



TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE U STARSZEGO CHOREGO Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW, SEPSĄ ORAZ ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH O ETIOLOGII *LISTERIA MONOCYTOGENES*



Diagnostic and therapeutic difficulties in an elderly patient with rheumatoid arthritis, sepsis and *Listeria monocytogenes* meningitis

Katarzyna Malinowska¹, Stanisław Niemczyk², Anna Wojtecka², Daniel Pałka³

1. Zespół Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologii, Polska

Streszczenie: *Listeria monocytogenes* to Gram-dodatnia wewnątrzkomórkowa bakteria z rodziny *Corynebacteriaceae* o kształcie pałeczki, względnie beztlenowa, powszechnie występująca w środowisku. *Listeria monocytogenes* jest bakterią wywołującą chorobę zwaną listeriozą i mogącą przebiegać od łagodnych infekcji ulegających samoograniczeniu, do ciężko przebiegających zakażeń zagrażających życiu. Przedstawiamy przypadek 81-letniego pacjenta z zaburzeniami świadomości przyjętego do Kliniki Nefrologii z podejrzeniem urosepsy. Chory leczony był immunosupresyjnie metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Pacjent nie prezentował objawów oponowych, wysoko gorączkował, a obraz kliniczny w chwili przyjęcia był niejasny. Zarówno w wykonanych posiewach krwi, jak i płynu mózgowo-rdzeniowego zidentyfikowano *Listerię monocytogenes*. Pomimo prowadzonej intensywnej antybiotykoterapii stan pacjenta nie poprawiał się. Z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej wymagał wspomaganie mechanicznego czynności oddechowej i kontynuacji opieki przez 33 dni w Klinicznym Oddziale Intensywnej Terapii, a po ekstubacji – dalszej rehabilitacji i leczenia w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym (ZOL). Przytoczony przypadek chorego pokazuje trudności diagnostyczne i terapeutyczne jakie stanowi zakażenie *Listerią monocytogenes* u osoby w starszym wieku leczonej immunosupresyjnie.

Abstract: *Listeria monocytogenes* is a gram-positive, intracellular bacterium of the family *Corynebacteriaceae*, it is rod-shaped, relatively anaerobic, and ubiquitous in the environment. *Listeria monocytogenes* is the bacterium that causes a disease called listeriosis that may take place under the form of mild, self-limiting infections or severe, life-threatening ones. In this article, we present the case of an 81-year-old patient with impaired consciousness, admitted to the Department of Nephrology with suspected urosepsis. The patient was treated with immunosuppressant (methotrexate) due to rheumatoid arthritis. He did not present meningeal symptoms, had a high fever, and his clinical status during admission was unclear. *Listeria monocytogenes* was identified in both blood and cerebrospinal fluid cultures. Despite intensive antibiotic therapy, the patient's condition did not improve. Due to circulatory and respiratory failure, he required mechanical respiratory support and continues 33 days care in the Clinical Intensive Care Unit, and after extubation - further rehabilitation and treatment in the Nursing and Treatment Institution (ZOL). The presented case of the patient shows the diagnostic and therapeutic difficulties of *Listeria monocytogenes* infection in an elderly person treated with immunosuppressive therapy.

Słowa kluczowe: sepsa, immunosupresja, listerioza, *Listeria monocytogenes*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Keywords: sepsis, immunosuppression, listeriosis, *Listeria monocytogenes*, meningitis.

DOI 10.53301/lw/163578

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.03.2023

Zaakceptowano do druku: 25.04.2023

Autor do korespondencji:

Katarzyna Malinowska
Zespół Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Endokrynologii Mazowieckiego Szpitala
Bródnowskiego, Warszawa
e-mail: kamarciniuk@gmail.com

