

# Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda Nozokomiyal Pseudomonas Sepsisi ve Menenjitisi

Handan AĞIRBAŞLI(\*), Betül BİNER(\*\*), Sema ANAK(\*\*\*), Nevin YALMAN(\*\*\*), Ömer DEVECİOĞLU(\*\*\*), Leyla AĞAOĞLU(\*\*\*), Gündüz GEDİKOĞLU(\*)

## ÖZET

Bu yazıda akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve indüksiyon tedavisi sırasında nötropenik dönemde sol kolunda subkutan enjeksiyon yerinde gelişen abse sonrası oluşan Pseudomonas aeruginosa sepsisi ve menenjitisi ile kaybedilen 3 yaş 8 aylık erkek hasta sunulmuştur ve nadir görülen P.aeruginosa menenjitisi literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : P.aeruginosa, sepsis, menenjit, akut lenfoblastik lösemi

## SUMMARY

Nosocomial Pseudomonal Sepsis and Meningitis in an Acute Lymphoblastic Leukemia Case

In this report, a 3 year and 8 months of age boy with the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia who developed an abscess in his left arm at the in subcutan injection location during neutropenic period of remission induction treatment, was lost with Pseudomonas aeruginosa sepsis and meningitis was presented. Rarely diagnosed P. aeruginosa meningitis is reviewed in the light of the literature.

Key words : P. aeruginosa, sepsis, meningitis, acute lymphoblastic leukemia

## GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa sıklıkla toprak ve suda bulunan bir çevre mikroorganizmasıdır. İnsan deri ve dışkısında saprofit olarak bulunmaktadır. Nemli çevrelerde yaşama yeteneğinden dolayı özellikle yoğun bakım hastaları arasında sık rastlanılan önemli bir nozokomiyal patojendir (1,2).

Nötropeni immunsuprese hastalarda ciddi ve fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar. Bu enfeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Kanserli vakalarda uygulanan kemoterapi gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasına neden olarak

mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırmakta ayrıca humoral ve hücreli immunitenin baskılanması nedeni ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalara uygulanan intravenöz kateterler, kemik iliği aspirasyonu, endotrakeal intübasyon, intratekal tedavi girişimleri gibi invaziv işlemler ve subkutan enfeksiyonlar konağın doğal savunma bariyerlerini yıkarak enfeksiyon riskini artırır. Nötropeni hastalarda enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Enfeksiyon profilaksisi için kullanılan oral antibiyotikler ile de normal flora bozulmaktadır (3). Ayrıca hastaneye yatan vakalar bir hafta gibi kısa bir süre içinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olurlar (4). Kolonize olan bu mikroorganizmaların hepsi aynı derecede invazif değildir. P.aeruginosa özellikle virulan olup, daha önce bu patojen ile kolonize olan vakaların, %40-60'ında nötropenik oldukları dönemde enfeksiyon gelişmektedir (5).

(\*) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı  
(\*\*)Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Edirne  
(\*\*\*) İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

## OLGU

Üç yaş sekiz aylık erkek hasta bir hafta süren halsizlik ve solukluk şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden, özel bir hastanede iki gün yattığı öğrenildi. Pediatrik Hematoloji/Onkoloji servisine akut lenfoblastik lösemi tanısıyla yatırıldı. Fizik muayenesinde ateş 380C olup, karaciğer ve dalak 4 cm ele geliyordu, cildi soluk idi.

Laboratuvar Bulguları : Hb:6g/dl, lökosit: 12.600/mm<sup>3</sup>, (dağılımı %90 lenfoblast, %10 nötrofil), trombosit :19.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 50 mm/saat idi. CRP: 37 mg/l olan hastaya kemik iliği aspirasyonu sonucu ALL-L1 tanısı kondu. Remisyon indüksiyon tedavisine başlandı. Eritrosit ve trombosit transfüzyonları uygulandı. Trimetoprim/sulfametoksazol (5mg/kg/gün haftada üç gün) ve ketokonazol 5mg/kg/gün ile profilaksi başlandı. 38.5°C ateş nedeni ile kan, idrar ve boğaz kültürleri alındı. Seftazidim (100mg/kg) ve amikasin (15mg/kg) tedavisi altında ateş, 24 saatte normale döndü. İki gün sonra CRP 21 mg/l'e indi. Yattıktan beş gün sonra Hickman kateter takılan hastanın ilk kültürlerinde üreme olmadı, antibiyotikleri onuncu günde kesildi. Bir gün sonra kateter giriş yerindeki hiperemi nedeni ile alınan kültürde metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocokların (MSKNS) yoğun üremesi üzerine antibiyotikleri kesildikten dört gün sonra tedaviye teikoplanin (6mg/kg) eklendi. Tedavi protokolündeki L-asparaginaz subkutan uygulandıktan bir gün sonra sol kolda ağrısı başlayan fakat kızarıklık veya ısı artışı olmayan hastaya, yapılan ultrasonografide özellik saptanmamasına rağmen lökosit sayısının 300/mm<sup>3</sup> CRP'nin 97 mg/l olması ve yüksek ateş nedeni ile kültür alınarak teikoplanin yerine vankomisin (40mg/kg) + netilmisin (7mg/kg) başlandı. Bir gün sonra hastanın sol kolunda ısı artışı oldu. Ateşinin yüksek seyretmesi nedeni ile çekilen MRI'da (Magnetic Resonance Imaging) sol kolda triseps kasında ve komşuluğundaki cilt altı yağ dokusunda diffüz inflamasyon ve triseps kası medial kesiminde 1.5 cm çapında abse ile uyumlu görünüm saptandı. Intratekal tedavi sırasında alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) berraktı ve hücre: 300/mm<sup>3</sup> protein:

