dekadzie, jednak niektóre źródła sugerują, że nie dotyczy to

kobiet w ciąży. W latach 1985 i 2002 odnotowano tam 2 ogniska epidemiczne listeriozy, które łącznie objęły ok. 200 osób (przeważającą część chorych stanowiły kobiety w ciąży), z czego zmarło ponad 30 noworodków i ok. 20 dorosłych.⁸ Niemniej jednak w latach 1986-2006 dzięki wprowadzonym przez FDA regulacjom prawnym w Stanach Zjednoczonych odnotowano spadek liczby zachorowań na listeriozę z ok. 7 do 3 przypadków na milion mieszkańców.⁹ Z kolei dane europejskie wskazują na zwiększenie w krajach Europy Zachodniej odsetka przypadków listeriozy począwszy od 2000 r., m.in. we Francji, gdzie w 2006 r. odnotowano w stosunku do poprzedniego roku wzrost liczby zachorowań z 3,5 do 4,7 przypadków na 1 mln mieszkańców, przy czym dotyczył on głównie osób >70 lat i nie miał charakteru epidemii.¹⁰ Wprawdzie nie dysponujemy liczbą zachorowań w odniesieniu do Wielkiej Brytanii, gdyż ten kraj nie prowadzi centralnej ewidencji przypadków listeriozy, jednak tylko w Anglii i Walii w 2007 r. odnotowano 230 przypadków tej choroby.¹¹

W Polsce listerioza znajduje się na liście chorób zakaźnych i zakażeń objętych ustawą z dn. 6 września 2001 r. „O chorobach zakaźnych i zakażeniach”, które podlegają zgłoszeniu do Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH. Dane statystyczne dotyczące zachorowań wykazują, że nie ma powodów do niepokoju, choć liczba zachorowań zwiększyła się z 5-12 zgłaszanych w latach 90. XX w. do 33 zgłoszonych w 2008 r. Dla porównania – w Stanach Zjednoczonych rocznie odnotowuje się 1600-2500 przypadków listeriozy, a liczba zgonów wynosi 415-500. W Polsce najwięcej zgłoszeń (6-9 rocznie) dotyczyło województw wielkopolskiego, mazowieckiego i śląskiego. Niemal każdego roku większość zachorowań przypada na III kwartał roku, tj. na porę letnią, co jest zgodne z ogólnie obserwowaną tendencją. W porównaniu do roku 2007 odnotowaliśmy w ubiegłym roku tendencję spadkową (43 przypadki w 2007 r. i 33 w 2008). Zapadalność na 100 000 mieszkańców w 2007 r. wynosiła 0,11 (brak danych na 2008 r.).^{12,13}

Bardzo dobrze się stało, że polskiemu lekarzowi mógł zostać zaprezentowany artykuł Lary Jacobson i Janet Serwint omawiający szczegółowo listeriozę, ponieważ wiedza o tej chorobie jest w naszym kraju niewystarczająca, a choroba – pomimo stosunkowo rzadkiego występowania – może stanowić poważny problem zarówno w praktyce neonatologicznej, jak i u pacjentów leczonych immunosupresyjnie.

Piśmiennictwo

1. Manos J i wsp. Laseczki Gram-dodatnie: *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium* i *Bacillus*. W: Virella G. Mikrobiologia i choroby zakaźne (red. P. Heczko), Urban & Partner, Wrocław 2000:130-132.

2. Janakiraman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1 (4):179-185.
3. Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *NEJM.* 1996;334:770-776.
4. Rowland B: Listeriosis. In: Gale Encyclopedia of Medicine, ed. Gale Group, 2002 (updated 2006). <http://www.healthatoz.com>
5. Harris J. Listeria monocytogenes – which of your patient is not at risk? *Aust Nurs J.* 2008;16 (1):26-28.
6. Kisiel E, Lutwin E, Wątek M. Listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po leczeniu fludarabiną. *Współcz Onkol.* 2003;7 (5):377-380.
7. Nadaj A, Rzymkowska J. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków wywołane przez *Listeria monocytogenes* i jego konsekwencje po latach obserwacji – prezentacja czworga dzieci. *Nowa Ped.* 2002;2:88-91.
8. Todar K. *Listeria monocytogenes*. In: Todar's Online Textbook of Bacteriology 2008. <http://www.textbookofbacteriology.net/Listeria.html>
9. Klontz KC, et al. Role of the U.S. Food and Drug Administration in the regulatory management of human listeriosis in the United States. *J Food Prot.* 2008;71 (6):1277-1286.
10. Goulet V, et al. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis.* 2008;14 (5):734-740.
11. Lund B: IFR (Institute of Food Research) responds to ACMSF consultation on listeriosis. 2009. <http://www.ifr.ac.uk/Science/Consultations>
12. Biuletyn Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Krakowie, luty 2009. <http://www.wsse.krakow.pl>
13. PZH: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce (1995-2008). <http://www.pzh.gov.pl/epimeld>.