

Listeriosi in gravidanza: analisi delle linee guida nazionali

LISA PUCCI¹, MARIO MASSACESI², GIORGIA BUSCICCHIO²,
NICOLA OLIVA², GIUSEPPINA LIUZZI³

¹ Diatheva Srl, Sant'Anna di Cartoceto (PU)

² UOC Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Senigallia (AN)

³ Centro per la prevenzione e la cura delle infezioni in gravidanza. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S., Roma



LISTERIOSI IN GRAVIDANZA: UN PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA

La listeriosi è un'infezione prevalentemente alimentare causata dal batterio *Listeria monocytogenes* che sta rapidamente guadagnando attenzione soprattutto nei Paesi occidentali perché, sebbene sia relativamente rara, può causare conseguenze estremamente serie in alcune categorie di soggetti, in particolare anziani, soggetti immuno-compromessi, neonati e donne gravide.

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse linee guida per aiutare i medici nella cura di donne in gravidanza con listeriosi nota o presunta: qui intendiamo analizzarle e discuterle, evidenziandone gli eventuali punti critici.

Non esistono al momento linee guida italiane che aiutino il medico a individuare l'infezione neppure in caso di sintomatologia sospetta o di ingestione di cibo contaminato, ma è evidente che solo una diagnosi precoce può ridurre il rischio di drammatiche conseguenze della listeriosi sul feto.

Per questo motivo è importante che gli operatori sanitari sappiano riconoscerne i sintomi più precoci e che conoscano i metodi di diagnosi e il trattamento dell'infezione. In loro aiuto viene proposta una procedura pratica relativa alla gestione clinica delle donne in gravidanza in sospetto di listeriosi.

INTRODUZIONE

Listeria monocytogenes è un batterio molto diffuso nell'ambiente ed è l'agente eziologico della listeriosi, un'infezione rara ma potenzialmente letale per l'uomo. Durante gli ultimi 40 anni è stato dimostrato che sia le listeriosi epidemiche che quelle sporadiche sono principalmente causate dall'ingestione di cibo contaminato.

In confronto alle tossinfezioni alimentari più comuni, la listeriosi possiede caratteristiche peculiari e più pericolose, come l'alto tasso di mortalità (20-30%), la severità dei quadri clinici associati (meningite, setticemia ed aborto) ed il lungo e variabile tempo di incubazione, che può andare da poche ore fino a 67 giorni. Inoltre il batterio, che si trova comunemente nel suolo, nell'acqua e nelle feci di numerose specie animali

senza che questi mostrino sintomi riconducibili all'infezione, è in grado di sopravvivere e crescere in condizioni estreme: a temperature di refrigerazione, in ampi intervalli di pH e ad elevate concentrazioni saline. Per queste sue particolarità, *Listeria* è in grado di contaminare qualunque livello della catena di produzione e consumo degli alimenti.

I cibi principalmente associati all'infezione da listeriosi comprendono alimenti trasformati, conservati e refrigerati, quindi pesce, carne e verdure crude, latte non pastorizzato e latticini come formaggi molli e burro, cibi pronti all'uso quali hot dog, carni fredde, insalate confezionate, panini, pesce affumicato. Più raramente le infezioni possono verificarsi attraverso il contatto diretto con animali, persone o ambienti contami-

nati. Questi aspetti comportano inevitabilmente problemi enormi di controllo e di prevenzione delle contaminazioni da *Listeria* a carico dell'industria alimentare.

Ad oggi sono stati identificati 13 sierotipi di *L. monocytogenes* ma sono solo quattro (1/2a, 1/2b, 1/2c e 4b) quelli responsabili della maggior parte dei casi clinici confermati in Europa e nel mondo. Il sierotipo 4b sembra essere il più virulento poiché responsabile della maggioranza delle epidemie umane, nonostante sia invece il sierotipo 1/2a quello isolato con maggiore frequenza dal cibo. *Listeria monocytogenes* si replica all'interno delle cellule infette ed è in grado di passare direttamente da una cellula ad un'altra senza entrare nello spazio extracellulare, sottraendosi così alle risposte immunitarie dell'ospite e neutralizzando le normali difese anatomiche quali la barriera ematoencefalica e quella fetoplacentale.

