

Listeria monocytogenes'in Etken Olduğu Bir Menenjit Olgusu A Case of Meningitis Caused by *Listeria monocytogenes*

© Enes ARDIÇ, © Emre YILDIZ, © Muhammed Enes KARDAN, © Mustafa DOĞAN, © İlknur ERDEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Atıf: Ardiç E, Yıldız E, Kardan ME, Doğan M, Erdem İ. A Case of Meningitis Caused by *Listeria monocytogenes*.
Forbes J Med 2022;3(1):83-86

Öz

Listeriosis, *Listeria monocytogenes*'in (*L. monocytogenes*) neden olduğu toplumda nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. *L. monocytogenes* genellikle yüksek riskli hastaları, özellikle yaşlılar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve gebeleri enfekte eden bir bakteridir. Burada diabetes mellitus, pemfigus vulgaris hastalıkları olan 79 yaşında erkek hastada *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *L. monocytogenes*, menenjit, bağışıklığı baskılanmış konak

ABSTRACT

Listeriosis is a rare infectious disease caused by *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) in the public. *L. monocytogenes* is a bacterium that generally infects high-risk patients, particularly the elderly, immunocompromised patients, and pregnant women. Here, we present a case of *L. monocytogenes* meningitis in a 79-year-old male with diabetes mellitus and pemphigus vulgaris.

Keywords: *L. monocytogenes*, meningitis, immunocompromised host

Geliş/Received: 27.06.2021

Kabul/Accepted: 17.08.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding
Author:

Dr. İlknur ERDEM,

Namık Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 532 588 82 35

✉ ilknurerdem@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2262-6525



GİRİŞ

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*), toplumda nadir görülen bir enfeksiyon hastalığı etkenidir. Yenidoğan, gebe, yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış (özellikle hücresel bağışıklık) hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Listeriyoz invazif ve non-invazif olmak üzere iki formda görülür. İnvazif listeria enfeksiyonlarında tedaviye rağmen mortalite oranları yüksektir. Bakteriyemi ve nörolisteriyoz [*L. monocytogenes*'e bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu] invazif listeriyozun en sık görülen klinik formlarıdır. Nörolisteriyoz menenjit, meningoensefalit, serebrit, rombensefalit (beyin sapı ensefaliti) ve beyin apsesi şeklindedir. Diğer bakteriyel menenjit etkenlerinden farklı olarak, *L. monocytogenes*'de beyin dokusu tutulumu daha fazladır. İzole menenjit (%13) olguları daha az sıklıktadır.¹⁻³ Bu bildiride diabetes mellitus, pemfigus vulgaris (PV) hastalıkları olan 79 yaşında erkek hastada *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Birkaç gündür ateş, halsizlik, yakınlarını tanıyamama, sözlü iletişim kuramama yakınmaları ile acil servise getirilen 79 yaşındaki erkek hasta MSS enfeksiyonu ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları kliniği'ne yatırıldı. Özgeçmişinde diabetes mellitus ve PV nedeniyle izlenen hasta PV için ikinci jenerasyon retinoid olan asitretin kullanmakta idi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, uykuya meyilli idi. Ateş: 38.2 °C, nabız: 75/dk ritmik, TA: 120/70 mmHg, solunum sayısı: 18/dk idi. Ense sertliği pozitif, Kernig ve brudzinski negatif olarak saptanmıştı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 15,900/mm³ ve parçalı (PNL) hakimiyetinde, hemoglobinin: 10 g/dL, C-reaktif protein: 174 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 97 mm/saat olarak saptanmıştı. Biyokimyasal tetkiklerinde açlık kan glikozu: 154 mg/dL, kreatinin: 1,72 mg/dL idi ve diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Hastanın başlangıç, tedavi ortası ve tedavi sonu serum laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm bulanık, 540 lökosit/mm³ (PNL hakimiyeti), BOS glikoz 52 mg/dL (eş zamanlı kan glikoz değeri 154 mg/dL), protein 248 mg/dL idi.

BOS örneğinin Gram boyası ile incelemesinde Gram-pozitif basil görüldü. BOS PCR sonucu *L. monocytogenes* pozitif idi, BOS HSV-DNA, BOS TBC-PCR sonuçları negatif idi. Serum Anti-HIV, VDRL ve Brusella aglütinasyon testleri negatif idi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde patolojik görünüm saptanmadı. Yatışında tedavisi ampirik olarak seftriakson (2x2 g/gün, IV) ve vankomisin (2x1 g/gün, IV) olarak başlandı. Hastanın yatışının ilk günü alınan BOS örneğinin gram boyamasında gram pozitif basil görülmesi üzerine tedaviye ampisilin (6x2 g, IV) eklendi. Tedavinin 2. gününde genel durumunda kötüleşme olan hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) devir edildi. BOS multipleks PCR kiti ile bakılan panelde *L. monocytogenes* DNA'sı pozitif olan ve yatışının 4. gününde BOS kültüründe *L. monocytogenes* üremesi bildirilen hastada seftriakson ve vankomisin tedavisi kesildi, ampisilin tedavisine devam edildi. Genel durumu daha iyi olan hasta YBÜ'de yatışının 6. gününde enfeksiyon hastalıkları servisine devir alındı. *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit olarak değerlendirilen hastanın tedavisi (ampisilin 6x2 g/gün) altı haftaya tamamlandı. Şifa ile taburcu edilen hastanın üç aylık ayaktan takibinde komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

