

# LISTERIA MONOCYTOGENES JAKO PŘÍČINA SPONTÁNNÍHO ABORTU – POPIS TŘÍ PŘÍPADŮ

Ježová M.<sup>1</sup>, Múčková K.1, Koukalová P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

<sup>2</sup>Oddělení klinické mikrobiologie, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

## Souhrn

Předkládáme popis tří případů samovolného potratu vyvolaného *Listeria monocytogenes*, které byly diagnostikovány během epidemie listeriózy na sklonku roku 2006. Jednotlivé případy vykazovaly velkou shodu klinických i patomorfolických nálezů. Spontánnímu abortu v 19.–20. týdnu těhotenství předcházely febrilie. Fetální infekce byla miliárně diseminovaná, nejvíce postiženými orgány byly nadledviny, játra a plíce. Vždy byl přítomen pustulózní exantém. Při histologickém vyšetření placenty byla konstantním nálezem akutní chorioamnionitida s masivním pomnožením grampozitivních tyček v amniu. V jednom případě byla současně popsána akutní vilitida a intervillózní mikroabscesy. Diagnóza byla ve všech případech stanovena teprve pitvou. Ze vzorků zajištěných při autopsii byla listerióza kultivačně potvrzena.

**Klíčová slova:** *Listeria monocytogenes* – listerióza – abort

## Summary

### Spontaneous Abortion Caused by *Listeria monocytogenes* – Report of Three Cases

This paper describes three cases of spontaneous abortion caused by *Listeria monocytogenes* which were diagnosed during the outbreak of listeriosis in late 2006. Both clinical and morphological features were highly consistent. The abortion between 19 and 20 weeks of gestation was preceded by high maternal fever. The fetal disease was miliary widespread with involvement of adrenals, liver and lungs in particular. There was always present a pustular rash. Histological examination of the placentas revealed acute chorioamnionitis with massive growth of gram-positive rods in the amnion in all cases. Acute villitis and intervillous microabscesses were additionally noted in one case. The diagnosis in all reported cases was not established until fetal autopsy. The final diagnosis was confirmed by microbiological examination using samples submitted during the autopsy examination.

**Key words:** *Listeria monocytogenes* – listeriosis – abortion

Čes.-slov. Patol., 44, 2008, No. 3, p. 71–74

Vyvolavatelem listeriózy je krátká grampozitivní tyčinka *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*). Historie listeriózy začíná oficiálně v roce 1924, kdy Murray, Webb a Swann popsali dosud neznámého vyvolavatele septikémie králíků a morčat (17). Nově izolovanou bakterii nazvali *Bacterium monocytogenes*. Na počest slavného britského lékaře Josepha Listera, zakladatele antiseptické chirurgie, byla později přejmenována na *Listeria monocytogenes*. První bakteriologicky ověřené lidské infekce vyvolané druhem *L. monocytogenes* byly popsány v roce 1929 Nyfeldtem (19). V Německu byl v roce 1949 pozorován epidemický výskyt dosud neznámého onemocnění novorozenců, které bylo podle charakteristických granulomů v různých orgánech popsáno jako granulomatosis infantiseptica (21); krátce poté byl Seeligerem identifikován jako původce rod *Listeria*. V Československu byl hromadný výskyt vrozené listeriózy i dalších klinických forem onemocnění zaznamenán v 50. letech minulého století. Příslušnost listeriózy k alimentárním nákazám byla definitivně rozpoznána až při epidemiích v Evropě a Severní Americe v 80. letech minulého století (22). Při bakteriologické analýze potravin je *L. monocytogenes* zjišťována převážně v různých druzích syrového masa. Z hlediska epidemiologického je významná kontaminace potravin určených k přímé spotřebě bez dalšího tepelného opracování – masné výrobky, uzené ryby, pochoutkové saláty, zrající a plísňové sýry, kysané zelí,

cukrářské výrobky aj. Onemocnění mají charakter sporadického výskytu nebo epidemii, lokálního i celostátního rozsahu (2, 6, 15, 16).