Di solito la listeriosi è asintomatica negli individui sani o causa sintomi moderati come febbre, mal di testa, mialgia e diarrea. Questa malattia non invasiva è transitoria e di solito non richiede una terapia. Al contrario, nelle persone con un sistema immunitario indebolito, come nei soggetti affetti da cancro o leucemia o in pazienti trapiantati, negli anziani e nelle donne in gravidanza l'infezione può diventare invasiva e causare meningiti, encefaliti, gravi setticemie o anche la morte.

Un recente studio condotto su primati ha documentato che la risposta immunitaria materna è in grado di proteggere la madre dalle infezioni ma non il feto, specialmente se l'infezione si verifica nel primo trimestre di gravidanza. È stato riportato un numero sempre più elevato

di focolai in cui la gastroenterite febbrile è la conseguenza principale della listeriosi in persone sane, mentre molto più rara è la forma invasiva dell'infezione. Nei casi riportati, le infezioni sono caratterizzate da brevi periodi di incubazione e da elevati livelli di *L. monocytogenes* nei cibi contaminati. **Nella tabella** sono elencati gli alimenti a più elevato rischio di contaminazione.

Il numero considerevolmente elevato di notifiche di contaminazioni da listeria nei cibi (in Europa, dal 2012 al 2016 è stata registrata una media di $85,2 \pm 12,2$ notifiche all'anno) riflette inoltre una crescente attenzione e una maggior consapevolezza anche da parte delle autorità del pericolo di listeria come rischio per la salute pubblica.

Nel 2016 in Europa sono stati registrati 2600 casi confermati di listeriosi e 207 decessi.

Va considerato che i dati sull'incidenza della listeriosi sono limitati perché derivano esclusivamente da pazienti ospedalizzati; ciò significa che l'incidenza reale nella popolazione potrebbe essere maggiore.

LISTERIOSI IN GRAVIDANZA: LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La listeriosi è dalle 13 alle 20 volte più comune in gravidanza che nella popolazione di donne non gravide. È stato infatti calcolato che il 16-27% di tutte le infezioni da *Listeria monocytogenes* si verifica in donne in gravidanza: ad esempio la percentuale di casi di listeriosi associati alla gravidanza è dell'11% in Italia, del 12% nel Regno Unito, del 16,9% negli Stati Uniti e del 17,7% in Francia.

Durante la gravidanza, l'infezione può causare un'ampia varietà di disturbi che possono variare da un debole raffreddamento ad una malattia molto più seria, poiché **il batterio è in grado di raggiungere il feto e può quindi causare severe complicazioni** quali amnioniti, parto prematuro, aborto spontaneo, morte endouterina o infezione congenita. *L. monocytogenes* può crescere nella placenta ed è in grado di evadere i normali meccanismi di difesa. Generalmente le donne in gravidanza affette da listeriosi non mostrano nessun fattore di predisposizione particolare. **La listeriosi neonatale spesso è più severa di quella materna e causa tassi di mortalità che vanno dal 20 al 60%**; ciò probabilmente è dovuto a differenze nel sistema immunitario innato e adattativo che dipendono dall'età. *L. monocytogenes* può essere trasmessa per via fetoplacentare o può essere acquisita durante il passaggio attraverso il tratto vaginale al momento della nascita.

Sebbene la listeriosi venga principalmente diagnosticata nel terzo trimestre, l'infezione può in realtà verificarsi in qualunque stadio gestazionale; l'incidenza durante i primi mesi è probabilmente sottostimata a causa del fatto che solo raramente vengono eseguiti test colturali su feti abortiti precocemente.

