

LISTERIA MONOCYTOGENES MENİNJİTLERİ: BİR OLGU NEDENİYLE

LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGITIS: UPON PRESENTATION OF A CASE

Mine ERDENİZMENLİ¹ Nur YAPAR¹ Ali ANNAGÜR¹ Zeynep GÜLAY²
Nedim ÇAKIR¹ Ayşe YÜCE¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: *Listeria monocytogenes*, listeryoz, bakteriyal meninjit

Key Words: *Listeria monocytogenes*, listeriosis, bacterial meningitis

ÖZET

Bu yazıda; Listeria monocytogenes'in neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonlu 68 yaşında bir erkek olgu sunulmuş ve bu etkene bağlı Listeria meninjitlerinin patogenezi, klinik özellikleri ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

In this paper, a 68-year-old male case of central nervous system infection due to L. monocytogenes is presented and the pathogenesis, clinical features, and therapy of Listeria meningitis are reviewed.

GİRİŞ

Listeria monocytogenes, doğada yaygın olarak bulunan ve hem hayvanlarda hem de insanlarda enfeksiyon oluşturabilen bir mikro-organizmadır. Türkiye'deki enfeksiyon insidansı bilinmemekle birlikte, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre, yıllık enfeksiyon oranı 1980'li yıllarda milyonda 7.4, 1993'de milyonda 4.4 olgudur (1-3). Toplumda listerya enfeksiyonları, risk grupları dışında çok yaygın değildir. Yenidoğan ve 60 yaşın üstündekiler, enfeksiyon oranlarının en yüksek olduğu grubu oluşturur. Gebe kadınlar ve hücrel immün yetmezliği olan bireyler (hematolojik malignansi, AIDS, organ transplant alıcıları, kortikosteroid kullanımı vb.) diğer riskli hasta gruplarıdır (1-5). İnsandaki enfeksiyonun başlıca kaynağı, intrauterin bulaş dışında, besinlerdir. Epidemik ya da sporadik olgularda,

pastörize edilmemiş süt ve peynir, az pişmiş tavuk, balık ve et sıklıkla suçlanan besin maddeleridir (6-9). *Listeria monocytogenes*, insanda bakteriyemi ve yaygın enfeksiyon, meninjit ve ensefalit, endokardit ve lokal enfeksiyonlara (hepatit, kolesistit, osteomyelit, artrit, plöropulmoner enfeksiyon, arterit, endoftalmit) neden olabilmektedir (1-3). *Listeria monocytogenes* plasenta ile meninksler ve beyne (özellikle beyin sapı) tropizm gösterir (3). İnvazif listeryoz olgularının %36'sında meninjit görüldüğü bildirilmektedir (10). *Listeria monocytogenes*'in, erişkindeki bakteriyel meninjit etkenleri arasında üçüncü sırada (%6-11) yer aldığı bildirilmiştir (4, 11). Bakteri meninjit etkenleri arasında, *L. monocytogenes* yenidoğandaki ilk üç etkenden biri olup 50 yaşın üzerindeki hastalarda, pnömokoklardan sonra ikinci sıradadır. Lenfomalı, organ transplant alıcısı ve kortikosteroid kullananlarda ise en sık bakteri meninjit etkenidir (1, 3, 10). Uygun tedavi

uygulansa bile mortalite oranı %22-30 gibi yüksektir (1, 3, 11). Altta yatan ciddi hastalığı ve immün yetmezliği olmayan erişkinlerde ise mortalite %0-13'dür (1, 3).

Özellikle 45 yaşın üstündeki hastalarda ciddi mortalite ve sekel riski nedeniyle önem taşıyan *L. monocytogenes*'in, meningo-ensefalitlerdeki rolünü vurgulamak amacıyla bu olgu sunulmuş ve listerya meninjitlerinin patogenezi, klinik özellikleri ve tedavisi incelenmiştir.

