

VANKOMİSİNE DİRENÇLİ BİR *LEUCONOSTOC* MENENJİTİ OLGUSU

A CASE OF VANCOMYCIN RESISTANT *LEUCONOSTOC* MENINGITIS

Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU¹, Eda YILDIZ², Ender KÖKTEKİR³, Korhan İPEKKAN¹,
Esra ALP KARAKOÇ², Ali Pekcan DEMİRÖZ¹

¹ SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
(cigdemhatip@yahoo.com)

² SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

³ SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara.

ÖZET

Leuconostoc türleri, insanlar için nadiren patojen olmasına rağmen ciddi enfeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu raporda, vankomisine dirençli *Leuconostoc* spp.'nin neden olduğu bir menenjit olgusu sunulmaktadır. Baş ağrısı ve ani başlayan bilinç bulanıklığı nedeniyle hastaneye başvuran 57 yaşındaki kadın hasta, subaraknoid kanama tanısı ile beyin cerrahi kliniğine yatırılmıştır. Cerrahi girişim yapılmayan hasta günlük lomber ponksiyon ve deksametazon tedavisi yapılarak takip edilmiş, hastanın şuuru giderek açılmış, beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki hemoraji düzelmiştir. Yatışının dokuzuncu gününde hastanın ateşi yükselmiş, konfüzyon gelişmiş, BOS'da lökosit sayısı 7920/mm³ ve protein düzeyi 1952 mg/l olarak tespit edilmiştir. Nozokomiyal menenjit ön tanısı ile ampirik olarak seftazidim (3 x 2 g/gün) ve vankomisin (4 x 500 mg/gün) tedavisi başlanmıştır. Konvansiyonel besiyerlerinde yapılan BOS kültüründe üreyen gram-pozitif kok, VITEK 2 Compact (Biomerieux, Fransa) ve Phoenix Instrument (Becton-Dickinson, ABD) sistemleri ile *Leuconostoc* spp. olarak tanımlanmıştır. İzolat disk difüzyon yöntemi ve miniAPI ATB STREP 5 (Biomerieux, Fransa) ile penisilin, ampisilin, sefotaksim, sefepim, kloramfenikol, klindamisin, eritromisin ve linezolid duyarlı, vankomisine dirençli olarak tespit edilmiştir. Bunun üzerine ampirik tedavi kesilerek linezolid (2 x 600 mg/gün) tedavisi başlanmıştır. Vankomisin ve teikoplanin direncinin E-test ile doğrulanması sürecinde linezolid tedavisine yanıt alındığı için doğrulama yapıldıktan sonra tedavi değiştirilmemiş; 14 günlük tedavi ile hastanın klinik bulguları ve BOS bulgularında düzelme sağlanmıştır. Hastamızda olası bulaş yolunun, subaraknoid kanamanın takibi sırasında yapılan lomber ponksiyonlar olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, nadiren de olsa *Leuconostoc* türlerinin insanlarda menenjit etkeni olabileceği ve gram-pozitif koklarda vankomisin direncinin saptanması halinde *Leuconostoc* türlerinin akla getirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Leuconostoc* spp., menenjit, vankomisin.

ABSTRACT

Although *Leuconostoc* species are rarely pathogenic for humans, they may sometimes give rise to serious infections. In this report, a case of meningitis caused by vancomycin resistant *Leuconostoc* spp. was

reported. Fifty-seven years old female patient was admitted to the hospital with the complaints of headache and sudden onset of unconsciousness and hospitalized in the neurosurgery department because of subarachnoidal hemorrhage. Patient was followed up with dexamethasone treatment and daily lumbar puncture without any surgical intervention. The findings of hemorrhage were receded in the cerebrospinal fluid (CSF) and the consciousness of the patient improved gradually. However, on the ninth day of the hospitalization, the patient became febrile and confused; white blood cell count was $7920/\text{mm}^3$, protein level was 1952 mg/l in the CSF examination. Nosocomial meningitis was diagnosed and empirical treatment with ceftazidime ($3 \times 2 \text{ g/day}$) and vancomycin ($4 \times 500 \text{ mg/day}$) was started. CSF culture revealed growth of gram-positive cocci which were identified as *Leuconostoc* spp. by VITEK 2 Compact (Biomerieux, France) and Phoenix Instrument (Becton-Dickinson, USA) systems. Since the isolate was found susceptible to penicillin, ampicillin, cefotaxime, cefepime, chloramphenicol, clindamycin, erythromycin and linezolid, and resistant to vancomycin by disk diffusion and miniAPI ATB STREP 5 (Biomerieux, France) methods, the treatment was switched to linezolid ($2 \times 600 \text{ mg/day}$). Vancomycin and teicoplanin resistance was confirmed by E-test. The treatment was continued with linezolid and the patient's clinical condition improved after 14 days of treatment. The possible way of *Leuconostoc* transmission in this case was thought to be the lumbar punctures performed during the follow-up of subarachnoid hemorrhage. This presentation which demonstrated that *Leuconostoc* spp. might rarely lead to meningitis, also pointed out that when a vancomycin resistant gram-positive coccus was identified, *Leuconostoc* spp. should always be kept in mind.