L'associazione tra aborti ricorrenti e infezione da *L. monocytogenes* è ancora un argomento controverso, poiché è supportato da alcuni studi ma non da altri e meriterebbe quindi un'ulteriore analisi.

Alcuni studi condotti negli Stati Uniti, in Portogallo, in Australia e in Canada hanno riportato che la maggioranza delle donne in gravidanza non conosce i fattori di rischio di listeriosi e non riceve le informazioni appropriate da parte di medici e ginecologi.

DIAGNOSI

Le infezioni da *L. monocytogenes* sono diagnosticate attraverso l'isolamento del batterio da siti normalmente sterili. I campioni generalmente utilizzati sono il sangue materno o fetale, il liquido



TABELLA

Cibi a rischio di contaminazione da *Listeria monocytogenes*

Carni e preparazioni pronte all'uso e refrigerate (es: patè, hot dog)
Carni crude o poco cotte
Formaggi morbidi preparati con latte non pastorizzato (es: Feta, Brie, Camembert)
Pesce crudo o affumicato (es: salmone)
Verdure e frutta crude o non correttamente lavate e conservate

Fonte: www.foodsafety.gov



Durante la gravidanza l'infezione può causare un'ampia gamma di disturbi che possono variare da un debole raffreddamento ad una malattia molto più seria, poiché il batterio è in grado di raggiungere il feto e può quindi causare severe complicazioni quali amnioniti, parto prematuro, aborto spontaneo, morte endouterina o infezione congenita

cerebrospinale del neonato, il liquido amniotico, la cavità uterina o la placenta.

È noto che colture vaginali o fecali siano pressoché inutili per la diagnosi dell'infezione a causa della possibilità che la donna sia portatrice asintomatica del batterio. Infatti, si stima che circa il 15% della popolazione sia portatore sano di *L. monocytogenes* e tale positività raramente è indicativa di un'infezione attiva.

I test sierologici sono stati considerati a lungo strumenti diagnostici inaffidabili per la listeriosi, poiché dotati di scarsa sensibilità e specificità. I test quali quelli di agglutinazione o di fissazione del complemento non mostrano una sensibilità adeguata a causa della cross-reattività con altri batteri gram-positivi, come stafilococchi ed enterococchi.

Nonostante le potenziali conseguenze drammatiche dell'infezione, **la possibilità di una diagnosi precoce rappresenta una sfida che la medicina ad oggi deve ancora vincere**: circa il 30% delle donne infette da *L. monocytogenes* non mostra alcun sintomo e le emocolture risultano positive solo nel 36-55% delle madri asintomatiche. È quindi evidente che esiste un considerevole rischio di sottostimare il numero di casi di listeriosi associati alla gravidanza, specialmente durante il primo trimestre o nei casi in cui l'infezione determina un aborto precoce.

LISTERIOSI IN GRAVIDANZA: UN PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA

Negli ultimi anni sono stati compiuti molti sforzi in tutto il mondo per prevenire le infezioni da Li-

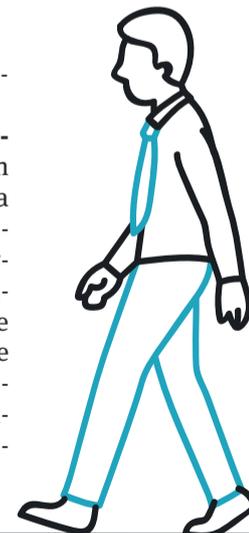
Panoramica delle linee guida cliniche pubblicate

A livello mondiale esistono diverse raccomandazioni e linee guida per il trattamento di donne in gravidanza con listeriosi confermata, ma sono invece molto pochi i Paesi che hanno emesso documenti a supporto della gestione di donne in gravidanza esposte al pericolo di infezione da *L. monocytogenes*

