

Listeriose em pacientes nefropatas imunossuprimidos - relato de dois casos

Guilherme Frossard Barbosa Romagnole de Araújo^I, Ivan de Melo Araújo^{II}, Fátima Costa Matias Pelarigo^{III}, Luiz Carlos Pavanetti^{IV}, Vitor Luiz Alasmar^V, José Fernando Stocco Guilhen^{VI}

Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A *Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo de baixa patogenicidade na população geral, mas importante causa de mortalidade por sepse e meningite em pacientes imunocomprometidos. Receptores de órgãos sólidos e candidatos em tratamento de dessensibilização são suscetíveis à infecção pela *Listeria monocytogenes*, embora sua apresentação clínica seja pouco reconhecida. **Descrição dos casos:** Paciente do sexo masculino, 43 anos, internado devido a rejeição aguda de enxerto pós-transplante renal, apresenta pico febril matutino e cefaleia. Paciente do sexo feminino, 59 anos, com doença renal crônica e em terapia de dessensibilização devido reatividade a painel antígeno leucocitário humano, busca pronto-socorro com febre, cefaleia e diarreia. A infecção por *Listeria monocytogenes* foi confirmada por hemocultura em ambos os casos. **Discussão:** A ocorrência de listeriose é esporádica e associada ao consumo de alimentos altamente contaminados, como laticínios, produtos frescos e carnes processadas. A redução da imunocompetência é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença em não gestantes, bem como para o aumento da mortalidade. O diagnóstico é estabelecido majoritariamente por hemocultura e o exame do líquido cefalorraquidiano é imprescindível para acessar o acometimento do sistema nervoso central, uma vez que os sinais meníngeos podem estar ausentes. O tratamento é realizado com beta-lactâmicos ou aminoglicosídeos. A ampicilina foi utilizada nos casos relatados e promoveu boa resposta clínica. **Conclusão:** Os profissionais devem atentar para a gravidade da infecção por *Listeria monocytogenes* e considerar sua ocorrência em pacientes imunocomprometidos, fornecendo orientações profiláticas a todos os candidatos a transplante de órgãos sólidos e tratamento empírico nos casos suspeitos.

PALAVRAS-CHAVE: Listeriose, listeria monocytogenes, transplante de órgãos, transplante de rim, dessensibilização imunológica

INTRODUÇÃO

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo transmitido por meio de alimentos contaminados, de baixa patogenicidade na população geral, mas importante causa de

bacteremia e meningite em gestantes, neonatos, idosos e pacientes imunossuprimidos.^{1,2} Em 2010, acometeu aproximadamente 23.150 pessoas em todo o mundo, com taxa de mortalidade próxima a 23,6%.³ No Brasil, a doença é subnotificada e apenas alguns casos isolados foram relatados.⁴

^IGraduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{II}Doutor em nefrologia pela Universidade de São Paulo, São Paulo (SP); docente da Faculdade de Medicina de Marília, Marília (SP); nefrologista do Instituto do Rim de Marília e da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{III}Nefrologista da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{IV}Nefrologista pela Faculdade de Medicina de Marília, docente da Faculdade de Medicina de Marília, nefrologista do Instituto do Rim de Marília e da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^VNefrologista do Instituto do Rim de Marília, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília e na Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{VI}Docente da Faculdade de Medicina de Marília, nefrologista no Instituto do Rim de Marília e na Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Ivan de Melo Araújo

R. Comandante Romão Gomes, 33 — Jardim Maria Izabel — Marília (SP) — Brasil — CEP 17515-280

Tel. (14) 3454-5010 – E-mail: ivanmelo@rimmarilia.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 8 de janeiro de 2021. Última modificação: 22 de fevereiro de 2021. Aceito: 23 de fevereiro de 2021.