L. monocytogenes'in neden olduğu listeriyozun nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada listeriyozun görülme sıklığı 0,1-11,3/1.000.000 arasındadır. Doğada yaygın olarak bulunan bu bakteri toz, toprak, hazır yiyecekler, sebzeler, hayvan yemleri, asemptomatik insanlar ve hayvanlardan izole edilebilir. Fekal-oral yolla bulaşır. Sığırlarda mastit yaptığı için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile de bulaşabilir. Listeriyoz non-invazif ve invazif olmak üzere iki formda görülür. Non-invazif listeriyozun genellikle sağlıklı insanları etkiler, hafif ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Semptomlar ishal, ateş, baş ağrısı ve kas ağrısıdır. İnkübasyon süresi 6 saat-10 gün (ortalama 24 saat) arasındadır. İnvazif listeriyozun hastalığın daha şiddetli formudur, tedaviye rağmen mortalitesi yüksektir. İnkübasyon süresi genellikle bir-iki haftadır, birkaç gün ile 90 gün arasında değişebilir. Uzun inkübasyon süresi nedeniyle, enfeksiyonun gerçek kaynağı olan yiyeceği tanımlamak zordur.¹

Tablo 1. Hastanın başlangıç, tedavi ortası ve tedavi sonu laboratuvar değerleri

	Lökosit	Hb	Plt	CRP	ESH	Kreatinin	AST	ALT
Başlangıç	15900	10	160.000	174	97	1,72	34	24
Tedavi ortası	6050	10	206.000	18,5		1,66	16	21
Tedavi bitimi	6780	11	273.000	4,7		1,36	12	7

Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.
Lökosit: Hücre sayısı/mm³, hemoglobin, g/dL, Plt: hücre/mm³, C-reaktif protein: mg/dL, ESH: mm/saat, kreatinin: mg/dL, AST: IU/L, ALT: IU/L

İnvazif listeriyoz genellikle hücrel immünitesi bozulmuş kişilerde görülür. Yenidoğan, gebe, 60 yaşın üstündeki kişiler, hematolojik malignitesi olanlar, AIDS hastaları, organ transplantasyonu olanlar, steroid tedavisi alanlar, kalp hastaları, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, alkolik veya non-alkolik karaciğer hastalığı olanlar yüksek risk gurubunu oluşturmaktadır. Altta yatan hastalığı olmayan kişilerde de nadir de olsa listeriyoz görülebilir.²⁻⁵ Olgumuz diabetes mellitus, PV hastalıkları olan 79 yaşında erkek hasta idi.

Listeriyoz genellikle bakteriyemi ve MSS tutulumu ile seyreder. MSS tutulumu en sık meningoensefalit kliniği şeklindedir. Ensefalit, rombensefalit, beyin apsesi, spinal kord enfeksiyonu görülebilir. Ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu bildirilmiştir. En sık bakteriyel menenjitte etkeni olan mikroorganizmalar (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) nadiren serebrit ve beyin apsesi gibi parankimal beyin enfeksiyonlarına neden olurken; *L. monocytogenes*, beyin, özellikle beyin sapı ve meninklerde tropizme sahiptir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen mortalite oranının yüksek olması nedeni ile listeriyoz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlanması hastalığın prognozu açısından önemlidir. 1987-2001 yılları arasında ülkemizdeki dergilerde yayınlanan listeriyoz olgularının değerlendirildiği bir derlemede mortalite oranı %33 olarak bildirilmiştir. Prospektif yapılan bir çalışmada bakteriyemisi olan ve steroid alan nörolisteriyoz olgularında mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{2,3,6-8} Bir çalışmada bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en sık görülen klinik tablonun bakteriyemi (%52) olduğu, önceden sağlıklı olan hastalarda ise MSS (%64) tutulumu olduğu bildirilmiştir.⁹ Yetmiş dokuz yaşındaki olgumuz, aynı zamanda diabetes mellitus ve pemfigus hastası idi. Alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