OLGU

Emekli memur olan 68 yaşındaki erkek hasta, bir gündür var olan ateş, iştahsızlık, baş ağrısı yakınmalarına fışkırır tarzda kusma ve bilinç bulanıklığı eklenmesi üzerine hastanemiz Acil Servis'e başvurdu. Alkol kullanımı öyküsü olmayan hastanın, 10 tane/gün sigara içtiği, 15 yıldır hipertansiyon nedeniyle antihipertansif ilaç aldığı öğrenildi. Diyabet, malignite, immün yetmezliğe neden olacak bir hastalık öyküsü yoktu. Fizik bakıda; aksiller ateş 38°C, TA 120/80 mmHg, kardiyak nabız 100/dk, ritmik, solunum sayısı 28/dk bulundu. Hasta ile kooperasyon kurulamadı, solunum sesleri bilateral olarak kabalaşmış bulundu, kalp sesleri olağandı, karın muayenesinde organomegali saptanmadı. Nörolojik bakıda; yer ve zaman oryantasyonu bozuktu, ense sertliği ve solda Babinski pozitifliği vardı, derin tendon refleksleri alınmadı, kooperasyon kurulamadığı için duyu kaybı değerlendirilemedi. Hemogramda; lökosit 22000/mm³, Hb 16 gr/dL, Htc %49, trombosit 143000/mm³ bulundu. Biyokimyasal incelemelerde; BUN 19 mg/dL, kreatinin 1.3 mg/dL, elektrolitler, protein, transaminaz değerleri normal sınırlarda idi. İdrar incelemesinde glükoz ++, aseton +, mikroskopik bakısında bol eritrosit, 2-3 lökosit saptandı. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), yaşa bağlı değişiklikler dışında normal olarak değerlendirildi. Lomber ponksiyon ile alınan beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelemesinde, glükoz 61 mg/dL (kan glükozu 216 mg/dL), protein 310 mg/dL, 290 lökosit/mm³ ve 120 eritrosit/mm³ bulundu. Mikrobiyolojik inceleme için BOS, kan ve idrar örnekleri alındı. Olgu, serebrovasküler hastalık ve meningo-ensefalit ön tanıları ile Nöroloji Kliniği'nde izleme alındı. Yazarlar konsülte edilen olguya seftriakson 2x2 gr, asiklovir 3x750 mg ile tedaviye başladı. Ertesi gün solunum sıkıntısı ve hipotansiyonu gelişen olguda trombositopeni ve hipoksi saptanması üzerine intübe edilerek yoğun bakımda izleme alındı. Sepsis düşünülerek tedaviye amikasin 1x1 gr. eklendi. Yatışının üçüncü gününde BOS incelemesinde; glükoz 47 mg/dL (kan glükozu 182 mg/dL), protein 924 mg/dL, 870 lökosit/mm³, 140 eritrosit/mm³ bulundu. Serum aspartat aminotransferaz (AST) 1723 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 854 U/L saptandı. Yatışında alınan idrar ve iki kan örneğinde üreme olmadı. Ancak BOS ve bir kan

örneğinde *L. monocytogenes* üredi. Seftriakson kesilerek ampicilin 4x3 gr başlandı. Kraniyal BT ile tekrar incelemede; intraventriküler basınç artışı, lateral ventriküllerde oksipital boynuzda kuşku hiperdens sıvı ile seviye gözlemlendi. Ateşi sürekli yüksek olan olgunun BUN ve kreatinin değerleri giderek yükseldi. Yatışının beşinci gününde kardiyak arrest gelişen olgu kaybedildi.