Receptores de órgãos sólidos e candidatos a transplante renal sob tratamento imunossupressor são suscetíveis à infecção pela *Listeria monocytogenes*, cuja apresentação clínica é pouco reconhecida, embora até 60% evoluam para o óbito na ocorrência de acometimento meníngeo.^{2,5,6}

OBJETIVO

O objetivo do presente artigo é discutir a relevância clínica da listeriose em pacientes nefropatas imunossuprimidos, bem como sua apresentação, abordagem diagnóstica e tratamento, a partir do relato de dois casos: em paciente internado por quadro de rejeição aguda do enxerto um ano após transplante renal, e em paciente com incompatibilidade antígeno leucocitário humano em tratamento de dessensibilização com imunoglobulina.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Listeria monocytogenes pós-transplante renal

Paciente do sexo masculino de 43 anos de idade, com doença renal crônica decorrente de nefrosclerose hipertensiva, recebeu o enxerto em junho de 2018 de doador falecido. A indução da imunossupressão foi realizada com basiliximab 20 mg intravenoso (IV) no primeiro e no quarto dia pós-transplante, e metilprednisolona 500 mg IV transoperatória, enquanto a manutenção foi feita com prednisona 30 mg via oral (VO), micofenolato sódico 360 mg VO 12/12 horas e tacrolimo 5 mg VO pela manhã e 4 mg VO à noite. Recebeu alta após 10 dias, mantendo função renal estável, com creatinina em torno de 2,0 mg/dL.

Foi readmitido 10 meses depois com história de vômitos, diarreia, inapetência e fadiga há cinco dias. Aos exames, apresentava ureia = 388 mg/dL, creatinina = 26,93 mg/dL, HCO_3^- = 9,7 mmol/L e K = 7,2 mEq/L. À ultrassonografia, observou-se hidronefrose do enxerto, sendo iniciado de imediato tratamento hemodialítico. Devido ao insucesso da drenagem urinária endourológica, optou-se pela nefrostomia percutânea. Evoluiu com hematúria maciça e anemia (hemoglobina = 6,3 g/dL), tendo recebido duas unidades de concentrado de hemácias e eritropoetina 4.000 UI subcutâneo diária por 12 dias. A biópsia do enxerto apontou sinais de rejeição celular e humoral. No décimo primeiro dia de internação, foi submetido a pulsoterapia com metilprednisolona 500 mg IV diária durante cinco dias. No trigésimo dia de internação, iniciou terapia com imunoglobulina 30 g IV por 7 dias.

Após 33 dias de internação, o paciente apresentou pico febril matutino de 38,2 °C, persistente nos dois dias seguintes, sem outros sinais de irritação meníngea, acompanhada de cefaleia ocasional de intensidade moderada, que persistiu por alguns dias. Três amostras de hemocultura revelaram bacteremia por

Listeria monocytogenes amplamente sensível, sendo introduzida ampicilina, 2 g IV de 4/4 horas por 36 dias. A coleta do líquido por punção lombar, no quarto dia de internação, revelou celularidade de 1.354/mm³, sendo 80% neutrófilos, hemácias 234/mm³, glicose 33 mg/dL, proteínas 234 mg/dL, desidrogenase láctica 262 U/L. À cultura, foi confirmada a *L. monocytogenes*. No sexagésimo nono dia de internação foi realizada a transplantectomia, devido à persistente perda funcional do enxerto e macro-hematúria. Recebeu alta 75 dias após a internação, estando assintomático e mantendo tratamento hemodialítico.

Listeria monocytogenes durante terapia de dessensibilização

Paciente do sexo feminino de 59 anos de idade, com doença renal crônica de causa indeterminada, portadora de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca diastólica grau I, em hemodiálise há 19 anos e em tratamento de dessensibilização com imunoglobulina IV 100 g/mês devido incompatibilidade HLA e painel de reatividade de anticorpos de 63%.

