



Listeria monocytogenes'e Bağlı Bir Menenjit Olgusu

A Case of Meningitis Related to *Listeria monocytogenes*

Füsün Zeynep AKÇAM¹, Melahat YILMAZ¹, Esra NURLU TEMEL¹, Kağan ŞEVİK¹,
Onur KAYA¹, Gül Ruhsar YILMAZ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Makale atfı: Akçam FZ, Yılmaz M, Nurlu Temel E, Şevik K, Kaya O, Yılmaz GR. *Listeria monocytogenes*'e bağlı bir menenjit olgusu. FLORA 2019;24(2):143-47.

ÖZET

Listeria monocytogenes toplumda nadir görülen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Burada, ilk izolasyonunda *Corynebacterium spp.* olarak bildirilen, *L. monocytogenes*'e bağlı gelişen bir menenjit olgusu, nadir görülen bu etkene dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Bilinç bulanıklığı ve konuşma güçlüğü ile acil polikliniğe başvuran 67 yaşındaki kadın hastanın ateşi 37.7°C idi. Şuuru açık ancak oryante ve koopere değildi. Ense sertliği mevcuttu. Başka bir patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvarında; lökosit 10.800/mm³, C-reaktif protein (CRP) 188 mg/dL idi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikinde, lökosit 900/mm³, protein 552 mg/dL, glukoz 0 (kan şekeri 150 mg/dL) olarak saptandı. İnkübasyonun ikinci gününde BOS kültürü *Corynebacterium spp.* olarak bildirildi. Ancak üreyen bu mikroorganizmanın *Listeria spp.* olabileceği konusunda mikrobiyoloji laboratuvarına bilgi verildi. İleri inceleme sonrası BOS kültürü sonucu *L. monocytogenes* olarak sonuçlandı. Ayrıca hastadan alınan kan kültüründe de *L. monocytogenes* izole edildi. Tedavisi üç haftaya tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi. *L. monocytogenes*'e bağlı santral sinir sistemi (SSS) tutulumu bakteremiye ikincil olarak gelişmekte ve en sık olarak menenjitte karşımıza çıkmaktadır. Hastamızda da klinik tabloya bakteremi eşlik etmekteydi. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların %60-75'inde kan kültürleri erken dönemde pozitif bulunurken, BOS kültürlerinin geç dönemde pozitifleştiği bildirilmektedir. Hastaların %60-70'inde BOS Gram boyamasında etken gösterilememiştir. Hastamızın da BOS boyamasında mikroorganizma tespit edilememiştir. BOS kültürünün Gram boyamasında difteroid görüntüsü olduğu ve kontaminasyon şüphesi tarafımıza bildirilmiş, uyarımız ile yapılan ileri inceleme sonrası üreyen bakteri *L. monocytogenes* olarak tanımlanmıştır. *Listeria* menenjitinde tedavinin süresi hastaya ve infeksiyonun tipine göre değişmekte ve optimal süre bilinmemektedir. Olgumuzda altta yatan bir immünyetmezlik saptanmamıştır. Sağlıklı olgularda *Listeria* infeksiyonu için önerilen tedavi süreleri; menenjitte 21 gün, bakteremide 14 gün ve beyin apsesinde en az altı hafta olarak önerilmektedir. Bu olgu dolayısıyla, kan veya BOS kültüründen üreme olarak difteroidler rapor edildiğinde *Listeria*'nın akla gelmesi gerektiği ve menenjit dışlanamadığı durumlarda yaş grubu önerileri doğrultusunda ampirik tedavinin zaman kaybetmeden başlanması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Listeria monocytogenes*; Menenjit; Meningoensefalit; *Corynebacterium spp.*

SUMMARY

A Case of Meningitis Related to *Listeria Monocytogenes*

Füsün Zeynep AKÇAM¹, Melahat YILMAZ¹, Esra NURLU TEMEL¹, Kağan ŞEVİK¹,
Onur KAYA¹, Gül Ruhsar YILMAZ¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey

