

## ***LISTERIA MONOCYTOGENES* MENINGITAS IR SEPSIS SERGANČIAJAM KRONO LIGA. KLINIKINIS ATVEJIS**

**Paulina Tekoriutė<sup>1</sup>, Gabija Bagužytė<sup>1</sup>, Agnė Čibirkaitė<sup>1</sup>, Gediminas Kiudelis<sup>2</sup>,  
Jūratė Kodrackienė<sup>2</sup>, Tadas Urbonas<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,*

<sup>2</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Gastroenterologijos klinika*

**Raktažodžiai:** *Listeria monocytogenes*, meningitas, sepsis, Krono liga, uždegiminės žarnų ligos.

### **Santrauka**

Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) – tai lėtinių idiopatinė ligų grupė, kelianti sveikatos priežiūros specialistų susirūpinimą dėl didėjančio sergamumo ir jaunėjančio pacientų amžiaus. Šios ligos gali paveikti įvairias gyvenimo sritis – mokymąsi, darbą, socialinį ir šeiminių gyvenimą, todėl labai svarbu jas tinkamai kontroliuoti. Gydomo taktika priklauso nuo būklės sunkumo ir atsako į ankstesnį gydymą. Dažniausiai skiriami 5-aminosalicilatai, gliukokortikoidai, imunosupresantai ar biologinė terapija. Tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorių (anti-TNF- $\alpha$ ) preparatai skiriami tais UŽL atvejais, kai įprastinės gydymo priemonės neefektyvios. Svarbu nepamiršti, jog taikant gydymą biologine terapija, didėja infekcinių susirgimų rizika, todėl reikia stebėti pacientus dėl šių komplikacijų. Straipsnyje pristatomas 18 metų vyro, sergančio Krono liga, klinikinis atvejis. Pacientui taikytas gydymas biologine terapija, po kurio išsivystė *Listeria monocytogenes* sukeltas meningitas ir sepsis. Pacientui taikytas antibakterinis gydymas, gautas teigiamas klinikinis atsakas. Pacientas išleistas ambulatoriniam gydymui. Visgi, svarbu nepamiršti, kad net ir skiriant adekvatų antibakterinį gydymą, *L. monocytogenes* sukeltas meningitas susijęs su dideliu sergamumu ir mirtingumu.

### **Įvadas**

Uždegiminės žarnyno ligos yra kompleksinis sutrikimas, susijęs su asmenų, turinčių genetinį polinkį sirgti šiomis ligomis, sutrikusiu imuniniu atsaku į aplinkos veiksnius. Šių ligų paplitimas didėja visame pasaulyje, ypač išsivysčiusiose šalyse ir tarp vaikų [1]. Per pastaruosius 50 metų UŽL paplitimas žymiai padidėjo, o vidutinis sergančiųjų amžius diagnozės nustatymo metu mažėjo [2]. UŽL gydymo

tiksiai yra pasiekti ir palaikyti klinikinę ir endoskopinę ligos remisiją, sumažinti hospitalizacijų, operacijų bei infekcinių komplikacijų dažnį, išvengti steroidų skyrimo, pagerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę bei sumažinti vėžio ir mirties riziką [3]. Anti-TNF- $\alpha$  preparatai skiriami tais UŽL atvejais, kai kiti vaistai neefektyvūs [4]. Visgi, reikia nepamiršti, jog šių preparatų skyrimas didina tiek bakterinių, tiek virusinių, tiek grybelinių infekcijų riziką [4].

**Darbo tikslas** – supažindinti įvairių specialybių gydytojus su *Listeria monocytogenes* sukeltu meningito ir sepsio klinikiniu atveju, kuris pasireiškė Krono liga sergančiam pacientui, gydomam biologine terapija.

### **Klinikinis atvejis**

18 metų vyras stacionarizuotas į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Gastroenterologijos skyrių dėl keletą dienų trunkančio galvos skausmo, karščiavimo iki 39,3 °C ir viduriavimo su gleivėmis.

