

Streptococcus pneumoniae Serotip 35F'ye Bağlı Pnömonokokal Menenjitli Bir Çocuk Olgu

A Pediatric Case of Pneumococcal Meningitis Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 35F

Soner Sertan KARA¹, Meltem POLAT¹, Anıl TAPISIZ¹, Selin NAR ÖTGÜN², Hasan TEZER¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

¹ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey.

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarları, Ankara.

² Public Health Agency of Turkey, Reference Laboratories for National Respiratory Pathogens, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 19.11.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.12.2013

ÖZET

Pnömonokoklar çocuklardaki bakteriyel menenjitlerin en sık nedenlerinden birisidir. Bunun yanı sıra tüm dünyada bakteriyemi, pnömoni gibi diğer invazif hastalıklardan da sorumludur. İnvazif pnömonokokal hastalıklar (İPH), 2 yaş altında veya altta yatan primer/sekonder immün yetmezlik ve çeşitli predispozan faktörler varlığında daha sık saptansa da; daha büyük yaş gruplarındaki, altta yatan hastalığı olmayan kişilerde de görülmeye başlamıştır. Aşısız çocuklar İPH'ye karşı çok daha duyarlıdır. Bu raporda, öncesinde altta yatan herhangi bir hastalığı bulunmayan ve hiç pnömonokok aşısı olmayan, *Streptococcus pneumoniae* serotip 35F'ye bağlı menenjit tanısı konulmuş bir çocuk olgu sunulmaktadır. On bir yaşında erkek hasta, yüksek (39.4°C) ateş, baş ağrısı, kusma ve uykuya eğilim yakınmalarıyla hastaneye başvurmuş; fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre bakteriyel menenjit ön tanısı konulan hastaya ampirik olarak seftriakson ve vankomisin tedavisi başlanmıştır. Hastanın BOS kültüründe penisiline duyarlı pnömonokok üremiş ve izolat *quellung* reaksiyonuyla serotip 35F olarak tanımlanmıştır. Kültür sonucuna göre vankomisin tedavisi kesilen hasta, 14 günlük seftriakson tedavisi sonrası tamamen düzelmiş, takiplerinde herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır. Pnömonokoklara bağlı invazif enfeksiyonlarda etkili antibiyotik tedavilerine rağmen mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle, korunmada aşılama zorunludur. Günümüzde aşı içerisinde yer alan yedi serotip (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F), tüm dünyada en çok bildirilmiş pnömonokok serotipleridir. Ulusal çocukluk çağı aşılama başladıktan sonra; hem aşılanmış küçük çocuklarda hem de toplum (herd) immünitesine bağlı olarak aşısız diğer yaş gruplarında, aşı serotiplerine bağlı İPH'de azalma olmuştur. Bununla birlikte, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, aşı-dışı serotiplerde serotip replasmanı nedeniyle artış olmaya başlamıştır. Ülkemizde Nisan 2011'de 13-valanlı pnömonokokal aşı (PCV13) ulusal aşı takvimine girmiştir. Olgumuz PCV13 ulusal aşı takviminde uygulanmaya başlandıktan sonra menenjit tanısı almıştır. Henüz ülkemizde PCV13 aşısı sonrası oluşan serotip dağılımını değerlendiren bir veri

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Soner Sertan Kara, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Beşevler 06280, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 2024244, **E-posta (E-mail):** drsoner@yahoo.com

bulunmamaktadır. Şubat 2013'te ACIP (Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi), 6-18 yaş arasında altta yatan hastalığı olan çocukların PCV13 ile rutin aşılanmasını önermiştir. Ancak bu yaş grubunda altta yatan herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan çocuklarla ilgili bir öneride bulunulmamıştır. Risk grubu olmayan 6 yaş üstü çocuklarda da gerek aşı suşlarıyla gerekse de 35F gibi aşı-dışı suşlarla gelişen İPH insidansının giderek artması nedeniyle, aşılanmanın bu yaş grubu sağlıklı çocukları da kapsayacak şekilde genişletilmesi önerilebilir. Yakın dönemde yapılan çalışmalar serotip 35F'nin 6 yaş üstü çocuklarda İPH etkeni olmaya başladığını göstermekte, serotip 35F'ye bağlı İPH, PCV13 sonrası da bildirilmektedir. Serotip 35F, şu an için İPH'ye yol açtığı fazla bilinen bir serotip olmamasına rağmen; görülme sıklığındaki artış ve ağır invazif hastalığa neden olması sebebiyle, bu serotipin gelecekte aşı-dışı serotipler arasında önemli bir yer tutacağı ve gelecek nesil aşılarına dahil edilmesi açısından dikkat çekebileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae* serotip 35F; menenjit; serotip değişimi.