Listeria monocytogenes is an infectious disease agent not seen frequently in the public. Nevertheless, it can lead to life-threatening infections in some special patient groups. The aim of this study was to draw attention to the rarely seen agent in a *L. monocytogenes*-induced meningitis case, whose primary isolation had been reported as *Corynebacterium* spp. A 67-year-old female patient applied to the emergency service with clouding of consciousness and speech impediment, and her fever was found 37.7°C. Though the patient was conscious, her orientation and cooperation was weak. Neck rigidity was present. No other pathological finding was detected. Her laboratory results were as follows: leucocyte 10.800/mm³ and CRP 188 mg/dL. In her cerebrospinal fluid examination, leucocyte was 900/mm³, protein 552 mg/dL, glucose 0 (blood glucose 150 mg/dL). Cerebrospinal fluid culture determined *Corynebacterium* spp. on the second day of incubation. The laboratory was warned for *Listeria*. After further examination, cerebrospinal fluid culture was concluded as *L. monocytogenes*. The agent was also isolated from the patient's blood. The patient was discharged uneventfully upon completing a three-week treatment. *L. monocytogenes*-related central nervous system (CNS) involvement develops secondary to bacteremia and manifests itself most commonly with meningitis. Bacteremia accompanied the clinical picture of our patient, as well. It has been reported that while blood cultures are found positive in the early period in 60-75% of the patients with CNS involvement, cerebrospinal fluid cultures are found positive in the late period. Agent could not be shown in cerebrospinal fluid Gram staining in 60-70% of the patients. Microorganism could not be determined in cerebrospinal fluid staining of our patient. We were informed about suspected contamination and that there was a diphtheroid image on the Gram staining of the cerebrospinal fluid culture. After further examination was conducted following our warning, the bacteria that grew was defined as *L. monocytogenes*. Treatment period in *Listeria* meningitis depends on the patient and infection type, and the optimal duration is unknown. An underlying immunodeficiency was not detected in our patient. Treatment durations recommended in healthy cases for *Listeria* infection are 21 days in meningitis, 14 days in bacteremia, and at least 6 weeks in brain abscess. Therefore, through this case, it was our intention to emphasize that *Listeria* should be considered when diphtheroids are reported in blood and cerebrospinal fluid cultures and that empirical treatment should be started pointblank in line with the recommendations for age groups when meningitis cannot be excluded

Key Words: *Listeria monocytogenes*; Meningitis; Meningoencephalitis; *Corynebacterium* spp.

GİRİŞ

Listeria monocytogenes toplumda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bunlar genellikle yenidoğanlar, yaşlılar, immünsüprese solid organ alıcıları ve hücrel immün yanıtı bozuk olan hastalardır^[1]. Oluşturduğu infeksiyonlar, bakterinin virülansının yanı sıra, konağın hücrel bağışık yanıt düzeyi ile de yakından ilgilidir. Bu nedenle *Listeria* infeksiyonu, genel popülasyonda sağlıklı insanlarda nadir görülmesine karşın, hücrel bağışıklığın yetersiz olduğu lenfoma, gebelik, AIDS, kortikosteroid kullanımı gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır^[1,2].

Bu olgu, immünyetmezliği olmayan bir hastada, nadir görülen *L. monocytogenes*'e bağlı me-

nenjit gelişmesi ve bakterinin ilk izolasyonunda *Corynebacterium* spp. olarak bildirilmesi dolayısıyla, özellikle yaşlı hastalarda menenjit etyolojisinde *L. monocytogenes*'e dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Genel durum ve oral alımda bozukluk, bilinc bulanıklığı ve konuşma güclüğü ile acil polikliniğe başvuran 67 yaşındaki kadın hasta, hikayesinde siroz, epilepsi ve koroner arter hastalığı olduğundan gastroenteroloji, nöroloji ve tarafımızca değerlendirilmiş, hepatik ensefalopati ön tanısıyla gastroenteroloji kliniği adına nöroloji yoğun bakım servisine yatışı yapılmıştır. Acil poliklinikte hasta ve yakınları tetkiki kabul etmediği için lomber ponksiyon (LP) yapılamamış, menenjit ekarte edilemediği için ampirik olarak seftriakson 2 x 2 g, vankomisin

2 x 1 g ve ampicilin 6 x 2 g IV tedavisi başlanmıştır. Yatışının ikinci gününde hasta yakınlarının onamı alınarak ve INR değeri uzamış olduğundan taze donmuş plazma verilip INR kontrolü sağlandıktan sonra LP yapılmış, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları menenjit ile uyumlu olduğundan servismize devir alınmıştır.

