

Prikaz slučaja listerioznog menigitisa –potcenjeni entitet

Dragoslava Jovanović¹

¹Odeljenje neurologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Listerioza je akutna infektivna bolest iz grupe zoonoza, koju izaziva mikroorganizam *Listeria monocytogenes*, aerobni, odnosno uslovno anaerobni mikroorganizam. Pacijent je primljen na odeljenje neurologije pod kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije. Naknadno dobijeni podaci su nam pružili uvid da je iz uzorka likvora izlovan *L.monocytogenes*, da je pacijent lečen odgovarajućem antibiotskom terapijom sa pozitivnim ishodom. Kroz ilustraciju našeg slučaja brzo progresivne neuroinfekcije želeli smo da istaknemo značaj prepoznavanja ovog danas retkog i lakog za prevideti entita, koji karakteristično češće zahvata stariju populaciju, novorođenčad, ili osobe koje su generalno imunokompromitovane.

Ključne reči: Listerioza, menigitis, encefalopatija

Uvod

Listerioza je akutna infektivna bolest iz grupe zoonoza, koju izaziva mikroorganizam *Listeria monocytogenes*, aerobni, odnosno uslovno anaerobni mikroorganizam. U pitanju je pre svega oboljenje koje zahvata na ovaj ili onaj način imunokompromitovane - starijih osoba, trudnica, novorođenčadi, osoba sa malignim oboljenjima, pre svega hematološkim, kod oboljenja čelijskog imuniteta (osobe na kortikosteroidnoj terapiji, citostaticima, HIV obolelim, osobama sa transplantiranim organima) 1-6. U pitanju je retko infektivno oboljenje, ali ponekad teškog toka bolesti sa smrtnim ishodom. Incidencija listerioze u SAD se procenjuje na 0.3 slučaja na 100000 ljudi, u Evropi do 0.75 slučajeva na 100000 ljudi, zavisno od istraživanja. Listeriozni encefalitis se javlja u 7.5-16 slučajeva na milion ljudi, ali čini i do 50% svih slučajeva listeriozne infekcije^{2,3,7}.

Mikroorganizam je veoma rasprostranjen u prirodi, u zemlji i biljnoj truleži, odakle pre svega u životinje koje žive u stadu (ovce, goveda, svinje, živila,...). Ljudi najčešće obolevaju unosom nedovoljno termički obrađene hrane obolelih životinja, hranom zagadenom izmetom. Moguć je i transplacentarni prenos, ili prilikom prolaska kroz porodajni kanal. Uglavnom je sporadičnog karaktera, rede u vidu manjih epidemija. Interhumani prenos nije dokazan, iako je kliconoštvo u stolici nađeno u približno 5% osoba^{1,3}.

Karakteristika patogeneze je da je u pitanju intracelularni mikroorganizam, tako da se ne izlaže, u okviru imunog odgovora domaćina, dejstvu antitela, komplementa i neutrofilnih leukocita. Najčešće su u pitanju neuroinfekcije, infekcija trudnica, novorođenčadi i odojčadi, endomiokarditis, infekcije digestivnog sistema¹.

Inkubacija traje dve do šest sedmica, listerija prolazi kroz mukoznu barijeru creva, ulazi u krvne sudove uzrokovajući bakterijemu sa hematogenom diseminacijom do predilekcionih organa, pre svega centralnog nervnog sistema, endokarda i placente. Listerija ima visok afinitet prema moždanom tkivu, pre svega mekim moždanicama i moždanom stablu. Manifestna infekcija je u vidu menigitisa ili meningoencefalitisa,

Case report of lysterious menigitis – Underestimated identity

Dragoslava Jovanović¹

¹Department of neurology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

Listeriosis is an acute infectious disease of the zoonosis, caused by a microorganism *Listeria monocytogenes*, aerobic or anaerobic microorganism conditionally. The patient had received no department of neurology the clinical picture of hypertensive encephalopathy. Subsequently, the resulting figures are an indication that the sample fluid in isolation *L. monocytogenes*, the patient is treated with an appropriate antibiotic therapy with a positive outcome. Through illustrate our case quickly progressive neuroinfection we wanted to emphasize the importance of recognizing this now rare and easy to overlook entity, characteristically frequent interventions aging population, newborns, or people who are generally immunocompromised.

