

Listeria monocytogenes Menenjit Olgusu

Listeria monocytogenes Meningitis in a Child

Dr. Ayşe AKSOY,^{a,b}
Dr. İlnur İNCİLİ,^a
Dr. Erol ERDURAN,^{a,c}
Dr. İlnur TOSUN^d

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Nöroloji BD,
^cÇocuk Hematoloji BD,
^dMikrobiyoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 26.03.2008

Bu çalışma, LI. Türkiye Milli Pediatri Kongresi (07-11 Kasım, 2007)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayşe AKSOY
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nöroloji BD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
aysechild@gmail.com

ÖZET *Listeria monocytogenes* enfeksiyonu sağlıklı çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen 7 yaşındaki erkek hasta ateş, kusma ve baş ağrısı şikâyetleriyle kliniğimize başvurdu. Meningial iritasyon bulguları pozitif olan olguya yapılan lomber ponksiyon ile pürülan menenjit tanısı konulup seftriakson tedavisi 100 mg/kg/gün başlandı. Beyin omurilik sıvı kültüründe *L. monocytogenes* üremesi üzerine tedavisi ampisilin 300 mg/kg/gün ve gentamisin 5 mg/kg/gün olarak düzenlendi. Dört haftalık tedavi ile klinik ve laboratuvar bulguları düzelmesi üzerine taburcu edildi. Bu çalışmada, uygun tedaviye yanıt vermeyen bakteriyel menenjitlerde etkenin nadir de olsa *L. monocytogenes* olabileceğinin düşünülmesi gerektiğini, erken tanı ve etkene yönelik tedavinin komplikasyonları önleyebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Menenjit; *Listeria*; *Listeria monocytogenes*

ABSTRACT *Listeria monocytogenes* may rarely cause meningitis in healthy children. A seven years old boy was admitted to our clinic with history of high fever, vomiting and headache. He was healthy before admission. Physical examination showed positive meningeal irritation signs. Meningitis was confirmed by lumbar puncture. Empirical treatment with ceftriaxone (100 mg/kg/day) was started for meningitis. Since *L. monocytogenes* was isolated from CSF culture, empirical treatment with ceftriaxone was changed to ampicilline (300 mg/kg/day) and gentamicin (5 mg/kg/day) combination. Our case was discharged 4 weeks after hospitalization, having completely recovered. Early diagnosis and treatment for central nervous system involvement with *Listeria* are important factors for the prognosis of illness.

Key Words: Meningitis; *Listeria*; *Listeria monocytogenes*

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(3):235-9

L *isteria monocytogenes*, spor oluşturmeyen, aerop ve fakültatif anaerob gram-pozitif bir basildir. Hareketli olması nedeni ile tanıda karışıklığa neden olan *Corynebacterium* cinslerinden ayrılır.^{1,2} *L. monocytogenes*, özellikle makrofaj ve epitel hücrelerinde yerleşerek çoğalan bir bakteridir. En iyi nötral veya hafif alkalın pH'da ve geniş bir ısı derecesi (1-45 °C) aralığında büyür. *Listeria*, endotoksini bulunan tek gram-pozitif bakteridir. Yedi farklı tür *Listeria* bulunmasına rağmen, insanlarda bulunan ve hastalığa yol açan *L. monocytogenes*'tir. Genelde bulaş yolları; taze su, tuzlu su, lağım suyu, toz, toprak, hayvan yemi, gübre ve çü-

rüyen bitkiler, hayvanların ayakları, hayvan kaynaklı pişmemiş gıdalar, taze ve donmuş kümes hayvanları, deniz ürünleri, kırmızı et ve et ürünleri, balık, çiğ ve pastörize edilmiş süt, peynir, dondurma, pişmiş sucuk, sosis ve tavuk, pişmemiş sebze ve meyveler gibi oldukça geniş bir alanı içermektedir.¹

