

# Listeria monocytogenes İnfeksiyonu; Kliniği, Tanı ve Tedavi Özellikleri

Ömer Evirgen

## Özet:

*Listeria monocytogenes* toplumumuzda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bunlar genellikle neonataller, hamileler, yaşlılar, immüsuprese transplant alıcıları ve hücrel immün yanıtın bozulduğu hastalardır. Menenjit ve neonatal infeksiyon gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Tedavide ampisilin, penisilin G ve gentamisin genellikle tek başına veya kombine edilerek verilebilir. Yaşlı veya immüsuprese hastalarda oldukça mortal seyredilmektedir. Predispozan faktörleri olmayanlarda genellikle iyi seyirlidir. Bu makalede literatür bilgileri eşliğinde *Listeria monocytogenes*'in sebep olduğu klinik hastalık tabloları, tanı ve tedavi özellikleri irdelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Listeria monocytogenes*, listerioz, tanı, tedavi

*Listeria monocytogenes* toplumumuzda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bunlar genellikle neonataller, hamileler, yaşlılar, immüsuprese transplant alıcıları ve hücrel immün yanıtın bozulduğu hastalardır (1). Genellikle et, çiğ sebze, süt ve süt ürünleri ile besin kaynaklı salgınlara neden olurlar ve bu nedenle besin güvenliği önemlidir (2,3).

## Klinik Tablolar

*Listeria* infeksiyonu sporadik olarak veya salgınlarda şeklinde görülebilir. Sporadik vakalarda infeksiyonun kesin kaynağı genellikle bilinmemektedir. Epidemiler kontamine peynir ve süt tüketimi sonrasında ve hastaneye yatırılmış immüsupresif hastalar ve yenidoğan servislerindeki infantlarda bildirilmiştir (4-6).

## Hamilelerde İnfeksiyon

Listeriozis hamilelerde sıklıkla 3. trimesterde, özellikle de 26.-30. haftalar arası ortaya çıkar. 11 hastalık bir seride 9 hasta 3. trimesterde, 2 hasta da 17. ve 18. haftalarda idi. 2 hastada fetal ölüm gerçekleşmiş, dokuz hamilenin 6'sı preterm ve *Listeria* infeksiyonlu olarak doğarken geriye kalan 3 infantta ise term doğum gerçekleşmiş ve infekte olmamışlardır.

Listeriozisli hamileler ateş, üşüme-titretilme ve bel ağrısı ile başvurabilirler. İnfeksiyon hafif seyredebilir, tedavisiz düzelebilir ve eğer kan kültüründe üretilmemişse yanlış tanı konmuş olabilir.

**Yazışma Adresi:** Uzm Dr. Ömer Evirgen

Adıyaman Devlet Hastanesi

Yeni Mahalle, 718. Sokak Yeşilkent Yapı Koop A-1 Adıyaman

Hamilelerde *Listeria* bakteriyemisini gösterecek spesifik klinik bulgu yoktur. Bu yüzden hamilelerde üriner infeksiyon veya farejit gibi ateşi açıklayacak belirgin bulgular yoksa mutlaka kan kültürü alınmalıdır (7,8).

## Neonatal İnfeksiyon

*Listeria* infeksiyonu infekte veya ölü bebeklerin erken doğumuna neden olabilir. Şiddetli intrauterin infeksiyon olan “*granülomatosis infantiseptika*” meydana gelebilir. Özellikle karaciğer ve dalak olmak üzere birçok organda yaygın apseler ve/veya granülomlar görülebilir. Papüler veya ülseratif deri lezyonları gelişebilir (9).

## Sepsis

İnfekte yetişkin ve neonataller tipik olarak ateş ve üşüme-titretilme şikayetleri ile başvururlar. Neonataller muhtemelen doğumda veya doğumdan sonra infekte olurlar. Semptomlar da genellikle doğumdan 3 gün sonra gelişir. Yetişkin hastaların çoğunluğu ise immüsuprese hastalar veya yaşlı kişilerdir. Septik şoka bağlı hipotansiyon gelişebilir ve beyin ve/veya meninklere yayılabilir. Bunun sonucunda da MSS infeksiyonuna neden olabilir. *Listeria* bakteriyemisinin tanısı sadece kan kültüründe üreme olursa konulabilir (10).

