

İmmün Sistemi Sağlam Bir Kişide Gelişen *Listeria Monocytogenes*'e Bağlı Menenjit Olgusu

MENINGITIS DUE TO LISTERIA MONOCYTOGENES IN AN IMMUNOCOMPETANT PATIENT: CASE REPORT

Tuba TURUNÇ*, Y. Ziya DEMİROĞLU*, Hikmet UNCU*, Hande ARSLAN**

* Uz.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ADANA

**Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Bşk., ANKARA

Özet

Listeria monocytogenes sağlıklı kişilerde nadiren infeksiyon oluşturmaya rağmen yenidoğan, gebe, yaşlı ve immünsüpresif olgularda bakteriyemi, endokardit, ağır seyirli gastro-enterit ve meningo-ensefalite neden olabilmektedir. Baş ağrısı, halsizlik ve yüksek ateş yakınması ile başvuran ve herhangi bir immünsüpresif hastalığı bulunmayan 45 yaşında erkek hasta kliniğimize yatırıldı. Olgumuzun beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm opalesan, basınç normal, 2560 lökosit/mm³ (%65 lenfosit, %35 PNL), şeker 52 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 140 mg/dl), protein 142 mg/dl olarak saptandı. BOS örneğinin Gram boyası ile incelemesinde bakteri görülmedi, ancak BOS kültüründe *Listeria monocytogenes* izole edildi. Olgumuz ampisilin-gentamisin kombinasyonu ile iyileşme göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Listeria monocytogenes*, menenjit, erişkin

T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon 2004, 3:11-14

Summary

Listeria monocytogenes, although a rare cause of infection in healthy people, may cause bacteremia, endocarditis, severe gastroenteritis and meningoencephalitis during newborn period, pregnancy and immunosuppression. Forty-five years old male with complaints of headache, malaise and fever without any immunosuppressive disease was hospitalized. Cerebrospinal fluid was opalescent with normal pressure, 2560 leukocytes/mm³ (65% lymphocytes, 35% polymorphonuclear leukocytes), 52 mg/dl glucose (serum glucose:140 mg/dl), 142 mg/dl protein. No bacteria was seen in Gram staining but *Listeria monocytogenes* was isolated in CSF culture. Our patient recovered with ampicillin-gentamicin combination.

Key Words: *Listeria monocytogenes*, meningitis, adult

T Klin J Microbiol-Infec 2004, 3:11-14

Listeria monocytogenes kısa, hareketli, gram-pozitif, sporsuz bir çomak olup *Corynebacteriaceae* ailesinde yer almaktadır. İlk kez insanlardan 1929 yılında Nyfeidt tarafından izole edilmiş ve 1936 yılında Burn tarafından tanımlanmıştır (1). *L.monocytogenes* genel popülasyonda nadiren hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha çok hamile kadınlar, yenidoğanlar, yaşlılar, bağışıklık fonksiyonlarında yetersizlik olanlarda *Listeria* türlerine bağlı infeksiyon gelişmektedir.

Erişkinlerin %30'undan fazlası, çocuklar ile genç erişkinlerin %54'ü *Listeria* türleri ile karşılaşmasına rağmen immün yetmezlik durumu söz konusu olmadıkça herhangi bir klinik tabloya neden olmamaktadırlar. *Listeria spp.* infeksiyonu bulunan immün sistemi baskılanmış hastalar ile, immünsüprese tedavi almayan ancak altta yatan

hastalığı olanlar ve sağlam kişiler arasında karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda bu infeksiyonda görülen semptomların sıklığı açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı dikkat çekmiştir (4-9).

Listeria spp. immün sistemi sağlam kişilerde en çok SSS infeksiyonu, immünsüprese hastalarda ise bakteriyemi etkeni olmaktadır (4,7,9).

Biz bu yazımızda immün sistemi sağlam bir kişide gelişen *Listeria monocytogenes*'e bağlı menenjit olgusunu sunmakla birlikte ilgili literatürleri gözden geçirdik.