## MATERIÁL A METODY

V průběhu roku 2006 jsme v Ústavu patologie Fakultní nemocnice Brno diagnostikovali tři případy listeriózy mezi 80 vyšetřovanými spontánními aborty (četnost 3,75 %). Fetopatologické vyšetření zahrnovalo standardně vedenou pitvu plodu a vyšetření placenty. Plody i placenty byly zaslány v nativním stavu s výjimkou jedné placenty fixované před transportem ve formalínu. Vzorky fetálních tkání a placenty pro histologické vyšetření byly běžně zpracovány, barveny hematoxylinem-eosinem a podle Grama.

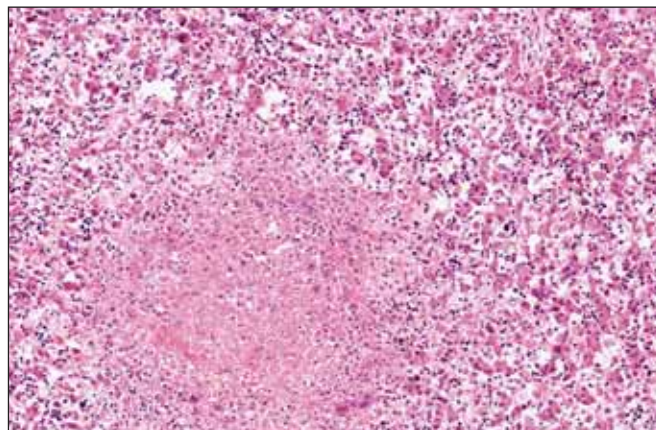
K mikrobiologickému vyšetření byly při pitvě odebrány excize z placenty a/nebo jater a stěry smolky a/nebo žaludečního obsahu plodu. U každého případu byly takto zajištěny 3 různé vzorky. Kultivace byla založena na krevním agaru aerobně a anaerobně, k identifikaci hemolytických kolonií bylo užito barvení dle Grama, katalázový test a CAMP test. Druhá identifikace byla provedena pomocí biochemického testu API Coryne (BioMérieux). Sérotypizace byla zhotovena v Národní referenční laboratoři pro listerie.

Tab. 1. Patomorfologické nálezy

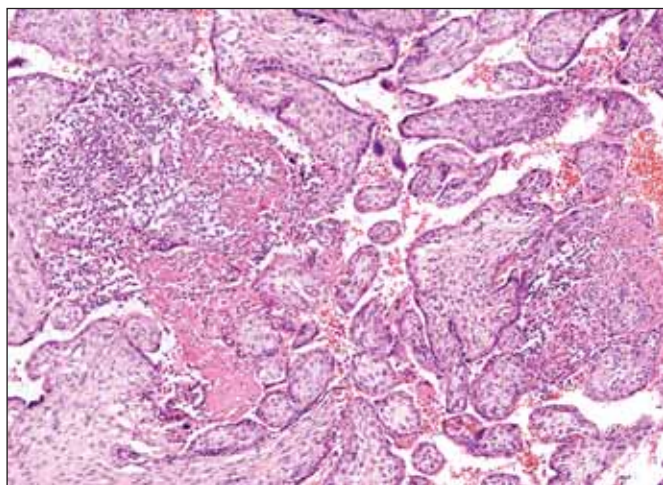
Případ	1	2	3
Gestační stáří plodu	19.t.g.	19.t.g.	20.t.g.
Hmotnost plodu	305 g	218 g	203 g
Pohlaví plodu	Ženské	Mužské	Ženské
Stupeň macerace	II.	I.	I.
Exantém	+	+	+
Orgánové postižení (dle tíže)	Nadledviny, játra, plíce, slezina	Játra, nadledviny, plíce	Játra, nadledviny, slezina
Placenta	Akutní chorionamnionitida, intervilózní mikroabscesy	Akutní chorionamnionitida	Akutní chorionamnionitida