Wstęp

Listerioza jest rzadką chorobą zakaźną wywołowaną przez bakterię *Listeria monocytogenes*. Naturalną niszą środowiskową dla tej bakterii jest gleba, która stanowi punkt wyjścia dla transmisji do roślin i zwierząt. Zabiegi

rolnicze pełnią istotną rolę w obiegu bakterii w środowisku [1]. *Listeria* zasiedla przewód pokarmowy, czyniąc niektóre zwierzęta i ok. 5% populacji ludzkiej bezobjawowymi nośicielami. Do zarażenia dochodzi zwykle drogą pokarmową przez spożycie zanieczyszczonej żywności, rzadziej przez uszkodzoną skórę, błony śluzowe

układu oddechowego, spojówki, łożysko, bądź kanał rodny podczas porodu [2]. Wśród najczęściej skażonych produktów znajdują się mleko niepasteryzowane, sery, ryby wędzone, jaja, wieprzowina, mrożonki, surowe owoce i warzywa, wyroby garmażeryjne. Wielkość zakaźnej dawki zależy od wieku, płci (w grupie powyżej 65 lat częściej chorują mężczyźni), stanu zdrowia gospodarza, rodzaju żywności zanieczyszczonej *L. Monocytogenes* [3]. U zdrowych ludzi schorzenie przebiega jak infekcja grypopodobna, dodatkowo pojawiają się bóle stawów, senna, wymioty i umiarkowana biegunka [1, 2]. Ciężki przebieg zakażenia dotyczy zwykle osób z upośledzonym układem odpornościowym na skutek choroby, ciąży, a często w wyniku przyjmowania leków immunosupresyjnych. Rozwijają się wówczas sepsa, neuroinfekcje, a w części przypadków stwierdza się obecność mikroorganizmu w mózgu. Zakażenie może dotyczyć także oka, skóry, kości, stawów, mięśnia sercowego, wsierdza, węzłów chłonnych, otrzewnej, wątroby (zapalenie, ropnie) [2, 4, 5]. Objawy choroby mogą wystąpić już po 2 dniach oraz nawet dopiero po ponad 2 miesiącach od zakażenia [2].

Opis przypadku

81-letni pacjent z przewlekłą chorobą nerek (PChN), cukrzycą typu 2. leczoną lekami doustnymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów (brak dokumentacji, z wywiadu od rodziny informacja o aktualnym leczeniu metotreksatem), został przywieziony do SOR przez Zespół Ratownictwa Medycznego z powodu zaburzeń świadomości. Chory po nocy nie opuścił swojego pokoju i został znaleziony na podłodze, w stanie ciężkim, nieprzytomny, nie ustalono jak długo pozostawał w tym stanie. W wykonanych badaniach stwierdzono: podwyższone markery infekcyjne (leukocytoza $24,9 \times 10^9/l$ z rozmazem neu-

trofilowym, CRP: 23,5 mg/dl, stężenie prokalcytoniny (PCT) 2,91 ng/ml), upośledzona funkcja nerek (kreatynina: 3,0 mg/dl), stwierdzono wykładniki rhabdomyolizy (CK: 4385), INR wynosiło 2, w badaniu ogólnym moczu stwierdzono leukocyturię. W badaniu tomograficznym (TK) głowy nie stwierdzono cech krwawienia śródczaszkowego, badanie wykazało w istocie białej hipodensyjne zmiany ogniskowe oraz okołokomorowo rozlane obszary hipodensyjne, układ komorowy niesymetryczny, nieprzemieszczony, poszerzony. Konsultowano pacjenta neurologicznie – nie stwierdzono objawów oponowych ani ogniskowych objawów neurologicznych. Chorego przyjęto do Kliniki Nefrologii z podejrzeniem urosepsy. Przy przyjęciu pacjent pozostawał wydolny krążeniowo i oddechowo ale w ograniczonym kontakcie słowno-logicznym, gorączkował do prawie 39°C. Niezwłocznie włączono szerokospektralną antybiotykoterapię meropenemem i ciprofloksacyną. W dniu przyjęcia chory doznał pierwszego napadu padaczkowego, stan pacjenta pogarszał się, utrzymywała się gorączka. Dołączono do leczenia metronidazol w celu profilaktyki zachyłkowego zapalenia płuc. Wykonano nakłucie lędźwiowe z pobraniem PMR do badania ogólnego, które wykazało obecność białka (167,6 mg/dl), podwyższonej cytozy ($70/uL$ – komórki jednojądrzaste 57,1%, komórki wielojądrzaste 42,9%), glukozę w granicach normy (66 mg/dl). W posiewie płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi zidentyfikowano *Listeria monocytogenes*. Konsultowano chorego ze specjalistą chorób zakaźnych, do meropenemu dołączono ampicylinę. Pomimo prowadzonego leczenia przeciwpadaczkowego obserwowano napady drgawek i bezdechy. Chorego zaintubowano, zastosowano wspomaganie oddechu respiratorem, włączono wlew noradrenaliny i przekazano chorego do dalszego leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii. W wyniku leczenia notowano spa-