2mg/dl, şeker: 138mg/dl, eş zamanlı kan şekeri: 154 mg/dl olarak saptandı. BOS kültüründe üreme olmadı. Yüksek ateşi devam eden hastanın vankomisin ve netilmisin başlandıktan bir gün sonra kan kültüründe P. aeruginosa ürediği saptandı. Kateterden aynı gün alınan dört ayrı hemokültürde aynı bakteri üredi. Tedaviye meropenem eklendi, CRP>220 mg/dl idi. Üç gün pentaglobin uygulandı. Dört gün sonra hala ateşi yüksek seyreden hastaya kontrol amacıyla lomber ponksiyon yapıldı. Lösemik santral sinir sistemi tutulumunu araştırmak üzere patolojiye örnek gönderildi. BOS incelemesinde görüntü bulanıktı ve hücre :150 /mm<sup>3</sup>, protein: 426 mg/dl, şeker: 86 mg/dl, kan şekeri ise 198 mg/dl olarak saptandı. BOS tan yapılan frotti'de bol Gram negatif çomak görüldü. Konvülziyon geçiren hastanın genel durumu bozuldu ve eksitus oldu. Ölümünden sonra BOS kültüründe P.aeruginosa üretildi. İndüklenebilen β laktamaz üretimi saptandı. Hemokültürden üretilen P.aeruginosa ile benzer şekilde sadece aminoglikozitlere, kinolon grubu antibiyotiklere ve IV.kuşak sefalosporine duyarlı bulundu. CRP düzeyleri Behring Nefelometre cihazı ile çalışıldı (normal < 5mg/l). Hemokültür üremeleri ise BACTEC 9050 cihazı ile saptandı.

Hem kandan hem BOS'tan üretilen Pseudomonas cinsi bakteriler kanlı jelozda oksidaz reaksiyonunun (+) olması, β hemoliz oluşumu, beyaz sabun kokusu, yayvan koloni morfolojisi, metalik parlaklık gibi tipik özellikler ile P.aeruginosa olarak tanımlanmışlardır.

## TARTIŞMA

P.aeruginosa, nozokomiyal infeksiyonu olan hastalarda en sık görülen üçüncü patojendir. Hastane lavabolarının bu yayılmada çok önemli bir kaynak olduğu belirtilmiştir (6) . Onkoloji hastalarında önemli bir patojen olan P.aeruginosa'nın hastane infeksiyonlarına neden olduğu ve kaynağın hastane lavaboları olduğu vurgulanan bir çalışmada hastaneye girişte hastaların %10'unun kolonize olduğu; önemli Pseudomonas infeksiyonlarının kolonize hastalarda %11 oranında görülürken, ciddi

nötropenisi olan kolonize hastalarda %63 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Gram negatif enterik çomakların menenjit etkenleri arasında beşinci sırayı aldığı bir çalışmada menenjitte nötropeni ve trombositopeninin mortaliteyi önemli bir ölçüde arttırdığı vurgulanmaktadır. Bakteriyeminin eşlik ettiği menenjit vakalarında da mortalitenin yüksek olduğu belirtilmektedir (7). Nozokomiyal P.aeruginosa sepsisinde alışılmadık bir şekilde yüksek bir mortalite oranı vardır. Diğer organizmalardan daha öldürücü oluşunun nedeni anlaşılmamıştır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (8). Gram negatif septisemilerde en yüksek mortalite hızı P.aeruginosa ile infekte olanlarda görülmüştür. Bu infeksiyon hemen hemen daima nozokomiyaldır ve tipik olarak ciddi altta yatan hastalığı olan hastalarda görülmektedir (9). Sepsiste mortalite hızı altta yatan hastalıkta %27.8 iken normal hastada %8.9 olarak bulunmuştur (10). P.aeruginosa menenjitinin mortalitesi %84 civarındadır ve nadir görülmektedir. Bu yüzden prospektif kontrollü çalışmalar yapılamamaktadır. Seftazidim, in vitro potent antipseudomonal aktiviteye sahiptir ve meningeal inflamasyonda BOS içine geçişi iyidir. Bu yüzden seftazidim+aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir. Sistemik tedaviye cevap yoksa intratekal veya intraventriküler aminoglikozid tedavisi düşünülmektedir (11,12,13).