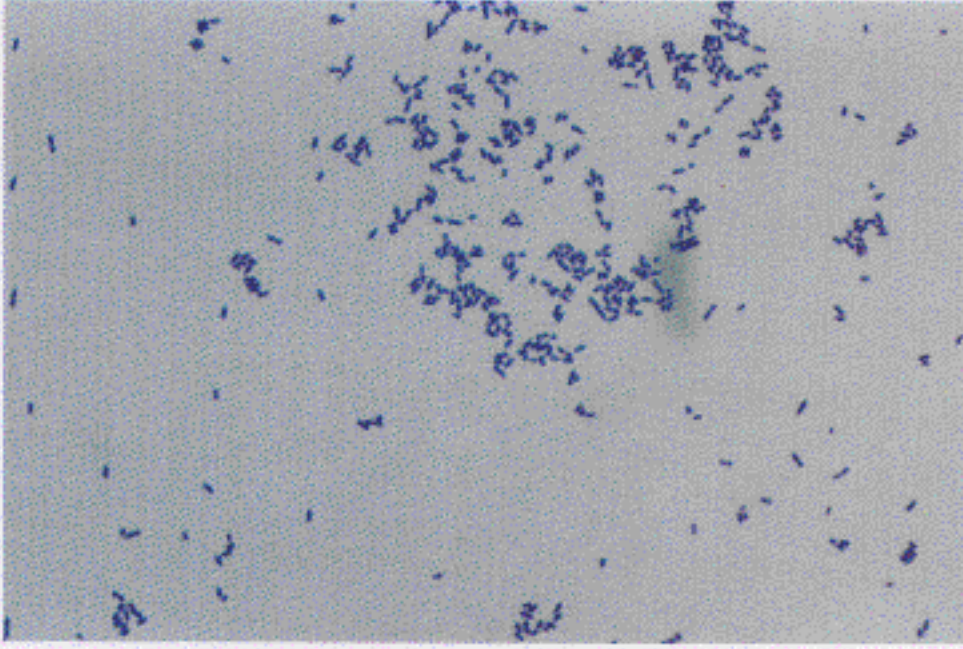
TARTIŞMA

Listeria monocytogenes; küçük, fakültatif anaerop, sporsuz, kapsülsüz, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, hareketli, Gram-pozitif bir basildir. Klinik örneklerde kok, diplokok ve difteroid basillere benzer şekillerde görülebilir (Şekil 1). Kanlı agarda beta hemoliz yapar (Şekil 2). *Listeria monocytogenes* 4-10°C'de iyi ürer (1-3, 12). *Listeria* türleri içinde *L. monocytogenes* ve *Listeria ivanovii* insandaki ciddi infeksiyonlardan sorumludur (12). *Listeria monocytogenes*'in 16 farklı serovarından 4b, 1/2a ve 1/2b en sık hastalık oluşturanlardır (1-3, 12, 13).

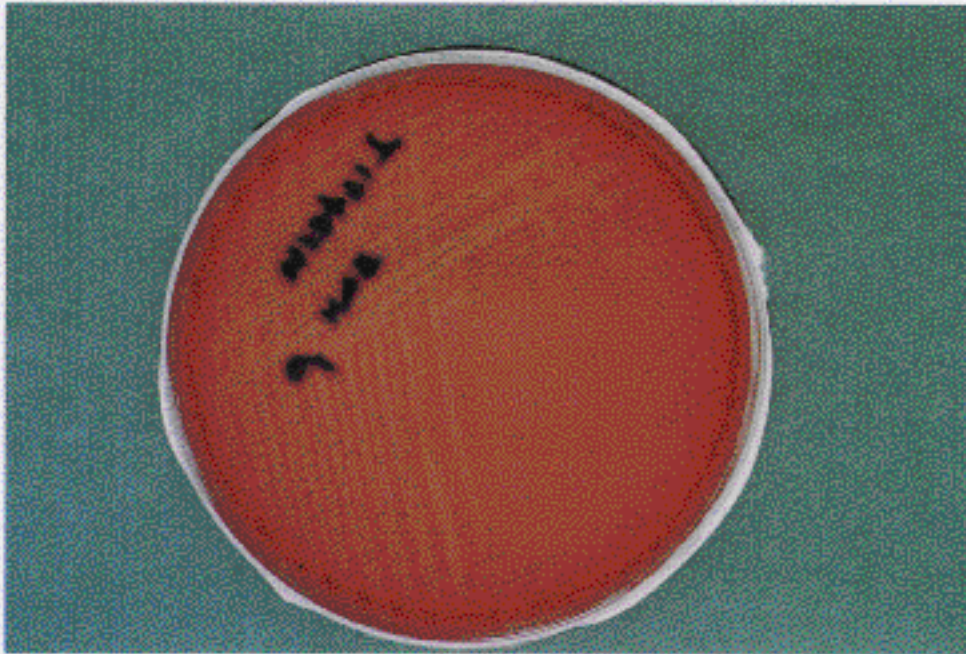
Olguda kaynak belirlenememiş olmakla birlikte, anneden fetuse vertikal geçiş dışında *L. monocytogenes*'in bulaş besinlerle olmaktadır (1-3). Çiğ süt, peynir, çiğ sebze ve meyvalar, iyi pişirilmemiş tavuk, et ve balık ile bulaş bildirilmiştir (7-9). Pastörize edilmiş süt ve süt ürünleri ile bulaşta, sütün pastörizasyon sonrası kontaminasyonu rol oynamaktadır (7, 9). Laksatif, antasit, H₂-reseptör blokleri kullanımı, gastrik asiditeyi azaltarak ve gastro-intestinal sistemde ortamı bakterinin üremesine uygun duruma getirerek listeryoz riskini arttırmaktadır (2, 9). Diğer mikro-organizmalar ile oluşan gastro-intestinal sistem infeksiyonları ve kolonoskopi, bakteri ile kolonize hastada invazyonu kolaylaştırabilir (1, 3).

