

## EPIDEMIA CU *LISTERIA MONOCYTOGENES* ÎN EUROPA – ACTUALITĂȚI ÎN 2018

Dr. Irina Ianache<sup>1</sup>, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

*Listeria monocytogenes*, agentul cauzal al uneia dintre cele mai răspândite zoonoze cu transmitere prin intermediul alimentelor contaminate, se caracterizează printr-o capacitate crescută de a rezista în condiții precare de mediu și de a forma biofilm. În populația generală se manifestă de cele mai multe ori ca toxinfecție alimentară, dar afectează în mod deosebit femeile gravide, nou-născuții, vârstnicii și persoanele imunodeprimare, în cazul cărora determină afectare cerebrală, sub formă de meningoencefalită și, mai rar, afectare cardiacă, osteo-articulară etc.

De-a lungul timpului, au fost descrise atât cazuri sporadice, cât și izbucniri epidemice, cu distribuție geografică largă, atât în Africa, Europa, cât și în statele americane. În ultimii 3 ani, Europa s-a confruntat cu un număr crescut de cazuri de listerioză, răspândită prin intermediul legumelor congelate (mai ales porumb). Testele moleculare au identificat serotipul IVb cu secvența multiloculară ST6 ca fiind implicată în răspândirea acestor cazuri.

Sursa de contaminare a fost identificată în Ungaria, la o companie care ambala și distribuia pe piață legume congelate. Tulpina infectantă a persistat în ciuda măsurilor de curățare și dezinfecție, ulterior fiind răspândită și în alte state membre ale Uniunii Europene. Cazurile de listerioză umană au fost raportate în 5 state, deși produsele au fost distribuite pe scară mai largă (inclusiv în România), iar tulpina a fost izolată în produsele vegetale în mult mai multe țări.

În prezent, sunt depuse eforturi considerabile în încercarea de a stopa răspândirea acestei epidemii, prin eficientizarea măsurilor de igienă, dezinfecție și control, respectiv prin retragerea de pe piață a produselor posibil contaminate.

**Cuvinte cheie:** *Listeria monocytogenes*, epidemie, serogrup IVbST6, porumb congelat

### ***Listeria monocytogenes* – date epidemiologice, bacteriologice, clinice și de tratament**

Listerioza este considerată a fi una dintre cele mai agresive zoonoze diagnosticate la om, cu transmitere pe cale orală, cel mai frecvent prin alimente contaminate. Deși relativ rară, cu o incidență raportată în Uniunea Europeană (UE) în 2016 de 0,47/100.000, această afecțiune asociază rate crescute de mortalitate (aproximativ 16,1% în 2016) (1,2).

Agentul patogen responsabil este *Listeria monocytogenes* – bacil Gram pozitiv neformator de spori, ce poate trăi în condiții de mediu atât aerobe, cât și anaerobe, supraviețuind chiar și în condiții

extreme datorită abilității crescute de a forma biofilm (salinitate crescută, extreme termice sau de pH, osmolaritate crescută, contact cu ioni metalici etc.) (2). Geneza biofilmului se datorează caracterului hidrofilic și a capacității *Listeriei* de a se reproduce la temperaturi joase, crescând atât aderența la suprafețele pe care se găsește, cât și rezistența la substanțele și procedurile de dezinfectare (3).

Bacteria se găsește frecvent în frigider sau în locații unde sunt depozitate mâncarea și alimentele aflate în stare naturală, neprocesate, cel mai frecvent fiind vorba de lactate proaspete, pește afumat, legume congelate, lapte nepasteurizat sau alimente semipreparate (3,4).

Autor corespondent:

Dr. Irina Cristiana Ianache, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București  
E-mail: ianacheirina@gmail.com

Au fost descrise 6 tulpini (J2-031, JO161, J2-064, R2-502, F2365, ScottA) cu 12 variante de serotipuri ale *Listeria monocytogenes*, dar numai 3 dintre acestea (1/2a, 1/2b, 4b) sunt considerate a fi responsabile de aproximativ 95% dintre cazurile de listerioză diagnosticate în populația umană. Serotipul 4b este cel mai frecvent izolat în timpul izbucnirilor epidemice (5,6).