Nörolisteriyoz klinik bulguları ateş ve mental durum değişiklikleridir. Kliniği hafif bir hastalıktan koma ve fulminan seyre kadar uzanır. Menenjit tanısı alan birçok yetişkinde menenjitin spesifik klinik belirtileri görülmeyebilir. Gebe olmayan 820 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %42'sinin başvurularında meningeal irritasyon belirtilerinin olmadığı bildirilmiştir. Kranial sinir tutulum bulguları, ataksi, hemipleji, konvülsiyon görülebilir. BOS incelemesinde hücre sayısı genellikle 1000/mm³ üzerinde, %98-99 PNL ve/veya mononükleer hücredir. BOS protein değeri 100-299 mg/mL arasındadır. BOS glukoz değeri olguların yarısında düşüktür. BOS glikoz değerinin düşüklüğü kötü prognoz ile ilişkilidir. Gram boyamada mikroorganizma görülmeyebilir. BOS Gram boyamasında hastaların %30-50'sinde mikroorganizma gösterilebilmiştir. Kesin

tanı *L. monocytogenes*'in izolasyonu ve identifikasyonu ile konur. Hastaların %60-75'inde kan kültürlerinde üreme saptanır. Bakteriyolojik kültür işlemlerinin uzun zaman alması nedeni ile spesifitesi ve sensitivitesi yüksek PCR testleri hızlı tanı amacı ile tanıda kullanılmaktadır.^{1-3,5,7,8} Olgumuz ateş ve bilinç değişiklikleri ile başvurmuş olup menenjit kliniğinde değerlendirildi. Olgumuzda BOS kültüründe *L. monocytogenes*'in üremesi ve BOS PCR DNA pozitifliği ile *L. monocytogenes* etken olarak kabul edildi.

Elli yaş üzerindeki erişkinler ve risk faktörleri olan 50 yaş altındaki erişkinlerde ampirik antibiyotik tedavisi *L. monocytogenes*'e etkili bir antibiyotik içermelidir. *L. monocytogenes* menenjitinde standart tedavi ampisilin ya da penisilin G olmuştur. Tedaviye aminoglikozid eklenmesi konusunda tartışmalar vardır. Tedavide; böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ampisilin (2 g, 4-6 saat ara ile IV) ya da penisilin G 4 milyon Ü, 4 saat ara ile IV) ve gentamisin (1,7 mg/kg, 8 saat ara ile IV) kombinasyonu en az 3 hafta olmak üzere 4-6 haftalık tedavi genellikle yeterlidir. Alternatif tedavi seçenekleri trimetoprim-sulfametoksazol (trimetoprim baz alınarak 3-5 mg/kg, 6 saat ara ile IV), meropenem (2 g, 8 saat ara ile IV) verilebilir. Linezolid ve rifampin kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Vankomisin, kinolon ve tetrasiklin kullanımında tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Sefalosporin direnci olduğu için bu grup antibiyotik ile tedavide başarı sağlanamaz.^{1,10-12} Olgumuzda da ampisilin tedavisi 12 g/gün olarak 6 hafta uygulandı. Tedavisi başarı ile altı haftaya tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi, poliklinik kontrollerinde komplikasyon gözlenmedi.

SONUÇ

Özellikle yenidoğan, yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen MSS enfeksiyonlarında neden olan mikroorganizmalara yönelik ampirik antimikrobiyal tedavinin gecikmemesi ve menenjit etkenlerinin erken tanınması hastalığa bağlı morbidite ve mortalite hızını azaltabilecektir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., M.E.K., M.D., İ.E., Konsept: E.A., İ.E., M.D., Dizayn: E.A., İ.E., E.Y., Veri Toplama veya İşleme: E.A., E.Y., M.E.K., Analiz veya Yorumlama: İ.E., E.A., M.D., Literatür Arama: E.Y., M.E.K., M.D., Yazan: E.A., İ.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Johnson JE, Mylonakis E. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2020. p. 2543-9.
2. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233-8.
3. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:300-6.
4. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35:173-5.
5. Akçam FZ, Yılmaz M, Nurlu Temel E, Şevik K, Kaya O, Yılmaz GR. *Listeria monocytogenes*'e bağlı bir menenjit olgusu. *Flora*. 2019;24:143-7.
6. 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.
7. 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;17:510-9.
8. Doğan M, Esenkaya Taşbent F, Feyzioğlu B, Baykan M. *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu bir menenjit ve bakteriyemi olgusu. *ANKEM Derg*. 2014;28:114-8.
9. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:815-21.
10. Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=food%20born%20illness%20pregnancy&topicRef=453&source=see_link#H1370263784
11. Hazirolan G, Dizman G. İmmün sistemi baskılanmış hastada *Listeria monocytogenes*'e bağlı septisemi ve menenjitin tedavisinde seftriaksondan ampisilin'e erken geçiş. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77:493-6.
12. van de Beek D, Cabellos C, Dzubova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 3):S37-62.