I PAESI CHE HANNO ELABORATO LINEE GUIDA SIMILI SONO: IL CANADA, L'AUSTRALIA, GLI STATI UNITI E L'IRLANDA. IN QUESTI DOCUMENTI, PRINCIPALMENTE BASATI SULLE OPINIONI DI ESPERTI, SONO IPOTIZZATI TRE SCENARI DI DONNE IN SOSPETTO DI LISTERIOSI: a) donne completamente asintomatiche; b) donne debolmente sintomatiche ma senza febbre e c) donne che mostrano febbre e/o altri sintomi riconducibili alla listeriosi. Il presupposto è che tutte le donne considerate siano in gravidanza e abbiano ingerito cibo con-

taminato o richiamato a causa della presenza di *L. monocytogenes*.

Donne completamente asintomatiche. In questo caso le linee guida non raccomandano alcun tipo di test, ma solo l'osservazione da parte dei medici che hanno in cura la donna, in particolare riguardo l'eventuale insorgenza di sintomi. La paziente deve riferire prontamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi nei 2 mesi successivi all'ingestione del cibo contaminato. Tale approccio si basa sulla co-



Canada, Australia, Stati Uniti e Irlanda sono i Paesi che hanno elaborato linee guida

steria, compresa la diffusione di comunicazioni e campagne informative ad ampio raggio.

Sono inoltre stati compiuti progressi nella comprensione della patologia e dei fattori che predispongono all'infezione da *Listeria monocytogenes* nelle donne incinte e nei neonati. **Uno studio francese denominato MONALISA** (ClinicalTrials.gov identifier: NTC01520597) **rappresenta il primo studio prospettico sulla listeriosi invasiva.**

Lo studio è iniziato nel 2012 con lo scopo di identificare i fattori clinici, biologici e genetici nelle infezioni sistemiche da *Listeria monocytogenes*. I dati recentemente pubblicati hanno complessivamente evidenziato una maggiore severità della listeriosi rispetto a quanto era generalmente ipotizzato. Tra i 107 casi confermati di infezione associata alla gravidanza inclusi nello studio, l'83% ha mostrato conseguenze avverse gravi, come la morte fetale, un'estrema prematurità e l'insorgenza tardiva o precoce dell'infezione nel neonato. 101 sui 107 casi descritti riportavano sintomi, principalmente febbre e/o contrazioni e battito cardiaco fetale anomalo (62 casi) o aborto (21 casi); solo nel 5% dei casi si è avuto un parto normale e una evoluzione normale del periodo post-parto. Tra le 107 madri coinvolte, 24% hanno subito un aborto, il 45% un parto prematuro e il 21% un parto associato a complicazioni; tra gli 82 neonati nati vivi, solo il 12% ha avuto una valutazione fisica normale, senza segni di infezione e non ha ricevuto alcuna terapia antibiotica.



La listeriosi è dalle 13 alle 20 volte più comune in gravidanza che nella popolazione di donne non gravide

mune tendenza dei medici a non richiedere esami se non sono strettamente necessari, soprattutto se il loro esito potrebbe generare ansia o preoccupazione nella donna in gravidanza. Ciononostante, l'Australian Society for Infectious Diseases in caso di esposizione al rischio di listeriosi suggerisce di somministrare comunque amoxicillina o trimetoprim-sulphametoxazolo per via orale (se la donna ha superato il primo trimestre della gravidanza) per sette giorni a scopo precauzionale.

Donne con deboli sintomi gastro-intestinali o simil-influenzali, ma senza febbre. L'approccio ragionevolmente raccomandato in questi casi consiste nel tenere le donne in osservazione o, in alternativa, sottoporle ad emocoltura e/o a coltura fecale per investigare la presenza di *L. monocytogenes*. Nel caso in cui si sottoponga una donna ad un esame diagnostico, alcune linee guida suggeriscono che siano date indicazioni specifiche al laboratorio clinico che effettua l'esame microbiologico a causa della difficoltà nel riconoscere i tratti morfologici di *L. monocytogenes*, molto simili a quelli di altri batteri. Inoltre, alcuni esperti raccomandano di iniziare una terapia antibiotica solo nel caso in cui l'emocoltura dia esito positivo per *Listeria*, mentre altri suggeriscono di iniziare il trattamento antibiotico già prima dell'esito del test colturale ed eventualmente di interromperlo qualora l'esito fosse negativo. Attualmente, non ci sono sufficienti dati utili che supportino i medici e i pazienti nella valutazione dei rischi e dei benefici di una tale scelta terapeutica.