## Meningoensefalit

*Listeria* meningoensefaliti sıklıkla yeni doğanlarda doğumdan 3 gün sonra ve immüsupresif ve yaşlı hastalarda görülür. *Listeria* özellikle lenfoma gibi neoplastik hastalık, organ transplant alıcıları veya herhangi bir nedenle kortikosteroid alanlarda sıklıkla bakteriyel menenjitte neden olur. 44 vakayı inceleyen retrospektif bir çalışmaya göre neonatal dönem dışındaki hamile olmayan yetişkin hastaların %36'sında altta yatan bir hastalık

tanımlanamamışken geri kalanlarda hematolojik malignansiler ve renal transplantasyon gibi 2 temel predispozan durum tesbit edilmiştir. 1995'te ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada listeria menenjitini yaşlılarda %22, neonatallerde %2, 2-60 yaş arası grupta ise %4 olarak tesbit edilmiştir (7,11,12).

Klinik özellikleri sık görülen diğer infeksiyon ajanları ile benzerlik gösterir. Akut veya subakut seyredebilir. Klinik olarak yüksek ateş, ense sertliği ve hastalık ilerlerse tremor ve/veya ataksi, iştih azlığı ve epileptik nöbetlerle karakterize olabilir. Bazı hastalarda meningeal iritasyon bulguları olmayabilir. Fokal motor ve grand mal epileptik nöbetler diğer bakteriyel menenjitlere göre listeria menenjitinde daha siktir (11,13).

BOS incelemesinde pleositoz görülür ve %100 PMNL'den %100 mononükleer hücre tipleri arasında değişkenlik gösterebilir. BOS proteini hastaların çoğunluğunda artar ve BOS glukozu yaklaşık hastaların yarısında azalmaktadır. *Listeria menenjitinde* BOS'ta gram boyamanın sensitivitesi düşüktür. Ayrıca mikroorganizmalar görüle bile pnömokok (diplokok), difteroid (*Corynebacteria*) veya *Haemophilus* türleri ile karıştırılabilir. Bu yüzden BOS veya kan kültüründen üreme olarak difteroidler rapor edildiğinde dikkatli olunmalı veya ön tanısı viral (aseptik) menenjit olan immünsupresiflerde, kronik hastalığı olanlarda veya negatif gram boyaması olan ve akut lenfositik menenjitli yaşlı hastalarda listeria menenjitini de düşünülmalıdır (7,14,15).

### Serebrit

Serebrit genellikle serebral parankime hematojen yayılımla meydana gelir. Menenjit ve serebrit sendromları aynı hastada gözlenebilir. Klinik olarak ateş, baş ağrısı ve hemipleji görülebilir. Beyin apsesi gelişimi nadir bir komplikasyondur. Listerial beyin apsesi olan bir grup hastanın %60'ının kardiyak transplant alıcısı olduğu bildirilmiştir (16).

### Rhombencephalit

MSS listeriozu olan hastaların bir kısmı rhombensefalit (beyin sapı ensefaliti) ile başvururlar. Sıklıkla bifazik seyir gösterirler. Baş ağrısı, ateş, bulantı ve kusma ile başlar. Takiben birkaç gün içinde kranial sinir paralizileri, ataksi, tremor ve diğer serebellar bulgular, bilinçte azalma, hemipleji veya hemiparazi gelişebilir. Bunların da yaklaşık %50'sinde solunum yetmezliği gelişir ve mortalitesi yüksektir.

BOS incelemesi nadiren normal olur veya hafif anormallik gösterebilir. BOS ve kan kültürü yaklaşık %50 pozitiflik gösterir. Ayırıcı tanıda herpes ensefaliti, tüberküloz, toksoplazmozis, kriptomokok ve diğer fungal infeksiyonlar, sarkoidoz, Lyme

hastalığı, lenfoma ve vaskülitler de dikkate alınmalıdır.