Listeryozun patogenezinde, konağın bağışık yanıtı, mikro-organizmaya ait faktörler ve alınan bakteri dozu önemlidir (2). İnfeksiyöz doz kesin belirlenmemiş olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde deneysel olarak infeksiyon gelişimi için 10⁹ bakteri gerekir (1, 3, 13). Kuluçka döneminin 11-70 gün (ortalama üç hafta) olduğu düşünülmektedir (1-3, 13).

Listeria monocytogenes, karaciğer ve dalakta makrofaj içinde yaşayabilir. Ayrıca fagositik olmayan, mezenşimal ve epitelyal kaynaklı bir çok hücre tipini invaze edip çoğalabilme yeteneğindedir (6, 12). Konak hücresinin invazyonu için, bakterinin hücreye tutunması gereklidir. Bu tutunmanın, konak hücresindeki heparan sülfat proteoglikan reseptörleri aracılığı ile olduğu gösterilmiştir (14). İnternalin olarak adlandırılan yüzey proteini, bakterinin konak hücrelerine endositozla fagolizozom içinde alınmasını kolaylaştırır (1, 3, 4, 6, 12). Bakterinin hücre içinde yaşayabilmesi için, spesifik bir hemolizin olan listeryolizin O gereklidir (1-4, 6, 12). Listeryolizin O yardımıyla



Şekil 1. Kan örneğinden üretilen *L. monocytogenes*'in Gram boyalı preparattaki görüntüsü



Şekil 2. Kan örneğinden üretilen *L. monocytogenes*'in kanlı agarca oluşturduğu beta-hemoliz

fagozomdan kurtularak serbest kalan bakteri, hücrenin sitoplazmasında çoğalmaya başlar. Bir bakteriyel yüzey proteini olan Act A yardımıyla, aktin filamentleri ile çevrilen bakteriler hücrenin periferine doğru, 1 mm/saniye hızla hareket eder. Hücre membranında filopot denilen çıkıntılar oluşturur ve komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Bu şekilde bakteri, hücre dışına çıkmaksızın, konak savunma mekanizmalarından kaçarak çoğalma ve yayılmaya devam eder (1-4, 6, 12). Bu nedenle, *L. monocytogenes* infeksiyonuna direnç hücresel bağışıklık ile sağlanabilmekte ve özellikle hücresel immün yetmezliği olanlarda listerya infeksiyonları daha sık görülmektedir (1-4). HIV/AIDS'li hastalarda, HIV ile enfekte olmayan bireylere göre, listeryoz riski 100-300 kat fazla olmakla birlikte, bu hastalarda listerya infeksiyonlarına çok sık rastlanmamaktadır. Deneysel olarak, bakteriye karşı direncin CD4 ve CD8 taşımayan lenfositlerle sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda, *Pneumocystis carinii* profilaksisi için trimetoprim/sulfametoksazol kullanımı da listerya infeksiyonlarını engelleyebilir (1, 3). İmmünglobülin M ve kompleman aktivasyonu bakterinin opsonizasyonu için gereklidir (1, 2).

Kontamine besinlerle alınmasına rağmen, sunulan olguda da olduğu gibi, olguların çoğunda gastro-intestinal semptomlara rastlanmaz (4). Gastro-intestinal sistemde enterositler içinde çoğalıp hücreden hücreye yayılan bakteri, sonuçta ya fagositer hücreler içinde ya da serbest olarak kan akımına ulaşır ve hematogen yolla yayılır (1, 3, 4). Bakterilerin kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşmasında damar endotel hücrelerinin invazyonu rol oynamaktadır (4, 15).

Listeria monocytogenes, meninksler kadar beyin parenkimini, özellikle beyin sapını (rombo-ensefalit) da invaze ettiğinden, olguların çoğunda bilinç değişiklikleri, nöbet (%25), hemiparezi (%36), ataksi, tremor, myoklonus (%15-20), kraniyal sinirlerin (özellikle altıncı ve yedinci sinirler) tutulumu, solunum değişiklikleri (%40) gözlenir (1-4, 8). Başlangıç genellikle akut, ancak tüberküloz meninjit taklit edebilecek subakut başlangıç olabilir (1, 3, 11). Ense sertliği olguların yaklaşık yarısında saptanır (1, 3, 8).