Key words: Lysteriosis, Meningitis, Encephalopathy

rombencefalitisa ili moždanog apscesa. Često imaju subakutni početak, dok meningealni znaci nisu prisutni u 15-20% slučajeva. Simptomatologija je pre svega manifestnog infektivnog sindroma – visoka temperatura, malaksalost, mučnina i povraćanje, glavobolja i pospanost (iako ovo može biti i posledica povišenog intrakranijalnog pritiska zbog difuznog edema), a zatim i u vidu difuznog, ređe fokalnog neurološkog deficit-a – slika encefalopatije sa poremećajem stanja svesti različitog stepena, konfuznosti, dezorientacije, bradipsihičnosti i bradimotorike, psihomotorne uznemirenosti, hemipareze, afazije, kranopatije, tremora, mioklonusa, epileptičkih napada, ataksije. U likvoru se nalaze mononukelarni leukociti, glikorahija je normalna. Rombencefalitis češće ima bifazan tok, za prvu fazu karakteristični su glavobolja, povišena temperatura i povraćanje, a nakon nekoliko dana naglo se ispoljava neurološka simptomatologija u vidu asimetričnog oštećenja kranijalnih nerava, znakova cerebelitisa (ataksija, dismetrija, otežano održavanje balansa sedenja, stajanja i hoda, do nemogućnosti sedenja, stajanja, hoda), hemipareze, senzornih poremećaja. U oko polovine bolesnika sa neuroinfekcijom dolazi do respiratorne insuficijencije^{1,2}.

Česte sekvele, kao i velika smrtnost, zahtevaju brzo sprovođenje dijagnostičkih procedura, veliki značaj ima NMR, pogotovo kada su u pitanju apsesi mozga neuobičajenih lokalizacija, kao što su talamus, produžena i kičmena moždina, ali konačni diferencijalno dijagnostički značaj u ovim situacijama može dati samo izolovanje infektivnog agensa-uzročnika. Moguće su i brojne sistemske komplikacije – diseminovana intravaskularna koagulopatija, akutni respiratorni distres sindrom, rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom⁴.

Dijagnostički protokol podrazumeva izolaciju mikroorganizma iz krvi, likvora, amnionske tečnosti, odnosno drugih uzoraka tkiva koji su po primarno sterilni. Zbog mogućeg klionoštva, izolacija iz stolice ili vaginalne tečnosti nije dovoljna za dijagnozu. Moguće je i otkrivanje antitela na antigen listeriozin O, no to se uglavnom koristi za dijagnozu asimptomatskih, dekapitiranih, odnosno neinvazivnih infekcija, kao kod digestivnog trakta, naročito u slučaju epidemije^{1, 2, 4}.

Pri diferencijalno dijagnostičkom razmatranju treba razmotriti infekcije druge etiologije – bakterijski meningitis i moždani apses druge etiologije (H.influenzae, streptokok, meningokok), tuberkulozni meningitis i meningoencefalitis, infekcije digestivnog trakta različite etiologije itd.

U terapiji najvažniju ulogu ima upotreba penicilinskih preparata, Ampicilina i Penicilina G, ali sada, zbog sve izraženije rezistencije listerije na antibiotike, sve veću ulogu imaju penicilinski preparati poslednje generacije (Tienam, Meronem, itd.) po potrebi u kombinaciji sa Gentamicinom, zatim cefalosporina treće i četvrte generacije, primena je intravenska, a dužina lečenja zavisi od lokalizacije bolesti i stanja imunog sistema. Kod preosetljivosti na penicilinske preparate, mogu se dati Baktrim ili Hloramfenikol, Vankomicin. Bolesnike sa meningitisom i bakterijemijom koji nisu imunosuprimirani treba lečiti dve do tri sedmice, imnosuprimirane četiri do šest sedmica^{1, 5}.

Listeria monocytogenes je veoma potentan mikroorganizam koji, čak i u eri antibiotika, i dalje predstavlja izvor komplikovanih infekcija, često sa fatalnim ishodom. Generalno, smrtnost od listerije se procenjuje na 20-30%, dok kod encefalitičnog oblika se kreće i do 50%³.

Ovde smo se odlučili za prikaz slučajalisterioznog meningitisa, koji je na vreme dijagnostikovan i lečen sa konačnim dobrim ishodom.

Prikaz slučaja

Pacijent M.S., star 64 godine, prvi put je hospitalizovan na odeljenju neurologije zbog tegoba u vidu poremećaja ponašanja u smislu psihomotorne agitiranosti, izmenjenog stanja svesti do nivoa somnolencije, malaksalosti, povišene telesne temperature. Pacijent je hospitalizovan u večernjim satima, a tegobe su se javile nadan prijema, u ranim jutarnjim satima, u smislu adinamije imalaksalosti. Od strane hitne pomoći izmerena je vrednost krvnog pritiska 220/120mmHg, frekvencija srčane radnje 190/minuti. U anamnezi nije bilo podataka o skorijoj infekciji ili febrilnosti. Pregledan je od strane neurologa u hitnoj prijemnoj ambulanti, bez akutnog neurološkog deficit-a, upućen na pregled kod interniste koji je isključio postojanje akutnog internističkog

oboljenja. Pacijent je primljen ne odeljenje neurologije pod kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije. U ličnoj anamnezi pacijent se leči od hipertenzije, apsolutne aritmije srca, dijabetes melitusa, na oralnim antidijadipticima, hronične opstruktivne bolesti pluća, hipokorticizma, bez alergije na lekove. Socijalno-epidemiološki podaci negativni.