Iš anamnezės žinoma, jog pacientas turėjo kontaktą su rotavirusine infekcija sergančiu asmeniu, nuo 10 metų serga Krono liga. Siekiant kontroliuoti Krono ligą, išbandytos įvairios gydymo taktikos. Nuo 13 metų pacientui buvo taikomas gydymas infliksimabu, kuris iš pradžių buvo veiksmingas. Praėjus 3 metams nuo gydymo pradžios, buvo stebimas klinikinis ligos paūmėjimas. Siekiant sumažinti ligos aktyvumą, skirtas gydymas prednizolonu. Išbandytas gydymas imunomodulatoriais – azatiopinu 150 mg/d., tačiau atsako negauta. Pacientas buvo įtrauktas į klinikinį tyrimą – skirtos poodinės etrolizumabo 105/210 mg injekcijos. Efekto taip pat nebuvo, išliko viduriavimas, padidėjęs C reaktyvusis baltymas (CRB), apetito stoka, svorio kritimas, todėl gydymas buvo nutrauktas. Esant imunomodulatoriams refrakteriškai ligai, nesant atsako į infliksimabą ir etrolizumabą, nuspręsta pradėti indukcinį gydymą adalimumabu 160/80 mg kas 2 savaites.

Praėjus mėnesiui nuo gydymo pradžios, esant ūmiam

viduriavimui su karščiavimu iki 39,3 °C, pacientas skubos tvarka stacionarizuotas į Gastroenterologijos skyrių. Klinikinio tyrimo metu paciento būklė vertinta patenkinamai, apžiūrint buvo stebima blyški oda ir gleivinės, karščiavimas iki 37 °C. Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose buvo stebima saikinga anemija (RBC 4,56 x 10<sup>12</sup>/l, HGB 125 g/l), padidėjęs CRB (99,55 mg/l). Išmatų tyrime rasta gleivių, leukocitų ir eritrocitų. *Clostridium difficile* A ir B bei rotaviruso antigenų išmatose nerasta, pasėlyje patogeninių mikroorganizmų neišaugo. Pilvo organų ultragarsinio tyrimo metu klubinėje srityje nustatyti hipoechogeniški iki 0,6 cm dydžio į reaktyvius panašūs limfmazgiai, iki 0,6 cm sustorėjusi riestinės žarnos sienelė bei nežymiai infiltruotas aplinkinis pasaitas. Laisvo skysčio pilvo ertmėje nebuvo matyti. Trečiąją gydymo stacionare dieną susisiekus su laboratorija, gauta informacija, jog kraujo pasėlyje mikroorganizmų augimo nebuvo. Tą pačią dieną pacientas pradėjo skūstis bendru silpnumu, galvos ir sprando skausmu, pykinimu, atsirado sprando raumenų rigidiškumas, kaklo tempimas. Temperatūra išliko 37 °C. Tuo metu pacientui buvo skiriama antibiotikoterapija *sol. Cefuroximi* 1,5 g x 3 k./d. ir *sol. Metronidazoli* 500 mg x 3 k./d. bei Krono ligos gydymas prednizolonu 25 mg ir azatioprinu 100 mg x 1 k./d. peroraliai. Įtarus meningitą, pacientas konsultuotas neurologo, atlikta juosmeninė punkcija, gautas drumstas likvoras, kuriame nustatytas padidėjęs baltymo (1,04 g/l), sumažėjęs gliukozės (1,94 mmol/l, kapiliarinė glikemija – 5,87 mmol/l) bei padidėjęs ląstelių kiekis (1690 x 10<sup>6</sup>/l leukocitų, iš kurių polimorfonuklearai sudarė 65,1 proc. (1101 x 10<sup>6</sup>/l), mononuklearai – 34,9 proc. (589 x 10<sup>6</sup>/l)). Antibakterinis gydymas koreguotas į *sol. Ceftriaxon* 2 g x 2 k./d. ir *sol. Vancomicini* 1 g x 2 k./d., kol bus gauti pasėlių rezultatai. Pacientui skubiai atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija, tačiau vertinimui dėl meningito tyrimas buvo nepakankamai informatyvus. Rytojaus dieną gauti kraujo bei likvoro pasėlio rezultatai – išaugo *Listeria monocytogenes*. Tolesnė paciento gydymo taktika aptarta multidisciplininio konsiliumo metu. Nuspręsta taikyti antibiotikoterapiją ampicilinu 2 g x 6 k./d. (21 dieną), gentamicinu 250 mg x 1 k./d. (7 dienas) bei metronidazoliu 500 mg x 3 k./d. ir 14 gydymo parą pakartoti juosmeninę punkciją ir smegenų skysčio tyrimą.

