

Merkezi Sinir Sistemini Etkileyen *Listeria monocytogenes* Enfeksiyonu

Listeria Monocytogenes Infection Involving Central Nervous System

Nihan Uygur Külcü¹, Aysu Say¹, Feray Güven¹, Engin Deniz¹, Ensar Yekeler², Burçin Nalbantoğlu¹

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Listeria monocytogenes'in sağlıklı çocuklarda menenjitte sebep olması nadirdir. *L. monocytogenes*'e bağlı santral sinir sistemi tutulumu yüksek mortaliteye, yaşayan hastalarda ağır sekelere neden olur. Tanı ve tedaviye erken başlanması hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır. Yazımızda *L. monocytogenes* menenjiti sebebiyle dört hafta tedavi sonrası salah ile taburcu edilmiş, üç ay sonra sağ hemiparezi ve fasiyal paralizi tablosu ile getirilen 18 aylık erkek bir hasta sunulmuştur. Hastanın kan kültüründe *L. monocytogenes* izole edilmiş ve klinik tablo reenfeksiyon/reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir. Durumunda hızla bozulma olan hasta yoğun solunum ve dolaşım destek tedavisine rağmen yatışının yedinci gününde kaybedilmiştir.

(*Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 82-5)

Anahtar Kelimeler: *Listeria monocytogenes*, çocuk, meningoensefalit

Abstract

Listeria monocytogenes rarely causes meningitis in healthy children. The involvement of the central nervous system due to *L. monocytogenes* may give rise to high mortality and severe sequelae in survivors. Early diagnosis and initiation of therapy are both important for prognosis. Here we report a 18-month-old boy who recovered from meningitis due to *L. monocytogenes* after four weeks of antibiotic therapy. Unfortunately, three months later, he presented with right hemiparesis and facial paralysis. *L. monocytogenes* was isolated from blood culture which was interpreted as reinfection/reactivation. The patient's clinical status deteriorated rapidly and he died on the seventh day of hospitalization despite intensive respiratory and circulatory support.

(*Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 82-5)

Key Words: *Listeria monocytogenes*, child, meningococcal meningitis

Giriş

Listeria monocytogenes doğada yaygın bulunan, insan ve hayvanlarda sporadik veya epidemik enfeksiyonlara sebep olan Gram pozitif, hareketli, çomak şeklinde bakteridir. Bulaş, enfekte besinlerin yenilmesi ile olur. Genel popülasyonda ender görülmesine rağmen, immün yetmezlikli kişilerde, yenidoğanlarda, yaşlılarda ve gebelerde önemli bir patojendir. *L.monocytogenes*'e bağlı enfeksiyonda izlenen tablolar beş grupta toplanır (1): 1- Hamilelikteki *Listeria* enfeksiyonu 2- Yenidoğanlardaki "granulomatosis infantiseptica" 3- Sepsis 4- Meningoensefalit, serebrit ve rombansefalit tablolarını içeren merkezi sinir sistemi tutulumu 5- Fokal enfeksiyonlar. Yazımızda *L.monocytogenes* menenjiti sebebiyle dört hafta tedavi sonrası salah

ile taburcu edilmiş, üç ay sonra sağ hemiparezi ve fasiyal paralizi tablosu ile başvuran 18 aylık bir erkek hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

18 aylık erkek hasta dört günden beri süren ateş şikayeti ile başvurdu. İki gün önce kabızlık ve ateş şikayeti ile başvurduğu başka bir sağlık kuruluşunda anal fissür ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanıları konulmuş ve hastaya ateş düşürücü ve anal fissüre yönelik tedavi düzenlenmişti. Aşılması yaşına göre tam olan olgu, 2½ aylık iken bir kez akut bronşiolit sebebiyle 5 gün hastanede yatırılarak tedavi edilmişti. Başvuruda genel durumu bozuk ve uykuya meyilli olan hastanın ön fontaneli pulzatil ve bombe idi. Ateşi 38,9°C idi. Orofarenksi

Geliş Tarihi: 01.09.2008
Kabul Tarihi: 27.08.2009

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Nihan Uygur Külcü
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk İntaniye Servisi, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 391 06 80 -1445
Faks: +90 505 688 00 77
E-posta: nihanped@hotmail.com
doi:10.5152/ced.2010.08

hafif hiperemikti. Göz dibi muayenesi doğaldı. Muayenesinde anormal bulguya rastlanmayan hasta merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısı ile hastaneye yatırıldı.

