

Fludarabin ile İlişkili Bir *Listeria monocytogenes* Menenjitisi Olgusu

Demir Serter¹, A. Çağrı Büke¹, Esmâ Yüksel¹, Ekin Ertem¹, Murat Tombuloğlu²

Özet: Kronik lenfosit lösemisi fludarabinle tedavi edilen altmış iki yaşındaki bir hastada ortaya çıkan *Listeria monocytogenes* menenjitisi olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: *Listeria monocytogenes*, bakteriyel menenjit, immünoşüpresyon.

Summary: A case of *Listeria monocytogenes* associated with fludarabin. A sixty-four years old *Listeria monocytogenes* meningitis case in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabin is presented.

Key Words: *Listeria monocytogenes*, bacterial meningitis, immunosuppression.

Giriş

Listeria monocytogenes, özellikle makrofaj ve epitel hücrelerinde yerleşerek çoğalan bir bakteridir. Oluşturduğu infeksiyonlar, bakterinin virülansının yanı sıra, konağın hücresel bağışık yanıt düzeyi ile de yakından ilişkilidir (1).

L. monocytogenes'in oluşturduğu infeksiyonlara özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, hamilelerde, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda, organ transplantasyonu uygulanmış hastalarda, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda ve alkoliklerde daha sık rastlanmaktadır (1-4).

Bu makalede, altı yıl önce kronik lenfosit lösemi tanısı alarak, son bir yıldır fludarabin kullanmakta olan bir hastada ortaya çıkan *L. monocytogenes* menenjitisi sunulmaktadır.

Olgu

Altmış iki yaşında erkek hasta, baş ağrısı, kusma, bilinç bulanıklığı ve yüksek ateş yakınmaları ile başvurduğu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı servisine yatırıldı.

Birinci bulanık olan hastanın kan basıncı 150/90 mm Hg, ateşi 39°C, nabızı 92/dakikaydı. (3+) pozitif ense sertliği ve Brudzinski bulgusu saptanan hastanın diğer sistem bakılarında patolojik bir bulgu saptanmadı.

Hastanın 6 yıl önce kronik lenfosit lösemi (KLL) tanısı alarak kendisine ilk 5 yıl klorambusil, kortikosteroid ve allopurinolden oluşan bir tedavi şemasının uygulandığı; son bir yıldan bu yana da fludarabin 40 mg/kg kullandığı belirlendi. Yatışından 3 gün önce ateş, baş ağrısı ve kusma yakınmalarının başlaması üzerine götürüldüğü sağlık kuruluşunda prokain penisilin (800 000 Ü/gün) başlandığı, ancak 3 gün sonra bilinç bulanıklığının gelişmesi üzerine hastanemize getirildiği öğrenildi.

Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimantasyon hızı 14 mm/saat, periferik kanda lökosit 7 000/mm³, trombosit 41 000/mm³, hemoglobin 12 gr/dl ve hematokrit %33 olarak saptandı. Periferik yaymada çomak %2, nötrofil %56, lenfosit %32, monosit %10 olarak bulundu. Rutin kan biyokimyasal testlerinde normal değerler elde edildi.

Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın incelenmesinde basınç artmış, renk ksantokromik, Pandy reaksiyonu (2+) pozitif, hücre 500/mm³ (%50'si polimorfonükleer lökosit, %50'si mononükleer lökosit), glikoz %23 mg (eşzamanlı kan glikoz düzeyi %108), klorür %113 mg ve protein %80 mg olarak saptandı. Fizik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak, baskılanmış akut pürülan menenjit ön tanısı konulan olguya empirik olarak seftriakson 2x2 gr/gün ve metil-prednizolon 40 mg/gün İV başlandı. Tedavinin beşinci günü alınan BOS örneğinde basınç artmış, renk ksantokromik, Pandy reaksiyonu (2+) pozitif ve hücre 600/mm³ (%40 polimorfonükleer, %60 mononükleer lökosit), glikoz % 18, klorür %108 mg, protein düzeyi ise %90 mg olarak belirlendi. Bu arada, ilk alınan BOS örneğinden yapılan kültürde, yedinci günde *L. monocytogenes* üredi. Antibiyotik duyarlılık testinde seftriaksonun minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) 256 µg/ml bulunması üzerine sağaltım şeması ampisilin 4x2 gr/gün ve gentamisin 1x240 mg/gün şeklinde değiştirildi. Sağaltımın on birinci gününde BOS bulgularında düzelmenin saptanması üzerine gentamisin kesildi; ampisilin dozu 4 gr/gün'e düşürüldü. Sağaltımı 14 gün sürdürülen olgu, klinik ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi üzerine şifa ile taburcu edildi.