Kan kültürleri sıklıkla pozitif (%75) iken, bakteri BOS'da daha az oranda (%40) gösterilebilir (1, 3). Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde, genellikle glükoz düzeyi normaldir, ancak farklı değerler bildirilmektedir (1-4, 8, 11). Protein düzeyi genellikle yüksektir (8). Beyin-omurilik sıvısında pleositoz gözlenir, ancak diğer bakteriyel meninjitlerden farklı olarak olguların çoğunda polimorf çekirdekli lökosit oranı %80'den azdır (4, 8). Olguların ancak üçte birinde mononükleer hücre egemenliği (1, 3, 4). Gram boyalı preparatta genellikle (>%60) bakteri görülmez (1, 3, 4,

8). Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde, mononükleer pleositoz ve Gram boyamada bakteri görülmemesi nedeniyle, listerya meninjit ve meningo-ensefalitleri herpes virüs ansefaliti, diğer viral ansefalitler ve meninjitler, tüberküloz meninjit, Lyme hastalığı, sifiliz, kriptokok meninjit, Wegener granülomatozisi ve santral sinir sistemi sarkoidozu ile karışabilir (4). Sunulan olguda, kan glükozuna göre BOS glükozunun düşüklüğü, BOS'da lökosit artışı ile birlikte eritrosit varlığı ve BOS'da bakteri saptanmaması, başlangıçta bakteriyel meninjit yanı sıra, herpes simplex ansefalitinin de düşünülmesine yol açmıştı.

Listeryalara bağlı santral sinir sistemi infeksiyonlarının yaklaşık %10'unda beyin apsesi görülmektedir. Apse ve beyin sapı tutulumu açısından manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi BT'ye üstünlük gösterir (1-3). Ancak olguda, genel durumunun hızla bozulması nedeniyle MR yapılamadı.

Listeryada henüz penisilin ve türevlerine karşı direnç bildirilmemiştir (6, 16, 17). Yakın zamana kadar, Gram-pozitif bakterilere etkili antibiyotiklerin listeryaya karşı aktif olduğu düşünülmekteydi. Ancak 1988'den itibaren kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve streptomisine dirençli suşlar bildirilmektedir (17). Tüm sefalosporinlere doğal direnç söz konusudur (6, 17). Listeryaya karşı etkin olan beta-laktam antibiyotiklerin hedefi, bakterideki penisilin bağlayan protein (PBP) 3'tür. Penisilin ve ampisilin PBP3'e kuvvetle bağlanırken, sefalosporinler aynı derecede bağlanamamaktadır (6). Beta-laktam antibiyotikler, listerya için bakteriyostatik etkilidir (6, 17). Aminoglikozitler ve trimetoprim-sulfametoksazol ise bakterisidaldır (17). Ampisilin ya da penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu, hem sinerjistik hem de bakterisidal etkilidir (17). Beta-laktam-aminoglikozid kombinasyonu ile bakteriler, 30 dakikadan sonra ölmeye başlar (6). Aminoglikozitler, özellikle gentamisin, netilmisin ve amikasin eşdeğer olarak etkindir. Trimetoprim-sulfametoksazol, penisilinlerden sonra ikinci alternatif ilaçtır (6, 17). Ancak trimetoprime dirençli suşlar bildirilmiştir ve bu durumda sulfametoksazol ile kombinasyonun sinerjistik etkisi de ortadan kalkmaktadır (16). Glikopeptitler (vankomisin ve teikoplanin) tüm suşlara etkilidir. Makrolitler, klindamisin, rifampisin diğer etkili antibiyotiklerdir (6). Kinolonların listeryaya karşı etkinliği sınırlıdır (6, 18).

Santral sinir sistemi infeksiyonlarında, ilacın aynı zamanda kan-beyin bariyerini de geçebilmesi gerektiğinden, meninjit ve ensefalit tedavisinde ampisilin ya da amoksisilin tercih edilir. Ampisilin dozu 6 gr/gün'den az olmamalıdır. Aminoglikozitler, penisilinlerin bakterisidal etkisini arttırdıklarından tedavide yer almaları önerilir (1-4, 6). Hayvan modellerinde, ampisilin ve gentamisin kombinasyonu, listerya meninjit için en etkin antibakteriyel

kombinasyon olarak saptanmıştır (17). Tedaviye yanıtın zayıf olduğu durumlarda, gentamisinin intraventriküler verilmesi önerilmektedir (17). Relapsları engellemek için tedavi süresi en az üç hafta olmalıdır (1-4, 6, 17). Rombo-ensefalit ya da beyin apsesi varlığında, yakın radyolojik izlem ile birlikte, tedavi süresinin en az altı hafta olması önerilmektedir (17).

