

LISTERIOVÉ MENINGITIDY

MUDr. Pavel Kosina, MUDr. Jana Krausová, MUDr. Renata Kračmarová

Klinika infekčních nemocí FN a LF UK, Hradec Králové

Meningitidy vyvolané *Listeria monocytogenes* patří mezi méně časté bakteriální infekce CNS, nadále je ale třeba řadit tato onemocnění k život ohrožujícím stavům především u novorozenců, kojenců, gravidních žen a imunokompromitovaných osob. K nákaze dochází nejčastěji alimentární cestou, méně častý je přenos z matky na plod intrauterinně nebo perinatálně. Nástup meningitid resp. encefalitid bývá o něco protražovanější než u ostatních bakteriálních patogenů, určité odlišnosti jsou zřejmé i v nálezu v mozkomíšním moku – především v zastoupení neutrofilních a mononukleárních leukocytů.

Diagnostické možnosti se kromě dlouhodobě používané přímé mikroskopie a kultivačních metod rozšířily o přímý průkaz mikrobiální DNA metodou PCR. Trvalý dobrá citlivost listerií na antibiotika umožňuje nadále jako první volbu používat ampicilin nejlépe v kombinaci s gentamicinem, v případě přecitlivělosti je lékem volby trimethoprim-sulfamethoxazol.

Stále rozšířenější používání chlazené stravy, intenzivní léčebné režimy u hemato-onkologických pacientů a možnost nozokomiálního přenosu ve zdravotnických zařízeních vede k nezbytnosti uvažovat v diferenciální diagnostice bakteriálních zánětů CNS i tohoto patogena.

Klíčová slova: meningitida, alimentární přenos, neonatální infekce, antibiotická léčba.

LISTERIA MENINGITIS

Bacterial meningitis caused by *Listeria monocytogenes* appear less frequently than other ones but they still have been part of life threatening diseases above all in newborns, infants, pregnant women and immunocompromized individuals. Alimentary transmission is the most frequent way of disorders' acquisition, perinatal transmission or carrying over from a mother are less frequently reported. The onset of meningitis or encephalitis might be a far more insidious in comparison to other bacterial pathogens as well as certain distinctions concerning the cerebrospinal fluid (CSF) findings – especially the CSF neutrophilic – monocytic pleocytosis.

Long lasting diagnostic approaches comprising direct microscopy and bacterial cultivation have been extended due to direct detection of listeria DNA on a basis of polymerase chain reaction (PCR). Persistency of good susceptibility of listeria to antibiotics has still allowed using ampicillin as a first-line choice resp. combination plus gentamicin, or alternatively trimethoprim-sulfamethoxazol in case of hypersensitivity.

It is unavoidable to consider the listeria etiology in differential diagnosis of CNS infections due to the extension of refrigerated foodstuff, extensive therapeutic managements in hemato-oncologic patients and possibility of epidemic onset in healthcare centers.

Key words: meningitis, alimentary transmission, neonatal infections, antibiotic treatment.

Interní Med. 2007; 1: 19–20

Úvod a epidemiologie

Listeriové meningitidy u člověka jsou vyvolány mikroby z genomické skupiny *L. monocytogenes* (1). Existuje velké množství sérotypů, které byly izolovány z půdy, vody, odpadních vod a u mnoha savců i ptáků. V klinické praxi se nejčastěji jedná o sérotypy 1/2a, 1/2b a 4b (1, 8). Souvislost s onemocněním u lidí poprvé popsal v roce 1932 Nyfelt. Jedná se o grampozitivní ubikviterně se vyskytující pohyblivou bakterii, značně odolnou vůči zevnímu prostředí. Spolehlivě přežívá a množí se i při teplotě okolo 4°C a v přítomnosti vysoké koncentrace NaCl. V lidské populaci se v některých oblastech udává bezpříznakové nosičství v zažívacím traktu až v 5 %. Mnoho druhů potravin – především syrová zelenina, čerstvé sýry, hovězí i kuřecí maso včetně mražených výrobků může být kontaminováno listeriami (8). Hlavní branou vstupu infekce je střevní sliznice. Přenos je dále možný spojivkou, porušenou kůží, respiračním traktem, transplacentárně a perinatálně (11).