Somatski nalaz na prijemu uredan - pacijent je svestan, adinamičan, febrilan 38.5C, eupnoičan, anikteričan, normalne osteomuskularne građe, bleđe prebojenosti kože i vidljivih sluznica, grudni koš cilindričan, respiratorno simetrično pokretan, difuzno oslabljen disajni šum, više pri bazama, sa inspirijumsko-ekspirijumskim pukotima, srčana radnja aritmična, sa čestim ekstrasistolama, tonovi tiši, bez šumova, krvni pritisak 180/100mmHg, glikemija 5.5 mmol/l, abdomen u nivou grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosetljiv na površnu i duboku palpaciju, jetra i slezina se ne palpiraju, bubrežne lože bezbolne na lumbalnu sulkusiju, bez meteorizma, peristaltika čujna, utišana, ekstremiteti bez otoka, deformacija, bez varikoziteta, palpabilnih perifernih arterijskih pulseva. U neurološkom nalazu pacijent svestan, nekomunikativan, ne sarađuje pri pregledu te nije moguće obaviti celokupan pregled, na poziv otvara oči, na kranijalnim nervima dostupan deo pregleda uredan, meningealni znaci su negativni, na rukama i nogama bez postojanja jasne lateralizacije, uz laku refleksnu lateralizaciju na desnoj ruci, simetrično smanjenu amplitudu pokreta rukama i nogama, uz nemogućnost ispitivanja cerebelarnih znakova.

CT endokranijuma je pokazao postojanje frontalno desno nejasno ograničene zone hipodenziteta sa znacima krvarenja, Rtg pulmo et cor uredan. Laboratorijski nalazi su pokazali postojanje visoke leukocitoze (30.5x105), sa prevalencom neutrofilnih granulocita (93.7%), hiperglikemijom (15.2mmol l), D-dimer nemerljivo povišen, uz nalaze PT, APTT, INR-a u referentnom opsegu, fibrinogen i CRP visoko povišeni.

Pacijent je zbog kliničke slike febrilnog stanja, izmenjenog ponašanja i izmenjenog stanja svesti, uz visoko pozitivne vrednosti parametara akutnog zapaljenskog sindroma pod sumnjom na neuroinfekciju upućen na Kliniku za infektivne bolesti, gde je lumbalnom punkcijom verifikovan meningitis, te je pacijent preveden radi dalje dijagnostike i lečenja. Naknadno dobijeni podaci su nam pružili uvid da je iz uzorka likvora izlovan L.monocytogenes, da je pacijent lečen odgovarajućem antibiotskom terapijom sa pozitivnim ishodom.

Diskusija

Porazgovarajmo sada o dijagnostičkom toku, posebno o razmatranju difrenčijalno dijagnostičkih opcija. Hospitalizovan je pacijent, starosti preko 60 godina, bez podatka o postojećem potencijalno imunosupresivnom faktoru rizika, bez podatka o prethodnoj skorijoj febrilnosti ili infekciji. Pacijent je imao i jasne faktore rizika za cerebrovaskularnu bolest (apsolutna aritmija srca, hipertenzija, dijabetes melitus, opstruktivna bolest pluća), uz podatak o hipertenzivnoj i kardiogenoj krizi. U kliničkoj slici naglo se razvio psihomotorni nemir i poremećaj stanja svesti u smislu somnolentnosti, te se u prvom trenutku cerebrovaskularni insult nameće kao najverovatnija diferencijalno dijagnostičkamogućnost, koja je potkrepljena nalazom na CT-mozga. CT endokranijuma na prvi pogled potvrđuje tu osnovnu pretpostavku, opisana je promena koja radiološki potvrđuje znake ishemije sa krvarenjem u frontalnom regionu. Neuroanatomski frontalne cerebralne lezije često, bez ikakvog piramidnog deficit ili druge motorne ili senzorne lateralizacije, daju dominantnu simptomatologiju izmene ponašanja. Međutim, u laboratorijskim nalazima bili su prisutni pozitivni faktori zapaljenskog sindroma, podržani i kliničkim nalazom - febrilnošću. Sada se postavlja glavno diferencijalno dijagnostičko pitanje – šta je uzrokovalo tegobe kod pacijenta? Imamo li pravo da se odlučimo na osnovu osećaja, iskustva, pristunih prevalentnih faktora rizika? S jedne strane imamo prisutnog krvca cerebralna ishemija sa krvarenjem. Obzirom da su tegobe počele u jutarnjim satima, a pacijent je dovezen u neurološku ambulantu u kasnim poslepodnevnim satima, te hemoragijska lezija na CT endokranijuma morala bi biti veća od verifikovane. S druge strane, tu je infektivni sindrom kao paralelni pratičac koji nam može zamaskirati pravog patološkog krvca. U ovom trenutku, na osnovu raspoloživih podataka i rezultata, teza o infektivnog uzročniku dobija sve više na značaju, bez obzira što nemamo jasan prodromalni infektivni stadijum pre nastanka akutizacije tegoba. Stoga, odgovor na postavljeno pitanje ne smemo tražiti samo u rezultatima dijagnostike, već se mora tražiti dublje. Ali, ovde se otvarai diferencijalno dijagnostički dijapazonon. Pored cerebrovaskularnog insulta, kao dežurnog krvca, u

