

Hidrocefalus po neonatalnem meningitisu, povzročenem z bakterijo *Listeria monocytogenes* – prikaz primera

Hydrocephalus after neonatal meningitis, caused by bacterium *Listeria monocytogenes* – a case report

Tina Perme

Izvleček

Listeria monocytogenes je fakultativno anaerobna bakterija, ki povzroča hudo okužbo pri novorojenčkih, osebah z imunsko pomanjkljivostjo in starejših. Izrazito nevarna pa je za nosečnice. Ob vertikalnem prenosu skoraj v 80 % pride do spontanega splava, mrtvorojenosti ali prezgodnjega poroda. Pri novorojenčkih lahko pride do hude sepse in meningitisa s pomembno obolevnostjo in umrljivostjo. V prispevku predstavljamo primer nedonošene deklice s kongenitalno okužbo z listerijo, pri kateri je prišlo do meningitisa in nato razvoja postinfekcijskega hidrocefalusa. Neonatalni meningitis, povzročen z *Listeria monocytogenes*, je redek, vendar lahko vodi v hidrocefalus in okvaro možganovine. Ob sumu na okužbo pri novorojencu je potrebna čimprejšnja izkustvena terapija ter spremljanje stanja ventrikularnega sistema in obsega glave in pravočasno nevrokirurško ukrepanje, da omejimo še dodatno okvaro možganskega parenhima in čim bolj zmanjšamo nevrološke posledice okužbe.

Ključne besede: *Listeria monocytogenes*, kongenitalna okužba, nedonošenček, neonatalna listerioza, postinfekcijski hidrocefalus, razvojni zaostanek.

Abstract

Listeria monocytogenes is a facultative anaerobic bacterium that causes severe infection in neonates, immunocompromised patients and the elderly and is particularly dangerous for pregnant women. In the case of vertical transmission, there is an 80 % chance of spontaneous abortion, stillbirth or premature birth. Severe septicaemia and meningitis can occur in newborns, resulting in high morbidity and mortality. Here we present the case of a premature baby girl with a congenital *Listeria* infection and subsequent meningitis and postinfectious hydrocephalus. Neonatal meningitis caused by *Listeria monocytogenes* is rare but can lead to hydrocephalus and damage to the brain parenchyma. If an infection is suspected in a newborn, immediate empirical antibiotic treatment is necessary. The head circumference and condition of the ventricular system must be monitored and immediate neurosurgical intervention should be sought to limit further damage to the brain parenchyma and minimise the neurological consequences of the infection.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, congenital infection, preterm infant, neonatal listeriosis, postinfectious hydrocephalus, developmental delay.

Uvod

Listeria monocytogenes je po Gramu pozitivna fakultativno anaerobna bakterija, ki je v okolju močno razširjena in jo lahko najdemo v zemlji, podtalnici in živalskih ter človeških iztrebkih (1). Okužba z *L. monocytogenes* je večinoma posledica zaužitja kontaminirane hrane, kot so suhomesnati izdelki, mlečni izdelki, zelenjava in sadje (2). Okužba je invazivna zlasti pri novorojenčkih, osebah z imunsko pomanjkljivostjo in starejših, izrazito nevarna pa je za nosečnice.

Glede na večino primerov, o katerih poročajo v literaturi, do prenosa z mame na plod pride v tretjem trimesečju nosečnosti (1). Od 70–80 % primerov listerioze v nosečnosti poteka brez simptomov. Edini znak je lahko prezgodnji porod, ki ga spremlja hud fetalni distress (3). Glavni vzrok za neonatalno listeriozo je okužba posteljice, pri novorojenčkih pa se v 60–70 % razvije bakteriemija, v 10–20 % pa meningitis (1). Stopnja umrljivosti pri neonatalni listeriozi se giblje med 9 % in 50 %, pri do 13 % preživelih otrok pa se razvijejo nevrološke posledice (4).

V prispevku je predstavljen primer nedonošene deklice z neonatalnim meningitisom, povzročenim z bakterijo *L. monocytogenes*. Po prebolelem meningitisu se je razvil hidrocefalus in hud razvojni zaostanek.