Yatışı sırasındaki fizik muayenesinde; TA: 112/50 mmHg, nabız 114 atım/dakika, solunum sayısı 22/dakika, ateş 37.7°C olarak saptandı. Şuuru açık ancak oryante ve koopere olmadığı, ense sertliğinin olduğu diğer meningeal irritasyon bulgularının ve patolojik refleksin saptanmadığı, lateralizan motor defisiti bulunmadığı ve diğer sistem muayenelerinde de patolojik bulgu olmadığı tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde; periferik kanda lökosit 10.800/mm³ [%74 polimorfonükleer lökosit (PNL)], hemoglobin 7.5 g/dL, trombosit 108.000/mm³, C-reaktif protein (CRP) 188 mg/dL idi. BOS tetkikinde, lökosit 900/mm³ (%89 PNL), protein 552 mg/dL, glukoz 0 (eş zamanlı kan şekeri 150 mg/dL) olarak saptandı. İnkübasyonun ikinci gününde BOS kültürü *Corynebacterium* spp., cilt kontaminasyonu olarak bildirildi. Ancak üreyen bu mikroorganizmanın *Listeria* spp. olabileceği konusunda mikrobiyoloji laboratuvarına bilgi verildi.

Yatışının ve tedavinin dördüncü günü ense sertliği azaldı. Bilinci daha iyi, koopere ve kısmen oryante idi. Aynı gün viral ve bakteriyel menenjit panel test sonucu negatif, BOS kültür sonucu *L. monocytogenes* olarak sonuçlandı. Bir gün sonra da yatışında alınan kan kültüründe *L. monocytogenes* ürediği rapor edildi. Vankomisin ve seftriakson tedavileri kesildi. Yatışının dokuzuncu günü 38.2°C ateşi, taşikardisi (115 atım/dakika) ve takipnesi (25/dakika) oldu. Menenjit komplikasyonu açısından kontrastlı beyin MR çekildi. Apse, subdural ampiyem izlenmedi. Ateş spontan düştü, CRP değerinde azalma devam ettiği için tedavi değişikliği düşünülmüdü. Takip eden iki gün ateşi olmadı ancak takipne ve taşikardisi devam ettiği için pulmoner bilgisayarlı tomografi-anjiyo çekildi. Pulmoner emboli dışlanamadığından göğüs hastalıkları tarafından tedavi dozunda enoksaparin başlandı. Kardiyoloji konsültasyonu istendi, semptomları açıklayacak bir neden bulunamadı. Ertesi gün (yatışının 12. günü) 38.4°C ateşi oldu, solunum semptomları da devam etmekteydi. Çekilen ventilasyon perfüzyon sintigra-

fisi pulmoner emboli açısından düşük risk olarak raporlandı. Ateşi devam ettiği ve CRP progresyonu olduğundan antibiyotik tedavisine vankomisin 2 x 1 g eklendi, enoksaparin profilaktik doza indirildi. Ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Takiplerinde ateşi önce subfebril, ardından normal değerlere geriledi. Takipne ve taşikardisi düzeldi. Ampicilin tedavisinin 22. günü kontrol LP yapıldı ancak travmatize oldu. Direkt muayenede lökosit saptanmadı, 80 taze eritrosit görüldü. BOS proteini 80 mg/dL, glukozu 43 mg/dL (kan şekeri 85 mg/dL) idi. Protein yüksekliği eritrositlere bağlandı. Vankomisin 14., ampicilin 25. günde birlikte kesildi. Şifa ile taburcu edilirken hasta ve hasta yakınları besin hijyeni açısından bilgilendirildi.

TARTIŞMA

L. monocytogenes'e bağlı en sık rastlanan klinik tablo ishal olmakla birlikte, bakteremi, santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu, endokardit, osteomyelit ya da pnömoni de görülebilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu bakteremiye ikincil olarak gelişmekte ve en sık olarak menenjitte karşımıza çıkmaktadır^[1]. Hastamızda da klinik tabloya bakteremi eşlik etmekteydi.