En sık menenjit, meningoensefalit, bakteriyemi, endokardit ve beyin absesine neden olduğu bildirilmiştir. Oluşturduğu enfeksiyonlar, bakterinin virülansının yanı sıra, konağın hücresel bağışık yanıt düzeyi ile de yakından ilgilidir.^{1,3} Bu nedenle *Listeria* enfeksiyonu, genel popülasyonda sağlıklı insanlarda nadir görülmesine karşın, immün sistemi baskılanmış kişilerde, yenidoğanlarda, gebelerde ve yaşlılarda oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Bu çalışma, daha önce sağlıklı olan olgumuzda, nadir görülen *L. monocytogenes* menenjit tanısı konulması nedeni ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Daha önceden sağlıklı olan 7 yaşındaki erkek hastanın, kliniğimize gelmeden 2 gün önce başlayan baş ağrısı, yüksek ateş ve kusma şikâyetleri ile başvurdukları doktor tarafından yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lenfosit 280, polimorfonükleer lökosit (PNL) 560, kan şekeri 109 mg/dL, BOS şekeri 47 mg/dL, protein 35 mg/dL olarak saptanması üzerine bakteriyel menenjit tanısı ile seftriakson 100 mg/kg/gün başlanıldığı, 2 gündür tedavi almasına rağmen ateşinin düşmemesi

üzerine sevk edildiği öğrenildi. Hikâyesinden sık enfeksiyon, ailede tüberküloz öyküsünün olmadığı, aşılarının tam olduğu, yaklaşık bir ay önce kirli olduğu söylenen bir göle düştüğü ve köyde geleneksel yöntemlerle yapılan peynirden yediği öğrenildi. Olgunun fizik bakısında aksiller ateş 39.7°C, ağırlık 20 kg (25 persentil), boy 125 cm (75 persentil) ense sertliği, Kernig, Brudzinki pozitifliği saptandı. Laboratuvar incelemelerinde, eritrosit sedimentasyon hızı 40 mm/saat, periferik kanda lökosit 22.000/mm³ (%90 PNL), hematokrit %31, hemoglobin 10.8 gr/dL, trombosit 618.000/mm³, CRP 2.67 mg/dL olarak bulundu. Kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi ve beyin tomografisi (BT) normal bulundu.

Yatışındaki ilk BOS incelemesinde renk bulanık, hücre lenfosit 290, PNL 580, kan şekeri 111 mg/dL, BOS şekeri 13 mg/dL, protein 206 mg/dL olarak saptandı. BOS Gram boyamasında bakteri görülmedi (Tablo 1). Dışarıda aldığı seftriakson tedavisi göz önüne alındığında, muhtemel dirençli pnömokok enfeksiyonu için seftriakson 100 mg/kg/gün tedavisine vankomisin 60 mg/kg/gün ve deksametazon 0.6 mg/kg/gün olarak eklendi. İki gün dışarıda tedavi almasına rağmen şiddetli baş ağrısı, kusma ve ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeni ile muhtemel santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları açısından olguya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Gönderilen tüm kültür sonuçları normal gelen hastanın verilen uygun tedaviye rağmen ateşinin devam etmesi

TABLO 1: Olgunun beyin omurilik sıvısı bulguları.

| Zaman | Görünüm | Hücre/ (mm ³)/tipi | Protein (mg/dL) | Glukoz (BOS/kan) (mg/dL) | Gram | Kültür | Tedavi |
|------------|---------|--------------------------------|-----------------|--------------------------|-------|-------------------------|--------------------------------|
| Dış merkez | ? | 280/Lenfosit, 560/PNL | 35 | 47/109 | ? | ? | Sefriakson |
| Başvuru | Bulanık | 290/Lenfosit, 580/PNL | 206 | 13/111 | - | | Sefriakson Vankomisin |
| 4. gün | Bulanık | 210/PNL | 163 | 12/103 | G (+) | <i>L. monocytogenes</i> | Ampisilin |
| 6. gün | Bulanık | 60/PNL | 171 | 32/110 | - | <i>L. monocytogenes</i> | Ampisilin Gentamisin (10 g) |
| 33. gün | Berrak | - | 54 | 43/97 | - | - | Ampisilin |