Prikaz primera

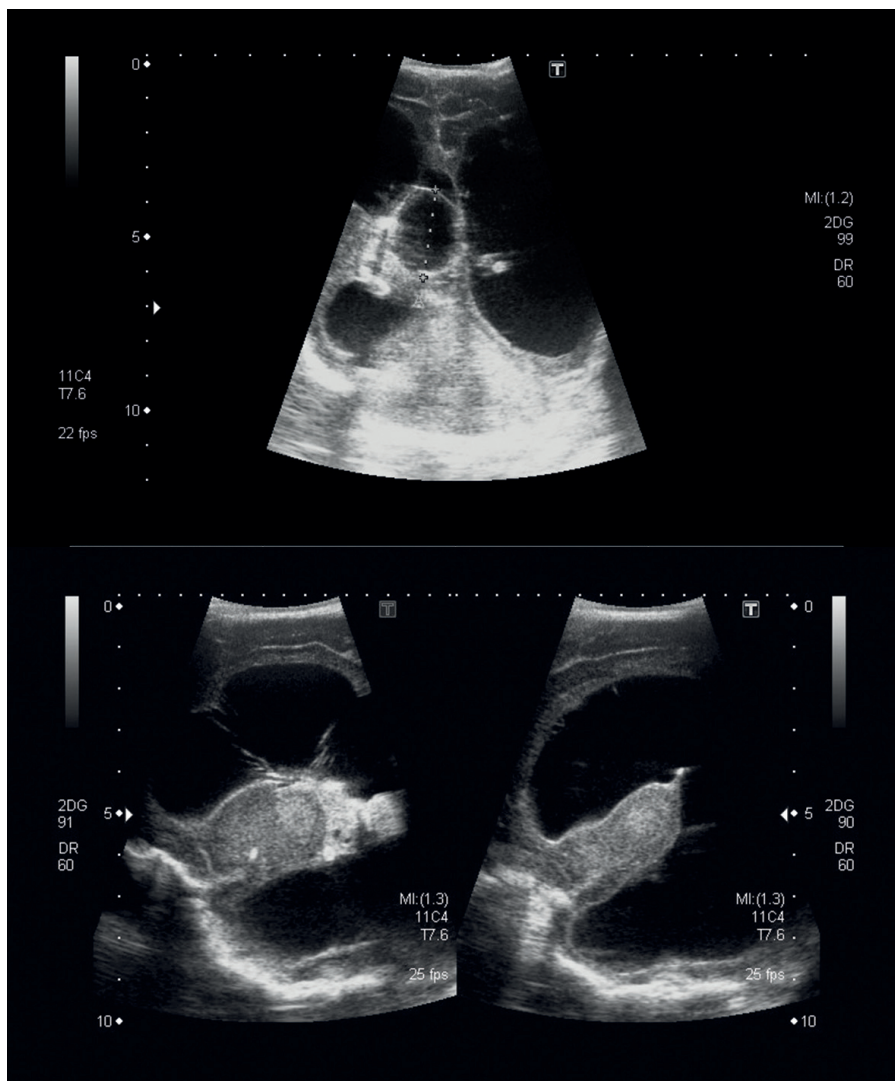
Nedonošena deklica z gestacijsko starostjo 29 tednov in 5/7 se je rodila s carskim rezom zaradi horioamnionitisa. Pri mami so bili prisotni povišani vnetni parametri, bris vagine pa je bil pozitiven na *S. agalactiae*. Deklica je po rojstvu potrebovala krajše obdobje predihavanja z masko, ob sprejemu na enoto intenzivne terapije pa je potrebovala neinvazivno podporo dihanju. Ob sprejemu smo pričeli z izkustvenim dvotirnim antibiotičnim zdravljenjem z ampicilinom in gentamicinom, ki je