Skyrus antibakterinį gydymą, pakartotas kraujo pasėlis. Bakterijų augimo nenustatyta, pacientas konsultuotas neurologo, atlikta juosmeninė punkcija: infekcijos požymių nestebėta, gautas skaidrus likvoras, kuriame nustatytas normalus baltymo kiekis (0,26 g/l) bei sumažėjęs ląstelingumas (43 x 10<sup>6</sup>/l leukocitų, iš kurių polimorfonuklearai sudarė 4,7 proc. (2 x 10<sup>6</sup>/l), mononuklearai – 95,3 proc. (41 x 10<sup>6</sup>/l)). Įvykdžius tyrimų ir meningito gydymo planą, neurologinių simptomų neliko.

Pacientas išleistas iš ligoninės ambulatoriniam gydymui.

Dėl su anti-TNF medikamentais susijusių komplikacijų, pacientui Krono ligos kontrolei skirtas ustekinumabas. Gautas klinikinis atsakas, tačiau visiškos remisijos nepasiekta, todėl epizodiškai reikalingas ir gydymas budezonidu.

### Diskusija

S. Bonovas ir kolegų atlikto tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems taikoma biologinė terapija, padidėja tiek oportunistinių, tiek bet kokių kitų infekcijų rizika [5]. Mūsų aprašytuju atveju pacientui nustatytas *Listeria monocytogenes* sukeltas gastroenteritas, kuris komplikavosi sepsiu ir meningitu. *Listeria monocytogenes* yra gram-teigiamas, judrus, intraląstelinis fakultatyvinis anaerobas [6,7]. Juo užsikrečiama per maistą: nepasterizuotą piena, sūrį, nepakankamai termiškai apdorotą mėsą bei neplautas daržoves [6,8,9]. Šis organizmas gali sukelti tiek pavienes, tiek epidemines infekcijas [9]. Dažniausiai serga jaunesni nei 2 mėnesių vaikai, vyresni nei 60 metų suaugusieji, nėščiosios bei imunosupresiški asmenys [6]. Epidemiologinių studijų duomenimis, bakteriemijos ir neurolisteriozės rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, įgimto bei ląstelinio imuniteto sutrikimai, piktybiniai susirgimai, ŽIV infekcija, cirozė, cukrinis diabetas, alkoholizmas ir gydymas imunosupresantais [10]. Pacientams, kuriems taikomas imuninę sistemą veikiantis gydymas, didėja tiek sisteminių, tiek centrinės nervų sistemos infekcijų, sukeltų *L. monocytogenes*, rizika [11].

*L. monocytogenes* sukeltos infekcijos dažniau pasireiškia pacientams, kuriems skiriamas gydymas anti-TNF- $\alpha$ , lyginant su tais, kurie gydomi kitais imuninę sistemą veikiančiais vaistais [11]. TNF- $\alpha$  yra svarbi imuninės sistemos dalis, imunosupresija naudojant anti-TNF- $\alpha$  preparatus susijusi su padidėjusia listeriozės išsivystymo rizika. Nėra visiškai aišku, kaip anti-TNF- $\alpha$  predisponuoja listerinių infekcijų atsiradimą, tačiau žinoma, kad imunitetas *L. monocytogenes* priklauso nuo T ląstelių išskiriamų limfocinų, aktyvuojančių makrofagus, kurie atsakingi šalinant *Listeria* iš kraujo, sekretuojant TNF ir azoto oksidą. Teigiama, kad anti-TNF- $\alpha$  predisponuoja listerinių infekcijų atsiradimą dėl makrofagų TNF sekrecijos inhibavimo [8].

