

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 30.06.2015 • Zaakceptowano / Accepted: 23.09.2015

© Akademia Medycyny

Neuroinfekcja o etiologii *Listeria monocytogenes* powikłana ostrym wodogłowiem***A case of Listeria monocytogenes neuroinfection complicated by acute hydrocephalus*****Maria Damps¹, Ludwik Stołtny¹, Michał Daab¹, Izabela Duda², Ewa Kucewicz-Czech², Anna Stołtny³**¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach² Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach³ Oddział Chirurgii i Urologii, Klinika Chirurgii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach**Streszczenie**

Wstęp. *Listeria monocytogenes* (LM) jest coraz częściej spotykanym patogenem bakteryjnego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Celem autorów pracy jest zwrócenie uwagi na zakażenie OUN o etiologii LM oraz wystąpienie powikłań. **Opis przypadku i omówienie.** Autorzy prezentują przypadek neuroinfekcji o etiologii LM u 17-letniej pacjentki leczonej przewlekle z powodu autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. W trakcie leczenia doszło do powikłań w postaci ostrego wodogłowia pozapalnego. Pacjentka została przyjęta do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT) z powodu głębokich zaburzeń świadomości oraz ostrej niewydolności oddechowej. W trybie pilnym założono drenaż zewnętrzny układu komorowego. W pracy omówiono trudności diagnostyczne wynikające z niejednoznacznych wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. **Wnioski.** *Listeria monocytogenes* jest istotnym czynnikiem etiologicznym neuroinfekcji. Neuroinfekcja o etiologii *Listeria monocytogenes* powinna być leczona ampicyliną w skojarzeniu z gentamycyną. Nagłe pogorszenie stanu klinicznego u pacjentów z infekcją OUN może wynikać z narastającego wodogłowia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 304-308.*

Słowa kluczowe: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowcie, listerioza

Abstract

Background. *Listeria monocytogenes* (LM) is becoming a common pathogen of bacterial CNS inflammation. The aim of our study is to emphasize CNS infections caused by *Listeria monocytogenes* and development of complications. **Case report and discussion.** The authors present a case of *Listeria monocytogenes* neuroinfection in a 17-year-old female patient chronically treated due to autoimmune hepatitis and Crohn's disease. During the treatment, a complication in the form of acute postinflammatory hydrocephalus developed. The patient was admitted to the ICU because of profound disturbances of consciousness and acute respiratory failure. The external drainage of the ventricular system was performed. The authors of this paper discussed diagnostic difficulties resulting from unclear results of laboratory tests and diagnostic imaging. **Conclusions.** During the diagnosis and treatment of neuroinfections we should bear in mind *Listeria monocytogenes* infection. In the absence of clinical improvement after recommended antibiotic therapy, we should consider the administration of ampicillin in the empirical therapy

of CNS inflammation, especially in patients at risk. A sudden deterioration of the clinical condition of patients with CNS infections may result from progressive hydrocephalus. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 304-308.*

Keywords: meningitis, hydrocephalus, listeriosis

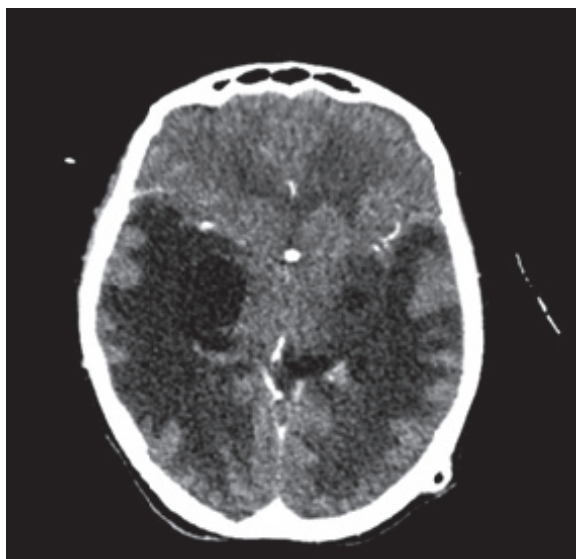
Wstęp

Zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Szybka identyfikacja czynnika etiologicznego i właściwe postępowanie zwiększa szanse wyleczenia. Etiologia zakażenia OUN zależy od wieku i grupy ryzyka. Autorzy prezentują przypadek 17-letniej dziewczynki, u której zidentyfikowano zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez Gram-dodatnią bakterię *Listeria monocytogenes*. Neuroinfekcja była powikłana wystąpieniem ostrego wodogłowia.