ABSTRACT

Pneumococci are one of the most common causes of bacterial meningitis in children. It's also responsible for the other invasive pneumococcal diseases (IPD) including bacteremia and pneumonia worldwide. Unvaccinated children are more prone to IPD. Although IPD tend to have a higher prevalence under 2 years of age and in children with primary/secondary immunodeficiencies, and various predisposing factors, older age groups with no underlying diseases also experience IPD. In this report, a pediatric case diagnosed with meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 35F with no underlying condition and no history of pneumococcal vaccination was presented. An 11-year-old male patient was admitted to the hospital with the complaints of high (39.4°C) fever, headache, vomiting and sleepiness. On the basis of findings from physical examination and laboratory results, the patient was prediagnosed as bacterial meningitis and empirical ceftriaxone and vancomycin therapy was initiated. The cerebrospinal fluid culture of the patient yielded penicillin-susceptible pneumococci and the isolate was identified as serotype 35F by quellung reaction. Vancomycin treatment discontinued depending on the culture result, and the patient fully recovered with 14-days of ceftriaxone therapy without any complications during his follow-ups. Although effective antibiotics are available for IPD, vaccination is indispensable considering the high mortality rates. Seven serotypes (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) which are currently included in the vaccine, were the most common serotypes related to IPD globally. After mass infant vaccination has been introduced, invasive pneumococcal diseases due to the vaccine serotypes have tended to decrease in both vaccinated young children and non-vaccinated age groups due to herd immunity. Nevertheless, non-vaccine serotypes (NVTs) have emerged as the agents of IPD as a result of serotype replacement. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) was introduced in April, 2011 nationwide in our country. This case report was about a patient who had developed meningitis after the introduction of PCV13. There has been no data evaluating the pneumococcal serotype distribution after PCV13 in our country yet. On February, 2013, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended routine use of PCV13 for children aged 6-18 years with underlying disease conditions. However, there is no recommendation for children with no underlying diseases in this age group. Vaccination can be extended for otherwise healthy children older than 6 years of age because of increasing trends in incidence of IPD both with vaccine and NVTs like serotype 35F. Recent studies have indicated the emergence of serotype 35F as a cause of IPD in children over 6 years of age and there have been also reports of IPD cases with 35F after the introduction of PCV13. Although serotype 35F is not yet a well-known serotype causing IPD, it might probably gain importance owing to its increasing frequency and virulence and might attract attention to be considered for inclusion in the future pneumococcal vaccines.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* serotype 35F; meningitis; serotype replacement.