Donne che mostrano febbre superiore a 38.1°C, anche in assenza di altri sintomi. In assenza di altre possibili cause, alcuni raccomandano di

PERCENTUALE DI CASI DI LISTERIOSI ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA

11%

IN ITALIA

12%

REGNO UNITO

16.9%

STATI UNITI

17.7%

FRANCIA

procedere immediatamente con le analisi diagnostiche e con la terapia antibiotica. Viene suggerito poi che, in caso di esito negativo dei test colturali dopo l'inizio del trattamento antibiotico, la decisione di continuare o meno la terapia dovrebbe essere presa tenendo in considerazione non solo il giudizio clinico relativo al caso specifico, ma anche l'opinione di ginecologi e di specialisti delle malattie infettive. Altri raccomandano di iniziare il trattamento solo in caso di esito positivo del test colturale. È comunemente consigliato l'avvio di un programma di sorveglianza fetale.

Le diverse linee guida analizzate mostrano ognuna un diverso approccio precauzionale; in particolare, suggeriscono diverse indagini cliniche su cui il medico dovrebbe basare la decisione di avviare o meno una terapia antibiotica, congiuntamente alla valutazione della storia clinica e dello stato attuale della paziente. Tale approccio attribuisce un'enorme responsabilità al medico e potrebbe portare all'adozione di trattamenti clinici differenti delle pazienti, determinati dalla diversa percezione del rischio dei medici che le hanno in cura e dalle diverse risorse disponibili. Inoltre, la distin-

zione basata sulla presenza di febbre rischia di dimostrarsi una semplificazione eccessiva, che potrebbe determinare la mancata individuazione di donne infette perché asintomatiche, le quali potrebbero però mostrare altri sintomi attualmente ignorati come contrazioni, ritmo cardiaco fetale anomalo, aborto. Va poi considerato che a causa del lungo ed estremamente variabile periodo di incubazione delle infezioni da *L. monocytogenes* e dell'ampia gamma di cibi potenzialmente contaminati, la possibilità di risalire ed identificare con sicurezza l'ingestione

SEGUE A PAGINA 26



SEGUE DA PAGINA 25

PANORAMICA DELLE LINEE GUIDA

di un cibo contaminato si complica notevolmente, soprattutto nel caso di donne asintomatiche; per questo non dovrebbe essere l'unico parametro considerato per la valutazione del rischio di infezione.

Un altro grande ostacolo alla diagnosi rapida di listeriosi è dovuto alla mancanza di un esame affidabile e non invasivo che consenta la diagnosi precoce. A questo scopo è stato proposto in più pubblicazioni l'utilizzo di un test sierologico basato sulla rilevazione di anticorpi diretti contro la listeriolisina O (LLO) nel sangue. LLO è il fattore di virulenza di *L. monocytogenes*, altamente specifico poiché non è prodotto da altre specie di listeria e fondamentale per il meccanismo patogenetico dell'infezione. Inoltre, LLO è anche un target del sistema immunitario dell'ospite. È stato approfonditamente documentato che gli anticorpi anti-LLO sono indicatori affidabili delle infezioni da listeria sia negli uomini, sia negli animali.