Nejvyšší výskyt onemocnění je zaznamenáván u dětí mladších jednoho roku a dospělých starších 60 let, cca 30 % nákaz postihuje těhotné ženy. Téměř 70 % nákaz postihujících dospělé pacienty je ale spojeno s přidruženými chorobami – AIDS, he-

matologickými malignitami, kortikoterapií, orgánovými transplantacemi (8). V 50. letech minulého století došlo v kraji Praha k hromadnému výskytu adnatních listerióz, které tvořily 2,8 % úmrtí u všech živě narozených dětí (1), zatímco v dnešní době stoupá počet případů spíše u dospělých pacientů (3, 4).

Klinický obraz

Klinický obraz transplacentárně přenesené infekce zahrnuje nejčastěji potrat resp. porod mrtvého plodu s obrazem tzv. granulomatosi infantiseptica, kde nekroticko-granulomatózní zánět dominuje v patologických nálezech (6). Mnohem častěji se neonatální infekce, podobně jako v případě náказы beta hemolytickými streptokoky, manifestuje ve dvou formách: I) syndrom časně sepsy obvykle spojený s prematuritou a pravděpodobně získaný in utero a II) pozdní infekce – manifestující se jako meningitida v období cca dvou týdnů po porodu u zdravých donošených dětí, které se nakazily během porodu. Případy, které jsou zaznamenávány u dětí rozených císařským řezem, jsou pravděpodobně nozokomiálního původu (8). U časně sepsy je možné izolovat *L. monocytogenes* ze spojivek, vnějšího zvukovodu, nosu, hrdla, mekonie, amniotické tekutiny, placenty i krve. Manifestace

onemocnění je tedy nejčastější v průběhu prvních dvou týdnů života, v dalším časovém období výskyt prudce klesá a po 2. měsíci života je u zdravého dítěte extrémně vzácná. Přesto lze v literatuře jednotlivé případy nalézt (2, 12). V rámci pacientů hospitalizovaných na našem pracovišti s listeriovou infekcí jsme zaznamenali meningitidu i u šestiměsíčního jinak zdravého dítěte, při negativních nálezech u matky a normálním profilu imunity. Klinický průběh se liší od dospělých pacientů, u nichž v úvodu obvykle dominují poruchy chování, subfebrilie a sporné známky meningeálního dráždění (6).

Bakteriální patogeny vyvolávající purulentní meningitidy výrazně častěji než listerie (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) způsobují parenchymatózní poškození typu cerebritidy nebo mozkomíšního abscesu vzácně. *L. monocytogenes* má naopak spíše afinitu k mozkomíšnímu tkáni samotné, a proto subkortikálně lokalizované abscesy v thalamu, pontu a prodloužené míše nejsou výjimkou. Mortalita je v těchto případech vysoká a trvalé následky u přeživších závažné. U některých dospělých pacientů je možné se setkat i s listeriovou endokarditidou a až následným sekundárním poškozením CNS (8).

Invazivní listeriová infekce se může komplikovat disseminovanou intravaskulární koagulací či respiračním selháním, byla popsána i rhabdomyolýza s akutní renální insuficiencí (8). Manifestace onemocnění většinou přímo úměrně souvisí s alterací imunity zprostředkované T buňkami, ať primárně nebo sekundárně. (U HIV pozitivních pacientů se nejvíce případů vyskytuje v pokročilém stadiu nemoci s počtem CD4 lymfocytů pod 100/mm³). Narozdíl od infekcí CNS ostatní manifestace – postižení oka, kůže nebo febrilní lymfadenitidy a gastroenteritidy – probíhají podstatně mírněji (4). Výjimku tvoří již zmíněné listeriové endokarditidy s vysokou smrtností.

Diagnostika a léčba

V mozkomíšním moku je vždy výrazné zastoupení mononukleárních leukocytů, nicméně i přes „přívlastek“ monocytogenes je častěji přítomna pleocytóza s mírnou převahou neutrofilních leukocytů, dále nebývá zachycena snížená hladina glukózy – narozdíl od ostatních bakteriálních patogenů. Krevní obraz a biochemické nálezy odpovídají bakteriální infekci, kultivace mikroba v případě kontaminace jinými mikroby je i přes jeho odolnost obtížnější a je třeba mu vytvořit odpovídající podmínky (selektivní půdy). V případě systémové infekce je vhodné vyšetřit všechny dostupný materiál – mok, krev, plodovou vodu, placentu, kožní léze. Dostupnost vyšetření DNA listerie metodou PCR z mozkomíšního moku, krve a dalších materiálů výrazně zvýšila záchyt etiologického agens. Sérologické vyšetření je obtížně interpretovatelné a vyžaduje párová séra, proto zůstává pro akutní fázi onemocnění nepřínosné.