Olgu

Kırk beş yaşında erkek hasta üç gündür devam eden yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık

şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. Fizik muayene-
de; ateş 39 °C, nabız 100/dk, kan basıncı 130/90
mmHg, genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve
koopere idi. Ancak ajitasyonu mevcuttu. Orafarinksinin hiperemik, tonsillerinin ise hipertrofik olduğu saptandı. Olgumuzun nörolojik muayenesinde ense sertliği ve diğer meninks irritasyon bulguları negatif olarak bulundu. Diğer sistem muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 15,9 g/dl, beyaz küre 15 000/mm³ (nötrofil %86, lenfosit %10, monosit %4), trombosit 264 000 mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat, CRP 151 mg/L (normal<6) saptandı. Üre, kreatinin, ALT, AST, total bilirubin, LDH normal sınırlar içinde bulundu. HBs Ag, anti-HCV ve anti-HIV negatif tespit edildi. PA akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Olgumuzda ense sertliği ve diğer meninks irritasyon bulguları olmamasına rağmen hastada mevcut olan baş ağrısı, lökositoz ve ajitasyonu açıklamak amacıyla lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm opalesan, basınç normal, hücre sayısı 2560 lökosit/mm³ (%65 lenfosit, %35 PNL), şeker 52 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 140 mg/dl), protein 142 mg/dl olarak saptandı. Gram ve asido rezistan bakteri boyamasında mikroorganizma görülmedi ve *Brucella* standart tüp agglütinasyon testi negatif olarak saptandı. Kranial manyetik rezonans incelemesi normal olarak değerlendirildi. Ampirik olarak seftriakson 2x2 g/gün intravenöz olarak başlandı. Antibiyotik tedavisinin ve BOS kültürünün alınmasını takiben 72. saatte BOS kültüründe *Listeria monocytogenes* üremesi üzerine seftriakson tedavisi kesilerek yerine ampisilin 4x3 g/gün ve gentamisin 1x240 mg/gün intravenöz yoldan olacak şekilde tedavi başlandı. Antibiyotik tedavisinin 6. gününde hastanın ateşi normal seviyelere düştü. Tedavinin 17. gününde yapılan kontrol LP'sinde BOS görünümü berrak, basıncı normal, hücre sayısı 140 lökosit/mm³ (%60 lenfosit, %40 PNL) şeker 48 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 123 mg/dl, protein 65 mg/dl olarak bulundu. Olgumuzun tedavisi 21 güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Genellikle yenidoğan, yaşlı ve immün sistemi baskılanmış konakta menenjit etkeni olan *L.monocytogenes* son yıllarda immün sistemi normal konakta da menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. *L.monocytogenes* beyine olduğu kadar meninkslere de tropizm göstermektedir. Menenjit, en sık tespit edilen *Listeria* infeksiyonudur (10,11). Bununla birlikte beyin apsesi ve meningoensefalite de sebep olabilmektedir. Durand ve arkadaşları, 493 erişkin bakteriyel menenjiti irdeledikleri makalelerinde toplum kaynaklı 296 menenjit olgusu arasında *L. monocytogenes*'i 3.sıklıkta (%10) bildirmektedirler (11). Wenger ve arkadaşları ise, 2158 bakteriyel menenjiti izledikleri serilerinde *L.monocytogenes*'i, *H.influenza*, *S.pneumoniae*, *N.meningitis* ve Grup B streptokoklardan sonra 5. sıklıkta bildirmişler ve aynı seride *Listeria*'ya bağlı gelişen menenjitte mortalite oranının diğerlerine göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (10). Shagberg ve arkadaşları, 74 olgudan oluşan listeriyozis serilerinde, hastalığın 1970'lerden 80'li yıllara kadar 7 kat arttığını saptamışlardır. Bu artışta nötropeniden çok steroid tedavisi kullanımının *Listeria* türlerine bağlı infeksiyonların oluşmasında daha önemli bir predispoze faktör olduğuna dikkat çekmişlerdir (12). Hollanda'da 20 yıl boyunca 207 *Listeria spp.*'ye bağlı menenjit olguları üzerinde yapılmış bir çalışmada 1982-90 yılları arasında *Listeria*'ya bağlı gelişen menenjit her yüz bin kişide 0.12 oranında görülürken, 1991-95 yılları arasında bu oran 0.07 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada menenjit ilişkili ölüm oranı %16 olarak saptanmış ve ileri yaş (>70 yaş), immünsüprese durumun olması gibi predispozan faktörlerin olmasının mortalite oranını arttırdığı rapor edilmiştir (13).