Serebellum, beyin sapı ve kortekste listeria lezyonlarını tesbit için Magnetik Resonans Imaging (MRI) kranial tomografiden (CT scan) daha duyarlıdır. İzole beyin sapı tutulumlarında MRI bulguları klinik bulgularla birlikte listerial infeksiyonu destekler (17,18).

### Febril Gastroenterit

*Listeria*'ya bağlı bakteriyemi veya menenjit olan hastaların çoğunluğunda hastalıktan önce diyare ile birlikte ateş, bulantı ve kusma ortaya çıktığı görülmüştür. Ortalama kuluçka süresi 20 saattir. Eğer sadece gastroenterit tablosu varsa genellikle 2-3 gün içinde tedaviye gerek kalmadan spontan iyileşme gözlenmektedir. En sık görülen semptomlar %79 diyare, %72 ateş, %65 üşüme-titre ve %65 baş ağrısıdır. Ayrıca %59 miyalji, %55 karın ağrısı, %47 bulantı ve %26 kusma görülmektedir. Kontamine peynir tüketimine bağlı 57 hastalık bir seriye göre hastaların %21'inde bakteriyemi, %40'ında menenjit ve %39'unda meningoensefalit vardı. Ayrıca %42'sinde altta yatan predispozan hastalık vardı ve %50'den fazlası yaklaşık 65 yaşındaydı. Bu bulgular bize gösterir ki normal popülasyonun büyük bir kısmı *Listeria*'ya maruz kalmakta ve asemptomatik veya subklinik infeksiyon olarak görülmektedir (7,19,20).

### Fokal İnfeksiyonlar

Listerioza bağlı fokal bulguların çoğunluğu vaka bildirileri ve küçük serilerde tanımlanmıştır. Genellikle immünsupresyon veya yaşlılık gibi predispozan faktörleri olan hastalarda görülür. Direk inokülasyon sonucu konjonktivit, deri infeksiyonu ve lenfadenit meydana gelebilir. Hematojen yayılım neticesinde ise pnömöni, ampiyem, perikardit, miyokardit, endokardit, septik artrit, osteomyelit, prostetik kapak infeksiyonu, arterit ve prostetik greft infeksiyonları, hepatit, hepatik apse, kolesistit ve endoftalmis meydana gelebilir. Peritonit ise sirozu olan CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) ile tedavi edilen hastalarda meydana gelebilir (7,21,22).

### Tanı

*L. monocytogenes* küçük, fakültatif anaerob, sporsuz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram pozitif basildir. Kanlı agar besi yerinde kolayca ürer ve inkomplet beta hemoliz yapar. Optimal olarak 30-37°C'ta ürerler, ancak soğukta zenginleştirme metodu ile (4-10°C'ta üreyebilirler) diğer bakterilerden ayırt edilebilir. Hareketli olması ile de tanıda karışıklığa neden olan *Corynebacterium* cinslerinden ayrılır. Kinik örnekler farklı gram boyanma özellikleri gösterebilirler ve görünimleri difteroidler, kok veya

diplokoklar ile karıştırılabilir. Eğer klinik olarak şüpheleniyorsak ve BOS veya kan kültüründen difteroid, streptokok veya enterokok rapor edildiyse mutlaka *L. monocytogenes* tanıma akla getirilmelidir. *L. monocytogenes*'in hücresel O ve flajeller H antijenlerine göre tanımlanmış 13 serotipi vardır. Ancak çoğunluğundan 4b, 1/2a ve 1/2b tipleri sorumludur (7,14).

### Tedavi

Bu konuda kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen listeria genellikle antimikrobiyal tedaviye duyarlıdır ve rezistans nadirdir. Ampisilin (200 mg/kg/gün, iv, 6 bölünmüş dozda) veya penisilinG (300.000 ünite/kg/gün, iv, 6 bölünmüş dozda) tercih edilen ilaçlardır. Ancak MSS infeksiyonu gibi ciddi infeksiyonlarda tek başına tedavide yetersiz kalabilmektedirler. Bu nedenle genellikle ciddi infeksiyonlarda bakterisidal bir ajan olan gentamisin ile (5-7 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda) kombinasyon tedavisi yapmak etkinliği arttırmaktadır. Gentamisin ototoksisite veya nefrotoksisite gösterildiğinde kesilmelidir (7,10,23).