üzerine yatışının 4. günü 2. lomber ponksiyon yapıldı. BOS örneğinin Gram boyamasında gram-pozitif basil morfolojisinde bakteriler görüldü. Aynı örneğin kültüründe de gram-pozitif basil üredi. Kültürden yapılan katalaz ve hareket testlerinin pozitif olması üzerine izolatın tür seviyesinde ayrımı BD phoenix otomatize sistemi ile doğrulandı. BOS örneğinde *L. monocytogenes* üremesi üzerine hastanın tedavisi ampisilin 300 mg/kg/gün olarak değiştirildi. Kan kültüründe üreme olmadı. Yapılan immünolojik tetkiklerinde immünglobulinler, T-lenfosit subgrupları normal bulundu. Ampisilin tedavisinin 2. gününde (yatışının 6. gününde) ateş düşmesine rağmen subfebril devam etmesi nedeni ile 3. lomber ponksiyon yapıldı, BOS bulgularının biyokimyasal olarak düzelme eğiliminde olduğu tekrar *L. monocytogenes* üremesi saptandı ve tedaviye gentamisin (5 mg/kg/gün) eklendi. Hastanın yatışının 8. gününden itibaren ateşinin düştüğü, ense sertliğinin düzeldiği ve nörolojik bakışının normal olduğu gözlemlendi. BOS biyokimyasal düzelmesinin olgunun görülmesi için 4. lomber ponksiyon yapıldı. Tablo 1'de görüldüğü gibi BOS bulgularında düzelme olan olgunun tedavisi 4 haftaya tamamlanarak kesildi. Altı aylık izlemde sekel ya da tekrar gözlenmedi.

TARTIŞMA

L. monocytogenes enfeksiyonu sağlıklı çocuklarda nadir görülür, klinik ve laboratuvar bulguları ile diğer enfeksiyonlardan ayırt edilmesi güçtür, kesin tanı kan veya BOS örneklerinden etkenin izole edilmesi ile konur. Klinik olarak şüphelenildiğinde, BOS veya kan kültüründe difteroid, streptokok veya enterokok rapor edildiğinde *L. monocytogenes* ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2}

En sık rastlanan klinik tablo ishal olmakla birlikte, bakteriyemi, menenjit, beyin absesi, endokardit, osteomyelit veya pnömoni görülebilir. İmmün yetmezlikli hastalarda en sık (%52) bakteriyemi saptanırken, sağlıklı hastalarda ise SSS enfeksiyonu (%64) görülmektedir.^{4,5} 1987-2001 yılları arasında Türkiye'den bildirilen listeriyozis tanısı

konulan 32 olgunun 11'inin sağlıklı olduğu, 3'ünün çocukluk yaş grubunda ve %66'sının menenjit olduğu bildirilmiştir.⁵ *L. monocytogenes*'e bağlı SSS tutulumu en sık menenjit, meningoensefalit, spinal kord absesi ve beyin absesi olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonda pürülan menenjitler arasında 5. sırada yer almasına rağmen (%18-11), mortalitesi en yüksek (%22) olan menenjittir.^{5,6} *L. monocytogenes* bağlı menenjit kliniği diğer etkenlere bağlı olanlarla benzerdir. Başlangıç hastamızda olduğu gibi akut veya subakut olabilir. Klinik bulgular arasında yüksek ateş, ense sertliği, ataksi ve tremor gibi hareket bozuklukları ve nöbetler görülebilir. Nöbetler *L. monocytogenes*'e bağlı menenjitlerde diğerlerine göre daha sık görülür.⁵ Olgumuzun başvuru şikâyeti yüksek ateş olup, meningial irritasyon bulguları pozitif idi.