Hemoglobin:9.7g/dl, Lökosit:15.900/ μ L (%82 nötrofil, %14 lenfosit, %4 çomak), eritrosit: 4.37x106/ μ L, trombosit: 455.000/ μ L, ortalama eritrosit hacmi (OEH): 68,7 fl ve CRP:19,4 mg/dl olarak saptandı. Hastanın serum biyokimyası, tam idrar tahlili ve ön-arka akciğer grafisinde anormal bir bulgu saptanmadı. Kan ve idrar kültürleri alındı. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) bulanıktı ve basıncı artmıştı; Pandı (+++), hücre sayısı: 2000/ μ L, [%80 polimorfonükleer hücre (PNL)], BOS glukozu: 44 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri: 104 mg/dl), BOS proteini: 100,1 mg/dl, klorür: 117 mg/dl idi.

Pürülan menenjit tanısı konan hastaya 200.000 U/kg/gün kristalize penisilin (altı dozda) ve 100 mg/kg/gün kloramfenikol (dört dozda), 0,15 mg/kg/doz deksametazon (günde 4 doz), sıvı-elektrolit ve dolaşım destek tedavisi başlandı. Uykuya meyilli olgunun ateşinin yüksek olmadığı dönemde iki kez beş dakika süren jeneralize tonik-klonik konvülsiyonu oldu. Tedaviye fenobarbital eklendi. Çekilen kontrastlı kranyal tomografi'de menenjit ile uyumlu leptomenenjeyal kontrast tutulumu izlendi. Olgunun bilinç bozukluğu ve genel durumu ikinci günün sonunda düzeldi. Tedavinin 72. saatinde tekrarlanan lomber ponksiyonda BOS'un berrak, Pandı'nın (++) , BOS glukoz'unun 64 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu:113 mg/dl), BOS proteininin 118,4 mg/dl, klorun 116 mg/dl, hücre sayısının 475/ μ L (%60 PNL) olduğu saptandı. BOS Gram boyama preparatında bakteri görülmedi. Yatışta alınan kan ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinde *Listeria monocytogenes* üredi. Üretilen patojen ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençli, diğer antibiyotiklere (ampisilin, amoksisilin, trimetoprim-sülfametaksazol, vankomisin, aminoglikozid, kinolon ve makrolidler) duyarlı idi. Hastanın antimikrobiyal tedavisi, günlük enjeksiyon sayısı da göz önünde bulundurularak ampisilin 200 mg/kg/gün ve 5 mg/kg/gün gentamisin olarak değiştirildi. Hastanın akrabalarının düzenli olarak çiğ süttten yapılan köy peyniri tükettikleri öğrenildi. Anne ve babaya erişkin enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvurup listeriyoz açısından incelenmeleri, çiğ süttten yapılan peynir yerine pastörize süttten yapılan peyniri yemeleri önerildi. Hastanın yatışının üçüncü gününde alınan kan ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinde üreme olmadı. *Listeria menenjitini* kolaylaştırabilecek immün yetmezlik varlığı açısından istenen serum immünglobulin derişimleri, periferik kan lenfosit alt grup düzeyleri normal idi. Bir adet "Bacille-Calmette-Guerin" aşısı skarı bulunan hastanın tüberkülin deri testi negatifti. Dört haftalık tedavi sonrası kan ve beyin omurilik sıvısı örnekleri steril bulundu. Nütrisyonel alım yetersizliğine bağlanan demir eksikliği anemisi tedavi edilmeye başlandı. Klinik görünümü tamamen düzelen hasta çocuk nörolojisi izlemine alındı. İdame antikonvülzan tedavisine (3mg/kg/gün fenobarbital) devam edildi. "Brainstem evoked response" odyometresi normaldi. Taburcu edildikten bir ay sonra tekrarlanan kontrastlı kranyal tomografisinde anormal bulgu saptanmadı.