Listeria infeksiyonlarının etiyo-patogenezinde bazı faktörler söz konusudur. Fakültatif intrasellüler bir bakteri olan *Listeria* bazı makrofajlar, hepatositler, epitelyal hücreler ve endotelial hücrelerde olmak üzere çeşitli konakçı hücrelerinde yaşayabilirler (14). *Listeria* non-fagositik hücrelerde bulunduğundan, konakçının doğal humoral immün yanıtından kaçır, replike olur ve ekstrasellüler alana geçmeden hücreden

hücreye hareket eder. Ancak nötrofil, monosit, makrofaj gibi fagositler tarafından bir kere alındığında fagozom içerisinde bakteri lizise uğratılmaktadır. Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada, farelere antigranülosit antikorların (RBG-8L5) verilmesi ile granülositlerin sayısı azaltılmış ve normalde gastro- intestinal sistemde *Listeria* türlerine karşı var olan direncin bozulduğu gösterilmiştir. *Listeria* türlerinin karaciğer ya da dalakta çoğalmasının, mezenterik lenf nodlarında veya intestinal sistemde lokal proliferasyonuna göre infeksiyonun ciddiyetini daha çok arttırdığı tespit edilmiştir (15). Drevets ve arkadaşları kompleman resöptör tip 3'ün *Listeria*'nın ölümüne yol açan makrofoljara aracılık ettiğini rapor etmişlerdir (16). Ayrıca bakteriyel ekzotoksinlerin ve α - listeriyolizinin bakterinin fagozoma taşınmasını önlediğini ve böylece bakterinin perifer hücrelere girdiğini göstermişlerdir (17). *Listeria* ile kontamine yiyeceklerin alınması, *Listeria*'ya bağlı gelişen tüm insan infeksiyonlarının kaynağını oluşturmaktadır. Bakteri bir kere sindirim yoluyla alındığında ince barsakta payer plaklarına girmektedir. Ancak bu girişini, *Shigella* ve *Salmonella* gibi diğer enterik patojenlere benzer şekilde tipik olarak M hücrelerini ya da fagositik mikro katlantılar yoluyla gerçekleştirmemektedir (18). Bu nedenle *Listeria*'da akut gastroenterit sık rastlanılmayan bir klinik prezentasyondur. Sıklıkla *Listeria* mezenterik lenf nodlarından kana karışır ve bakteriyemiye neden olur. Menenjitte ise bakteriler koroid fleksusdan epitelyal hücrelere bağlanır, bu da BOS içerisinde kemokinlerin ve sitokinlerin salınımı ile sonuçlanır (19).

Listeria spp. menenjitinde diğer bakteriyel menenjitler gibi ateş en önemli ve sık görülen semptomdur. İnfeksiyonun başlangıcı akut ya da subakut olabilir. Klinik olarak ense sertliği, tremor, ataksi gibi hareket bozuklukları görülebilir. Öte yandan nöbet görülme sıklığı diğer menenjit tiplerinden daha sık görülmektedir. Ancak meninks irritasyon bulguları *Listeria* menenjitlerinde, diğer bakteri menenjitlerine göre daha az görülmektedir (4,9,20). Bizim olgumuzda da meninks irritasyon bulguları bulunmamaktaydı.