del standardne obravnave izjemno nedonošenih otrok, rojenih mamam, ki prebolevajo horioamnionitis. Pred pričetkom antibiotičnega zdravljenja smo odvzeli kri za hemokulturo. Nekaj ur po sprejemu smo deklico zaradi poglobljanja dihalne stiske intubirali in aplicirali surfaktant. Obenem smo opazili posamezne klonične krče desne roke in desne noge, velika fontanela pa ob tem ni bila napeta. Deklica je zaradi nedonošenosti in možganskih krčev potrebovala umetno predihavanje, za zdravljenje krčev pa je prejela fenobarbiton. Opravili smo UZ pregled glave, ki je pokazal nekoliko širše stranske prekate, ki so bili povsem izpolnjeni s fibrinskimi oblogami (Slika 1). Znakov za krvavitev ni bilo videti, pretoki prek možganskih žil pa so bili primerni. Zaradi suma na meningitis smo opravili lumbalno punkcijo, poleg antibiotičnega zdravljenja pa je deklica intravensko prejela tudi imunoglobuline (pentaglobin) zaradi seapse. Drugi dan po sprejemu smo v hemokulturi dokazali *Listeria monocytogenes*, ki smo jo nato osamili tudi iz brisa sluhovoda in nazofarinksa ter jo z evbakterijskim PCR dokazali v likvorju. Zato smo prešli na monoterapijo z ampicilinom v odmerku 100 mg/kg/8 ur, ki ga je skupno prejemale 21 dni. Deklico smo ves čas spremljali z UZ pregledi glave, po zaključku antibiotične terapije pa smo opravili kontrolno slikanje glave z MRI. Vidni so bili izrazito razširjeni stranski precati. Zaradi naraščanja obsega glave in nastanka hidrocefalusa smo se posvetovali z nevrokirurgi, ki so se sprva odločili za vstavev zunanje-ga podkožnega rezervoarja, kasneje pa je bilo vstavljeno ventrikulo-peritonealno (VP) dreniranje. Ob kontrolnih slikanjih glave z MRI sta še vedno prisotna obojestranski hidrocefalus in degeneracija možganovine (Slika 2). Deklica se vodi pri nevrologih in razvojnih terapevtih, ki ugotavljajo hud globalni razvojni zaostanek, prisotna pa je tudi epilepsija.

Razpravljanje

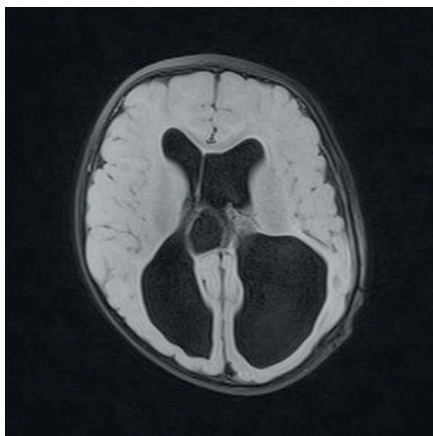
Pri naši deklici smo dokaj presenetljivo potrdili meningitis, ki je bil posledica prirojene okužbe z bakterijo *L. monocytogenes*. Kljub temu, da je listerija eden od možnih povzročiteljev neonatalnega meningitisa, pa je okužba z njo, zlasti pri nedonošenčkih, izjemno redka, z incidenco okrog 8 na 100.000 živorojenih otrok (5). V Sloveniji se v zadnjih 20 letih število vseh primerov listerioze pri ljudeh (ne samo neonatalne) giblje med 0 in 26 primeri letno (6). V zadnjih 3 letih smo v naši enoti obravnavali 3 nedonošenčke z listerijsko okužbo, kar se ujema z incidenco neonatalne listerioze, objavljene v literaturi (5).