L. monocytogenes ile enfeksiyon şüphesi olan hastalarda serolojik testler tanıda yardımcı değildir. SSS tutulumu olan hastaların %60-75'inde kan kültürleri erken dönemde pozitif gelirken, BOS kültürleri geç dönemde hastaların yaklaşık %100'ünde üremeyi gösterir.^{1,4} BOS'ta protein seviyesi genellikle yüksek iken, glukoz hastaların %60'ında normal değerler içindedir.^{5,6} BOS'un direkt incelemesinde monositik hücre hakimiyeti mevcut iken, olgumuzda ise monositik hücre ile birlikte PNL hakimiyeti ve ense sertliği olduğu için bakteriyel menenjit düşünülerek üçüncü kuşak sefalosporin başlandı. Hastanemizde kan kültüründe üreme olmamasına rağmen 2. alınan BOS kültüründe *L. monocytogenes* üremesi gösterilmiştir. BOS Gram boyamasında hastamızda olduğu gibi 2. BOS örneğinde görülen gram-pozitif çomakların görülmesi *Listeria* menenjiti tanısında önemlidir, ancak literatürde çoğu olguda görülmediği bildirilmiştir.^{4,7}

Listeria enfeksiyonları antimikrobiyal tedaviye duyarlıdır ve direnç nadirdir. *Listeria* menenjit tedavisinde ampisilin (200-300 mg/kg/gün) tedavisi yanı sıra penisilin G (300.000 U/kg/gün) ve aminoglikozid kombinasyonları da tercih edilen ilaçlardır.^{1,3} Hastamızda olduğu gibi *Listeria* menenjiti tedavisinde ampisilin tek başına tedavide yetersiz

kalabileceği bildirilmiştir.^{3,4} Bu nedenle ciddi enfeksiyonlarda bakterisidal bir ajan olan gentamisin (5-7 mg/kg/gün) ile kombinasyonun tedavinin etkinliğini artırdığı bildirilmektedir.⁸ Otuz bir olgulu bir çalışmada sadece ampisilin tedavisi, ampisilin ve aminoglikozid tedavisi ile karşılaştırıldığında mortalite açısından fark olmadığı gözlenmiştir.⁹ Olgumuzun bakteriyel menenjitte yönelik uygun antibiyoterapi almasına rağmen ateşlerinin devam etmesi, tedavinin 4. gününde *L. monocytogenes* üremesi üzerine ampisilin ve 2 gün sonra ise ateşinin devam etmesi nedeni ile 10 günlük gentamisin tedavisinin eklenmesi ile toplam 4 haftalık tedavi sonucu BOS bulgularının tamamen düzeldiği görülmüştür. Penisilin allerjisi olan hastalara trimetoprim-sülfametoksazol (20 mg/kg/gün-trimetoprim) verilmesi önerilmektedir.⁸ BOS'ta ve serumda yeterli konsantrasyona ulaştığı ve ampisilin-gentamisin kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir.^{1,2,8}

Tedavinin süresi hastaya ve enfeksiyonun tipine göre değişmekte ve optimal süre bilinmemektedir. İmmünsüprese hastalardaki bakteriyemi için 3-6 hafta tercih edilir. SSS enfeksiyonu olan immünsüprese hastalarda ise tedavi süresi 6-8 haftadır.^{1,8} Olgumuzda immün yetmezlik ve altta yatan kronik bir hastalık saptanmamıştır. Sağlıklı olgularda *Listeria* enfeksiyonu için önerilen tedavi süreleri; menenjitte 21 gün, bakteriyemide 14 gün ve beyin absesinde en az 6 hafta olarak önerilmektedir.^{4,6,7}

Listeria enfeksiyonları hastamızda olduğu gibi çoğunlukla sporadik görülür; ancak kontamine peynir, pişmemiş tavuk, et ve sebzelerle bulaşan yaygın hastalık da görülebilir.¹⁰ Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 1980'li yıllarda pastörize süt ile bulaşan ve ölümlerle sonuçlanan *Listeria* salgınları bildirilmiştir. Listeriyozis olgularında en fazla etkenin kontamine süt ve süt ürünleri olduğu rapor edilmiştir.¹¹ Ülkemizde ya-