L. monocytogenes'e bağlı menenjit olgularında BOS bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada

BOS'nda hücre sayısı 100-5000 hücre/mm³ arasında protein konsantrasyon artışı 46-199 mg/dl olarak rapor edilmiştir (21). Ülkemizde 1987-2001 yılları arasında tüm *Listeria* infeksiyonlarının gözden geçirildiği bir çalışmada 32 *Listeria* infeksiyonundan 18'inin SSS infeksiyonu olduğu rapor edilmiştir (22). Bununla birlikte bunlardan 9'unun BOS bulgularına erişilebilmiş ve sadece 3'ünde BOS'nda saptanan hücrelerin dağılımında mononükleer serinin baskın olduğu tespit edilmiştir (23-25). Bu olguların BOS bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bizim olgumuzda da BOS'nda saptanan hücrelerin büyük çoğunluğunun mononükleer seride olduğu dikkat çekmekteydi.

L.monocytogenes'in BOS kültüründe üremesi gecikebilir (4-7). Olgumuzda 3. günde üreme saptanmıştır.

Listeria monocytogenes'e karşı penisilin, ampicilin, TMP/STX ve vankomisin ile gentamisin, eritromisin, amikasinin invitro aktivitelerinin iyi olduğu ve invivo çalışmalarda da oldukça etkili oldukları bildirilmiştir (27). Tetrasikline karşı oluşan direnç halen oldukça düşük orandadır (28). Ek olarak ampicilin ve gentamisin arasında sinerjizm olduğu gösterilmiştir (29). Ampicilin ve gentamisine karşı pek çok *L.monocytogenes* suşu toleran olabileceğinden tedavide ek olarak gentamisin gerekli olmaya baş-

Tablo 1. *L.monocytogenes* menenjitli 9 olgunun BOS bulgularının Analizi (23-25)

Bulgular	Hasta Sayısı
BOS hücre sayısı (mm³)	
<500	3
500-999	1
1000-1999	2
>2000	3
Hücre dağılımları (%)	
Polinükleer hücre baskınlığı	6
Mononükleer hücre baskınlığı	3
Protein (mg/dl)	
<100	2
100-299	5
>300	2
Glikoz (mg/dl)	
>50	3
50-20	5
<20	1

*Tablo 1 kaynak 22'den alınmıştır.

lamıştır. TMP/SXT'inde *L.monocytogenes*'e karşı MIC_{90} değerinin 0.5 µg/ml olduğu gösterilmiştir (30). Sefolosporinlerin ise *Listeria*'ya karşı etkilerinin çok az ya da hiç olmadığı rapor edilmiştir (30). Yüz *Listeria* suşunun 13 antibiyotiğe karşı duyarlılığının disk diffüzyon yöntemi ile araştırıldığı bir çalışmada en etkili antibiyotiklerin sırası ile TMP/SXT, amoksisilin+klavulonik asit, gentamisin, eritromisin, amoksisilin, penisilin G, amikasin, sulbaktam+ampisilin, ampisilin olduğu gözlenmiştir (31). Olgumuz yüksek doz ampisilin (12 g/gün) ve gentamisin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak, *Listeria* infeksiyonları en sık immünsupresif hastalarda ve yeni doğanlarda görülmesine rağmen, infeksiyon diğer sağlıklı yetişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle SSS infeksiyonlu her olguda özellikle menenjitte neden olan diğer etiyolojik ajanlara yönelik ampirik olarak başlanan uygun antibiyotik tedavisine yanıtız olgularda *L.monocytogenes* akılda tutulması gereken bir etkidir.