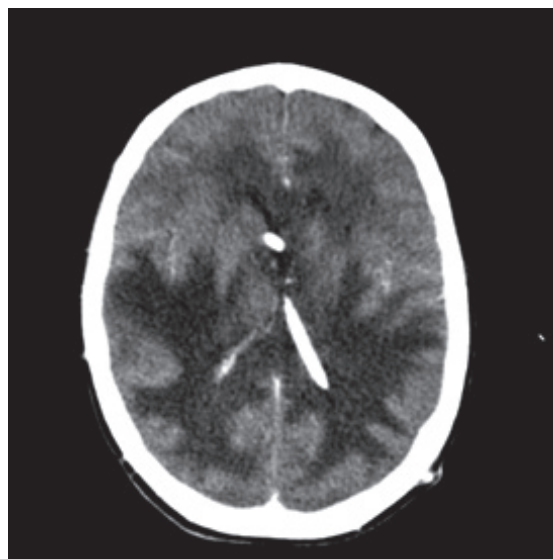
Opis przypadku

17-letnia pacjentka została przyjęta do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT) z Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego z powodu ostrej niewydolności oddechowej i zaburzeń świadomości w przebiegu zapalenia

opon mózgowo-rdzeniowych o niezidentyfikowanej etiologii. W wywiadzie: autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz choroba Leśniowskiego-Crohna, przewlekła immunosupresję (immuran, encorton). Początkowe badania w OIT wykazały: stężenie leukocytów 0,7 tys./ μ l, anemię Hgb 7,6 mg/dl, stężenie CRP 152,5 mg/l, prokalcytoniny 0,12 ng/ml. W badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy uwidoczniło poszerzenie układu komorowego oraz obrzęk mózgu (zdjęcie 1). W trybie pilnym wykonano drenaż zewnętrzny do układu komorowego (zdjęcie 2). W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pobranego z drenażu stwierdzono: płyn ksantochromiczny, lekko mętny, pleocytoza 426 / μ l, w rozmazie: 40% segmenty, 60% limfocyty; glukoza 20 mg/dl (przy stężeniu glukozy we krwi wynoszącej 90 mg/dl), chlorki 113 mmol/l, białko 402 mg/l. Nie wykonano badania preparatu bezpośredniego. Metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) zidentyfikowano czynnik etiologiczny – *Listerię monocytogenes*.



Zdjęcie 1. TK głowy - rozległe zmiany obrzękowe i zapalne
Photo 1. CT of the head - extensive edematous alterations and inflammatory



Zdjęcie 2. TK głowy - stan po implantacji drenażu zastawkowego
Photo 2. CT of the head - status after implantation of drainage shunt

Pacjentka stanowiła wyzwanie terapeutyczne ze względu na stosowane dotychczas wielokierunkowe leczenie: czynne leczenie immunosupresyjne (immuran, encorton, mesalazyna, oraz włączone w oddziale neurologii leczenie przeciwgruźlicze) oraz leukopenię i kliniczne objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego. Ze względu na stan kliniczny postanowiono wstrzymać podawanie immuranu, utrzymano podawanie sterydów, ze względu na czynną chorobę Leśniowskiego-Crohna jak i obrzęk mózgu. Odstawiono podawanie mesalazyny. Po identyfikacji LM jako etiologii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) odstawiono leki p/gruźlicze i włączono ampicylinę w dawce 4 x 3 g dożylnie oraz gentamycynę 3 x 100 mg dożylnie. Dodatkowo w terapii zastosowano neupogen w dawce 250 µg na dobę w infuzji dożylniej przez 7 dni. Wstrzymano żywienie dojelitowe, włączając całkowite żywienie pozajelitowe.

Po wprowadzeniu celowanego antybiotyku stan kliniczny pacjentki ulegał zdecydowanej poprawie. W 16 dobie hospitalizacji pacjentkę przytomną, w prostym kontakcie z utrzymującymi się objawami czterokończynowego zespołu piramidowego, przekazano do Oddziału Neurochirurgii z zaleceniem dalszej kontynuacji antybiotykoterapii.

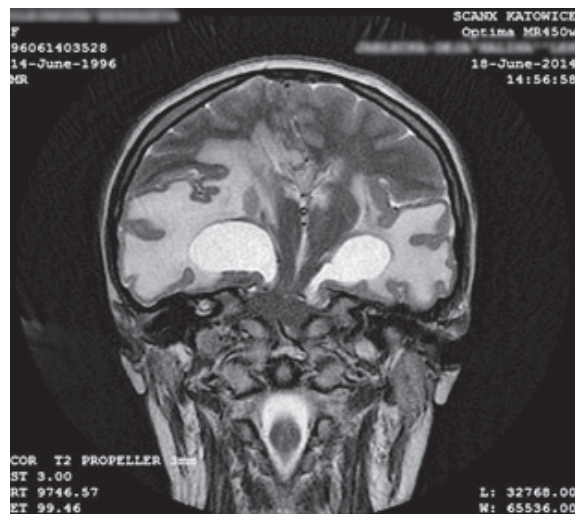


Zdjęcie 3. MR głowy - przekrój strzałkowy
Sekwencja T2. Obrzęk ciała modzelowatego. Wodociąg mózgu zaciśnięty. Komora IV zwężona i zniekształcona.
Photo 3. MR of the head- sagittal section.
Sequence T2. Swelling of the corpus callosum. Cerebral aqueduct clamped. The chamber IV narrowed and distorted.