Key words: *Leuconostoc* spp., meningitis, vancomycin resistance.

GİRİŞ

Leuconostoc türleri, gram-pozitif, katalaz, oksidaz ve PYR (L-pyrrolidonyl-b-naphthylamide) negatif, alfa hemolitik veya hemolitik olmayan koklardır^{1,2}. 1970'li yıllara kadar insan için patojen olmadığı düşünülen *Leuconostoc* türlerinin, çoğunlukla bitki ve sebzelerde, daha az oranda da şarap ve süt ürünlerinde bulunduğu belirtilmektedir^{1,3}. Bu bakteriler laboratuvar da yanlılıkla pnömokok, viridans streptokok veya laktobasil olarak tanımlanabilir^{2,4}. *Leuconostoc* türleri, doğal olarak vankomisine dirençli olmaları ve MRS (Mann, Rogosa ve Sharpe) besiyerinde glukozdan gaz oluşturma özellikleri ile diğer streptokoklar ve benzeri bakterilerden ayrılır².

Leuconostoc türlerinin insanlar için nadiren patojen oldukları belirtilse de, son yıllarda bakteriyemi⁵, peritonit⁶, plevral ampiyem⁷ ve odontojenik enfeksiyonlar⁸ gibi birçok ciddi enfeksiyona neden oldukları bildirilmiştir. Ulaşılabilen kaynaklara göre, bu bakteri sadece iki hastada menenjit etkeni olarak izole edilmiştir^{9,10}. Bu raporda da, vankomisine dirençli *Leuconostoc* spp.'nin neden olduğu bir menenjit olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşında kadın hasta baş ağrısı ve ani başlayan bilinç bulanıklığı nedeniyle hastaneye başvurdu. Hipertansiyon öyküsü olan hastanın fizik muayenesi konfüzyon dışında normaldi. Beyin tomografisinde subaraknoid hemoraji tespit edilen hasta beyin cerrahi kliniğine yatırıldı. Yatış sırasında incelenen beyin omurilik sıvısı (BOS) hemorajikti; direkt mikroskopik incelemede lökosit saptanmadı, BOS kültüründe üreme olmadı. Anevrizma, malignite veya vasküler patoloji ön tanımları ile araştırılan hastanın beyin anjiyografi ve manyetik rezonans incelemelerinde kanamayı açıklayacak herhangi bir patoloji