KAYNAKLAR

- Burn CO. Clinical and pathological features of an infection caused by a new pathogen of the genus *Listerella*. *Am J Pathol* 1936;12:341-8.
- Mascola L, Sorvillo F, Lashley N, Steinberg E. Fetal meningitis in an immunocompromised infant:therapeutic implications. *J Infect* 1991;23:287-91.
- Kessle SL, Dajani AS. *Listeria* meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:61-63.
- Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In:Mandel, G.L., Bennett, JE, Dolin, R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:2208-2215.
- Lorber B. *Listeriosis*. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1-11.
- Schlech WF. Foodborne *Listeriosis*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:770-775.
- Büla CJ, Bille J, Glauser MP. An epidemic of foodborne *Listeriosis* in Western Switzerland.: Description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis*. 1995;20:66-72.
- Berenguer J, Solera J, Diaz MD, Morena S. *Listeriosis* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev InfectDis*. 1991;13:115-9.
- Skopberg K, Syrijanen J, Jakkola M. Clinical presentation and outcome of *Listeriosis* in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-821.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S. Bacterial meningitis study group: Bacterial meningitis in United States, 1986:Report of multi state surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
- Skokberg K, Syrijanen J, Jakkola M,et al. Clinical presentation and outcome of *Listeriosis* in patients with and immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-21.
- Aouaj Y, Spanjaard L, Van Leeuwen N, Dankert J. *Listeria monocytogenes* meningitis:serotype distribution and patient characteristics in the Netherlands:1976-95. *Epidemiol Infect* 2002;128(3):405-9.
- Greiffenberg L, Goebel W, Kim KS,et al. Interaction of *Listeria monocytogenes* with human brain microvascular endothelial cells:Inl-B dependent invasion, longterm intracellular growth and spread from macrophages to endothelial cells. *Infect Immun* 1998;66:5260-70.
- Czuprynski CJ, Theisen C, Brown JF. Treatment with the anti-granulocyte monoclonal antibody RB6-8C5 impairs resistance of mice to gastrointestinal infection with *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 1996;64:3946-9.
- Drevets DA, Canono BP, Campbell PA. *Listericidal* and non-*Listericidal* mouse macrophages differ in complement receptor type-3-mediated phagocytosis of *L.monocytogenes* and in preventing escape of the bacteria into the cytoplasm. *J Leuk Biol* 1992;52:70-9.
- Ciesielski CA, Hightower AW, Parsons SK. *Listeriosis* in the United States 1980-1982. *Arch Intern Med* 1988;148:1416-9.
- Pron B, Boumalia C, Jaubert F,et al. Comprehensive study of the intestinal stage of *Listeriosis* in a rat ligated ileal loop system. *Infect Immun* 1998;66:747-55.
- Schluter D, Chahoud S, Lassman H, Schumann A. Intracerebral targets and immunomodulation of murine *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:14-24.
- Stamm AM,Dismukes WE,Simmons BP. *Listeriosis* in renal transplant recipients:report of an outbreak and review of 102 cases. *Rev Infect Dis* 1982;4:665-82.
- Hüssein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults:A 12 year review. *Medicine* 2000;79:360-8.
- Doganay M. *Listeriosis*:clinical presentation. *FEMS Immun Med Microbiol* 2003;35:173-5.
- Ereoglu C, Sünbül M, Esen Ş, Aydoğan S. Olgu raporu: *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu üç menenjit olgusu. *Mikrobiyol Bü* 1999;33:229-36.
- Yılmaz E, Helvacı S, Özakın C, Gürçan Ş. *Listeria monocytogenes* menenjit tedavisinde imipenem. *İnfeksi Derg* 1999;13:293-5.
- Akalın H, Uçar R, Heper Y, Helvacı S. *Listeria monocytogenes*'in neden olduğu bir menenjit olgusu. *Klim Derg* 1996;9:156-7.
- Sümerkan B, İnan M, Bakışkan V. *Listeria monocytogenes*'in neden olduğu bir meningoensefalit olgusu. *İnfeksi Derg* 1991;5:209-10.
- Gordon RC, Barrett FF, Yow MD. Ampicillin treatment of *Listeriosis*. *J Pediatr* 1970;77:1067-70.
- Charpentier E, Coirvalin P. Antibiotic resistance in *Listeria* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2103-8.
- Mollering RC, Medoff G, Leech I, Wennersten C. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;1:30-4.
- Larsson S, Walder MH, Cronberg SN. Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* strains isolated from 1958 to 1982 in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:12.
- Cengiz T, Göz M. *Listeria* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırılması. *İnfeksi Derg* 1991;5(2):93-5.

Geliş Tarihi: 20.01.2004

Yazışma Adresi: Dr. Tuba TURUNÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD, Yüreğir, ADANA
tubaturunc@yahoo.com