Rycina 1, 2. TK głowy pacjenta w momencie przyjęcia do szpitala.



dek parametrów zapalnych, kontrolne posiewy krwi były jałowe. Mimo ustąpienia cech infekcji nie uzyskano powrotu kontaktu słowno-logicznego. Po kilkumiesięcznej hospitalizacji pacjenta oddychającego wydolnie przez tracheostomię oraz stabilnego krążeniowo, żywionego przez PEG, przekazano do ZOL celem dalszej opieki i pielęgnacji.

Omówienie

W ostatnich latach w Polsce obserwuje się systematyczny wzrost zakażeń *Listeria monocytogenes* [3]. Sepsa i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych to najczęściej występujące formy listeriozy [6]. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu stanowi aż 70-97% infekcji powodowanych przez *Listerię* u ludzi. Zdolność tej bakterii do wywoływania obu infekcji zarówno mózgu, jak i ostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, różni ją od innych patogenów odpowiadających za zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* oraz *Haemophilus influenzae*), natomiast wykazuje pewne podobieństwo w tym względzie do patogenności *Mycobacterium tuberculosis* [7]. W badaniach przeprowadzonych przez Brouwer i wsp., obejmujących 30 immunoniekompetentnych lub w wieku powyżej 50 lat pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *L. Monocytogenes*, wykazano, że tylko 43% (13 z 30 badanych) chorych z dodatnim posiewem płynu mózgowo-rdzeniowego wykazywało klasyczną triadę objawów: gorączkę, sztywność karku, zaburzenia świadomości. Z drugiej strony badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało obecność bakterii *L. monocytogenes* tylko w przypadku 24% badanych, co stanowi znacząco niższy odsetek w porównaniu z neuroinfekcjami powodowanymi innymi patogenami (80% chorych) [8]. Potwierdzeniem powyższych badań jest przytoczony przypadek – pacjent nie prezentował objawów oponowych, co spowodowało zwłokę w procesie diagnostycznym.

Mechanizm jednoczesnego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych może być dwójaki: infekcja może się szerzyć poprzez przekroczenie bariery krew-mózg lub poprzez dalsze rozprzestrzenianie się zakażenia ośrodkowego układu nerwowego [7]. Śmiertelność w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu listeriozy wynosi 30-40% [9]. Następstwa neurologiczne występują u ok. 15% wyleczonych [9]. Innym, nieco rzadziej występującym skutkiem neurolisteriozy są ropnie mózgu (ok. 10%) – typowo lokalizują się one w okolicach podkorowych, wzgórzu, moście i rdzeniu [7]. Zapalenie mózgu i pnia mózgu objawia się postępującą dysfunkcją pnia mózgu. Etap początkowy (pierwsze doby) zakażenia objawia się bólami głowy, pogorszeniem samopoczucia, nudnościami i wymiotami, następnie w kolejnym etapie dochodzi do uszkodzenia nerwów czaszkowych, pojawiają się objawy mózdzkowe, niedowład, zaburzenia czucia, objawy oponowe. Co zaskakujące, zakażenie pnia mózgu występuje głównie u chorych bez czynników predysponujących [7]. Często zmianom w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszą zaburzenia zachowania oraz ataki padaczkowe [2]. Antybiotykoterapia z wyboru to dożylnie stosowana ampicylina lub amoksycylina. Alternatywnie stosuje się sulfametaksazol (u chorych uczu-