*L. monocytogenes* infekcija gali pasireikšti įvairiais klinikiniais sindromais – febriliu gastroenteritu, bakteriemija, meningitu, meningoencefalitu, aprašomi ir lokalių infekcijų atvejai: septinis artritas, endokarditas, cholecistitas [8]. Šis klinikinis atvejis demonstruoja *Listeria monocytogenes* sukeltą gastroenterito komplikaciją – meningitą ir sepsį imunosupresiškam pacientui. Listerinis sepsis arba bakteriemija be centrinės nervų sistemos pažeidimo sudaro tik trečdalį invazinės listeriozės atvejų suaugusiesiems [7]. Simptomai nespecifiniai, bet bakteriemija dažniausiai pasireiškia febriliu

karščiavimu ir šaltkrėčiu be židininės simptomatikos, ar į gripą panašiais simptomais ir viduriavimu [7,12]. Šie nespecifiniai radiniai gali apsunkinti diagnostiką kai kuriems didelės rizikos pacientams, pavyzdžiui, sergantiems ciroze ir gydomiems chemoterapija [12]. Gydytojai turi būti budrūs: jeigu pacientams, kuriems taikomas imuninę sistemą veikiantis gydymas, atsiranda meningito požymių ar kita neurologinė simptomatika, svarbu kuo greičiau atlikti tyrimus (ypač - juosmeninę punkciją) [11].

*L. monocytogenes* yra reta bakterinio meningito priežastis suaugusiesiems [7]. Listerinis meningitas pasireiškia karščiavimu, kaklo rigidiškumu, galvos skausmais, gali pakisti psichinė būklė, atsirasti neurologinis deficitas bei kiti klasikiniai meningito požymiai [13]. Kaklo rigidiškumas gali būti stebimas maždaug 60 proc. atvejų, iš jų apie 50 proc. atvejų nustatoma klasikinė triada: kaklo rigidiškumas, karščiavimas ir sąmonės sutrikimas [12]. Galimi psichikos sutrikimai, pakitusi orientacija savyje, laike ir vietoje [13].

*Listeria monocytogenes* yra retas patogenas, jautrus daugeliui antibiotikų, tačiau iš prigimties atsparus cefalosporinams [12–14]. *L. monocytogenes* antibiotikoterapijos auksiniu standartu laikomi intraveniniai aminopenicilinai arba benzilpenicilinai, kurie gali būti skiriami vieni arba kombinacijoje su aminoglikozidais dėl sinerginio poveikio [13,14]. Esant alergijai penicilinui, kaip alternatyva gali būti skiriamas trimetoprimas-sulfametoksazolas dėl gero patekimo į smegenis [12,13]. Nepaisant adekvataus antibakterinio gydymo, *L. monocytogenes* meningitas yra susijęs su dideliu sergamumu ir mirtingumu (24–62 proc. atvejų) [15]. Itin svarbu greitai nustatyti diagnozę ir anksti pradėti gydymą ampicilinu, nes empirinis meningito gydymas šiais atvejais būna neveiksmingas ir lemia didelį mirštamumą. Mūsų klinikinio atveju paciento gydymas ampicilinu ir gentamicinu buvo paskirtas pakankamai anksti – pirmąją parą nuo simptomų atsiradimo pradžios, žinant, kad listerinis meningitas itin dažnai susijęs su TNF-alfa slopinimu. Gydymas buvo efektyvus. Pakartotinai atlikus kraujo pasėlį bei juosmeninę punkciją ir smegenų skysčio tyrimą, bakterijų augimo nenustatyta, pacientas pasveiko be liekamųjų neurologinių simptomų.