Penisilin alerjisi olan hastalara TMP-SMX (20 mg/kg/gün-trimetoprim, iv, 4 bölünmüş dozda) verilmelidir. TMP-SMX listeria için bakterisidaldır, serumda ve BOS'ta yeterli konsantrasyona ulaşır ve klinik etkinliği kanıtlanmıştır. Ampisilin ve TMP-SMX kombinasyonunun ampisilin ve gentamisin kombinasyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Aminoglikozidsiz rejimler renal fonksiyonları bozuk olanlarda veya nefrotoksik ilaç alanlarda tercih edilebilir. Ancak listeriada TMP-SMX için rezistans genleri tanımlanmıştır ve tedavide yetersizlikler gözlenmiştir (24-27).

İmipenem veya meropenem listeriaya karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Bu ilaçlar listerial infeksiyonlar için denenebilir. Vankomisin bir alternatiftir. Eritromisin ve tetrasiklin in-vitro etkilidir. Bununla birlikte bakteriyostatiktirler, klinik etkinlikleri kesin değildir ve plazmid kaynaklı rezistans bildirilmiştir. Kloramfenikol diğer ilaçlardan daha az etkilidir ve listerioziste kullanılmamalıdır. Sefalosporinler in-vitro inaktif ve klinik olarak ineffektiftirler. Bu yüzden etiyojisi belli olmayan akut pyojenik menenjitlerde, hastalar da immünesupresif veya yaşlı iseler listeria tanısı dışlanana kadar sefalosporinler tek başına kullanılmamalıdır (7,28,29).

### Tedavinin Süresi

Optimal süre bilinmemektedir ve muhtemelen hastaya ve infeksiyonun tipine göre değişkendir. İmmünesuprese hastalardaki bakteriyemi için 3-6 hafta tercih edilir. MSS infeksiyonu olan immünesuprese hastalarda tedavi süresi 6-8 hafta

olmalıdır. Tedaviye cevap kan ve/veya BOS kültürü ile takip edilebilir. Tedaviye BOS kültürü negatif ve tekrarlanan MRI'da beyin normal olana kadar devam edilmelidir. İmmünesupresif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda listerioz tedavisi immünesupresyon rejimini değiştirmeden genellikle başarılı olmaktadır. Ancak başlangıç antimikrobiyal tedaviye klinik cevap olmazsa immünesupresif dozu azaltılmalıdır (7,10,17).

### Prognoz

*Listeria* infeksiyonuna bağlı mortalite çok değişkendir. Erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Predispozan faktörü olmayan yetişkinlerde hastalık genellikle iyi seyirlidir. Granülomatozis infantiseptikalı infantlarda mortalite oranı fazladır (%33-100). Meningoenfaleti olan hastalarda tedavi edilmeyenlerde mortalite %100 iken, tedavi ile %13-43 olmaktadır. MSS infeksiyonu olan immünesuprese hastalar da yüksek mortalite gösterirler. Yaşayan hastaların çoğunluğunda ise kalıcı nörolojik sekel kalmaktadır (7,17).

### Clinical, Diagnosis And Treatment Features Of Infection Due To *Listeria Monocytogenes*

#### Abstract:

*Listeria monocytogenes is an uncommon infection agent in our country. However, in some groups, including neonates, pregnant women, elderly persons, immunosuppressed transplant recipients, and others with impaired cell-mediated immunity, it is an important cause of life-threatening infections. It can lead to various clinical pictures such as meningitis and neonatal infection. Ampicillin, Penicillin G, and Gentamicin may be given lonely or in combination. Its course may be fatal in elderly persons or immunosuppressed patients, whereas prognosis is generally benign in patients not having predisposing factors. In this article, it was reviewed clinical pictures caused by *Listeria monocytogenes*, its diagnosis, and treatment features in the light of literature.*

**Key words:** *Listeria monocytogenes, Listeriosis, Diagnosis, Treatment*

### Kaynaklar

1. Gelin BG, Broome CV. Listeriosis. JAMA.;261:1313-1320,1989.
2. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol Rev.;55:476-511,1991.
3. Schlech WF. Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis. Sep;31(3):770-5,2000.
4. Bula, CJ, Bille, J, Glauser, MP. An epidemic of food-borne Listeriosis in western Switzerland: Description of 57 cases involving adults. Clin Infect Dis; 20:66,1995.