obzir dolazi i niz drugih patoloških proces: tumor, menigematoza, paraneoplastični sindrom, multipla skleroza, sterilni (hemijijski, NMDA encefalitis,...), kao i niz infektivnih sindroma, prvo virusnih (HSV, VZV, EBV, CMV, HIV), zatim bakterijskih, pri čemu uvek treba misliti i na Mycoplasma pneumoniae, tuberkulozni meningitis, boreliozu, pneumokok, meningokok^{4,5}.

Na kraju, ukupni zbir rezultata iz anamneze, fizikalnog i neurološkog pregleda, toka bolesti, kliničkog nalaza, omogućio nam je da postavimo sumnju na neuroinfekciju bakterijskog porekla, što su dopunska dijagnostička ispitivanja i potvrdila, pokazavši da je u pitanju bila infekcija Lysteriom monocytogenes. Pacijent je zaražen zbog nedovoljno dobro održavane toalete creva aparata za disanje koji koristi u kućnim uslovima.

U svetu onoga što znamo, sada i nalaz CT endokranijuma možemo posmatrati u drugačijem svetlu, da je u pitanju koincidentalan nalaz, a mogućnost da je u pitanju posledica cerebritisa, ili pak tromboze venskog sinusa ostavljamo za razmišljanja kada su u pitanju neki drugi slučajevi.

Zaključak

Kroz ilustraciju našeg slučaja brzo progresivne neuroinfekcije želeti smo da istaknemo značaj prepoznavanja ovog danas retkog i lakog za prevideti entita, koji karakteristično češće zahvata stariju populaciju, novorođenčad, ili osobe koje su generalno imunokompromitovane. Naš pacijent je primer da se bolest može javiti bez prethodnog imunosupresivnog stanja ili postojećeg predilekcionog faktora za imunosupresiju.

S obzirom na dobro poznatu epidemiologiju i životni ciklus listerije, infekcije listerijom monocytogenes su retke. Ali, upravo iz tog razloga u pitanju je entitet o kojem se danasne razmišlja dovoljno diferencijalno dijagnostički. S obzirom da listerioza ima posebnu predilekciju za nervni sistem, često dovodi do fulminantne progresivne kliničke slike safatalnim ishodom, moramo je uvek imati diferencijalno dijagnostički na umu, u smislu pravovremeno postavljanja dijagnoze i započinjanja antibiotske terapije.

Literatura

1. Švirtlih N.:Listerioza, u „Infektivne bolesti – udžbenik za studente medicine“, Božić M., Dokić Lj., Nikolić S., Pavlović M., Šašić M., CIBID, Beograd, 2004. Godine, pp 291-293
2. Schuchat A., Broome C.V.:Listeria monocytogenes. In : Harrison's Principles of Internal Medicine, Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D. et al (eds). 15th, Vol 1, Part 7, Sec 5, Ch 142, McGraw-Hill, New York, U.S., 2002., pp 915-8.
3. Piotr Czupryna, Agata Zajkowska, Adam Garkowski, Sławomir Pancewicz, Katarzyna Guziejko, Anna Moniuszko, and Joanna Zajkowska:Listerial Rhombencephalitis in an Immunocompetent Woman, Case Rep Neurol Med. 2014; 2014: 674321.
4. Kutlesa M, Lepur D, Bukovski S, Lepur NK, Barsić B. Listeria monocytogenes meningitis associated with rhabdomyolysis and acute renal failure. Neurocrit Care. 2009;10(1):70
5. Streharova A, Babjakova A, Moravcikova A, Harnicarova A, Holeckova K, Lesnakova A, Sladeckova V, Seckova S, Kisac P, Beno P. Neuroinfections due to Listeriamonocytogenes.Neuro Endocrinol Lett.2007 Nov;28 Suppl 3:20-1.
6. Low JC1, Donachie A review of Listeria monocytogenes and listeriosis WVet J. 1997 Jan;153(1):9-29.
7. Ramaswamy V, Crescence VM, Rejitha JS, Lekshmi MU, Dharsana KS, Prasad SP, Vijila HM. Listeria--review of epidemiology and pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect.2007 Feb;40(1):4-13.