

Marcin Paciorek,¹ Witold Przyjalkowski^{1,2}, Dariusz Lipowski^{1,2}, Ewa Czekalska – Lachowicz¹,
Andrzej Horban^{1,2}

LISTERIOZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO: ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE I DIAGNOSTYCZNE – OBSERWACJE WŁASNE

LISTERIOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS – OWN OBSERVATIONS

¹Oddział Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie

²Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dorosłego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena aspektów epidemiologicznych i diagnostycznych u chorych z listeriozą ośrodkowego układu nerwowego (oun) hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii.

Materiał i metody. W latach 1994-2005 w oddziale intensywnej terapii hospitalizowano 309 osób z bakteryjnym zapaleniem oun, wśród nich 17 osób z listeriozą oun (12 M, 5 K), w wieku 54,4 +/- 15,3 roku. Podstawą rozpoznania był dodatni wynik posiewu płynu mózgowo – rdzeniowego (pmr) lub dodatni wynik posiewu krwi z towarzyszącymi zmianami zapalnymi w pmr.

Wyniki. U wszystkich chorych występowały objawy oponowe, u 15 zaburzenia świadomości. U 15 chorych stwierdzono czynniki obniżające odporność. Cytoza w pmr wynosiła 1034 +/- 1064 kom/μl.

Wnioski. U chorych z listeriozą oun nie stwierdzono w badaniu klinicznym cech różnicujących z innymi bakteryjnymi infekcjami oun. Na listeriozowe zakażenie oun może wskazywać stosunkowo niska cytoza. Zakażenia oun wywołane przez *L.m.* u obserwowanych przez nas chorych wystąpiły głównie u osób z zaburzeniami odporności.

Słowa kluczowe: *Listeria monocytogenes*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, listerioza

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate clinical and laboratory findings and predisposing factors for *Listeria monocytogenes* (Lm) meningitis.

Methods. 17 intensive care unit patients (12 M, 5 F), aged 54,4 +/- 15,3 yrs, were studied. CNS listeriosis was confirmed by culture of cerebrospinal fluid (CSF) or CSF pleocytosis coupled with Lm bacteriemia.

Results. The frequency of central nervous system (CNS) listeriosis among patients with bacterial meningitis was 5,5%. Meningeal signs were present in all patients. 15 patients had impaired level of consciousness. Possible predisposing factors occurred in 15 patients. The average CSF white blood cell count was 1034 +/- 1064 cells/μl

Conclusion. Symptoms and signs of patients with CNS listeriosis were not different from those usually found in other bacterial meningitis. A trend toward fewer WBC in CSF was revealed. Most patients with Lm meningitis were immunocompromised.

Key words: *Listeria monocytogenes*, listeriosis, meningitis

WSTĘP

Mimo powszechności występowania pałeczek *Listeria monocytogenes* w środowisku naturalnym (1) zakażenia wywołane przez te patogeny nie są częste i oprócz kobiet w ciąży i noworodków dotyczą głównie pacjentów z obniżoną odpornością (2).

Do najczęstszych chorób wywołanych przez *L. monocytogenes* należą zakażenia oun (3): zapalenie opon

mózgowo - rdzeniowych, zapalenie opon mózgowo rdzeniowych i mózgu, zapalenie mózgu, ropnie mózgu. Ze względu na ich ciężki przebieg kliniczny i wysoką śmiertelność istotne znaczenie ma uwzględnienie możliwości zakażenia *L. monocytogenes* w celu włączenia skutecznej antybiotykoterapii. Celem pracy było wyodrębnienie grupy chorych o podwyższonym ryzyku zakażenia oun wywołanej przez *L. monocytogenes* oraz określenie odchyleń od stanu prawidłowego występujących w badaniach klinicznych i laboratoryjnych.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywna analiza objęła dorosłych chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie z powodu listeriozy ośrodkowej w ponad dziesięcioletnim okresie od sierpnia 1994 r. do maja 2005 r.

U wszystkich chorych wykonano nakłucie lędźwiowe z powodu podejrzenia zapalenia ośrodkowej oraz pobrano posiewy krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr). W badaniu wykorzystywano podłoża Columbia Agar + 5% KB, Chocolate Agar + PV.

Podstawą rozpoznania był dodatni wynik posiewu pmr lub dodatni wynik posiewu krwi z towarzyszącymi zmianami zapalnymi w pmr: cytoza > 10 komórek/mm³.

U każdego chorego notowano wiek, płeć, główne dolegliwości subiektywne oraz odchylenia od stanu prawidłowego stwierdzone w badaniu przedmiotowym. Jako czynniki predysponujące do zakażenia przyjęto: wiek ≥ 65 lat, nowotwory, choroby autoimmunologiczne, stan po transplantacji, zakażenie HIV, cukrzycę, przewlekłe choroby wątroby, alkoholizm, leczenie immunosupresyjne (w tym glikokortykoterapia przez co najmniej 7 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy w dawce równoważnej 10 mg prednizonu/d). Analizowano wyniki ogólnego badania płynu mózgowo-rdzeniowego. U 11 chorych wykonano badanie obrazowe ośrodkowej: tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny.

