

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Meningoencefalite da *Listeria monocytogenes*: due casi pediatrici

E. Barth, I. Bruno, B. Longo¹, P. Petaros, M. Buseti¹, G.A. Zanazzo², M. Rabusin², P. Tamaro²

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo" - Trieste; ¹Istituto di Igiene, IRCCS "Burlo Garofolo" - Trieste; ²U.O. Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo" - Trieste

PREMESSE

La listeriosi umana è divenuta oggetto di crescente attenzione per il riconoscimento del ruolo nella patogenesi dei cibi contaminati (tabella 1) e per l'aumento delle segnalazioni di malattia associato all'espansione della popolazione immunosoppressa. Negli ultimi dieci anni l'incidenza nella popolazione generale è aumentata in tutto il mondo da 2 a 15 casi per milione.

Si conoscono diversi sierotipi di *L.monocytogenes* ma i responsabili della patologia nell'uomo sono nel 70-90% dei casi i sierotipi 1/2a, 1/2b e 4b: i ceppi patogeni hanno in comune la capacità di elaborare un fattore di virulenza che permette la loro penetrazione e moltiplicazione all'interno dell'epitelio intestinale, delle placche di Peyer e del tessuto linfoide.

Le più comuni condizioni che predispongono alla listeriosi invasiva (tabella 2) sono la gravidanza, le età estreme della vita e i deficit dell'immunità cellulo-mediata.

Presentiamo due casi di sepsi e meningo-encefalite da *Listeria monocytogenes* verificatisi durante il mese di luglio 2001 nel reparto di emato-oncologia pediatrica del nostro istituto.

IL CASO DI ALESSIO, 19 MESI DI ETÀ

Il bambino viene ricoverato per febbre elevata da poche ore e diarrea comparsa già da una settimana.

Un mese prima gli era stata diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta (LLA) pre-B ed aveva iniziato il trattamento polichemioterapico secondo il protocollo AIEOP 2000, randomizzato al braccio prednisone. Il giorno precedente il ricovero aveva terminato la prima fase dell'induzione (33° giorno di terapia) ed era in prima remissione completa.

All'ingresso il bambino è febbrile (temperatura massima 39,6 C), appare prostrato e lamentoso. E' marcatamente ipototonico e presenta un tremore all'arto superiore destro che si accentua col movimento. Oppone resistenza e piange alla mobilizzazione passiva del capo. Sono assenti segni di lato o

focali. I ROT sono presenti e simmetrici. Gli esami ematologici mostrano neutropenia non grave (720 neutrofili/ L), linfopenia (320 linfociti/ L) ed indici di flogosi lievemente alterati. Si eseguono emocolture, coproculture e tampone rettale. Si avvia terapia antibiotica empirica con ceftazidime e netilmicina.

Il giorno successivo compaiono episodi critici lateralizzati associati a paresi dell'arto superiore destro. L'esame TC cerebrale è negativo e le prove di coagulazione normali. Si avvia la profilassi barbiturica e la terapia anti-edema cerebrale.

Al terzo giorno di ricovero ci viene comunicato che il germe isolato, un bacillo gram positivo non ancora identificabile, è resistente alle cefalosporine: si modifica quindi la terapia antibiotica passando a imipenem e netilmicina. Le condizioni cliniche del bambino, sempre febbrile, peggiorano per la comparsa di bradicardia e apnee da verosimile sofferenza del tronco encefalico; compare inoltre un'intensa agitazione psico-motoria con posizione obbligata in opistotono; un secondo esame TC mostra un idrocefalo triventricolare.

In quarta giornata, vista la mancata risposta alla terapia antiedema cerebrale con steroide e mannitolo, il bambino viene trasferito nel reparto di Terapia Intensiva per attuare l'iperventilazione forzata (attraverso intubazione) come misura antiedemigena ed eseguire una derivazione liquorale esterna. L'esame del liquor dimostra pleiocitosi neutrofila, iperproteinorachia e ipoglicorachia. Il germe isolato dalle emocolture viene identificato come *Listeria monocytogenes*: si modifica ulteriormente la terapia antibiotica sostituendo l'imipenem con l'ampicillina. Con tale terapia, che sarà proseguita per 17 giorni, si assiste ad un rapido sfebbramento con negativizzazione degli indici di flogosi due giorni dopo.

A due settimane dall'intervento di derivazione liquorale, data la persistenza di un quadro TC di idrocefalo, viene inserita una derivazione ventricolo-peritoneale a permanenza, con successivo netto miglioramento del quadro clinico e neuro-radiologico.

IL CASO DI ALBERTO, 15 ANNI DI ETÀ

Il ragazzo viene ricoverato per profondo malessere, intenso dolore nucale irradiato agli occhi, diarrea e vomito comparso a domicilio durante terapia di reinduzione con vincristina, adriamicina, L-asparaginasi e desametasone.

Sei mesi prima gli era stata diagnosticata una LLA-T ed era stato assegnato al braccio prednisone del protocollo polichemioterapico AIEOP 2000. Al momento del ricovero era in prima remissione completa dalla leucemia.