Penisiline allerjik hastalarda, trimetoprim-sulfametoksazol en iyi alternatiftir. Ancak tedaviye yanıt vermeyen olgularda ya da gebelik, yenidoğan dönemi gibi ilacın kontraindike olduğu durumlarda, ampisilin desensitizasyonu en iyi seçenektir (17).

Ampisilin tedavisine rağmen, listeriyozlu hastaların yaklaşık üçte biri ölmektedir (1, 3, 11). Tedavi başarısızlığı,

antimikrobiyal dirençten ziyade hastanın altta yatan hastalığı ile ilişkilidir. Daha önceden sağlıklı olan olgularda yaşam şansı daha yüksektir (1, 3). Antibakteriyeller, hücre dışındaki bakterileri öldürerek bakteri yükünü azaltırlar. İmmün yetmezliği olmayan hastada, konak savunması geri kalan bakterileri temizler. Listeriyalar, ependimal hücreler, makrofajlar, mikroglia hücreleri ve nöronları infekte edebilir. Nöronlar major histokompatibilite kompleks (MHC)-klas I antijenleri eksprese etmediklerinden, bakteriye karşı gelişen hücresel immün yanıt, bu bölgedeki mikro-organizmaları temizleyemez. Ayrıca antibiyotiklerin nöronlarda biriktiklerine dair bir veri bulunmamaktadır. Bu durum, uygun antibiyotik tedavisine rağmen yüksek mortalite ve rekürrens oranlarını açıklayabilir (6).

KAYNAKLAR

1. **Lorber B.** *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 2208-15.
2. **Broome C, Pinner R, Schuchat A.** *Listeria monocytogenes*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co, **1998**: 1751-5.
3. **Lorber B.** Listeriosis. *Clin Infect Dis* **1997**; 24: 1-11.
4. **Southwick FS, Purich DL.** Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med* **1996**; 334: 770-6.
5. **Chang J, Powles R, Mehta J, Paton N, Treleaven J, Jameson B.** Listeriosis in bone marrow transplant recipients: Incidence, clinical features and treatment. *Clin Infect Dis* **1995**; 21: 1289-90.
6. **Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M.** Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev* **1997**; 10: 345-57.
7. **Altekruse SF, Cohen ML, Swerdlow DL.** Emerging foodborne diseases. *Emerg Infect Dis* **1997**; 3: 285-93.
8. **Bula CJ, Bille J, Glauser MP.** An epidemic of food-borne listeriosis in western Switzerland: Description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis* **1995**; 20 :66-72.
9. **Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, et al.** Role of foods in sporadic listeriosis I. Case control study of dietary risk factors. *JAMA* **1992**; 267: 2041-5.
10. **Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al.** Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* **1997**; 337: 970-6.
11. **Calder JAM.** *Listeria* meningitis in adults. *Lancet* **1997 Aug 2**; 350: 307-8.
12. **Bortolussi R, Kennedy W.** Aerobic gram-positive bacilli. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. Barcelona: Mosby, **1999**: 8.15.1-8.15.20.
13. **Pinner RW, Schuchat A, Swaminathan B, et al.** Role of foods in sporadic listeriosis II. Microbiologic and epidemiologic investigation. *JAMA* **1992**; 267: 2046-50.
14. **Dominguez CA, Boland JAV, Marin EC, Mato PL, Cobian FL.** Host cell heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of *Listeria monocytogenes*, and the listerial cell surface protein ActA is involved in heparan sulfate receptor recognition. *Infect Immun* **1997**; 65: 78-88.
15. **Wilson SL, Drevets DA.** *Listeria monocytogenes* infection and activation of human brain microvascular endothelial cells. *J Infect Dis* **1998**; 178: 1658-66.
16. **Charpentier E, Gerbaud G, Jacquet C, Rocourt J, Courvalin P.** Incidence of antibiotic resistance in *Listeria* species. *J Infect Dis* **1995**; 172: 277-81.
17. **Parkas V, Armstrong D.** *Listeria monocytogenes*. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Baltimore: Williams&Wilkins, **1999**: 278-81.
18. **Grumbach NM, Mylonakis E, Wing E.** Development of listerial meningitis during ciprofloxacin treatment. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 1340-1.