Gram negatif çomaklar ile oluşan menenjitte bakteriyemi prognoz için önemlidir. Nunn ve Wellman (14) Pseudomonas menenjitinde bakteriyemik hastalarda mortalite hızını %86 bakteriyemik olmayan nöroşirurji sonrası gelişen menenjitte %55 olarak bulmuşlardır. Berk (15) ise mortalite hızını bakteriyemik hastalarda %53 bakteriyemik olmayanlarda ise %12 olarak bulmuştur.

Son zamanlarda Pseudomonas menenjitinde I.V. seftazidime alternatif olarak siprofloksasin tavsiye edilmektedir . ALL'li bir çocukta atravmatik spontan bir P.aeruginosa menenjitinde mikroorganizma; in vitro, seftazidim, netilmisin, siprofloksasine hassas bulunmasına rağmen netilmisin ve siprofloksasin BOS'ta terapötik düzeye ulaşamadıkları için

tedavide yetersiz kalmış iken, intraventriküler bir kaynak yolu ile intratekal aminoglikozit tedavisi infeksiyonu eradike etmede başarılı olmuştur. Pseudomonas menenjitli çocuklarda I.V. tedavi başarısız olduğunda in vitro duyarlı bulunan antibiyotiklerin acilen intraventriküler uygulamaları önerilebilir (16).

Olgumuzda P.aeruginosa'nın giriş yeri muhtemelen subkutan injeksiyon yeri idi. Hastanın etken ile ilk yatışta kolonize olması ve kemoterapi ile nötropeniye girdiği dönemde infeksiyon gelişmesi olasıdır. Nötropenik olgularda inflamatuvar cevap olmadığından ateş genellikle infeksiyonun tek belirtisi olmaktadır. Potansiyel patojenlerin fazlalığı ve atipik prezentasyonlarından dolayı immunosupresyonda teşhis daha güçtür. Sadece ateş ve baş ağrısı bulunabilir. Teşhis çok hızlı değerlendirilmelidir. Çünkü spesifik tedavi morbidite ve mortaliteyi düşürmektedir. Klinik tablo; bakterinin hematojen yolla ve multipl organ yayılımı ile derin doku invazyonuna yol açması ile görülür. Patolojik lezyonlar etkilenmiş dokuda ve multifokal nekrozlar, abseler ve süpürasyonlar halinde görülür (17) . Hematojen yayılımdan kaynaklanan endokardit, menenjit, beyin absesi, kemik ve eklem iltihabı gibi infeksiyonlar tek vakalar halinde düzenli bir sıklıkta literatürde bildirilmektedir (18). Bir başka görüşte ise 1975-94 arası incelenen 158 sepsis vakasında; %50 oranında altta yatan hastalık bulunduğu, bunun da en sık %39 oranında lösemiden kaynaklandığı ve menenjitin %24.7 oranı ile en sık görülen komplikasyon olduğu belirtilmiştir.

Hastalarımızda 03.09.1992'den 31.01.2000'e kadar yaklaşık 9100 kan örneği incelenmiş ve sekiz yıllık süre içinde 264 sepsis vakasının birinde menenjit görülmüştür (%0.3). Ancak mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş bu 264 sepsis vakasının 25'inde Pseudomonas cinsi bakteri üretilmiş (%10.3), bunların ise birinde menenjit gelişmiştir (%4). Nötropenik çocuklarda santral sinir sistemi infeksiyonları nadirdir ve ancak ventriküloperitoneal şant veya Ommaya rezervuarı gibi kalıcı ventriküler cihazı bulunan hastalarda görülebilmektedir. Olgumuz böyle bir risk de bulunmamakta idi.