pılan çalışmalar yurt dışındaki çalışmalarla karşılaştırıldığında, süt ürünlerinden daha çok, et ve et ürünlerinde oldukça yüksek oranlarda bulaşın olduğu bildirilmektedir.¹² Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda burgerlerde kullanılan et ürünlerinde %20-30 oranında *L. monocytogenes* kontaminasyonu olduğu bildirilmiştir.¹³ Peynirler üzerine yapılan araştırmalarda *Listeria* izolasyonu %5-8 oranında saptanmıştır.¹⁴ Bu çalışmaların çoğunun bölgesel olduğunu ve Türkiye şartları için yorum yapmada yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Hastamızda olduğu gibi, geleneksel yöntemlerle, özellikle çiğ süt ile yapılan peynirlerde üretim aşamasında (toprak, dışkı, su, işçiler, alet, malzeme vs.) kontaminasyon olabilmektedir. Süt ve süt ürünlerinin kullanımının, çiğ veya yeteri kadar ısı işlemini görmeden tüketilmesi halinde halk sağlığı açısından önemli bir potansiyel risk oluşturabileceği görülmektedir.

Risk grubu olan hastalarda kontamine peynir ve süt ürünleri, pişmemiş tavuk, balık, et ve sebze tüketimlerinde hijyene dikkat edilmesi önerilmektedir.

Listeria enfeksiyonuna bağlı mortalite çok değişkendir. Erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Predispozan faktörü olmayan hastalarda genellikle iyi seyirli iken, mortalite yenidoğanlarda %33-100, *Listeria* menenjitinde ise %22'dir.^{5,10}

Sonuç olarak, halk sağlığı açısından *L. monocytogenes*'ten kaynaklanabilecek tehlikeyi en aza indirmek için gıda maddelerinin kullanımında modern hijyenik yöntemlerle güvenli ve standart bir üretim sağlanması önemlidir.

Uygun tedaviye yanıt vermeyen bakteriyel menenjitlerde etken nadir de olsa *L. monocytogenes* olabileceğinin düşünülmesi ve tanıda öykünün iyi sorgulanması gerektiğini, erken tanı ve etkene yönelik tedavinin komplikasyonları önleyebileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dlin R eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2208-15.
2. Evirgen Ö. [Clinical, diagnosis and treatment features of infection due to *Listeria monocytogenes*]. *Van Tıp Dergisi* 2005;12(1):32-5.
3. Economou M, Karyda S, Kansouzidou A, Kavaliotis J. *Listeria meningitis* in children: report of two cases. *Infection* 2000;28(2):121-3.
4. Kessler SL, Dajani AS. *Listeria meningitis* in infants and children. *Pediatr Infect Dis* 1990;9(1):61-3.
5. Doganay M. *Listeriosis*: clinical presentation. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2003;35(3):173-5.
6. Midi İ, Ekinci G, Yaroğlu S, Aktan S. [Brain abscesses due to *Listeria monocytogenes*: case report.] *Firat Tıp Dergisi* 2005;10(1):36-9.
7. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. [*Listeria meningitis* in a six year old child]. *ANKEM Derg* 2004;18(3):166-7.
8. Charpentier E, Gerbaud G, Jacquet C, Rocourt J, Courvalin P. Incidence of antibiotic resistance in *Listeria* species. *J Infect Dis* 1995;172(1):277-81.
9. Julián A, Jiménez A A, de Górgolas M, Fernández R, Fernández ML. [*Listeria monocytogenes* infections in the adult. Clinical and microbiological issues of a changing disease.] *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(7):297-303.
10. Tim MW, Jackson MA, Shannon K, Cohen B, McCracken GH Jr Non-neonatal infection due to *Listeria monocytogenes*. *Pediatr Infect Dis* 1984;3(3):213-7.
11. Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, et al. Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N Engl J Med* 1985;312(7): 404-7.
12. Berktaş M, Bozkurt EN, Bozkurt H, Alişarlı M, Güdücüoğlu H. [Isolation of *Listeria* species in meat and meat products]. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(2):36-41.
13. Şireli UT, Erol İ, Şahin Ş, Terzi G, Gürbüz OA. [Prevalence and contamination levels of *Listeria* spp. in poultry minced, poultry meatballs and poultry burgers]. *Turk J Vet Anim Sci* 2002;26(6):1271-6.
14. Kara AA, Algur ÖF, Kaya M. [Investigation on the isolation and identification of the *Listeria* species in the white and civil cheeses purchased from Erzurum region]. *Tr J Biology* 1999;23(3):331-7.