saptanmadı. Cerrahi girişim yapılmayan hastaya deksametazon tedavisi başlandı ve günlük lomber ponksiyon yapılarak takip edildi; BOS'daki hemoraji bulguları giderek düzeldi ve ksantokromik hale geldi. Hastanın şuuru açıldı, kooperasyon ve oryantasyon tam olarak tespit edildi. Yatışının dokuzuncu gününde hastanın genel durumu bozuldu ve konfüzyon gelişti. Ateş (39.2°C) ve lökositoz (17.2×10^3 hücre/ μl) (N: $4.5-11.0 \times 10^3$ / μl) tespit edildi. Nozokomiyal bir enfeksiyon gelişmiş olabileceği düşünülerek hastanın kan, idrar ve BOS kültürleri alındı. Tam idrar tetkiki normaldi, akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Diğer laboratuvar incelemelerinde; hemogloblin: 9.8 g/dl (N: 11.7-15.5 g/dl), trombosit: 181×10^3 / μl (N: $150-400 \times 10^3$ / μl), kreatinin 0.3 mg/dl (N: 0.66-1.1 mg/dl) idi; üre, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz normal düzeylerde tespit edildi. BOS'un görünümü bulanıktı; lökosit sayısı: $7920/\text{mm}^3$ (%100 parçalı), eritrosit: $8080/\text{mm}^3$, protein: 1952 mg/l (N: 150-450 mg/l), glukoz: 23 mg/dl (N: 40-70 mg/dl) ve eş zamanlı kan şekeri: 121 mg/dl (N: 75-100 mg/dl) idi. Başka nedenle açıklanamayan ateş, konfüzyon, BOS'da lökosit ve protein artışı olan hastaya nozokomiyal menenjit tanısı ile ampirik olarak seftazidim (3×2 g/gün) ve vankomisin (4×500 mg/gün) intravenöz (IV) olarak başlandı. BOS'un Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Kan kültürlerinde (BACTEC 9240, BD, ABD) üreme olmadı. BOS örneği koyun kanlı, çikolata ve EMB besiyerlerine ekildi ve 24 saatlik inkübasyondan sonra koyun kanlı agar da alfa hemolitik koloniler saptandı. Kolonilerin Gram boyamasında gram-pozitif koklar görüldü. İzolatın katalaz, oksidaz ve PYR (Oxoid Ltd, İngiltere) testleri negatif idi. İzolat, VITEK 2 Compact (Version: 01.02; Biomerieux, Fransa) ve Phoenix Instrument (Version: 4.05W; Becton-Dickinson, ABD) sistemleri ile *Leuconostoc* spp. olarak tanımlandı. Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve miniAPI ATB STREP 5 (Biomerieux, Fransa) stripleri ile çalışılan antibiyotik duyarlılık testleri ile izolat penisilin, ampisilin, sefotaksim, sefepim, kloramfenikol, klindamisin, eritromisin ve linezolid duyarlı, vankomisine dirençli olarak tespit edildi. Disk difüzyon testinde optokin ve teikoplanine de direnç saptandı. Yüksek düzeyde direnç varlığını araştırmak için vankomisin ve teikoplanin E-test (AB, Biodisk, İsveç) stripleri kullanıldı ve her ikisi için de MK değerleri ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak tespit edildi. İzolatın vankomisine dirençli olduğunun görülmesi üzerine, ateşi ve konfüzyonu devam eden hastanın ampirik tedavisi kesilerek linezolid tedavisi (2×600 mg/gün) başlandı. Bakterinin tanımlanması ve vankomisin direncinin teyit edilmesi zaman aldı ve bu süre içinde linezolid kullanımı ile hastada belirgin klinik düzelme sağlandı; şuuru açıldı, BOS'da lökosit sayısı $200/\text{mm}^3$ 'e düştü. Bu nedenle tedaviye linezolid ile devam edildi. Linezolid tedavisi 14 güne tamamlandı, tedavi sonunda BOS'da lökosit sayısı $20/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Nadir rastlanan bir patojen olan *Leuconostoc* türlerinin, insanlarda hangi yolla kolonizasyona ve enfeksiyona yol açtığı bilinmemektedir⁴. Green ve arkadaşları¹¹, çocukların dışkılarından vankomisine dirençli gram-pozitif koklar izole etmiş ve gastrointestinal sistemin, kolonizasyon ve enfeksiyon için kaynak olabileceğini düşünmüşlerdir. Bir başka çalışmada da, *Leuconostoc* spp.'ye bağlı yedi bakteriyemi olgusundan dördünün, gastrointestinal bozukluklara bağlı uzamış ishal ile seyrettiği bildirilmiştir¹². Ancak bizim olgumuzda herhangi bir gastrointestinal bozukluk mevcut değildir.

Literatürde, *Leuconostoc* türlerinin neden olduğu iki menenjit olgusu bulunmaktadır. Co-ovadia ve arkadaşları⁹, daha önce sağlıklı olan pürülan menenjitli 16 yaşındaki bir kadın hastanın BOS örneğinden *Leuconostoc* spp. izole etmişlerdir. Friedland ve arkadaşları¹⁰ ise, bir aylık kız bebekte *Leuconostoc mesenteroides*'e bağlı olarak gelişen pürülan menenjit olgusu bildirmişlerdir. *Leuconostoc* enfeksiyonları, sıklıkla altta yatan hastalığı olan, venöz kateteri bulunan ya da daha önce vankomisin tedavisi verilen hastalarda görülür⁵⁻⁷. Sunduğumuz hasta da, vankomisin tedavisi almakta olan bir hastadır; ancak hipertansiyon dışında altta yatan bir hastalık saptanmamıştır. Nozokomiyal menenjit tanısı konulan hastamızda, olası bulaş yolunun subaraknoid kanamanın takibi sırasında yapılan lomber ponksiyonlar olabileceği düşünülmüştür.