Um hemograma realizado em agosto de 2019 mostrou hemoglobina de 6,6 g/dL, hematócrito de 22,5%, leucopenia com 1.282 linfócitos/mm³ e 120.000 plaquetas/mm³. No mês seguinte, buscou pronto-socorro apresentando febre de 37,7 °C, acompanhada de calafrios, cefaleia, sudorese, tontura e diarreia, sem sinais de irritação meníngea. A hemocultura foi positiva para *Listeria monocytogenes* em duas amostras, amplamente sensível, sendo iniciado o tratamento intra-hospitalar com ampicilina 2g IV de 4/4 horas por 21 dias. Houve recuperação dos níveis de leucócitos e plaquetas após oito dias de internação e a cultura do líquido permaneceu negativa. A alta foi dada após o término do tratamento, com remissão dos sintomas da infecção.

Questões éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Marília (CAAE: 35364620.5.0000.5416 – data: 02/09/2020).

DISCUSSÃO

A listeriose é uma rara infecção causada pela *Listeria monocytogenes*, bacilo gram-positivo que atravessa o epitélio intestinal e se dissemina por meio de vasos sanguíneos e linfáticos, com a habilidade de invadir células fagocíticas e não fagocíticas.¹ A maior parte dos indivíduos desenvolve gastroenterite após a ingestão de alimentos altamente contaminados, quadro subdiagnosticado devido à apresentação inespecífica e autolimitada dos sintomas.^{1,7} No entanto, em neonatos, idosos, gestantes e indivíduos imunocomprometidos, a bactéria é uma importante causa de bacteremia, meningite e meningoencefalite.^{2,5,8}

A sepsé é a apresentação clínica mais comum nesses indivíduos e se manifesta com febre sem sinais focais ou

acompanhada de náusea, vômitos, diarreia e mal-estar.^{8,9} Há necessidade de ventilação mecânica em 10% dos pacientes, 18% evoluem com falência múltipla de órgãos, e 45% com agravamento de disfunções preexistentes.¹⁰

A meningite é a principal manifestação da listeriose no sistema nervoso central, e cursa com febre e alteração da consciência, associadas à rigidez de nuca em 60% dos casos. Cerca de 20% dos pacientes apresenta déficits neurológicos focais e convulsões.^{8,9} A ventilação mecânica é necessária em 33% dos casos, 19% evoluem com falência múltipla de órgãos e 23% com agravamento de disfunções preexistentes.¹⁰

O primeiro caso descrito no presente trabalho ocorreu um ano após transplante renal, com quadro de bacteremia e meningite. A apresentação foi de febre e cefaleia, sem sintomas gastrointestinais na admissão. Não apresentou rigidez de nuca ou outros sinais meníngeos, o que destaca a necessidade do exame do líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico da meningite.

A ocorrência de infecções após transplante renal está associada ao uso de imunossupressores e afeta aproximadamente metade dos receptores no primeiro ano, elevando sua morbimortalidade e reduzindo a sobrevida do enxerto. Infecções após transplante renal são mais frequentes com o uso de órgão de doador falecido e elevado tempo de isquemia fria.¹¹

Em um estudo retrospectivo conduzido na Espanha, Fernández-Sabé e cols. relataram infecção pela *Listeria monocytogenes* em 0,12% dos receptores de órgãos entre 1995 e 2007, sendo oito casos em 12.390 transplantes renais (0,06%). Nesse estudo, 86,7% e 33,3% dos pacientes apresentaram, respectivamente, sepse e meningoencefalite, com diagnóstico estabelecido majoritariamente por meio de hemocultura. A mortalidade em 30 dias foi de 26,7%, significativamente maior entre os pacientes que apresentaram meningoencefalite (60%).²

O segundo caso relatado ocorreu durante tratamento de dessensibilização para a realização de transplante renal em paciente hemodialisado, caracterizado por bacteremia com febre e sintomas inespecíficos, como cefaleia, tontura e diarreia.