Nötropenik olgularda menenjit geliştiğinde, meningeal inflamasyon genellikle yoktur (19,20). Olgumuzun eks olmasından bir gün önce yapılan BOS incelemesinde de frotide bol bakteri görülmesine rağmen  $\text{mm}^3$ 'te sadece 150 hücre mevcuttu. Hücre sayısının ve diğer değerlerin düşükluğu, iatrojenik olarak menenjit tablosunu modifiye ettiğimizi düşündürmektedir (menenjit tanısı öncesi verilen tedavilerin olayı baskıladığı ama tam etkili olamadığı görülmüştür). Cilt bulguları etken mikroorganizma hakkında değerli ipuçları verebildiği için nötropenik olgularda fizik muayenede cilt ve mukozalar çok dikkatli şekilde gözden geçirilmelidir (20). Çünkü ciltten yapılan injeksiyon gibi minör bir travma bile toplumdan (Stafilokok cinsi bakteriler) veya nozokomiyal çevreden (Corynebacterium JK, Enterobacter cinsi, P.aeruginosa) gelen etkenler aracılığı ile bakteriyeminin potansiyel kaynağı olabilir. Ecythma gangrenosum, genellikle aksiller, anal veya genital bölgede saklı bulunabilir ve kural olarak P.aeruginosa bakteriyemisinin işaretidir.

Servisimizde rutin olarak her intratekal girişimde BOS'un mikrobiyolojik incelemesi yapılmakta fakat sepsis gelişen her hastada klinik bulgu olmadıkça menenjit araştırılmamakta idi (çok nadir görülen bir komplikasyon olduğu için).

İn vitro duyarlı bulunan meropenem ve IVIG tedavisi altında son dört günde hastanın kliniği düzelmemiş; P.aeruginosa sepsisi ve menenjitindeki beklenen yüksek mortalite ile kaybedilmiştir.

Sonuç olarak nötropenik olgularda cilt ve mukoza bulgularının değerlendirilmesinin önemini; nadir de olsa nötropenik olgularda menenjit görülebileceğini, Pseudomonas sepsisinde ise Pseudomonas menenjitinin, yukarıda belirtilen nötropeni, bakteriyemi ve alta yatan hastalığın getirdiği yüksek riskleri nedeniyle öncelikle düşünülmesi ve çok iyi araştırılması gerektiğini, tespit edildiğinde ise tedavinin çok hızlı uygulanması ve gerekirse intraventriküler uygulama yolunun acilen denemesi gerektiğini vurgulamak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM (eds) : Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, p.386-405, 9 th Edition, Mosby St. Louis Missouri (1994).
2. Griffith SJ, Nathan C, Secander RK et al: The Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in oncology patients in a general hospital, J Infect Dis 160:1030 (1989).
3. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MK, Wiernik PH: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens, Ann Intern Med 77:707 (1972).
4. Fainstain V, Rodriguez V, Turk M, Herman G, Rosenbaum B, Bodey GP: Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with leukemia, J Infect Dis 144:10 (1981).
5. Schimpff SC, Greene WH, Young VM et al: Significance of Pseudomonas aeruginosa in the patient with leukemia or lymphoma, J Infect Dis 130:524 (1981).
6. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN and Doebbeling BN: Outbreak of Pseudomonas aeruginosa infections in a surgical intensive care unit, Probable transmission via hands of a health care worker. Clin Infect Dis 16:372 (1993).
7. Unhanand M, Mustafa MM, Mc Cracken GH, Nelson JD: Gram-negative enteric bacillary meningitis : A twenty-one-year experience, J Pediatr 15:21 (1993).
8. Miller PJ and Wenzel RP: Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections, J Infect Dis 156 : 471 (1987).
9. Bryan CS: Clinical implications of positive blood cultures, Clin Microbiol Rev 2:329 (1989).
10. Sato T, Wada Y, Okazaki M et al: Study on septicaemia in infants and children in the past 20 years. Part 2.an analysis of factors that prescribe for the prognosis, Kansenshogaku Zasshi 70:784 (1996).
11. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld M: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment, Ann Intern Med 112:610 (1990).
12. Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM et al: Increasing incidence of Gram positive sepsis in cancer patients, Med Pediatr Oncol 5:241 (1978).
13. Love LJ, Schimpff SC, Schiffer CA: Improved prognosis for granulocytopenic patients with Gram negative bacteremia, Am J Med 68:643 (1980).
14. Nunn S, Welman W: Pseudomonas meningitis, Med Clin North Am. 15 no'lu kaynakta site edilmiştir.44:1075-8 (1960)
15. Berk SL, Mc Cabe WR: Meningitis caused by Gram negative bacilli, Ann Intern Med. 93:253 (1980).
16. Saha V, Stansfield R, Masterton R, Eden T: The Treatment of Pseudomonas aeruginosa meningitis old regimen or newer drugs, Scand J Infect Dis 25:81 (1993).
17. Baker DG: Natural pathogens of laboratory, mice rats and rabbits and their effects on research, Clin Microbiol Rev 231: 66 (1998).
18. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenbeger PC, Winn WC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology p.185, 4th ed. Lippincott Company Philadelphia (1992).
19. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients, Arch Intern Med 135:715 (1975).
20. Meunier F: Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and Practise of Infectious Diseases p.2265 3rd edition. Churchill Livingstone, New York, (1990)