Antibiotická léčba je i přes dobrou citlivost bakterie na většinu antibiotik limitovaná, protože

žádný z přípravků nepůsobí na listerie baktericidně (7). Výjimku tvoří cefalosporiny, které jsou proti listeriím prakticky neúčinné. Empirická antibiotická léčba hnisavé meningitidy u dětí ve stáří do 2 měsíců vychází ze skutečnosti, že *L. monocytogenes* může být jedním z vyvolávajících patogenů, proto se používá kombinace cefotaximu s ampicilinem. Po potvrzení diagnózy se do kombinace přidává gentamicin. Kombinace ampicilinu s gentamicinem je metodou volby i u dospělých pacientů. V případě alergie na betalaktamová antibiotika je lékem volby trimethoprimum-sulfamethoxazol, u gravidních žen vankomycin nebo erytromycin (2, 8, 9, 10). Užití makrolidových antibiotik podle některých autorů podporuje jejich působení na intracelulárně uložené listerie (7). Dobrou in vitro účinnost vykazují některé chinolony, ale klinické zkušenosti s nimi jsou nedostatečné. Při použití imipenemu nebo meropenemu je nutná též opatrnost, neboť oba léky snižují práh pro vznik křečí. Rifampicin je dobře účinný in vitro a schopný penetrace do fagocytárních buněk, nicméně klinické zkušenosti jsou minimální a aditivní účinek (k ampicilinu) na zvířecím modelu nebyl

prokázán (8). Podávání kortikosteroidů při listeriové infekci nepřináší zřejmě pacientům žádný benefit, neboť nesnižuje procento postižení sluchu narozdíl od pneumokokových meningitid. Virulenci mikroba zvyšuje železo, proto se v případě jeho deficitu doporučuje odložit substituci na dobu rekonvalescence. Délka trvání antibiotické léčby listeriové meningitidy by měla být 3 týdny, u nemocných s rhombencefalitidou nebo mozkovým abscesem minimálně 6 týdnů. Doporučovaná doba trvání léčby endokarditidy u dospělých pacientů je 4–6 týdnů.

Přes trvalou dobrou citlivost na antibiotika zůstává mortalita u pacientů s buněčným imunodeficiem vysoká (5). Výskyt listeriových meningitid u dětí v posledních letech poklesl, nadále je třeba nejen u všech novorozenců a imunokompromitovaných pacientů, ale i u ostatních dětí, kde rozvoji meningitidy předchází febrilní gastroenteritida, zvažovat diferenciativně diagnosticky tuto etiologii.

MUDr. Pavel Kosina

Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Kontaktní e-mail: KosinaP@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J: Lékařská mikrobiologie. Marvil 1996; 11: 221–222.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed WB Saunders 2000; 174: 751–756.
3. Calder JAM. Listeria meningitis in adults. Lancet. 1997; 350: 307.
4. Crum NF. Update on Listeria monocytogenes infection. Curr Gastroenterol Rep. 2002; 4: 287–296.
5. Davis LE, Kenedy PGE. Infectious diseases of the nervous system. Butterworth-Heinemann 2000; 259–260.
6. Havlík J. Infekční nemoci. Avicenum 1990; 119–120.
7. Hof H. Listeriosis: therapeutic options. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 1.35 (3): 203–205.
8. Lorber B. Listeria monocytogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ed 6. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2478–2484.
9. Poros-Gluchowska J, Markiewicz Z. Antimicrobial resistance of Listeria monocytogenes. Acta Microbiol Pol. 2003; 52 (2): 113–129.
10. Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. Ann Pharmacother. 2000; 34 (5): 656–661.
11. Schlech WF 3rd. Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis. 2000; 31 (3): 770–775.
12. von Kalckreuth G, Staab D, Haverkamp F, Molitor E, Marklein G. Listeria meningoenzephalitis in a 2-year-old-boy. Monatsschr Kinderheilkd. 1990; 138 (6): 351–353.