Po 35 dniach pacjentka ponownie została przyjęta do OIT z powodu narastających zaburzeń świadomości i drgawek. W badaniu TK i w rezonansie magnetycznym (MR) głowy uwidoczniło się: rozległe zmiany obrzękowe, z towarzyszącym efektem masy w obszarze nadnamiotowym oraz zmniejszenie rezerwy objętościowej zbiorników podstawy i otworu wielkiego, pokontrastowe wzmocnienie, jak w przypadku zmian zapalnych wyściółki komór bocznych, torbielowatą ewolucję zmian zapalnych w zakresie rogów skroniowych (zdjęcia: 3 i 4). Ze względu na niedobory odporności do terapii dołączono worykonazol (w pierwszej dobie 400 mg co 12 h, w następnych dobach 200 mg co 12 h). Zastosowano również leczenie przeciwobrzękowe mózgu. Po kolejnych 36 dniach interdyscyplinarnej terapii pacjentkę bez kontaktu logicznego, z deficytami neurologicznymi, przekazano do Oddziału Neurologii.

Dyskusja

Listeria monocytogenes (LM), fakultatywnie bez-tlenowa, Gram-dodatnia laseczka tlenowa z rodziny *Corynebacteriaceae*, występuje powszechnie w środowisku naturalnym [1,2]. Do zakażenia zwykle dochodzi drogą pokarmową poprzez spożycie wody lub żywności



Zdjęcie 4. MR głowy - przekrój czołowy
Sekwencja T2. Efekt masy, przemieszczenie struktur linii pośrodkowej. Rogi skroniowe rozdęte.
Photo 4. MR of the head- frontal section
Sequence T2. Mass effect, displacement of midline structures. Distended temporal horns.

zawierającej bakterię [3]. W przypadku noworodków do zakażenia dochodzi przez łożysko lub drogą kanału rodowego matki, która jest nosicielką *L. monocytogenes*.

Zakażenie manifestuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, od łagodnego nieżytu żołądkowo-jelitowego do ciężkiej postaci inwazyjnej z neuroinfekcją. LM może wywoływać zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków (w ponad 10% przypadków) oraz u osób starszych z obniżoną odpornością (często po przeszczepach nerek, u pacjentów poddawanych terapii kortykosteroidowej, w zespole zależności alkoholowej, pacjentów z nowotworami, cukrzycą, chorobami wątroby i przewlekłymi chorobami nerek) [4,5].

W opisanym przypadku pacjentka należała do grupy ryzyka inwazyjnej postaci listeriozy z powodu przewlekłego leczenia immunosupresyjnego układowej choroby wątroby oraz zawodowej styczności z produktami spożywczyymi (uczennica szkoły gastronomicznej). Wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) w 2013 roku w Polsce zarejestrowano 49 przypadków inwazyjnych zakażeń LM (potwierdzonych dodatnim testem metodą PCR). Pomimo nieczęstego zakażenia *Listeria monocytogenes* śmiertelność wśród chorych jest bardzo wysoka i wynosi od 20 do 70%.

W opisanym przez nas przypadku pierwszymi objawami klinicznymi u pacjentki były bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, wynikające ze wzrostu ciśnienia śródczaszkowego i nasilającego się obrzęku mózgu [6].

W przebiegu listeriozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wodogłowie występuje w ok. 3% przypadków. Należy pamiętać, iż nagłe pogorszenie stanu klinicznego pacjenta może wynikać z szybkiego narastania wodogłowia, wtedy wykonanie drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego staje się konieczne [7]. Opiswane są również przypadki wystąpienia ropnia mózgu spowodowanego listeriozą [8]. *Listeria monocytogenes* przenika do OUN albo na drodze bezpośredniego zajęcia komórek nabłonkowych tworzących barierę krew-mózg, albo wewnątrz „zainfekowanych leukocytów” (fagów) przy uszkodzonej barierze krew-PMR a także możliwy jest „transport” laseczek bakterii wzdłuż aksonów przy zajęciu tkanek obwodowych i następnie dystalnych odcinków nerwów czaszkowych [7].