### Išvados

1. Pristatytas klinikinis atvejis, kai pacientui, kuriam taikoma biologinė terapija, *L. monocytogenes* sukeltas gastroenteritas komplikavosi meningitu ir sepsiu. *L. monocytogenes* nėra dažnas patogenas, tačiau apie jį reikėtų pagalvoti, kai pacientų imuninė sistema nusilpusi.

2. Gydytojai turėtų apsvarstyti šio mikroorganizmo sukeltamos infekcijos galimybę pacientams, kuriems taikoma biologinė terapija.

3. Ankstyvas *L. monocytogenes* infekcijos įtarimas, diagnostika ir adekvatus gydymas gali padėti išvengti rimtesnių komplikacijų ir grėsmės paciento gyvybei.

### Literatūra

1. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-onset inflammatory bowel disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(1):63-79. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.008>
2. Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(8):57. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0724-z>
3. Malik TA. Inflammatory bowel disease. Historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am* 2015;95(6):1105-22. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>
4. Campos ST, Portela FA, Tomé L. Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNF $\alpha$ . *Int J Colorectal Dis* 2017;32(5):645-50. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2752-5>
5. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-1397.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.039>
6. Parihar V, Maguire S, Shahin A, Ahmed Z, O'Sullivan M, Kennedy M, et al. *Listeria* meningitis complicating a patient with ulcerative colitis on concomitant infliximab and hydrocortisone. *Ir J Med Sci* 2016 Nov;185(4):965-967. <https://doi.org/10.1007/s11845-015-1355-9>
7. Schleich WF. Epidemiology and clinical manifestations of listeria monocytogenes infection. *Microbiol Spectr* 2019;7(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018>
8. Rana F, Shaikh MM, Bowles J. *Listeria* meningitis and resultant symptomatic hydrocephalus complicating infliximab treatment for ulcerative colitis. *JRSM Open* 2014;5(3):2054270414522223. <https://doi.org/10.1177/2054270414522223>
9. Williams G, Khan AA, Schweiger F. *Listeria* meningitis complicating infliximab treatment for Crohn's disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(5):289. <https://doi.org/10.1155/2005/814698>
10. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(5):510-519. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7)
11. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*

- 2014;8(6):443-68.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
12. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez Med* 2017;25(3):210-6.
13. Rogalla D, Bomar PA. *Listeria monocytogenes*. StatPearls. 2020.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/books/NBK534838/>
14. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, Søgaaard M, Arpi M, Gradel KO, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(8):725-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.006>
15. Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, Catalán-Alonso P, et al. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *BMC Infect Dis* 2010;10:324.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-324>

**LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGITIS  
AND SEPSIS IN A PATIENT WITH  
CROHN'S DISEASE. CASE REPORT**

**P. Tekoriutė, G. Bagužytė, A. Čibirkaitė, G. Kiudelis,  
J. Kondrackienė, T. Urbonas**

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Meningitis, Sepsis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease.

**Summary**

Inflammatory bowel disease is a group of chronic idiopathic illnesses that are becoming an increasingly serious challenge for healthcare professionals due to the increasing morbidity and younger age of patients. These diseases can affect many areas of life - education, work, social and family life, so it is very important to achieve proper control of the disease. Treatment strategy depends on the severity of the disease and the response to previous treatment, usually 5-aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressants, or biologic therapy. Tumor necrosis factor alpha inhibitors are used in cases of inflammatory bowel disease when other treatments are not effective. However, it is important to keep in mind that biologic therapy increases the risk of infectious diseases, so it is important to monitor patients for these complications. This article presents a clinical case of an 18-year-old man with Crohn's disease. The patient was treated with biologic therapy followed by meningitis and sepsis caused by *Listeria monocytogenes*.

Correspondence to: [tekoriutp@gmail.com](mailto:tekoriutp@gmail.com)

Gauta 2020-08-21