lonych na penicyliny), wankomycynę, meropenem, linezolid, rifampicynę [5, 10]. Większość szczepów wykazuje oporność na cefalosporyny i fosfomycynę, zdarzają się także szczepy odporne na: ampicylinę, wankomycynę, gentamycynę, klindamycynę, tetracyklinę, makrolidy, ciprofloksacynę i inne [5]. U pacjentów z zaburzeniami odporności komórkowej stosuje się wankomycynę z ceftriaksonem i ampicyliną [6]. Zakażenie wystąpiło u chorego, ponieważ miał w chwili zachorowania poważne obciążenia sprzyjające infekcjom oportunistycznym. Pacjent był w starszym wieku, leczony z powodu RZS metotreksatem, chorował na cukrzycę typu 2.

Zakażenia *Listerią* podlegają w Polsce obowiązkowi zgłaszania [4]. W 2018 r. zarejestrowano 131 zakażeń (99,2% wymagało hospitalizacji), podczas gdy kilka lat wcześniej (2010 r.) było ich znacznie mniej – tylko 64 chorych [11].

Podsumowanie

Diagnostyka neuroinfekcji u osób w wieku podeszłym w oddziale chorób wewnętrznych jest trudna, co ma związek z występowaniem zaburzeń świadomości w przebiegu różnorodnych chorób, w tym infekcyjnych i metabolicznych (np. encefalopatia w sepsie). Objawy takie jak majaczenie lub śpiączka, bez objawów ubytkowych, mogą wyprzedzać rozpoznanie sepsy o 1-2 doby i nie wynikają z bezpośredniego zakażenia OUN, ale stanowią efekt wielu mechanizmów, m.in.: wpływu cytokin zapalnych, mikrouszkodzeń mózgu, zaburzeń mikrokrążenia, krążenia mózgowego, neuroprzeżywania, itd. [9]. Przytoczony przypadek sugeruje potrzebę rozważenia również rzadkich czynników etiologicznych takich jak *listeria monocytogenes* w diagnostyce różnicowej infekcji przebiegających z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie u pacjentów starszych i z upośledzeniem odporności.

Piśmiennictwo

1. Vivant AL, Garmyn D, Piveteau P. *Listeria monocytogenes*, a down-to-earth pathogen, *Front Cell Infect Microbiol*, 2013; Nov 28; 3: 87. doi: 10.3389/fcimb.2013.00087. eCollection 2013
2. Godziszewska S, Musioł E, Duda I. Listerioza – niebezpieczna choroba zakaźna. Listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – opis przypadku. *Ann.Acad. Med. Siles*, 2015; 69, 118-124
3. Kołakowska A, Madajczak G. Pałeczki *Listeria Monocytogenes* w zakażeniach ludzi; Pracownia Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Przewodu Pokarmowego Bakteriologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny. *Przegląd Epidemiologiczny*, 2011; 65, 57-62
4. Lekan M, Pawłowska B. Listerioza wrodzona i jej konsekwencje. Prezentacja przypadku klinicznego. *Curr Probl Psychiatry*, 2011; 12 (4): 479-482
5. Lewańska M, Godela A, Myga-Nowak M. Listerioza współczesne Postrzeżenie Zagrożenia Epidemiologicznego. *Post. Mikrobiol*, 2018; 57, 2, 106-116
6. Yildiz O, Aygen B, Duygu E, et al. Sepsis and Meningitis due to *Listeria Monocytogenes*, 2007; Jun 30; 48 (3): 433-439. Published online, 2007 Jun 20. doi: 10.33497/yjm.2007.48.3.433

7. Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* Virulence, 2012 Mar-Apr; 3 (2): 2 13-21. doi: 10.4161/viru.19586. Epub 2012 Mar 1
8. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. Clin Infect Dis, 2006 Nov 15; 43 (10): 1233-8. doi: 10.1086/508462. Epub 2006 Oct 10.
9. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, Merritt. Neurologia, wyd 13, tom 1: 552-553
10. Rogalla D, Bomar A. *Listeria Monocytogenes*. StatPearls Publishing, 2020 Jan
11. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego KOROUN. Listerioza w Polsce w latach 2011-2021 (<https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/02/Listerioza-w-Polsce-w-latach-2011-2021.pdf>)