După ingestia alimentelor contaminate, *Listeria* penetrează mucoasa intestinală, pătrunzând în circulația sistemică. Din punct de vedere molecular, după invazia celulară, bacteria pătrunde în citosol cu ajutorul enzimei listeriolizin O (LLO) și a unor fosfolipaze, ce formează pori la nivelul membranelor. Ulterior, la nivel celular, se activează complexul de asamblare a actinei, prin intermediul căruia *Listeria* se deplasează intracelular și ulterior se răspândește de la o celulă la alta (3,7).

Listerioza este relativ rară în populația generală, afectând mai frecvent femeile gravide, nou-născuții, vârstnicii (afectarea imunității mediate umoral), respectiv persoanele imunodeprimite (se pare că pacienții diagnosticați cu infecție HIV și cei cu neoplazii hematologice asociază un risc crescut din cauza imunității celulare afectate). În cazul femeilor gravide, listerioza poate asocia avort spontan, deces intrauterin, malformații fetale sau chiar infecții neonatale diseminate, în ciuda tratamentului antibiotic administrat (8,9).

Durata de incubație poate fi variabilă, între 3 și 70 de zile, în medie 21 de zile. Simptomele cele mai frecvente sunt corelate cu afectarea intestinală, la persoanele imunocompetente infecția având deseori aspectul unei enterocolite, cu febră, diaree, greață și vărsături. Bacteriemia și afectarea cerebrală sunt afecțiuni mult mai severe, putând determina meningite, meningoencefalite sau abcese cerebrale. Au fost descrise și cazuri de endocardită, artită septică, osteomielită și chiar pneumonie (2, 10-14).

Managementul terapeutic al listeriozei implică administrare de antibiotic pe cale parenterală cu durată variabilă, în funcție de localizarea infecției. Ampicilina este antibioticul de elecție, în timp ce aminoglicozidele (cel mai frecvent gentamicina) sunt administrate datorită efectului lor sinergic, dar pentru scurte perioade de timp (nu mai mult de o săptămână, pentru a evita toxicitatea renală și otică). Alternativele terapeutice în caz de alergie la

ampicilină sunt reprezentate în primul rând de trimetoprim-sulfametoxazol, dar și de eritromicină, vancomicină sau fluorochinolone, respectiv linezolid, cu penetrabilitate bună la nivel cerebral. *Listeria monocytogenes* se caracterizează prin rezistență intrinsecă la cefalosporine (15-17).

Durata tratamentului antibiotic este de aproximativ 2 săptămâni la pacienții imunocompetenți cu hemoculturi pozitive. Durate prelungite de tratament sunt recomandate în cazul pacienților imunodeprimați sau în caz de afectare meningeală (3 săptămâni), cardiacă (4 săptămâni), respectiv abces cerebral (cel puțin 6 săptămâni). Abordarea terapeutică chirurgicală a fost descrisă în cazuri rare, fiind recomandată mai ales în caz de afectare osteoarticulară (au fost raportate un număr redus de cazuri de suprainfecție la nivelul protezelor articulare la pacienți imunodeprimați (16,18).

### Izbucniri epidemice – scurt istoric

De-a lungul timpului, listerioza a fost diagnosticată sub formă de cazuri sporadice sau izbucniri epidemice, ce asociază o rată crescută de spitalizare (peste 90% dintre cazuri), remarcându-se ca fiind zoonoza cu cel mai mare număr de cazuri spitalizate din totalul celor monitorizate în UE. De-a lungul timpului, au fost descrise mai multe epidemii determinate de infecția cu *Listeria monocytogenes*, fiind incriminate diverse surse (2,9,19).

În perioada 1980-1990, Canada, New England și California au raportat epidemii de listerioză datorate consumului de salată, lapte nepasteurizat, respectiv brânză mexicană. Ulterior, în perioada 1992-1999, mai multe state europene (Franța, Italia, Suedia, Elveția), dar și state ale Americii s-au confruntat cu numeroase cazuri de infecție cu *Listeria monocytogenes* din cauza consumului de lactate, pește și preparate pe bază de carne. Începând cu anul 2002, au fost descrise mai multe epidemii de listerioză, cel mai frecvent în Statele Unite ale Americii, dar și în Marea Britanie, datorate consumului de piept de curcan, sandvișuri, lapte sau mere (20-24).