A necessidade de dessensibilização aumenta significativamente a mortalidade associada à ocorrência de infecções, sendo a intensidade da imunoterapia o principal fator de risco para sua ocorrência.¹² Preußel e cols. constataram, por meio de um estudo prospectivo realizado na Alemanha entre 2012 e 2013, que 75 entre 109 pacientes com listeriose eram imunocomprometidos e 46 (44%) haviam recebido terapia imunossupressora nos últimos três meses. Os autores concluíram que a redução da imunocompetência é o principal fator de risco associado à listeriose em não gestantes.⁶ Trinta e quatro por cento dos pacientes desenvolveram meningite e 18% apresentaram sepse, sendo essa mais frequente acima de 65 anos. A hospitalização ocorreu em 94% dos casos e a mortalidade foi de 4%, significativamente menor do que entre os receptores de órgãos.^{2,6}

A listeriose é uma doença esporádica, sendo poucos os surtos provocados por uma fonte comum, geralmente associados a laticínios, produtos frescos e carnes processadas.^{7,9} Não há relatos de surtos da doença no Brasil, provavelmente pela ausência de notificação compulsória e pouco preparo para a realização do diagnóstico.⁴ A fonte da infecção não foi identificada nos casos relatados. O paciente transplantado teve início do quadro febril após um mês de internação, sendo possível que já fosse portador entérico ou tivesse recebido alimentos de origem extra-hospitalar durante a internação. Não se pode excluir a possibilidade de aquisição intra-hospitalar, relatada em 8% dos casos de listeriose, em geral acometendo dois ou mais pacientes.¹³

O tratamento da listeriose é prolongado, devido à natureza intracelular da infecção e ao imunocomprometimento dos pacientes. Embora diversos agentes sejam eficazes contra a *Listeria monocytogenes in vitro*, os dados clínicos para a indicação de um padrão são limitados. Os antibióticos comumente usados são a amoxicilina, a ampicilina e a penicilina G.¹⁴

A ampicilina intravenosa é o antibiótico de escolha, podendo ser associada a aminoglicosídeos quando há bacteremia ou ao cotrimoxazol quando há comprometimento neurológico. Recomenda-se que o tratamento seja de pelo menos 21 dias, ou entre quatro e oito semanas.^{5,9,14} No estudo não randomizado MONALISA, conduzido na França, pacientes com bacteremia e/ou neurolisteriose apresentaram maior sobrevida quando tratados com beta-lactâmicos ou aminoglicosídeos. Os autores argumentam a favor da associação amoxicilina-gentamicina para o tratamento da listeriose.¹⁰ A associação de gentamicina é, no entanto, controversa, uma vez que os aminoglicosídeos apresentam atividade intracelular irrelevante, além de nefrotoxicidade.^{5,9,14} O tratamento empírico de pacientes imunocomprometidos é indicado quando há suspeita de meningite e está associado à redução da mortalidade.^{9,14} Nos casos descritos, a monoterapia com ampicilina promoveu boa resposta clínica.

O mesmo estudo mostrou importante redução da sobrevida em pacientes em tratamento para neurolisteriose que fizeram uso simultâneo de dexametasona.¹⁰ Apesar da limitação da amostragem e das doses usadas não serem descritas no estudo, é razoável evitar o uso do glicocorticoide nesses pacientes.

Dada a origem alimentar da infecção, os candidatos a transplante devem receber orientações quanto à segurança alimentar enquanto estiverem na lista de espera e nos primeiros seis meses após o transplante.¹⁵ A infecção pode ser prevenida ao evitar alimentos potencialmente contaminados, como laticínios e carnes processadas, cozinhar adequadamente as refeições e desprezar alimentos perecíveis armazenados por muito tempo. Cabe salientar também a efetividade da profilaxia com cotrimoxazol.²

A busca foi realizada na base de dados MEDLINE (**Tabela 1**) e por consulta ao portal de periódicos SciELO.