Listerioza v nosečnosti se v 20–34 % lahko kaže s simptomi splošnega slabega počutja, bolečinami v trebuhu, vročino ipd., večinoma pa pred pojavom porodniških težav nosečnice ne občutijo nobenih simptomov, kar velja tudi za naš primer (1, 7). Prav tako kot v našem primeru se listerioza v nosečnosti najpogosteje izrazi s prezgodnjim porodom (1). Najbolj občutljiva metoda za diagnosticiranje okužbe z listerijo v nosečnosti z 78-odstotno specifičnostjo je bakterijska kultura iz posteljice (8). V našem primeru je bil na histopatološki sliki posteljice ugotovljen horioamnionitis stadija 3 gradusa 2, vidni pa so bili tudi mikroabscesi. V epitelu posteljice so bili prisotni po Gramu pozitivni bacili. Vsi navedeni histopatološki podatki so govorili v prid kongenitalne okužbe z listerijo. Kultura iz posteljice pa je tudi zlati standard za postavitve diagnoze (9). V 33–68 % je pri nosečnicah lahko pozitivna hemokultura (1, 8). V našem primeru kri za hemokulturo pri mami ni bila odvzeta, odvzet pa je bil le bris vagine, iz katerega je porasel *S. agalactiae* (streptokok skupine B); tudi sicer pa so brisi vagine pri listeriozi večinoma negativni, kar kaže na hematogeno okužbo posteljice (8, 9). Večina primerov okužb nosečnic z listerijo mine brez posledic za nosečnico. Tudi v našem primeru je mama okužbo prestala brez težav; zdravljena je bila z amoksicilinom. Zanimivo je, da je mama naše nedonošene



SLIKA 1. UZ PREGLED GLAVE V STAROSTI 3 MESECE. NA KORONARNEM PRESEKU (1A) JE VIDNA KONICA VP DRENIRANJA V LEVEM STRANSKEM PREKATU. NA SAGITALNEM PRESEKU (1B) JE VIDNA RAZŠIRITEV OBEH STRANSKIH PREKATOV.

FIGURE 1. HEAD ULTRASOUND AT THE AGE OF THREE MONTHS. THE CORONAL SECTION (1A) SHOWS THE TIP OF THE VENTRICULO-PERITONEAL SHUNT IN THE LEFT LATERAL VENTRICLE. THE SAGITTAL SECTION (1B) SHOWS BOTH LATERAL VENTRICLES DILATED.



SLIKA 2. MRI GLAVE V STAROSTI 1 LETA. ŠE VEDNO JE PRISOTEN OBOJESTRANSKI HIDROCEFALUS.

FIGURE 2. MRI IMAGE OF THE BRAIN AT THE AGE OF ONE YEAR. BILATERAL HYDROCEPHALUS IS STILL PRESENT.

deklice veganka in ni navajala zaužitja kakršnekoli hrane, ki bi morebiti lahko bila kontaminirana z listerijo. Kljub temu, da so številni primeri listerioze povezani z izbruhi, pa je veliko primerov okužb z listerijo tudi pri nosečnicah z negativno epidemiološko anamnezo, kar se ujema z našimi izkušnjami (1, 10).

Večja prospektivna raziskava iz Francije je pokazala, da se okužba nosečnice z listerijo v 21 % konča s spontanim splavom oz. smrtjo ploda v maternici (8). V tej raziskavi se je le 5 % nosečnosti, v katerih je prišlo do okužbe z listerijo, končalo z normalnim porodom in poporodnim potekom, kar v 45 % pa je prišlo do prezgodnjega poroda (8). Horioamnionitis kot posledica okužbe z listerijo je bil najverjetnejši vzrok za prezgodnji porod tudi v našem primeru. Glavni dejavnik, ki vpliva na izid pri plodu, je višina nosečnosti, pri kateri pride do okužbe nosečnice z listerijo. V francoski raziskavi se je pokazalo, da je tveganje za smrt ploda najmanjše, če do okužbe pride po 29. tednu nosečnosti (8). V prikazanem primeru in v ostalih primerih neonatalne listerioze v naši enoti je do okužbe prišlo pred 29. tednom, kar je pripeljalo do prezgodnjega poroda in tudi do hudih posledic za nedonošenčke.