WYNIKI

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o etiologii *L. monocytogenes* rozpoznano u 17 chorych: 12 mężczyzn, 5 kobiet, w wieku od 25 do 80 lat (średnia 54,4, ± 15,3 roku), co stanowiło 5,5% z ogółu 309 chorych leczonych z powodu bakteryjnego zapalenia ośrodkowej. Rozpoznanie ustalono na podstawie dodatniego wyniku posiewu pmr u 16 chorych, w grupie tej u 5 chorych uzyskano wzrost *L. monocytogenes* w posiewach krwi. U jednego chorego rozpoznanie postawiono na podstawie dodatniego posiewu krwi oraz obecności zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym.

U wszystkich chorych występowały objawy oponowe - sztywność karku i objaw Kerniga. Zaburzenia świadomości stwierdzono u 15 pacjentów, drgawki u 6, niedowłady nerwów czaszkowych u 5, dodatni objaw Babińskiego u 11 chorych, 14 chorych gorączkowało. Wśród 11 chorych, u których wykonano badanie obrazowe mózgu wynik był prawidłowy u 6, u 4 chorych uwidoczniło się stare zmiany naczyniopochodne u jednej chorej tomografia komputerowa wykazała wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych po podaniu kontrastu.

Przynajmniej jeden z czynników predysponujących występował u 15 chorych. Dziewięciu chorych otrzymywało leczenie immunosupresyjne w tym 7 glikokortykosterydy, 4 pacjentów było leczonych z powodu cukrzycy, 4 z powodu choroby nowotworowej, 3 z powodu choroby autoimmunologicznej. Alkoholizm stwierdzono u 4 chorych, a w dwóch przypadkach był to jedyny czynnik predysponujący (tab. I).

Tabela I. Czynniki predysponujące do zakażenia *L. monocytogenes* u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii

Table I. Predisposing factors for listeriosis in Intensive Care Unit patients

Lp	Płeć	Wiek/lata	Czynniki predysponujące
1	K	68	cukrzyca, glikokortykoterapia, wiek
2	K	42	leczenie immunosupresyjne w tym glikokortykoterapia, przeszczep nerki
3	K	33	glikokortykoterapia, toczeń trzewny
4	M	60	leczenie immunosupresyjne, przeszczep nerki
5	M	50	chemioterapia, białaczka limfatyczna
6	K	43	brak
7	M	47	alkoholizm
8	M	46	alkoholizm
9	M	76	glikokortykoterapia, chemioterapia, szpiczak mnogiej, wiek
10	M	25	leczenie immunosupresyjne w tym glikokortykoterapia, ziarnica złośliwa
11	M	51	brak
12	M	77	glikokortykoterapia, białaczka limfatyczna, wiek
13	M	65	cukrzyca, alkoholizm, marskość wątroby, wiek
14	M	54	cukrzyca
15	K	80	leczenie immunosupresyjne, autoimmunologiczne zap. wątroby, wiek, cukrzyca
16	M	51	alkoholizm
17	M	57	glikokortykoterapia, RZS

Skróty: Lp – liczba porządkowa, K – kobieta, M – mężczyzna, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów.

U wszystkich chorych stwierdzono odchylenia w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego. Cytoza wynosiła od 40 do 3800 kom/ul, średnio 1034 ± 1064 kom/ul.

W rozmazie przeważały granulocyty, ich udział procentowy wynosił od 56 % do 100%, średnio 81 ± 14%. Stężenie białka było podwyższone u 16 chorych, wynosiło ono od 0,36 do 11,4 g/l, średnio 3,54 ± 2,31 g/l. Stężenie kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym oznaczono u 13 chorych, było ono podwyższone we wszystkich przypadkach: od 2,9 do 23,6 mmol/l, średnio 8,32 ± 5,43 mmol/l. Stężenie glukozy wynosiło od wartości nieoznaczalnych do 6,96 mmol/l, średnio 2,18 ± 2,14 mmol/l (tab. II).

Tabela II. Wyniki badania płynu mózgowo rdzeniowego chorych z rozpozną listeriozą oun, leczonych w oddziale intensywnej terapii.

Table II. Intensive care unit patients: cerebrospinal fluid findings

Lp	cytoza	gran%	białko	glukoza	mleczany
1	1100	84	2,21	3,85	4,2
2	460	56	4,13	1,0	5,4
3	1021	70	2,00	0,7	6,0
4	40	60	0,36	6,38	4,1
5	1280	95	3,16	3,39	b.d.
6	323	70	3,42	0,51	b.d.
7	581	65	11,4	4,4	b.d.
8	55	75	4,64	0,28	b.d.
9	575	94	4,6	1,26	8,1
10	3800	92	2,75	0,49	8,9
11	701	78	3,1	0	10,9
12	129	90	3,25	1,24	5,0
13	3000	100	2,18	0,34	23,6
14	770	95	3,9	3,0	12,6
15	200	68	2,00	1,65	2,9
16	1245	100	2,7	1,6	10,0
17	2300	89	4,4	6,96	6,4

Cytoza kom/ul, gran%: granulocyty - %, białko mmol/l, glukoza mmol/l, mleczany - mmol/l. Skrót: Lp - liczba porządkowa, b.d. - brak danych.