Hasta yatışından dört ay, son kontrolünden iki ay sonra huzursuzluk, sağ kol ve bacakta hareket ve kuvvet azalması şikayeti ile çocuk nörolojisi polikliniğine yeniden getirildi. Vücut sıcaklığı ve diğer bulguları normal olan hasta sağ hemiparezi ve fasial paralişi sebebiyle hastaneye yatırıldı. Hemoglobin: 10 gr/dl, hematokrit: %32,6, lökosit: 15500 / μ L, trombosit: 681.000/ μ L, OEH: 67,1 fl ve CRP:4,06 mg/dl idi. Kan biyokimyası tetkikleri, kanama-pıhtılaşma testleri ve akciğer grafisinde bozukluk saptanmadı. Hastaya 100 mg/kg/gün seftriyaşon tedavisi başlandı. İkinci gün çekilen kontrastlı kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MR) sol parietal lobta baskın olmak üzere sağ parietal ve iki taraflı temporal loblarda yaygın yerleşim gösteren lezyonlar saptandı. Lezyonların enfektif kökenli ve hastanın tanısının tüberküloz menengoensefalit olarak değerlendirilmesi önerildi. Beyin ödemi sebebiyle hastaya lomber ponksiyon yapılmadı. Çocuk nörolojisi tarafından da takip edilen hastaya beyin ödeme yönelik (mannitol) ve üçlü (INH, rifampisin, pirazinamid) antitüberküloz tedavi başlandı. Ardışık üç gün alınan mide açlık suyu örneklerinde aside dirençli basil görülmedi, örnekler mikobakteri kültürüne ekildi. Acil beyin cerrahisi girişimine ve stereotaksik biyopsiyeye gerek görülmedi. Yatışının üçüncü günü bilinci kapanan hastaya kardiyopulmoner canlandırma yapıldı. Hasta entübe edildi, solunum ve dolaşım desteğine başlandı. Glaskow Koma Skoru üç olarak hesaplandı. Hastanın ışık refleksi her iki tarafta negatif, pupiller sabit dilateydi. Hastanın listerya menenjitini geçirmiş olması sebebiyle kranyal MR görüntüleri listeria enfeksiyonu reaktivasyon şüphesi ile ikinci kez farklı bir radyoloji bölümünde yorumlatıldı: Yorumda korpus kallosuma ve sol temporal loba uzanım gösteren frontoparietal kaynaklı menengoensefalit, frontal hornlar düzeyinde ventrikülit, spleniuma yakın korpus kallosum korpusunda, lateral ventrikül her iki temporal horn komşuluğunda ve sol lateral ventrikül komşuluğunda, çevresinde ödem etkisi olan abse formasyonları, sol lateral ventrikülde kısmi kompresyon ve minimal orta hat kayması olduğu, *Listeria* ile uyumlu bakteriyel menengoensefalit olarak değerlendirilebileceği söylenildi. *Listeria menenjitine* yönelik 400 mg/kg/gün ampisilin ve 5mg/kg/gün gentamisin tedaviye eklendi. İmmünolojik değerlendirme tekrarlandı. Periferik kan lenfosit alt gruplarından CD16+56+ doğal öldürücü ("natural killer") hücre seviyesi: %4 (yaşa göre normal seviye: % 4-15)saptandı. Nötrofil fonksiyon testleri (fagositoz, oksidatif patlama ve kemotaksi)ve serum immünglobulin derişimleri normaldi. Yatışın beşinci günü yatışta alınan kan kültüründe üçüncü kuşak sefalosporin ve meropeneme dirençli, diğer antibiyotiklere duyarlı *L. monocytogenes* üredi. Seftriyaşon tedavisi sonlandırıldı. Tablonun *L. monocytogenes*'e bağlı merkezi sinir sisteminde reaktivasyon ya da reenfeksiyon olabileceği düşünüldü. Solunum ve dolaşım destek tedavisine başlanan üçüncü günden itibaren Glaskow Koma Skoru 3(1/1/1)olarak seyretti. Beşinci günde bakılan lökosit: 10400/ μ L, trombosit: 283000 / μ L, hemoglobin: 10,5 gr/dl,

yedinci günde aspartat aminotransferaz (AST): 379 IU/ml, alanin aminotransferaz (ALT): 77 IU/ml, total protein: 5,5 gr/dl, albumin: 1,5 gr/dl, protrombin zamanı:15.5 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 35,6sn, "INR" :1,26 idi. Yoğun bakım takibinde antibiyotik, solunum ve dolaşım destek tedavilerine rağmen Glaskow koma skorunda yükselme olmadı. Yatışının yedinci gününde hasta kaybedildi.