All'ingresso il ragazzo è febbrile, estremamente sofferente e profondamente astenico, con estremità pallido-grigiastre; la coscienza è conservata anche se torpida; sono presenti rigor

nucale e segno di Lasegue. Il fundus oculi è normale. Gli esami ematologici dimostrano una linfopenia (linfociti 390 / L) senza neutropenia (neutrofili 6400 / L); gli indici di flogosi sono negativi. L'esame TC nega emorragie, idrocefalo o edema cerebrale. La coagulazione è nella norma. L'esame del liquor mostra una pleiocitosi (800 neutrofili / L), una spiccata proteinorachia (142 mg/dL) ed una glicorrachia normale (35 mg/dL). Si eseguono coproculture, emocolture, coltura liquorale; inizia terapia antibiotica empirica (ceftazidime, netilmicina e vancomicina), terapia con immunoglobuline ad alto dosaggio e terapia antiedema cerebrale.

Il giorno successivo viene identificata una *Listeria monocytogenes* dal sangue e dal liquor: si modifica quindi l'antibiotico-terapia introducendo l'ampicillina e sospendendo la vancomicina e la cefalosporina. Nonostante la terapia le condizioni generali del ragazzo e quelle neurologiche in particolare peggiorano nell'arco di 24 ore con comparsa di bradicardia, apnee, crisi di ipertono muscolare agli arti, anisocoria e infine coma, che rende necessario il trasferimento nel reparto di Rianimazione per l'assistenza respiratoria.

Il danno cerebrale rapidamente progredisce sino al coma irreversibile. Le funzioni cardiocircolatorie decadono progressivamente nei giorni successivi sino al decesso che sopravviene a 7 giorni dall'ingresso.

I ceppi di *Listeria* responsabili della malattia nei due bambini sono risultati tra loro diversi e nessun portatore sano è stato individuato tra il personale del reparto: i due casi, pur avvenuti ad una settimana di distanza l'uno dall'altro in due bambini in cura presso la stessa struttura, sono da considerare sporadici. Il lungo periodo di incubazione caratteristico della listeriosi (da 2 a 8 settimane) ha inoltre reso impossibile rintracciare la possibile fonte alimentare del contagio.

DISCUSSIONE

Nell'uomo, la listeriosi non associata alla gravidanza viene contratta prevalentemente attraverso l'ingestione di cibi o bevande contaminati (tabella tab. 1). Vi è una maggiore incidenza stagionale nel periodo luglio-agosto.

I quadri clinici più comuni, nei soggetti predisposti, sono la sepsi e l'infezione del sistema nervoso centrale. *L.monocytogenes* causa solo l'1-2% di tutte le meningiti batteriche dell'adulto sano ma costituisce l'agente eziologico principale di meningite nel paziente oncologico: il rigor nucale

è presente nella maggior parte dei casi, mentre la febbre, pur presente, può non essere elevata. Il decorso della meningite può essere complicato dalla comparsa di un'encefalite: alterazioni della personalità, tremori, atassia e segni di sofferenza del tronco encefalico sono sintomi suggestivi. Il liquido cefalo-rachidiano presenta una pleiocitosi non elevata (100-1000 leucociti / L), la glicorrachia risulta spesso normale o lievemente diminuita, a differenza di quanto avviene normalmente nelle meningiti batteriche, mentre una proteinorachia elevata rappresenta un indice prognostico sfavorevole.

Si possono inoltre osservare altri quadri clinici quali endocardite, endoftalmite, osteomielite, ascessi viscerali, colecistite, peritonite, pleuropolmonite.

La diagnosi si basa sull'isolamento colturale della *L. monocytogenes* da sedi normalmente sterili: l'isolamento dal liquor e dal sangue è la regola (fino al 99% dei casi); il batterio cresce con rapidità, entro 36 h, su comuni terreni di coltura a temperature comprese tra 1 e 45 °C: possiede tuttavia una caratteristica motilità rotatoria quando coltivato a 20-25 °C. Dal momento che esistono somiglianze morfologiche tra *Listeria* e comuni contaminanti quali i difteroidi, sono necessari test biochimici e sierologici (agglutinazione con antisieri) per identificare la specie.

I test sierologici in vivo non sono utili per la diagnosi di listeriosi, dato che l'esposizione all'agente è comune e che gli individui infetti possono non mostrare titoli anticorpali elevati in seguito all'infezione.

Anche l'isolamento di *L. monocytogenes* da sedi non sterili (vagina, retto) non è utile per la diagnosi considerando che il 5% dei soggetti sano può essere portatore.

CONCLUSIONI

L'infezione da *L.monocytogenes* deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale della meningite nei soggetti immunodepressi, in special modo nei soggetti trapiantati, nei pazienti che assumono glucocorticoidi così come nei pazienti con neoplasie ematologiche o infezione da HIV. Dal momento che *L.monocytogenes* non è sensibile alle cefalosporine, questi antibatterici non dovrebbero essere utilizzati da soli nella terapia empirica della meningite in questi pazienti.

La terapia d'elezione consiste nell'associazione di penicillina G o ampicillina con aminoglicosidi. Nei pazienti allergici alle penicilline si è dimostrato efficace l'uso del cotrimoxazolo.

Tabella 1. Principali veicoli e serbatoi della listeriosi non associata

Veicoli	Serbatoi
Latte non pastorizzato	Animali
Latticini (formaggi molli)	Suolo
Carni poco cotte (pollo, hot-dog)	Piante
Vegetali (cavolacee, lattuga)	Acque
Frutti di mare crudi o poco cotti	Uomo
Gravidanza	Tabella 2. Listeriosi: condizioni predisponenti

Età estreme della vita	
Trapianto d'organo	
Neoplasie maligne	
Terapia cronica con gluco-corticoidi	
Diabete mellito	
Epatopatie	
Nefropatie	
AIDS	