Tabela 1. Resultados da busca na base de dados eletrônica realizada em 14 de setembro de 2020, filtrando para resultados a partir do ano 2000

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE	("Listeriosis/epidemiology"[Majr]) AND ("Listeriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Listeriosis/diagnosis"[Mesh] OR "Disease Outbreaks"[Mesh]) AND ("Review" [Publication Type] OR "Observational Study" [Publication Type])	35
MEDLINE	((("Listeriosis/epidemiology"[Mesh]) AND "Global Health"[Mesh]) AND "Meta-Analysis" [Publication Type])	1
MEDLINE	("Listeriosis/epidemiology"[Mesh]) AND "Brazil"[Mesh]	8
MEDLINE	((("Listeriosis"[Mesh]) AND "Transplantation"[Mesh]) AND "Postoperative Complications"[Mesh])	9
MEDLINE	("Listeriosis"[Mesh]) AND "Transplants/adverse effects"[Mesh]	2
MEDLINE	((("Listeriosis"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Immunocompromised Host"[Majr])	1
MEDLINE	((("Kidney Transplantation/adverse effects"[Majr]) AND "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) AND "Risk Assessment"[Mesh])	6
MEDLINE	((("Meningitis, Bacterial/therapy"[Majr]) OR "Meningitis, Listeria"[Mesh]) AND "Practice Guideline" [Publication Type])	14

CONCLUSÃO

Os profissionais devem atentar para a gravidade da infecção por *Listeria monocytogenes* e considerar sua

ocorrência em pacientes imunocomprometidos, fornecendo orientações profiláticas a todos os candidatos a transplante de órgãos sólidos e tratamento empírico nos casos suspeitos.

REFERÊNCIAS

1. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):32-46. PMID: 29176582; <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>.
2. Fernández-Sabé N, Cervera C, López-Medrano F, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of listeriosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1153-9. PMID: 19751149; <https://doi.org/10.1086/605637>.
3. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073-82. PMID: 25241232; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70870-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70870-9).
4. Vallim DC, Barroso Hofer C, Lisboa Rde C, et al. Twenty Years of *Listeria* in Brazil: Occurrence of *Listeria* Species and *Listeria monocytogenes* Serovars in Food Samples in Brazil between 1990 and 2012. *Biomed Res Int.* 2015;2015:540204. PMID: 26539507; <https://doi.org/10.1155/2015/540204>.
5. Piette E, Vandermeulen M, Meurisse N, et al. Early listeriosis after liver transplantation: report of two cases. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4):e13122. PMID: 31141258; <https://doi.org/10.1111/tid.13122>.
6. Preußel K, Milde-Busch A, Schmich P, et al. Risk factors for sporadic non-pregnancy associated listeriosis in germany-immunocompromised patients and frequently consumed ready-to-eat products. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142986. PMID: 26599484; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142986>.
7. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236-43. PMID: 17720602; <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.011>.
8. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3). PMID: 31837132; <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0014-2018>.
9. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez Med.* 2017;25(3):210-6. PMID: 28956537.
10. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):510-9. PMID: 28139432; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30521-7).
11. de Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* 2010;32(1):77-84. <http://doi.org/10.1590/S0101-28002010000100013>.
12. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(12):1215-25. PMID: 28493630; <https://doi.org/10.1111/tri.12979>.
13. Desai AN, Anyoha A, Madoff LC, Lassmann B. Changing epidemiology of *Listeria monocytogenes* outbreaks, sporadic cases, and recalls globally: A review of ProMED reports from 1996 to 2018. *Int J Infect Dis.* 2019;84:48-53. PMID: 31051276; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.04.021>.
14. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 3:S37-62. PMID: 27062097; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>.
15. Sartor C, Grégoire E, Albanèse J, Fournier PE. Invasive *Listeria monocytogenes* infection after liver transplantation: a life-threatening condition. *Lancet.* 2015;385(9963):200. PMID: 25706469; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61831-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61831-6).