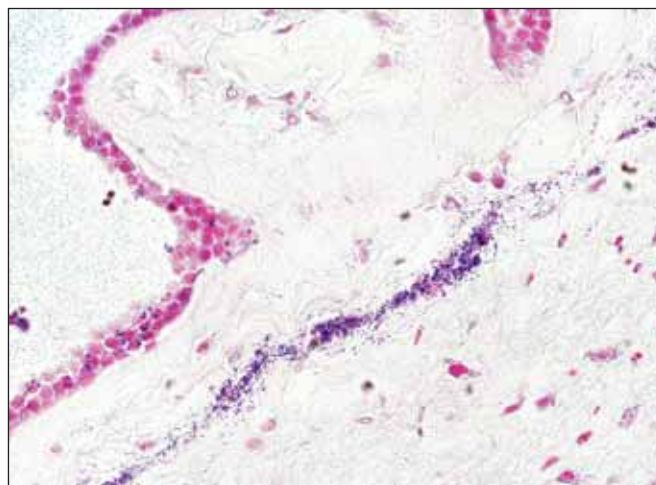
Obr. 1. Drobný listeriový exantém, případ 3



Obr. 2. Ložisko nekrózy s koloniemi bakterií v játrech plodu, případ 3 (HE, 400krát)



Obr. 3. Placenta s akutní vilitidou a intervilózními mikroabscesy (HE, 200krát)



Obr. 4. Krátké grampozitivní tyčinky v amniu (Gram, 1000krát)

## VÝSLEDKY

### Makroskopický nález

Na všech vyšetřovaných fétech byl pozorován exantém. Výsev morf byl omezen na trup (případ 2), trup a hlavu (případ 1). V případě 3 se jednalo o generalizovaný výsev drobných pustul (obr. 1). V játrech byla pouhým okem zřetelná bělavá milimární ložiska (případy 1 a 3).

Drolivý rozpad jaterní tkáně neúměrný maceraci byl nápadný v případě 2. Nezvyklý nakyslý zápach zaslaného materiálu společně s exantémem vedl k brisční diagnóze v případě 3. V placentě nebyly zjištěny ložiskové změny, plodové obaly byly zkalené. Patomorfologické nálezy shrnuje tabulka 1.

### Histologický nález

V nadledvinách, játrech a plicích byla areaktivní ložiska nekrózy (obr. 2). V placentě byla konstantním nálezem akutní chorionamnionitida. Intervilózní mikroabscesy a akutní vilitida, představovaná zánětlivým infiltrátem ve stromatu choriových klků, se vyskytly jednou (obr. 3). Kolonie bakterií v orgánových nekrotázách i v placentě byly dobře viditelné v barvení hematoxylinem-eosinem i podle Grama. Grampozitivní tyčinky byly masivně pomnoženy v amniu (obr. 4).

Odkazujeme též na další makroskopickým a histologické obrázky v internetovém Atlasu fetální a novorozenecké patologie (26).

### Epidemiologické šetření

Všechny případy časově spadaly do vrcholu epidemie, tj. měsíců listopad a prosinec 2006. Kultivačně ověřená listerió-

Tab. 2. Epidemiologické šetření

Případ	1	2	3
Klinický průběh	10.11. myalgie, febrilie 38,5 °C 11.11. febrilie 39 °C 15.11. spontánní abort	16.12. zimnice, nauzea, myalgie, subfebrilie 37,2 °C 17.12. febrilie 38,7 °C 18.12. spontánní abort	25.12. myalgie, artralgie, zvracení, febrilie 38,4 °C 26.12. spontánní abort
Rizikové potraviny v dietě	Salám Vysočina, družeží šunka, majonézové chlebičky	Pravidelná konzumace měkkých zrajících sýrů (Niva, tvarůžky, Baladur, Romadur)	Párky, špekáčky, domácí zabijačka, vlašský pochoutkový salát
Další rizikové faktory			Zaměstnána jako veterinární technik
Sérotyp <i>L. monocytogenes</i>	1/2 b	1/2 b	1/2 b
Kraj	Zlínský	Jihomoravský	Jihomoravský

za byla hlášena příslušné krajské hygienické stanici. Výsledky epidemiologického šetření jsou uvedeny v tabulce 2.