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae, çocuklarda görülen bakteriyel menenjitlerin en sık rastlanılan etkenlerinden olup, bakteriyemi ve pnömoni gibi diğer invazif hastalıklardan da sorumludur. İnvazif pnömonokokal hastalıklar (İPH), 2 yaş altında veya altta yatan primer veya sekonder immün yetmezlik, HIV enfeksiyonu, prematürite, kohlear implant, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, konjenital/kronik kardiyak/pulmoner veya renal hastalıklar ve aspleni gibi durumlar olduğunda daha sık görülür¹. Pnömonokokların, kapsüler polisakkarit yapısı sayesinde tanımlanmış olan 90'dan fazla serotipi olsa da, İPH'nin çoğu, günümüzdeki mevcut aşılarda da içerdiği belli başlı aşı serotipleri tarafından oluşturulmaktadır. Aşısız çocuklar İPH'ye karşı çok daha duyarlı olmakla birlikte, aşı-dışı serotiplere bağlı gelişen olgu sayısı, serotip replasmanı nedeniyle giderek artmaktadır². Serotip 35F, çok bilinmeyen ancak görülme sıklığı hızla artış gösteren bir invazif hastalık nedenidir ve günümüzde mevcut aşılarla bulunmamaktadır. Bu raporda, belirlenebilmiş herhangi bir risk faktörü bulunmayan, *S.pneumoniae* serotip 35F'ye bağlı menenjit gelişen bir çocuk olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında erkek hasta, ateş, baş ağrısı, kusma ve uykuya eğilim yakınmalarıyla polikliniğe getirilmiştir. Vücut sıcaklığı 39.4°C olarak ölçülmüş ve fizik muayenesinde boğazda kızarıklık, uykuya eğilim ve meningeal irritasyon saptanmıştır. Özgeçmişinden, daha önce hiç pnömonokok aşısı yapılmadığı öğrenilen hastanın laboratuvar bulgularında lökosit sayısı 13.000/mm³, %80 nötrofil, C-reaktif protein 22.9 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 24 mm/saat, BOS proteini 42 mg/dl, glukoz konsantrasyonu 17 mg/dl ve eş zamanlı kan şekeri 112 mg/dl olarak saptanmıştır. BOS'un Gram yöntemi ile boyalı mikroskopik incelemesinde gram-pozitif diplokoklar görülmüş; Wright boyama yöntemi ile %100 polimorfonükleer lökositler saptanmıştır. Hastaya seftriakson (100 mg/kg/gün) ve vankomisin (60 mg/kg/gün) tedavileri başlanmıştır. Hastanın BOS kültüründe penisiline duyarlı *S.pneumoniae* üremiş ve izolat, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarında serotip 35F olarak tanımlanmıştır. Serotiplendirme, Sorensen³ tarafından uygulandığı şekilde, özgül antiserumlar (Statens Serum Institute, Danimarka) kullanılarak Quellung reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. Kısaca; isolatlar öncelikle antiserum havuzunda pozitif reaksiyon görülene kadar, ardından her bir grup ve serotipe özgül antiserum ile test edilmiş; serogrup ve serotip belirlenene kadar teste devam edilmiştir.

Kültür sonucu öğrenildikten sonra vankomisin tedavisi kesilen hasta, 14 günlük seftriakson tedavisi sonrası tamamen düzelmiştir. Yapılan immünolojik ve odyolojik tetkikler sonucu herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Streptococcus pneumoniae, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda ortalama 800.000 çocuk ölümüyle seyreden önemli bir invazif hastalık etkenidir⁴. Avrupa'da İPH'nin çocuklardaki insidansı 31.1/100.000 olgu/yıl olarak bildirilmektedir¹. Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) raporlarında da, 2007-2009 yılları arasında 6-18 yaş arası çocuklarda İPH'nin or-

talama yıllık insidansı 2.6/100.000 olgu olarak bildirilmiş, bu enfeksiyonların %57'sinin 13 valanlı pnömokokal konjugat aşısı (PCV13)'nda yer alan aşı serotiplerine bağlı geliştiği vurgulanmıştır⁵. Orta Avrupa'da yapılan bir çalışmada da, 5-14 yaş arası çocuk hastalar-daki İPH insidansı 2.9/100.000 olgu olarak rapor edilmiştir⁶. Ülkemizde yeterli sürveyans çalışmaları yürütülemediği için, İPH'nin insidansı net olarak bilinmemekte; ancak tüm yaş gruplarında yılda yaklaşık 250 olgu görüldüğü tahmin edilmektedir⁷. Etkili antibiyotik tedavilerine rağmen hastalığın yüksek mortalitesi nedeniyle, pnömokokal hastalıklarla mücadelede aşılama esastır.