Kot vse nedonošenčke s sumom na zgodnjo sepsa smo tudi deklico v našem primeru empirično pričeli zdraviti z dvotirno antibiotično terapijo z ampicilinom in gentamicinom. Po potrditvi okužbe z listerijo smo prešli na monoterapijo z ampicilinom, ki smo jo v dogovoru z infektologi nadaljevali 21 dni. Terapija je v skladu s smernicami ESCMID, ki za listerijski meningitis priporočajo uporabo amoksicilina ali ampicilina intravensko, v primeru uporabe penicilina G pa kombinacijo z aminoglikozidom, saj naj bi le-ta delovala sinergistično (11). Ravno zaradi možne okužbe z listerijo v slovenskih navodilih za izkustveno terapijo zgodnje sepe pri novorojenčku v kombinaciji z gentamicinom ostaja ampicilin, medtem ko npr. v Združenem kraljestvu uporabljajo kombinacijo penicilina in

gentamicina (12). Izkustvena terapija, ki je usmerjena tudi proti listeriji, je, kot kaže naš primer, še vedno na mestu. Kljub temu, da je listerija redke povzročitelj neonatalne okužbe, pa so posledice lahko zelo hude. Nosečnice pogosto nimajo težav, v veliko primerih so negativne tudi najpogostejše mikrobiološke kužnine, kot sta bris vagine in hemokultura, tako da okužbe z listerijo pri novorojenčku niti ne pričakujemo (1, 3, 7, 8). Hitro in ustrezno antibiotično zdravljenje je tako ključnega pomena za preprečevanje ali omejitev hudih posledic ali celo smrti novorojenčka (1).

Hidrocefalus je pri novorojenčkih sicer precej pogost, saj se pojavlja z incidenco 0,36–0,9 na 1.000 živorojenih otrok (13). Glavni vzrok hidrocefalusa pri nedonošenčkih je znotrajmožganska krvavitev, povezana s krvavitvijo v germinalni matriks (14). Postinfekcijski hidrocefalus je posledica akumulacije likvorja v možganskih prekatih zaradi okužbe centralnega živčevja in je najpogostejše obstruktiven (15). Za postavitev diagnoze in spremljanje napredovanja hidrocefalusa je pri novorojenčkih in nedonošenčkih najbolj uporaben in najmanj invaziven UZ pregled glave, česar smo se posluževali tudi v našem primeru (15). Z MRI slikanjem pa lahko še natančneje prikažemo morfologijo možganskega tkiva in cistern, zaželeno pa je tudi pred nevrokirurškim posegom in za spremljanje stanja; tako je tudi naša deklica imela več MRI preiskav (16). Glavni način zdravljenja napredujočega ali vztrajajočega hidrocefalusa je vstavev prekatno-peritonealnega drena, za kar pa je zaželen prisotnost sterilnega likvorja (17). Kot premostitveni ukrep se velikokrat uporablja vstavev prekatno-subgalealnega šanta, ki je bil vstavljen tudi pri naši deklici. Šant je sicer zelo uporaben za zdravljenje povišanega znotrajmožganskega tlaka in omogoča tudi mobilnost bolnika. Toda njegovo trajanje je omejeno (15). Pri naši deklici so se nevrokirurgi zaradi naraščanja obsega glave in znotrajlobonjskega tlaka odločili za vstavev prekatno-peritonealnega drena. Kljub vsem ukrepom za zmanjševanje znot-

rajlobanjskega tlaka pa rezultati bolnikov s postinfekcijskim hidrocefalusom niso najbolj spodbudni, saj je več kot tretjina bolnikov hudo prizadetih zaradi osnovne okužbe (18). Glavni napovedni dejavnik poleg povišanega intrakranialnega tlaka je tako predvsem obseg poškodbe parenhima (15, 18). Vse to drži tudi za našo deklico, pri kateri so kljub hitremu pričetku z antibiotičnim zdravljenjem, spremljanju razvoja hidrocefalusa in pravočasnem nevrokirurškem ukrepanju prisotne hude razvojno-nevrološke okvare. Podobne okvare so prisotne tudi pri drugi nedonošenki z listerijskim meningitisom, ki smo jo obravnavali v naši enoti, medtem ko je tretji nedonošenček z listerijskim meningitisom v naši enoti umrl.