Tartışma

İsrail'de 1995-1999 yılları arasında *Listeria monocytogenes* enfeksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada olguların % 43'ünde perinatal enfeksiyon, % 57'sinde ise perinatal dönem dışı listeria enfeksiyonu saptanmıştır. Perinatal dönem dışında izlenen *L. monocytogenes*'in yaptığı klinik tablolar primer bakteriyemi (%47), menenjit (%28), fokal enfeksiyon ile birlikte bakteriyemi (%21), bakteriyemi olmadan fokal enfeksiyon (%5) şeklindedir. Perinatal dönem dışı listeria enfeksiyonuna bağlı ölüm oranı %38 olarak saptanmış ve immün yetmezlik durumunda bu oranın yükseldiği izlenmiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hamilelik ve neonatal dönem dışındaki merkezi sinir sistemi listeriyozis tanılı 820 olgu incelenmiştir: Listeria enfeksiyonu tüm yaşlarda izlenmekle birlikte 3 yaş altı ve 45-50 yaş üzeri bireylerde daha fazla görülmektedir. Olguların %36'sında hematolojik malignite ya da böbrek transplantasyonu gibi kolaylaştırıcı neden saptanmamıştır.

Merkezi sinir sistemini etkileyen Listeria enfeksiyonu sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde tanınmayabilir. Eşlik eden başka bir hastalık ya da immün yetmezlik varlığı risk oluşturmaktadır; fakat sağlıklı bireylerde de Listeria enfeksiyonu nörolojik semptom ve bulgulara sebep olabilmektedir (3). Hastamız onsekiz aylık sağlıklı bir erkek çocuğuydu, Listeria enfeksiyonunu kolaylaştırıcı immün yetmezlik ya da habis bir hastalık varlığı saptanmadı. Ateş, duyu kusurları ve baş ağrısı en sık rastlanan semptomlardır. %42 olgu'da başvuruda menenjeal bulgular saptanmamıştır. Olguların 1/3'ünün fokal nörolojik bulguları saptanmış ve 1/4'ünün hastalık seyriinde konvülsiyonları olmuştur (4). Hastamızın ilk yatışındaki şikayeti ateş ve uykuya meyil idi. Takibinde yaygın tonik-klonik konvülsiyon geçirmesi sebebiyle antikonvülzan tedavi başlanmıştı. İkinci yatışında ise sağ kol ve bacakta hareket ve kuvvet azalması şikayeti ile hasta getirilmişti.

L. monocytogenes'e bağlı menenjit ve menengoensefalit tabloları yanı sıra rombansefalit (beyin sapı enfeksiyonu), serebrit ve beyin abseleri izlenebilmektedir (3). Listeria'ya bağlı beyin sapı ensefalitinde ateş, bulantı ve baş ağrısının izlendiği prodrom dönemini takiben kranyal sinir felçleri, ataksi, solunum yetmezliği ve koma gelişir (5).

Meninjeal tutulum olmaksızın serebrit ya da abselere daha nadir rastlanmakla birlikte tanıda kan kültürü, merkezi sinir sistemine yönelik görüntüleme ya da stereotaksik biyopsi yardımcıdır (4). Hastamızın ikinci yatışında lomber ponksiyon yapılamadı; fakat kan kültüründen *L.monocytogenes* izole edildi. Beyin cerrahisi tarafından yapılan değerlendirmede stereotaksik biyopsi önerilmedi.

L. monocytogenes'e bağlı menenjitte BOS hücre sayısı 6-12.000/μL arasında değişebilir. Mikrolitrede ≥1000 hücreye sıklıkla rastlanır. BOS'ta saptanan hücrelerin dağılımı %99 PNL ile %98 mononükleer hücre yelpazesinde olabilir. BOS protein konsantrasyonları sıklıkla 100-299 mg/dl arasındadır. Olguların yaklaşık yarısında BOS glukozu düşük bulunur (1). Hastamızın ilk yatışında yapılan lomber ponksiyonunda BOS'un rengi bulanık ve basıncı yüksekti. Pandy (+++) olarak değerlendirildi. Mikrolitrede 2000 hücre ve %80 PNL hakimiyeti izlendi. BOS proteini artmıştı ve BOS glikozu 44 mg/dl olarak ölçülmüştü. Listeria menenjitli olguların 2/3'ünün BOS Gram boyama örneklerinde patojen izlenmiştir (4). Hastamızın da BOS yaymasında Gram ile boyamada patojen saptanmadı.