Pnömokok serotipleri içerisinde, günümüzde de aşı içeriğine dahil edilmiş olan yedi serotip (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) tüm dünyada en çok bildirilmiş serotiplerdir⁸. Bununla beraber çocukluk çağı aşılmasının başlamasıyla birlikte, aşı serotiplerine bağlı gelişen İPH, hem aşılanmış küçük çocuklarda hem de toplum (herd) immünitesine bağlı olarak aşısız adölesan ve erişkinlerde düşme eğilimi göstermiştir. Diğer taraftan, aşı-dışı serotip-lerin görülme sıklığında da, serotip replasmanı denilen durum nedeniyle artış görülmeye başlanmıştır². Amerika Birleşik Devletleri'nde PCV13'ün aşı takvimine girmesi sonrası, serotip 33F, 22F, 12, 15B, 15C, 23A ve 11'in en sık tespit edilen aşı-dışı serotipler olduğu bildirilmiştir⁹. Danimarka'da yapılan toplum tabanlı bir kohort çalışmasında, aşı suşu olmayan *S.pneumoniae* serotip 35F, tespit edilen İPH'nin %0.57 (109/18.858)'sinden izole edilmiş; bu hastalarda mortalite oranının %37'lere kadar yükseldiği, hastaların genellikle 5 yaş üstünde olduğu ve hastalarda yüksek oranda altta yatan bir hastalık bulunduğu belirtilmiştir¹⁰.

Ülkemizde 7 valanlı pnömokok aşısı (PCV7), aşı takviminde yer almadan önce İPH'ye yol açan en sık aşı suşları 19F ve 6B, en sık PCV7 dışı suşlar da 19A, 3, 1, 6A ve 8 olarak bildirilmiştir¹¹. PCV7'den sonra, Nisan 2011'de PCV13 ulusal aşı takvimine girmiştir. Bu raporda sunulan olgu, PCV13 aşısı ulusal aşı takviminde uygulanmaya başlandıktan sonra menenjit tanısı almıştır. Henüz ülkemizde, PCV13 aşısı sonrası oluşan serotip dağılımını değerlendiren bir veri bulunmamaktadır.

Şubat 2013'te ACIP (Başışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi), daha önce PCV13 aşısı yapılmamış olan 6-18 yaş arasında, immün yetmezliği, fonksiyonel veya anatomik asplenisi, BOS kaçağı veya kohlear implantı olan çocukların PCV13 ile rutin aşılanmasını önermiştir. Bu çocukların, daha önce PCV7 ya da 23-valanlı pnömokokal polisakkarit (PPSV23) aşılarıyla aşılanmış olsalar dahi, PCV13 ile aşılanması önerilmiş; ancak bu yaş grubunda altta yatan bir risk faktörüne sahip olmayan çocuklarla ilgili öneride bulunulmamıştır⁵. Yakın dönemde yapılan çalışmalar, serotip 35F'nin 6 yaş üstü çocuklarda invazif hastalık etkeni olmaya başladığını göstermekte ve bu tipe bağlı İPH, PCV13 aşısı sonrası da bildirilmektedir^{9,10,12}. Risk grubunda olmayan 6 yaş üstü çocuklarda da İPH sıklığının giderek artması nedeniyle⁶, aşılamanın bu yaş grubu sağlıklı çocukları da kapsayacak şekilde genişletilmesi önerilebilir. Sunulan bu olgu ile, az bilinen bir menenjit etkeni olan, aşı-dışı *S.pneumoniae* 35F serotipine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Büyük çocuklar, hem aşı suşlarıyla hem de 35F gibi aşı-dışı suşlarla İPH'ye duyarlı olmakta, bu da rutin aşılanmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Aktif sürveyans çalışmaları, gerek invazif hastalık nedeni *S.pneumoniae* serotiplerinin saptanması, gerekse ileri dönemdeki aşı çalışmalarına

yön gösterebilmesi açısından asla arka plana atılmamalıdır. Sonuç olarak, serotip 35F'nin görülme sıklığındaki artış ve yol açtığı hastalıkların ciddiyeti dikkate alındığında, gelecek nesil aşılar da yer alması gereken bir tip olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14(3): 197-209.
2. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378 (9807): 1962-73.
3. Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol* 1993; 31(8): 2097-100.
4. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374 (9693): 893-902.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62(25): 521-4.
6. Prymula R, Chlibek R, Ivaskeviciene I, et al. Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30 (11): 1311-20.
7. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşılarında son gelişmeler: 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı. *J Pediatr Inf* 2011; 5(2): 68-73.
8. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010; 7(10): e1000348.
9. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(3): 203-7.
10. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6(5): e1000081.
11. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A, et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Turkey: baseline evaluation of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine nationwide. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(6): 1028-30.
12. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(10): 760-8.