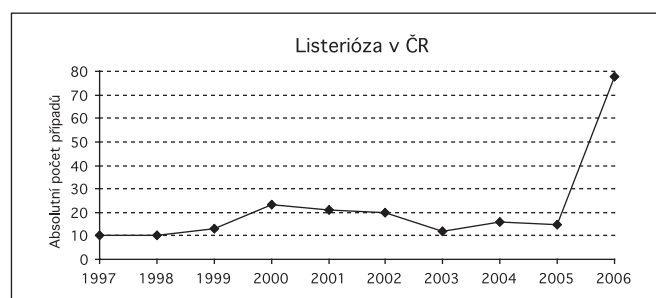
## DISKUSE

Roční incidence listeriózy je v České republice dlouhodobě velmi nízká 0,1–0,2 na 100 000 obyvatel. Epidemický výskyt nebyl v ČR do roku 2006 hlášen (25). Vývoj nemocnosti v letech 1997–2006 znázorňuje graf 1. Na nebyvale vysokém výskytu listerióz v roce 2006 se podílela jak epidemie po konzumaci kontaminovaného zrajícího sýru dostupného ve veřejné obchodní síti, tak nahromadění sporadických případů u oslabených jedinců, kteří mohli onemocnět i po požití nízké infekční dávky z jiných rizikových potravin. Ohrožení jsou zejména seniři, imunosuprimovaní pacienti, těhotné ženy a novorozenci. Případy spojené s těhotenstvím tvoří až 30 % z celkového počtu sporadických případů, během epidemií se podíl těhotných žen zvyšuje až na 85 % (7, 8, 10, 18). Tento trend dokládáme i pozorováním z Jihomoravského kraje, kde bylo během epidemie v roce 2006 hlášeno 12 nemocných, z toho 7 případů bylo spojeno s graviditou: 4 případy novorozenecké listeriózy a 3 spontánní aborty.

Lokální útlum specifické buněčné imunity, který je nezbytným předpokladem imunologické tolerance plodu, vede ke zvýšené vnímavosti těhotných žen k infekcím vyvolaným intracelulárními patogeny včetně *L. monocytogenes* (20). Fyziologický přesmyk od převažující aktivity subsetu TH 1 T lymfocytů k převaze funkcí TH 2 T lymfocytů je regulován faktory lokálně produkovanými trofoblastem i buňkami imunitního systému na imunologickém rozhraní mezi matkou a plodem. Gravidita nezvyšuje vnímavost k listerióze na systémové úrovni (13, 20). *L. monocytogenes* skrytá v placentě před mechanismy imunitní kontroly se replikuje závratnou rychlostí. Infikovaná placenta se stává rezervoárem, ze kterého dochází k masivní reinfekci mateřských orgánů a vice versa. Eliminace *L. monocytogenes* je možná pouze vypuzením infikované tkáně abortem nebo porodem (4). Klinický průběh listeriózy u samotných těhotných žen je vždy lehký, příznaky rychle ustupují po abortu/porodu i bez nasazení léčby.

*L. monocytogenes* se šíří do placenty hematogenně. Bakterie proniká do trofoblastu, kde se množí. Replikace vždy předchází infekci plodu (13). Molekulární mechanismy podílející se na translokaci bakterie přes fetoplacentární bariéru nejsou přes intenzivní výzkum objasněny (3, 14). Při histologickém vyšetření placenty nacházíme zánětlivou exsudaci v intervillózním prostoru a okrsky akutní vilitidy. V rozvinutých případech se objevují tzv. makroabscesy placenty (23). Vilitida a abscesy placenty jsou všeobecně považovány za korelát hematogenního šíření *L. monocytogenes* (5, 11).