Podstawowym materiałem diagnostycznym w ZOMR jest PMR. Pierwsze badanie ogólne płynu

mózgowo-rdzeniowego wykazało obniżone stężenie glukozy, co skierowało tor diagnostyczny w kierunku infekcji gruzliczej. Praktyczną wartość ma porównanie stężenia glukozy w PMR do jej stężenia we krwi w tym samym czasie. Liczba glukozy w PMR < 50% poziomu we krwi wskazuje na toczący się proces zakaźny o etiologii bakteryjnej. Równie ważnym jak PMR materiałem diagnostycznym infekcji OUN jest krew. W początkowym stadium zakażenia posiew krwi może być dodatni nawet w 50% przypadków [4].

U pacjentki wynik posiewu krwi był ujemny, materiał został jednak pobrany dopiero w 10 dobie od wystąpienia objawów w trakcie podawania antybiotyku. Parametry zapalne krwi nie były znacząco wysokie, białko CRP osiągnęło największe stężenie ponad 150 mg/dl a liczba prokalcytoniny pozostawał w normie przez cały czas prowadzonej terapii. Niepokojącym i źle rokującym wskaźnikiem była utrzymująca się w pierwszych czterech dniach hospitalizacji w OIT leukopenia, która mogła wynikać zarówno ze stosowanego w wywiadzie leczenia immunosupresyjnego, jak i zastosowanego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum.

Zgodnie z rekomendacjami KOROUN w OIT w terapii empirycznej zastosowano cefatoksym i wankomycynę. Należy podkreślić, że *Listeria monocytogenes* jest naturalnie oporna na cefalosporyny. Przeprowadzone przez Olę Dżupovą i zespół badanie prospektywne (w Czechach - w latach 1997 do 2012) wskazuje na konieczność włączenia ampiciliny do terapii u pacjentów z czynnikami ryzyka infekcji LM [12].

W czasie popularyzacji szczepień ochronnych należy zwrócić uwagę, że LM stała się trzecim co do częstości występowania patogenem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych po *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* [13].

Wnioski

1. *Listeria monocytogenes* jest istotnym czynnikiem etiologicznym neuroinfekcji.
2. Neuroinfekcja o etiologii *Listeria monocytogenes* powinna być leczona ampicyliną w skojarzeniu z gentamycyną. Alternatywę dla chorych nadwrażliwych na penicyliny stanowi trimetoprim/sulfametoksazol.
3. Pogorszenie stanu klinicznego u pacjentów z neuroinfekcją może wynikać z narastającego wodogłowia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Maria Damps

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka

im. Jana Pawła II

ul. Medyków 16; 40-752 Katowice

☎ (+48 32) 207 18 82

💻 damp@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Renier S, Chagnot C, Deschamps J, Caccia N, Szlavik J, Joyce SA i wsp. Inactivation of the SecA2 protein export pathway in *Listeria monocytogenes* promotes cell aggregation, impacts biofilm architecture and induces biofilm formation in environmental condition. *Environ Microbiol.* 2014;16(4):1176-92.
2. Bortolussi R. Listeriosis: a primer. *CMAJ.* 2008;179(8):795-7.
3. Hoelzer K, Chen Y, Dennis S, Evans P, Pouillot R, Silk BJ i wsp. New data, strategies, and insights for *Listeria monocytogenes* dose-response models: summary of an interagency workshop, 2011. *Risk Anal.* 2013;33(9):1568-81.
4. Rekomendacje KOROUN www.koroun.edu.pl.
5. Barocci S, Mancini A, Canovari B, Petrelli E, Sbriscia-Fioretti E, Licci A i wsp. *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompromised patient. *New Microbiol.* 2015;38(1):113-8.
6. Sheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis.* 2002;186 suppl 2:225-33.
7. Yang CC, Yeh CH, Tsai TC, Yu WL. Acute symptomatic hydrocephalus in *Listeria monocytogenes* meningitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(3):255-8.
8. Choudhury N, Khan AB, Tzvetanov I, Garcia-Roca R, Oberholzer J, Benedetti E i wsp. Cerebellar abscess caused by *Listeria monocytogenes* in a liver transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(6):E224-8.
9. Ramaswamy V, Cressence VM, Rejjitha JS. *Listeria* - review of epidemiology and pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(1):4-13.
10. Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:584-640.
11. Jamroz E, Głuszkiewicz E, Luszawski J, Skoczyńska A, Manderka M. Ostre wodogłowie w przebiegu zapealenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Listeria monocytogenes*. *Neurol Dziec.* 2010;19,38:89-94.
12. Dzipova O, Rozsypal H, Smiskova D, Benes J. *Listeria monocytogenes* Meningitis In Adults: Czech Republic Experience. *Biomed Res Int.* 2013;(ID 846186, 4 pages).
13. Dzipowa O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis In adults: predictors of outcome. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(5):348-54.