Cele mai recente epidemii (2013-2016) au fost descrise aproape în totalitate în Statele Unite ale Americii și s-au datorat, ca și episoadele precedente, consumului de produse lactate, brânzeturi, preparate din carne, dar și legumelor congelate,

consumului de înghețată cu aromă de afine sau mere caramelizate (19,25,26).

Datorită dezvoltării tehnicilor de diagnostic, în ultimii ani au fost identificate mai multe epidemii, cu număr redus de pacienți. În UE, incidența raportată în anul 2013 a înregistrat o creștere cu 8,6% față de anul precedent, rata fiind 0,44/100.000 persoane, în timp ce rata de mortalitate a fost de aproximativ 15,6% din totalul cazurilor confirmate și raportate. Au fost descrise 7 epidemii în 5 state membre UE. Pe lângă produsele lactate, vegetale și preparate din carne anterior prezentate, au mai fost incriminate ca alimente responsabile de apariția acestor epidemii crustaceele, moluștele și scoicile (19,27).

În Statele Unite ale Americii, deși au fost implementate măsuri de prevenție în industria alimentară și s-a redus numărul epidemiilor datorate consumului de carne roșie, în ultimii ani au fost descrise tot mai multe cazuri de listerioză în care alimentele responsabile sunt din categoria celor considerate a fi cu „risc mediu“ sau „scăzut“, fiind vorba de produse vegetale (fructe și legume, salate) sau chiar înghețată (19,25).

În urma acestor izbucniri epidemice, s-a ajuns la concluzia că statusul imun al pacientului, comorbiditățile asociate și medicația pe care o urmează sunt deseori mai importante în ceea ce privește evoluția clinică a pacientului comparativ cu doza infectantă (19,28).

### **Epidemia cu *Listeria monocytogenes* răspândită prin intermediul legumelor congelate în Europa în perioada 2015-2018**

Începând cu anul 2015, s-a observat creșterea numărului de pacienți nou diagnosticați cu listerioză, cel mai probabil din cauza consumului de legume congelate (în special porumb). În cadrul epidemiei care, până în prezent, a afectat mai multe state europene (Austria, Danemarca, Finlanda, Suedia și Marea Britanie), au fost raportate 47 de cazuri, cu o rată de fatalitate de aproximativ 19% (9 decese). Mediana vârstei a fost de 72 de ani (IQR 56-85), mai mult de jumătate 55% (26/47) dintre pacienți fiind de sex feminin. Numărul cazurilor a crescut progresiv în perioada 2015-2018, în prima jumătate a acestui an fiind diagnosticate mai multe cazuri (18) comparativ cu anii precedenți (17 în 2017, 11 în 2016 și 1 în 2015) (29).

Cu ajutorul secvențierii genomice, a fost identificată tulpina de *Listeria monocytogenes*, serogrup IVb, secvența multiloculară de tip 6 (ST6), ca fiind responsabilă de apariția manifestărilor clinice la acești pacienți. Această tulpină a fost caracterizată prin hipervirulență și neurotropism, determinând apariția cazurilor cu afectare cerebrală (29-31). Secvențierea s-a realizat prima dată în Finlanda, la sfârșitul anului 2017, în perioada ianuarie 2016-ianuarie 2018 fiind descrise 14 astfel de tulpini în această țară. Ulterior, secvențierea s-a realizat și în celelalte 4 state membre UE care au raportat cazuri, identificându-se tulpini strâns înrudite cu tulpina descrisă (diferențe de 0 până la 7 alele) (29).

Alte state precum Franța, Belgia, Irlanda, Germania, Italia, Portugalia, Norvegia, Luxemburg sau Olanda, deși au izolat această tulpină în produsele vegetale congelate sau în camerele frigorifice de depozitare, nu au raportat niciun caz de listerioză umană în această perioadă. Majoritatea tulpinilor identificate în produsele alimentare, fără a fi responsabile de transmiterea infecției la om, au fost izolate în 2017 (29).