Význam ascendentního šíření *L. monocytogenes* k placentě není dostatečně objasněn. Bylo prokázáno, že *L. monocytogenes* je přechodně vylučována stolicí (9). Akutní chorionamnionitida, obecný patomorfologický korelát ascendentní infekce placenty, je při listerióze konstantním nálezem. Převládá představa, že ascendentní a hematogenní šíření probíhají souběžně, avšak není vyloučeno, že jeden z těchto mechanismů zaujímá v patogenezi dominantní až výlučné postavení (5, 27). V našem souboru jsme zjistili akutní chorionamnionitidu ve všech případech, pouze jednou bylo současně zastíženo šíření zánětu v intervillózním prostoru. Nález izolované listeriové chorionamnionitidy připouští, že se *L. monocytogenes* může šířit do placenty výlučně ascen-



Graf 1

dentně, rozvoj fetální septikémie pak vysvětlujeme polykáním či aspirací infikované plodové vody.

Febrilie a chřipkovité příznaky předcházejí abortu v rozmezí 1–5 dnů. U fetů jsme pozorovali rozsev *L. monocytogenes* přednostně do nadledvin, jater, plic a kůže. Postižení CNS nebylo zjištěno. Histologický obraz orgánových ložisek, který se obecně vyvíjí od areaktivní nekrózy přes miliární absces po granulom, odpovídal časným lézím. Listeriáza ve II. trimestru gravidity ústí záhy v abort, což neumožňuje větší rozvinutí zánětlivé odpovědi u fetů ani diseminaci do CNS. Ve III. trimestru bývá klinický průběh protražovanější a hnisavá meningitida je častým nálezem. Podle francouzských autorů jsou klinické a patomorfologické nálezy zjištěné pitvou plodu natolik uniformní a charakteristické, že dovolují spolehlivě stanovit diagnózu i z fixovaného materiálu (12).

Rozpoznání případu listeriózy je zásadní z epidemiologických důvodů. Klinické projevy horečnatého abortu jsou samy o sobě nespecifické. Bez provedení fetální pitvy doplněné kultivačním vyšetřením mohou jednotlivé případy snadno zůstat nediodagnostikovány. K podezření na listeriózu musí vést exantém, ložiskové změny v játrech a nadledvinách plodu, hnisavá meningitida a atypické ložiskové změny v placentě podobné

bílým infarktům. Při epidemickém výskytu listeriózy je nutné, aby patolog tuto možnost aktivně zvažoval ve všech případech spontánního abortu, porodu mrtvého plodu a novoroze- necké sepse.

#### Poděkování

Autoři děkují MUDr. R. Boháčové z Krajské hygienické sta- nice Jihomoravského kraje a kolektivu lékařů z Krajské hygie- nické stanice Zlínského kraje za poskytnutí epidemiologic- kých dat.