L. monocytogenes infeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularla diğer infeksiyonlardan ayırt edilmesi güçtür, kesin tanı kan veya BOS örneklerinden etkenin izole edilmesiyle konulmaktadır. Klinik olarak şüphelenildiğinde, BOS veya kan kültüründe difteroid, streptokok veya enterokok rapor edildiğinde *L. monocytogenes* ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır^[1,3]. Türkiye'den 1987-2001 yılları arasında bildirilen 32 listeriyoz olgusunun %66'sının menenjit olduğu görülmektedir^[3]. Genel popülasyonda pürülan menenjitler arasında beşinci sırada yer almasına rağmen, mortalitesi yüksek olarak kabul edilmektedir^[3,4]. *L. monocytogenes*'e bağlı menenjitte semptom ve bulgular daha sık karşılaşılan etkenlerin neden olduğu bakteriyel menenjitlere benzerdir^[5]. Başlangıç akut olabildiği gibi (bu olguda akut başlangıç) subakut da olabilmektedir. Klinik bulgular arasında yüksek ateş, ense sertliği, ataksi ve tremor gibi hareket bozuklukları ve nöbetler görülebilir. Nöbetlerin *L. monocytogenes*'e bağlı menenjitlerde diğer etkenlere göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir^[3]. Olgumuzun başvuru şikayeti yüksek ateş ve şuur bulanıklığı olup, ense sertliği pozitif idi. Epilep-

si öyküsü olmasına rağmen takiplerinde nöbete rastlanmadı. Tedavisi boyunca kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlara uygun şekilde devam edildi.

Tanısında, BOS'un biyokimyasal incelemesinde, protein seviyesi genellikle yüksek iken, glukoz hastaların %60'ında normal değerler içindedir^[3,4]. Direkt mikroskopik incelemede monositik hücre hakimiyeti beklenir ancak PNL hakimiyeti olan olgular da bildirilmiştir^[6,7]. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların %60-75'inde kan kültürleri erken dönemde pozitif bulunurken, BOS kültürlerinin geç dönemde pozitifleştiği bildirilmektedir^[1,6]. Hastaların %60-70'inde BOS Gram boyamasında etken gösterilememiştir^[7]. Hastamızın da BOS boyamasında mikroorganizma tespit edilememiştir. BOS kültürünün Gram boyamasında difteroid görüntüsü olduğu ve kontaminasyon şüphesi tarafımıza bildirilmiş, ileri inceleme sonrası üreyen bakteri *L. monocytogenes* olarak tanımlanmıştır. Kan kültürü izolasyonu ise daha sonra bildirilmiştir.

Listeria menenjit tedavisinde ampisilin (12 g/gün) monoterapisinin yanı sıra aminoglikozid ile kombinasyonu da ilk tercih öneriler arasında yer almaktadır^[8]. Ampisilin tek başına tedavide yetersiz kaldığı bildirilen olgular nedeniyle ciddi infeksiyonlarda aminoglikozid kombinasyonu ile etkinliğin artırılması önerisi yapılmıştır^[9-11]. Ancak 31 olguluk bir çalışmada sadece ampisilin tedavisi, ampisilin ve aminoglikozid tedavisi ile karşılaştırıldığında mortalite açısından fark olmadığı raporlanmıştır^[12]. Penisilin allerjisi olan hastalara trimetoprim-sülfametoksazol verilmesi önerilmektedir^[8]. BOS'ta ve serumda yeterli konsantrasyona ulaştığı ve ampisilin-gentamisin kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir^[13,14]. Bu olguda ampirik olarak başlanan seftriakson + vankomisin + ampisilin tedavisi, kültür sonucu ile etkene yönelik olarak revize edilmiştir. Seftriakson ve vankomisin dördüncü günde kesilerek tedavi ampisilin ile üç haftaya tamamlanmıştır.

Tedavinin süresi hastaya ve infeksiyonun tipine göre değişmekte ve optimal süre bilinmemektedir. İmmünsüprese hastalardaki bakteremi için 3-6 hafta tercih edilir. SSS infeksiyonu olan immünsüprese hastalarda ise tedavi süresi 6-8 haftadır^[1,11]. Olgumuzda altta yatan bir immünyetmezlik saptanmamıştır. Sağlıklı olgularda *Listeria* infeksiyonu için önerilen tedavi süreleri; menenjitte

21 gün, bakteremide 14 gün ve beyin apsesinde en az altı hafta olarak önerilmektedir^[1,5,10].