5. Gantz NM, Myerowitz RL, Medeiros AA, et al. Listeriosis in immunosuppressed patients: A cluster of eight cases. *Am J Med*; 58:637,1975.
6. Stamm, AM, Dismukes, WE, Simmons, BP, et al. Listeriosis in renal transplant recipients: Report of an outbreak and review of 102 cases. *Rev Infect Dis*; 4:665,1982.
7. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dlin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p:2208-2215.
8. Mylonakis, E, Paliou, M, Hohmann, EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)*; 81:260,2002.
9. Visintine CM, Oleske JM, Nahmias AJ. Listeria monocytogenes infection in infants and children. *Am J Dis Child*.;131:393-397,1977.
10. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*.; 24:1,1997.
11. Mylonakis, E, Hohmann, EL, Calderwood, SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*; 77:313,1998.
12. Schuchat, A, Robinson, K, Wenger, JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*; 337:970,1997.
13. Doğanay M. Listeriosis: clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol*. Apr 1;35(3):173-5,2003.
14. Swaminathan, B, Roccourt, J, Bille, J. Listeria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed., Washington DC: ASM Pres;:341-348,1995.
15. Labetter, A, Leedom, JM, Mathies, AW, et al. Meningitis due to Listeria monocytogenes. *N Engl J Med*; 285:598,1971.
16. Eckburg, PB, Montoya, JG, Vosti, KL. Brain Abscess due to Listeria monocytogenes: Five Cases and a Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*; 80:223. ,2001
17. Armstrong, RW, Fung, PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria monocytogenes: Case report and review. *Clin Infect Dis*; 16:689,1993.
18. Mrowka M, Graf LP, Odin P. MRI findings in mesenrhombencephalitis due to Listeria monocytogenes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec;73(6):775,2002.
19. Bula, CJ, Bille, J, Glauser, MP. An epidemic of food-borne Listeriosis in western Switzerland: Description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis*; 20:66,1995.
20. Dalton, CG, Austin, CC, Sobel, J, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to Listeria monocytogenes in milk. *N Engl J Med*; 336:100,1997.
21. Tse KC, Li FK, Chan TM, Lai KN. Listeria monocytogenes peritonitis complicated by septic shock in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. Jul;60(1):61-2,2003.
22. Yu, VL, Miller, WP, Wing, EJ, et al. Disseminated Listeriosis presenting as acute hepatitis: Case reports and review of hepatic involvement in listeriosis. *Am J Med*; 73:773,1982.
23. Charpentier, E, Gerbaud, G, Jacquet, C, et al. Incidence of antibiotic resistance in Listeria species. *J Infect Dis*; 172:277,1995.
24. Winslow, DL, Pankey, GA. In vitro activities of trimethoprim and sulfamethoxazole against Listeria monocytogenes. *Antimicrob Agents Chemother*; 22:51,1982.
25. Spitzer, PG, Hammer, SM, Karchmer, AW. Treatment of Listeria monocytogenes infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: Case report and review of the literature. *Rev Infect Dis*; 8:427,1986.
26. Merle-Melet, M, Dossou-Gbete, L, Maurer, P, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoenphalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect*; 33:79,1996.
27. Charpentier, E, Courvalin, P. Emergence of the trimethoprim resistance gene dfrD in Listeria monocytogenes BM4293. *Antimicrob Agents Chemother*; 41:1134,1997.
28. Poyart-Salmeron, C, Carlier, C, Trieu-Cuot, P, et al. Transferable plasmid-mediated antibiotic resistance in Listeria monocytogenes. *Lancet*; 335:1422,1990.
29. Blatt SP, Zajac RA. Treatment of listeria bacteremia with vancomycin. *Rev Infect Dis*.;13:181-182,1991.