## LITERATURA

1. **Abram, M., Dorić, M.:** Primary *Listeria monocytogenes* infection in gestating mice. *Folia microbiol.*, 42, 1997, s. 65 – 71.
2. **Aureli, P., Fiorucci, G.C., Caroli, D. et al.:** An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N. Engl. J. Med.*, 342, 2000, s. 1236 – 1241.
3. **Bakardjiev, A.I., Stacy, B.A., Fisher, S.J., Portnoy, D.A.:** Listeriosis in the pregnant guinea pig: a model of vertical transmission. *Infect. Immun.*, 72, 2004, s. 489 – 497.
4. **Bakardjiev, A.I., Theriot, J.A., Portnoy, D.A.:** *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. *PLoS Pathog.*, 2, 2006, 623 -631.
5. **Bernischke, K., Kaufmann, P.:** Pathology of the human placenta, 4th ed., New York: Springer Verlag, 2000, s. 591 – 619.
6. **Bille, J., Blanc, D.S., Schmid, H. et al.:** Outbreak of human listeriosis associated with tomme cheese in northwest Switzerland, 2005. *Euro. Surveill.*, 11, 2006, s. 91 – 93.
7. **Frederiksen, B., Samuelsson, S.:** Feto-maternal listeriosis in Denmark 1981 – 1988. *J. Infect.*, 24, 1992, s. 277 – 287.
8. **Gellin, B.G., Broome, C.V., Bibb, W.F. et al.:** The epidemiology of listeriosis in the United States – 1986. Listeriosis study group. *Am. J. Epidemiol.*, 133, 1991, s. 392 – 401.
9. **Grif, K., Patscheider, G., Dierich, M.P., Allerberger, F.:** Incidence of fecal carriage of *Listeria monocytogenes* in three healthy volunteers: a one- year prospective stool survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 22, 2003, s. 16 - 20.
10. **Jamieson, D.J., Theiler, R.N., Rasmussen, S.A.:** Emerging infections and pregnancy. *Emerg. Infect. Dis.*, 12, 2006, s. 1638 – 1642.
11. **Kraus, F.T., Redline, R.W., Gersell, D.J., Nelson, D.M., Dicke, J.M.:** Placental Pathology. 1st ed., Washington DC: American Registry of Pathology, 2004. s- 87 – 90.
12. **Lallemant, A.V., Gailard, D.A., Paradis, P.H., Chippaux, C.G.:** Fetal listeriosis during the second trimester of gestation. *Pediatr. Pathol.*, 12, 1992, s. 665 – 671.
13. **Le Monnier, A., Join-Lambert, O.F., Jaubert, F., Berche, P., Kayal, S.:** Invasion of the placenta during murine listeriosis. *Infect. Immun.*, 74, 2006, s. 663 – 672.
14. **Leciut, M.:** Understanding how *Listeria monocytogenes* targets and crosses host barriers. *Clin. Microbiol. Infect.*, 11, 2005, s. 430 – 436.
15. **Linnan, M.J., Mascola, L., Lou, X.D. et al.:** Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N. Engl. J. Med.*, 319, 1998, s. 823 – 828.
16. **MacDonald, P.D., Whitwam, R.E., Boggs, J.D. et al.:** Outbreak of listeriosis among Mexican immigrants as a result of consumption of illicitly produced Mexican- style cheese. *Clin. Infect. Dis.*, 40, 2005, s. 677 – 682.
17. **Murray, E.G.D., Webb, r.A., Swann, H.B.R.:** A disease of rabbits characterized by large mononuclear leucocytosis caused by hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes*. *J. Pathol. Bacteriol.*, 29, 1926, s. 407 – 439.
18. **Nolla-Salas, J., Bosch, J., Gasser, I. et al.:** Perinatal listeriosis: a population- based multicenter study in Barcelona, Spain (1990 – 1996). *Am. Perinatol.*, 15, 1998, s. 461 – 467.
19. **Nyfeldt, A.:** Etiologie de la mononucléose infectieuse. *Soc. Biol.*, 101, 1929, s. 590 – 591.
20. **Redline, R.W., Lu, C.Y.:** Role of local immunosupresion in murine fetoplacental listeriosis. *J. Clin. Investig.*, 79, 1987, s. 1234 – 1441.
21. **Reiss, H.J., Potel, J., Kregs, H.:** Granulomatosis infantiseptica. Eine allgemeininfektion bei Neugeborenen and Säuglingen mit miliaren Granulomen. *Z. Ges. Inn. Med.*, 6, 1951, s. 451 – 457.
22. **Schlech, W.F., Lavigne, P.M., Bortolussi, R.A. et al.:** Epidemic listeriosis: evidence for transmission by food. *N. Engl. J. Med.*, 308, 1983, s. 203 – 206.
23. **Topalovski, M., Yang, S., Boonpasat, Y.:** Listeriosis of the placenta: clinocopathologic study of seven cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 169, 1993, s. 616 – 620.
24. **Vasquez – Boland, J.A., Kuhn, M., Berche, P. et al.:** Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14, 2001, s. 584 – 640.
25. **Vít, M., Olejník, L., Dlhý, J. et al.:** Předběžná zpráva o výskytu listeriózy v České republice v roce 2006. *Zprávy CEM*, 16, 2007, s. 26 – 28.
26. [www.muni.cz/atlases](http://www.muni.cz/atlases)
27. **Yamazaki, K., Price, J.T., Altshuler, G.:** A placental view of the diagnosis and pathogenesis of congenital listeriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129, 1977, s. 703 – 705.

MUDr. Marta Ježová  
Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
tel: 532 23 3083  
e-mail: mjezova@fnbrno.cz