Listeria infeksiyonları çoğunlukla, bu olguda da olduğu gibi sporadik görülmeyle birlikte, besin kaynaklı salgınlar da görülebilir^[8]. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 1980'li yıllarda pastörize süt ile bulaşan ve ölümlerle sonuçlanan *Listeria* salgınları bildirilmiştir^[15]. Ülkemizde yapılan çalışmalar yurt dışındaki çalışmalarla karşılaştırıldığında, süt ürünlerinden daha çok, et ve et ürünlerinde oldukça yüksek oranlarda bulaşın olduğu bildirilmektedir^[16,17]. Bu olguda bulaş yolu tespit edilememiştir. Sık görülen bulaş yolu olduğundan besin kaynaklı olduğu düşünülmeyle birlikte hastamızın genel hijyeni oldukça kötü görüldüğünden, besin dışı bir bulaş da mümkün görünmektedir. Ayrıca, özellikle geleneksel yöntemlerle yapılan üretim aşamasında da (toz, toprak, dıskı, su, işçiler, alet, malzeme vs.) besin kontaminasyonunun olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Listeria infeksiyonuna 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 olarak bildirilmiştir^[3,8].

Sonuç olarak, erken ve uygun tedavinin başlanmasının menenjitlerde sağkalım ve komplikasyonları önleme üzerine etkisi tartışılmazdır. Bu olgu dolayısıyla; menenjit dışlanmadığı durumlarda yaş grubu önerileri doğrultusunda ampirik tedavinin zaman kaybetmeden başlanması, risk grubu olan hastaların besin tüketimlerinde hijyene dikkat edilmesi konusunda uyarılması, kan veya BOS kültüründen üreme olarak difteroidler rapor edildiğinde dikkatli olunması ve *Listeria*'nın düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FZA

Analiz/Yorum: FZA, ENT, OK, GRY

Veri Sağlama: MY, KŞ

Yazım: FZA, ENT

Gözden Geçirme ve Düzeltme: OK, GRY

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010:2707-14.
2. Sönmez E. *Listeria monocytogenes*. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:1827-34.
3. Doganay M. *Listeriosis: Clinical presentation*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2003;35:173-5.
4. Gülen Arslan T, Güner R, Güven T, Yılmaz GR, Karabekir E, Taşyaran MA. İmmünkompetan bir hastada hidrosefali ile komplike *Listeria meningoenfektisi*. *FLORA* 2011;16:82-5.
5. Lorber B. *Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults*. *Clin Infect Dis* 2007;44:765-6.
6. Aksoy A, İncili İ, Erduran E, Tosun İ. *Listeria monocytogenes* menenjit olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18:235-9.
7. Demiraslan H, Çitil BE. *Erişkin Listeria monocytogenes menenjit olgusu: alkolizm bir risk faktörü mü?* *FLORA* 2013;18:193-5.
8. *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Mobile: Version 2.1.17*. Erişim tarihi: 07.02.2019.
9. Economou M, Karyda S, Kansouzidou A, Kavaliotis J. *Listeria meningitis in children: report of two cases*. *Infection* 2000;28:121-3.
10. Kessler SL, Dajani AS. *Listeria meningitis in infants and children*. *Pediatr Infect Dis* 1990;9:61-3.
11. Charpentier E, Gerbaud G, Jacquet C, Rocourt J, Courvalin P. *Incidence of antibiotic resistance in listeria species*. *J Infect Dis* 1995;172:277-81.
12. Julian A, Jimenez AA, de Gorgolas M, Fernandez R, Fernandez MI. *Listeria monocytogenes infections in the adult. Clinical and microbiological issues of a changing disease*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:297-303.
13. Grant MH, Ravreby H, Lorber B. *Cure of Listeria monocytogenes meningitis after early transition to oral therapy*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2276-7.
14. Merle Melet M, Dossou Gbete L, Maurer P, Meyer P, Lozniewski A, Kuntzburger O, et al. *Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature*. *J Infect* 1996;33:79-85.
15. Tim MW, Jackson MA, Shannon K, Cohen B, McCracken GH Jr. *Non-neonatal infection due to listeria monocytogenes*. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:213-7.
16. 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;312:404-7.
17. Berktaş M, Bozkurt EN, Bozkurt H, Alişarlı M, Güdücüoğlu H. *Isolation of listeria species in meat and meat products*. *Van Tıp Dergisi* 2006;13:36-41.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Füsün Zeynep AKÇAM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

İsparta-Türkiye

E-posta: fusunzeynepakcam@gmail.com