Bach ve arkadaşları aseptik menenjit tablosu gösteren, ilerleyici nörolojik bulguları olan, ilerleyici hipoglikorasi ve beyin sapı fonksiyonlarında şiddetli bozulma izlenen önceden sağlıklı bir erişkin erkek sunmuşlardır. Başlangıçta anti-tüberküloz tedaviye iyi yanıt vermesi sebebiyle tüberküloz menenjit düşünülen olgunun kan kültüründe *L. monocytogenes* üretilmiş ve ampisilin tedavisine olumlu yanıt alınmıştır (6). Hastamızın ikinci yatışında sağ hemiparazi ve fasiyal paralizi mevcuttu. Kranyal görüntüleme ve çocuk nörolojisinin önerileri ile tüberküloz menenjitten şüphelenilmiş ve buna yönelik tetkikler yapılarak tedaviye başlanmıştır. İntrakranyal tutulumun artışı ve beyin sapında etkilenme sebebiyle hastanın durumunun hızlı bozulduğu, bilincinin kapandığı ve kardiyopulmoner canlandırma ihtiyacının doğduğu düşünülmüştür. Kranyal görüntülemeleri doğrultusunda merkezi sinir sistemi Listeria enfeksiyonundan da şüphelenilmiş ve tedavi bu yönde genişletilmiştir. Nitekim hastanın ikinci yatışında kan kültüründen *L. monocytogenes* izole edilmiştir.

İki listeriyozis epizodu geçirmiş 14 hastanın değerlendirildiği seride %50 olgunun her iki epizodundan aynı listeria suşu sorumlu bulunmuştur ve bu durum ilk enfeksiyonun reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir. Bir hastada ise farklı suşun tespit edilmesi reinfeksiyon olarak değerlendirilmiştir (7).

İmmün yetmezlikli (kolorektal kanser) bir hastada başarı ile tedavi edilmiş Listeria enfeksiyonundan dokuz ay sonra tek bir rölaps geliştiği bildirilmiştir. Tanıda otomatize "ribotyping" ve "pulsed-field gel elektroforez" yöntemleri ile moleküler alt tiplendirme ("molecular subtyping") kullanılmıştır (8). Hastamızın iki yatışında da *L. monocytogenes* izole edilmiş; fakat reaktivasyon ya da reinfeksiyon açısından ayırıcı tanıda yardımcı ileri tetkikler yapılamamıştır.

Hollanda'da 1976-95 yıllarında izlenen *L. monocytogenes* menenjiti vakalarında mortalite oranı %16 olarak saptanmıştır. Altta yatan hastalık mevcudiyetinde bu oran %30'a yükselmiştir (9). Menengoensefalit ya da konvülsiyon varlığında prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise mortalite oranı %26 olarak bulunmuş, konvülsiyonları olan hastalar ve 65 yaş üstü grupta bu oranın arttığı görülmüştür. Rölaps oranı ise %7'dir (4).

Sağlıklı çocuklarda da *L. monocytogenes*, özellikle merkezi sinir sistemini etkileyerek ağır ve ölümcül tablolara yol açabilir. Erken dönemde Listeria enfeksiyonundan şüphelenilmesi ve enfeksiyonun tedavi edilmesi hastalığa bağlı gelişen morbidite ve yüksek mortalite hızını azaltmaktadır (3).

Kaynaklar

1. Armstrong D. Listeria monocytogenes. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 4th edition. 1995. Churchill Livingstone. Chapter 185. p.1881-5.
2. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M et al. Listeria monocytogenes infection in Israel and review of cases worldwide. Emerg Infect Dis 2002; 8: 305-10.
3. Bartt R. Listeria and atypical presentations of Listeria in the central nervous system. Semin Neurol 2000; 20: 361-73.
4. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 313-36.
5. Kohler J, Winkler T, Wakhloo AK. Listeria brainstem encephalitis: two own cases and literature review. Infection 1991; 19: 36-40.
6. Bach MC, Davis KM. Listeria rhombencephalitis mimicking tuberculous meningitis. Rev Infect Dis. 1987; 9: 130-3.
7. McLauchlin J, Audurier A, Taylor AG. Treatment failure and recurrent human listeriosis. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 851-7.
8. Sauders BD, Wiedmann M, Desjardins M et al. Recurrent Listeria monocytogenes infection: relapse or reinfection with a unique strain confirmed by molecular subtyping. Clin Infect Dis 2001; 33: 257-9.
9. Aouaj Y, Spanjaard L, van Leeuwen N, Dankert J. Listeria monocytogenes menengitis: serotype distribution and patient characteristics in the Netherlands, 1976-95. Epidemiol Infect 2002; 128: 405-9.
10. Julian A, Jimenez AA, de Gorgolas M, Fernandez R, Fernandez ML. Listeria monocytogenes infections in the adult. Clinical and microbiological issues of a changing disease. Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 297-303.