În condițiile în care tulpina responsabilă de apariția acestei epidemii a fost identificată prin secvențiere, această tehnică fiind efectuată de rutină în numai o parte din țările membre UE, este foarte probabil ca numărul cazurilor să fie subestimat (29).

În paralel cu situația din Europa, Africa de Sud se confrunta începând cu anul 2017 cu o epidemie de listerioză, sursa de contaminare fiind considerată a fi reprezentată de produsele din carne semipreparate (cârnați, mezeluri etc.). Astfel, din ianuarie 2017 până în martie 2018, în această regiune au fost confirmate 1.019 cazuri de infecție cu *Listeria monocytogenes*, cu o rată de fatalitate de 27%. Deși testele moleculare au identificat tot subtipul ST6 ca fiind implicat în răspândirea acestei infecții, o posibilă legătură între epidemia din Africa și cea din Europa a fost exclusă cu ajutorul testelor epidemiologice și moleculare (14,32,33).

Pentru Europa, se pare că sursa de contaminare își are originea în camerele frigorifice ale unei companii din Ungaria, unde au fost congelate legumele responsabile de apariția epidemiei. Deoarece tulpina IVbST6 a fost izolată atât de la porumb, cât și de la alte legume congelate (spanac, fasole verde etc.), este foarte probabil ca acestea să fi fost proce-

sate în aceeași cameră frigorifică și, astfel contaminate, să fie implicate în răspândirea acestei epidemii (29).

Epidemia s-a răspândit prin intermediul produselor alimentare comercializate în sezonul 2016, 2017, 2018, ridicându-se astfel câteva semne de întrebare legate de faptul că tulpina a rezistat în ciuda manevrelor și procedurilor de dezinfecție implementate. În plus, utilizarea legumelor congelate contaminate pentru a prepara alte alimente a favorizat răspândirea infecției. În condițiile în care ultimele cazuri (*L. monocytogenes* IVb, ST6) au fost recent izolate (mai 2018), iar legumele congelate comercializate de compania ungurească încă se găsesc la unii consumatori (deși au fost retrase de pe piață și s-au realizat campanii prin care aceștia au fost sfătuiți să returneze produsele achiziționate în intervalul 2016-2018), perioada de incubație a listeriozei este relativ lungă (până la 70 de zile) și, de multe ori, legumele nu sunt suficient preparate termic, se consideră că riscul de apariție a noi cazuri de listerioză încă există (29).

În încercarea de a diminua răspândirea acestei infecții, activitatea companiei ungurești a fost diminuată începând din luna iunie 2018, iar state precum Estonia, Finlanda, Polonia sau Suedia au retras de pe piață porumbul și celelalte legume congelate considerate a fi cu risc potențial în răspândirea acestei epidemii. De asemenea, procedu-

rile de curățare și dezinfectare a tuturor echipamentelor utilizate în procesarea și ambalarea acestor produse alimentare, respectiv a camerelor frigorifice, au fost intensificate și atent monitorizate, la fel și măsurile de igienă adoptate de personalul și toți operatorii implicați în acest proces (29).

Deși produsele comercializate de compania din Ungaria au fost distribuite și pe piața din România, în țara noastră nu a fost raportat încă niciun caz de listerioză care să fie corelat cu epidemia cu care se confruntă Europa în această perioadă. Totuși, măsurile de prevenție recomandate la nivel european au fost implementate și în România, produsele fiind retrase de pe piață.

## CONCLUZII

Listerioza este o infecție transmisă prin alimente contaminate, ce afectează în mod special femeile gravide, vârstele extreme și pacienții imunodeprimați, pacienți în cazul cărora deseori determină afectare cerebrală cu risc vital. Europa s-a confruntat în ultimii 3 ani cu o epidemie a cărei sursă de contaminare (porumb congelat) nu a putut fi încă ținută sub control, numărul cazurilor noi fiind în creștere în ultimele 6 luni. Implementarea măsurilor de prevenție și control al surselor cu potențial contaminant rămâne o prioritate în lupta pentru stoparea răspândirii acestei epidemii.