DYSKUSJA I PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Częstość zakażeń pałeczkami *Listeria monocytogenes* nie jest duża: w USA choruje około 2500 osób w ciągu roku, co daje wskaźnik zapadalności 0,97/100 000 (4). W Polsce zapadalność na listeriozę ogółem wynosi 0,09/100 000 (5). Zapadalność na bakteryjne zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych wynosi w Polsce 2,83/100 000 (6). We Francji *L. monocytogenes* jest trzecim co do częstości występowania czynnikiem etiologicznym bakteryjnych zapaleń oun u osób dorosłych (7). W naszych obserwacjach zakażenia *L.m.* stanowiły 5,5% zakażeń o etiologii bakteryjnej. Jednym z czynników predysponujących do wystąpienia listeriozy jest podeszły wiek (8), u osób powyżej 65 r.ż. *L.m.* jest czynnikiem etiologicznym ponad 9% bakteryjnych zapaleń oun (9).

Oporność na zakażenie patogenami wewnątrzkomórkowymi takimi jak *L.m.* zależy głównie od odporności komórkowej (10) powoduje to zwiększone ryzyko choroby u osób z obniżoną odpornością (11). W badanej w oddziale intensywnej terapii grupie chorych u znacznej większości osób występował przynajmniej jeden czynnik predysponujący do wystąpienia zakażenia, u 65% chorych odnotowano co najmniej dwa takie czynniki. U dwóch chorych jedynym schorzeniem

współwystępującym był alkoholizm, który jest uznany za niezależny czynnik ryzyka i może być istotny ze względu na powszechność występowania (12).

Podobnie jak u innych autorów (13,14) w analizowanej przez nas grupie chorych nie można było w badaniu klinicznym wykazać odchyłań różnicujących listeriozę oun od infekcji o innej bakteryjnej etiologii.

W badaniu płynu mózgowo - rdzeniowego u 59% chorych cytoza wynosiła poniżej 1000 komórek w mm³. W bakteryjnych zapaleniach oun o innej etiologii cytoza w większości przypadków przekracza 1000 kom/mm³ (15). Mniej znamienny w porównaniu do innych ropnych zapaleń oun wzrost cytozy może sugerować zakażenie *L.m.* (14). Nie może być jednak kryterium rozpoznawczym, albowiem liczba komórek w pmr w innych ropnych zapaleniach oun może być niska, szczególnie o chorych z granulocytopenią (16). Umiarkowanie podwyższoną cytozę w listeriozie oun obserwowano też w innych badaniach (10,11).

PODSUMOWANIE

Listeria monocytogenes jest istotnym czynnikiem etiologicznym zapalenia oun u chorych z zaburzeniami odporności. U chorych z listeriozą oun nie występują odchylenia w badaniu klinicznym różnicujące z innymi bakteryjnymi infekcjami oun. Na listeriozowe zakażenie oun może wskazywać relatywnie niska cytoza.

PIŚMIENNICTWO

1. Tappero JW., Schuchat A, Deaver KA, i in. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States: effectiveness of prevention efforts. *JAMA* 1995;273:1118-22
2. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann E, i in. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):260-269
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Inf Dis* 24:1-11, 1997
4. www.cdc.gov,
5. Czarkowski MP, Cielabak E, Kondej B, i in. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego 2010, strona 34.
6. Łankiewicz A, Polkowska A, Chrześcijańska i in. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu w Polsce w 2007 roku. *Przegl Epidemiol* 2009;63:199-202.
7. Varon E. Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France. *Med Mal Infect* 2009;39(7-8): 432-44.
8. Bula CJ, Bille J, Glauser MP. An epidemic of food born listeriosis in western Switzerland: Description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis* 1995;20: 66-72.

9. Cabellos C, Verdaguer R, Olmo M, i in. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine* 2009; 88(2): 115-9.
10. Quagliarello V, Scheld W. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Eng J Med* 1992;3327: 864 -72.
11. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, i in. Community -acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Inf Dis* 2006;43:1233-8.
12. Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, i in. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients. www.ncbi.nlm.nih.gov, 2010.
13. Levidiotou S, Charalabopoulos K, Vrionii G. Fatal meningitis due to *Listeria monocytogenes* in elderly patients with underlying malignancy. *Int J Clinical Practice* 2004;58(3): 292 -96.
14. Chavanet P, Schaeller C, Levy C, i in. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect* 2007;55(4):383.
15. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262(19): 2700-7.
16. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Second Edition. W.B. Saunders Company;1998: 1390-1391.
17. Peeters A, Waer M, Michielsens P i in. *Listeria monocytogenes* meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91(1): 29-36.
18. Mylonakis E, Hohman E, Calderwood S. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Medicine* 1998;77: 313-36.

Otrzymano: 13.10.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 13.01.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Paciorek
Oddział Intensywnej Terapii,
Wojewódzki Szpital Zakaźny,
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
mpaciorek@op.pl
tel. 22 33 55 319