Zaključek

V zadnjih 3 letih smo v naši enoti obravnavali 3 nedonošenčke z listerijsko okužbo osrednjega živčevja. Neonatalni meningitis, povzročen z *Listeria monocytogenes*, je redke, vendar lahko vodi v hidrocefalus, okvaro možganovine in povzroča razvojno-nevrološki zaostanek. Ob sumu na okužbo pri novorojencu je potrebna čimprejšnje izkustveno zdravljenje, na katero je listerija občutljiva, ter nato usmerjeno zdravljenje. Nujno je spremljanje stanja prekatnega sistema in obsega glave in pravočasno nevrokirurško ukrepanje, da omejimo še dodatno okvaro možganskega parenhima in čim bolj zmanjšamo nevrološke posledice okužbe.

Literatura

1. Vivant AL, Garmyn D, Piveteau P. *Listeria monocytogenes*, a down-to-earth pathogen. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 87.
2. Ferreira V, Wiedmann M, Teixeira P, Stasiewicz MJ. *Listeria monocytogenes* persistence in food-associated environments: epidemiology, strain characteristics, and implications for public health. *J Food Prot* 2014; 77 (1): 150–70.
3. Fouks Y, Amit S, Many A. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment. *J Perinatol* 2018; 38 (1): 26–30.
4. Ntuli N, Wadula J, Nakwa F. Characteristics and outcomes of neonates with blood stream infection due to *Listeria monocytogenes*. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 60 (10): 917–21.

5. Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, Thompson JL. Listeriosis in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2019; 74 (6): 362–8.
6. Kokalj M, Grilc E, Poglajen S. Letno poročilo o zoonozah in povzročiteljih zoonoz, 2020. Ljubljana: Uprava za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin; 2022.
7. Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. *Epidemiol Infect* 2010; 138 (10): 1503–9.
8. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALI-SA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (5): 510–9.
9. Dunphy L, Polkampali M, Simmons W, Fowler G. Maternal sepsis caused by *Listeria monocytogenes* with a fatal fetal outcome. *BMJ Case Rep* 2022; 15 (10).
10. Simao Raimundo D, Viveiros E, Monteiro I, Gomes F. Challenges in managing a case of neonatal listeriosis in Portugal. *Cureus* 2023; 15 (5): e38405.
11. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 Suppl 3: S37–62.
12. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (National Institute for Health and Care Excellence guideline 2021) [citirano 2024 Apr 3]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195/>
13. Garton HJ, Piatt JH, Jr. Hydrocephalus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51 (2): 305–25.
14. Nagy A, Bogner L, Pataki I, Barta Z, Novak L. Ventriculosubgaleal shunt in the treatment of posthemorrhagic and postinfectious hydrocephalus of premature infants. *Childs Nerv Syst* 2013; 29 (3): 413–8.
15. Padayachy L, Ford L, Dlamini N, Mazwi A. Surgical treatment of post-infectious hydrocephalus in infants. *Childs Nerv Syst* 2021; 37 (11): 3397–406.
16. Dinçer A, Özek MM. Radiologic evaluation of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2011; 27 (10): 1543–62.
17. Yakut N, Soysal A, Kepenekli Kadayifci E. Ventriculoperitoneal shunt infections and re-infections in children: a multicentre retrospective study. *Br J Neurosurg* 2018; 32 (2): 196–200.
18. Warf BC, Dagi AR, Kaaya BN, Schiff SJ. Five-year survival and outcome of treatment for postinfectious hydrocephalus in Ugandan infants. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8 (5): 502–8.

asist. dr. Tina Perme, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Služba za neonatologijo
Klinični oddelek za perinatologijo
Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, Ljubljana, Slovenija in
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
tina.perme@kclj.si

prispelo / received: 5. 3. 2024
sprejeto / accepted: 15. 9. 2024

Perme T. Hidrocefalus po neonatalnem meningitisu, povzročenem z bakterijo *Listeria monocytogenes*. *Slov Pediatr* 2024; 31(4): 203–206. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-4-06>.