Leuconostoc türleri, antibiyotik duyarlılık testlerinde vankomisin direnci saptanıncaya kadar sıklıkla *Streptococcus* spp. olarak değerlendirilir¹. Sunduğumuz olguda izolat, başlangıçta, miniAPI yarı otomatize tanımlama sistemi (Biomerieux, Fransa) ile *Streptococcus alactolyticus* olarak tanımlanmıştır. İzolatın vankomisine dirençli olduğunun saptanması üzerine tanımlama testleri farklı sistemlerle tekrar edilmiş; bakteri, hem VITEK hem de Phoenix sistemleri ile *Leuconostoc* spp. olarak tanımlanmıştır. Tüm *Leuconostoc* türleri vankomisine dirençlidir; genellikle teikoplanine çapraz direnç tespit edilir. Vankomisin ve teikoplanin direncine rağmen streptokoklara yönelik kullanılabilecek çoğu ajana karşı da duyarlıdır⁴. Olgumuzdan izole edilen suş da vankomisin ve teikoplanine dirençli; penisilin, ampicilin, sefotaksim, sefepim, kloramfenikol, klindamisin, eritromisin ve linezolidde duyarlı bulunmuştur. Nozokomiyal menenjit tanısı ile hastaya ampirik olarak seftazidim ve vankomisin tedavisi başlanmış; ancak izolatın vankomisine dirençli olduğunun saptanması üzerine, ateşi ve konfüzyonu devam eden hastanın tedavisi kesilerek linezolid tedavisine geçilmiştir. Bakterinin tanımlanması ve vankomisin direncinin teyit edilmesi için geçen sürede linezolid kullanımı ile hastada belirgin olarak düzelme sağlanmıştır. Nozokomiyal bir enfeksiyon olması ve klinik cevap alınması nedeniyle tedaviye linezolid ile devam edilmiştir. Linezolid, BOS'a serum seviyesinin %60-70'i kadar geçebilmektedir¹³. Literatürde daha önce yayınlanmış, santral sinir sistemi enfeksiyonu olan 42 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, linezolid tedavisinin olguların %90.5'inde başarılı olduğu ve santral sinir sistemi enfeksiyonu olan olguların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir¹⁴.

Sonuç olarak, nadiren de olsa *Leuconostoc* türlerinin insanlarda menenjit etkeni olabileceği ve gram-pozitif koklarda vankomisin direncinin saptanması halinde *Leuconostoc* türlerinin akla getirilmesi gerektiği düşünülmüş; doğru tanı ve başarılı tedavi için doğru lama ve antibiyotik duyarlılık testlerinin dikkatle yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG. The clinician and the microbiology laboratory, pp: 217-8. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Winn WC Jr, Allen SD, Janda W, et al. The gram positive cocci, p: 706. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2006, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.

3. Ruoff KL, Kuritzkes DR, Wolfson JS, Ferraro MJ. Vancomycin-resistant gram-positive bacteria isolated from human sources. J Clin Microbiol 1988; 26: 2064-8.
4. Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis*, and *Leuconostoc* species, p: 2418. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
5. Aygun H, Bozkurt GY, Memikoglu O, Cokca F. Case report: two *Leuconostoc bacteremia* cases. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 225-8.
6. Gillespie RS, Symons JM, McDonald RA. Peritonitis due to *Leuconostoc* species in a child receiving peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 2002; 17: 966-8.
7. Borer A, Weber G, Avnon LS, Riesenberk K, Alkan M. Pleural empyema caused by *Leuconostoc* spp. Scand J Infect Dis 1997; 29: 311-2.
8. Wenocur HS, Smith MA, Vellozzi EM, Shapiro J, Isenberg HD. Odontogenic infection secondary to *Leuconostoc* species. J Clin Microbiol 1988; 26: 1893-4.
9. Coovadia YM, Solwa Z, van den Ende J. Meningitis caused by vancomycin-resistant *Leuconostoc* spp. J Clin Microbiol 1987; 25: 1784-5.
10. Friedland IR, Snipelisky M, Khoosal M. Meningitis in a neonate caused by *Leuconostoc* spp. J Clin Microbiol 1990; 28: 2125-6.
11. Green M, Wadowsky RM, Barbadora K. Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from children. J Clin Microbiol 1990; 28: 484-8.
12. Bernaldo de Quiros JC, Munoz P, Cercenado E, et al. *Leuconostoc* species as a cause of bacteremia: two case reports and a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 505-9.
13. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2007, 37th ed. Antimicrobial Therapy, Inc, Sperryville, VA.
14. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. Ann Pharmacother 2007; 41: 296-308.