İrdeleme

Bugüne kadar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1971 ve 1993 yıllarında, ilki sağlıklı genç erişkin, ikincisi ise kronik alkolik ve ileri yaşta olmak üzere iki *Listeria* menenjitisi olgusu saptanmıştır (5,6).

Sunulan bu üçüncü olguda ise, hasta başlangıçta baskılanmış akut pürülan menenjit olarak değerlendirilerek

(1) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

(2) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova-İzmir

empirik sağaltıma seftriakson ile başlanmış, ancak sağaltımın 5. günde BOS değerlerinde olumlu yönde değişiklik gözlenmemiştir. Yedinci günde BOS kültüründe *L. monocytogenes*'in üremesi ve yapılan antibiyotik duyarlılık testinde seftriaksonun MİK değerinin yüksek bulunması üzerine, sağaltıma ampisilin + aminoglikozid ile devam edilmesine karar verilmiştir (7-9). Kombine sağaltım başlatıldıktan altı gün sonra BOS bulgularının tamamen düzeldeği görülmüştür.

Fludarabin (9-B-D-arabinofuranozil-2 fluoroadenin-5' fosfat) bir adenin nükleozididir. Son yıllarda kronik lösemilerde, lenfomalarda, Waldenström makroglobülinemisinde ve diğer lenfoproliferatif hastalıklarda giderek daha yaygın şekilde kullanılmaktadır. Etkisi, DNA sentezini baskılamak suretiyledir. Bu ilacın en önemli yan etkisi, hücresele bağışıklık sistemini baskılayarak, çeşitli infeksiyonlara zemin hazırlaması ve yineleyen ateş ataklarına neden olmasıdır (10). Bu konuda en kapsamlı veriler, Anaissie ve arkadaşları (11)'nin yaptıkları bir çalışmada sunulmuştur. Bu çalışmada, kronik lenfositler lösemili ve fludarabin sağaltımı uygulanan 408 olgunun 7'sinde listeriyoz gelişmesine karşın, konvansiyonel kemoterapi yapılan 387 hastada listeriyoz saptanmadığı bildirilmektedir. Fludarabinin lenfositotoksik, özellikle de CD4 T lenfositleri üzerinde toksik etki göstermesinin listeriyoz patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu etkinin, sağaltıma kortikosteroidlerin eklenmesi ile daha da arttığı, bir başka deyişle, fludarabin ile kortizon arasında bu açıdan bir sinerjizm olduğu belirtilmektedir.

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda, menenjitlerin empirik sağaltımı planlanırken, ileri yaş grubundaki hastalarda ve özellikle hücresele bağışıklık sisteminin baskılandığı hastalıklar söz konusu olduğunda, olası etkenler arasında *L.monocytogenes*'in anımsanması gerektiği, ayrıca bu tür olgularda fludarabin kullanımının, listeriyoz

gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Kaynaklar

1. Armstrong D. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1880-5
2. Peeters A, Waer M, Michielsen P, Verbist L, Carton H. *Listeria monocytogenes meningitis*. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 29-36
3. Pinner RW, Brome CV. *Listeria monocytogenes*. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1437-40
4. Skidmore AG. *Listeriosis at Vancouver General Hospital, 1965-79*. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 1217-21
5. Serter D, Yegane S. *Listeria monocytogenes* neden olduğu bir meningoensefalit olgusu. *Klimik Derg* 1993; 6: 37-8
6. Serter F, Serter D. *Listeria enfeksiyonları ve listeriosis'e bağlı meningoensefalit vakası*. *Mikrobiyol Bül* 1971; 5: 146-51
7. Jones EM, MacGowan AP. *Antimicrobial chemotherapy of human infections due to Listeria monocytogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 165-75
8. Bradsher RW, Ulmer WC. *Beta-lactam antibiotic susceptibility of bacteria responsible for neonatal meningitis*. *Chemotherapy* 1983; 29: 213-7
9. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. *Management of listeriosis*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 345-57
10. Keating MJ, O'Brien S, Plunkett W, Robertson LE, Gandhi V, Estey E, Dimopoulos M, Cabanillas F, Kemena A, Kantarjian H. *Fludarabine phosphate: a new active agent in hematologic malignancies*. *Semin Hematol* 1994; 31: 28-39
11. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, Elting L, Robertson LE, Keating M. *Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone*. *Ann Intern Med* 1992; 117: 466-9