Sebbene la rilevazione di anticorpi anti-LLO non possa escludere l'esistenza di un'infezione pregressa e ormai risolta, l'esame rappresenta tuttavia un utile strumento di diagnosi per il monitoraggio di soggetti in sospetto di infezione durante il lungo periodo di incubazione del patogeno, per evidenziare forme non invasive (asintomatiche o gastroenteriche) e/o per uno screening periodico di pazienti appartenenti a categorie ad alto rischio di conseguenze fatali.

Un saggio per la rilevazione di anticorpi anti-LLO nel sangue è stato sviluppato da Diathea (Italia) e attualmente è commercializzato come dispositivo diagnostico *in vitro* (IVD) approvato dalla Commissione Europea.

NUOVO APPROCCIO PROPOSTO

Ogni linea guida presa in considerazione si basa necessariamente su semplificazioni, quali la presenza di febbre o la consapevole ingestione di cibo contaminato da *L. monocytogenes*. Le decisioni cliniche sono lasciate al medico e alla sua esperienza, anche nei casi caratterizzati dall'assenza di sintomi chiaramente riconducibili alla listeriosi.

PROPOSTA DI GESTIONE CLINICA DI DONNE IN GRAVIDANZA CON SOSPETTA INFEZIONE DA LISTERIA MONOCYTOGENES



* I sintomi simil-influenzali includono nausea, vomito, diarrea, dolore alla schiena. I sintomi legati alla gravidanza includono contrazioni, travaglio, ritmo cardiaco fetale anomalo, aborto spontaneo.



Ogni linea guida presa in considerazione si basa necessariamente su semplificazioni, quali la presenza di febbre o la consapevole ingestione di cibo contaminato da *L. monocytogenes*

In figura è mostrato uno schema per la gestione delle donne in gravidanza in sospetto di listeriosi, in cui è presente uno step di screening che potrebbe essere particolarmente utile durante i focolai di infezione o nel monitoraggio di pazienti ad alto rischio di complicazioni.

In pratica, ogni donna che riporti sintomi simil-influenzali o che abbia ingerito cibo contaminato o richiamato a causa di *L. monocytogenes* dovrebbe essere sottoposta al test sierologico per la ricerca di anticorpi anti-LLO. Qualora una donna sintomatica risulti positiva, è fortemente raccomandato l'avvio di una terapia antibiotica e la simultanea effettuazione di test colturali di conferma.

Anche se sono necessari ulteriori studi per definire una procedura chiara e condivisibile, è importante considerare che l'adozione di un iter procedurale semplice e completo potrà ridurre le conseguenze legate alla listeriosi associate alla gravidanza. Inoltre, **un approccio multidisciplinare e il confronto con specialisti quali ostetrici, ginecologi, neonatologi e microbiologi**, unito ad esiti di esami clinici più informativi **può rappresentare una strategia vincente con cui combattere l'infezione.**

Sul sito Aogoi, in allegato all'articolo, è disponibile la bibliografia



Stili di vita - Listeriosi: raccomandazioni

I professionisti devono informare le donne in gravidanza su come ridurre il rischio di listeriosi. **Per ridurre il rischio di listeriosi si consiglia di:**

- BERE SOLO LATTE PASTORIZZATO O UHT
- EVITARE DI MANGIARE CARNI O ALTRI PRODOTTI ELABORATI DA GASTRONOMIA SENZA CHE QUESTI VENGANO NUOVAMENTE SCALDATI AD ALTE TEMPERATURE
- EVITARE DI CONTAMINARE I CIBI IN PREPARAZIONE CON CIBI CRUDI E/O PROVENIENTI DAI BANCONI DI SUPERMERCATI, GASTRONOMIE E ROSTICCERIE
- NON MANGIARE FORMAGGI MOLLI SE NON SI HA LA CERTEZZA CHE SIANO PRODOTTI CON LATTE PASTORIZZATO
- NON MANGIARE PATÉ DI CARNE FRESCHI E NON INSCATOLATI
- NON MANGIARE PESCE AFFUMICATO

Fonte: Linea guida "Gravidanza fisiologica", Ministero della Salute 2011

