Yazdır

Olgu Sunumu/Case Report

Mikrobiyol Bul 2014; 48(3): 495-500

Bardet-Biedl Sendromlu Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Bir Hastada Elizabethkingia meningosepticum Bakteriyemisi

Elizabethkingia meningosepticum Bacteremia in a Patient with Bardet-Biedl Syndrome and Chronic Renal Failure

Burcu BAYRAK, Muzaffer FİNCANCI, Umut Devrim BİNAY, Cansu ÇİMEN, Gülay Ülkü ÖZKANTAR ÜNLÜGÜNEŞ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
Istanbul Educational and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

ÖZET

Elizabethkingia meningosepticum, özellikle yenidoğanlar ve immün süpresif hastalarda hayatı tehdit eden hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen gram-negatif bir fırsatçı patojendir. Değişik bir antibiyotik duyarlılık paternine sahip olan *E.meningosepticum*, gram-negatif bakterilerin duyarlı olduğu birçok antibiyotiğe dirençli olup, vankomisin ve kotrimoksazol (SXT) gibi gram-pozitif bakterilere etkili olan antibiyotiklere duyarlılık gösterir. Bu nedenle *E.meningosepticum* enfeksiyonlarında tedavinin başarısı, etkenin doğru tanımlanmasına bağlıdır. Bu raporda, birçok organı etkileyen genetik bir bozukluk olan Bardet-Biedl sendromuna bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişen ve diyaliz kateteri bulunan bir hastada görülen kateter ile ilişkili *E.meningosepticum* bakteriyemisi sunulmaktadır. Bardet-Biedl sendromlu femoral kateteri olan 25 yaşında erkek hasta acil servise bir gündür var olan yüksek ateş ve titreme şikayetleriyle başvurmuştur. Başvuru sırasında alınan kan kültürlerinin her ikisi, iki gün sonra pozitif sinyal vermiş; kanlı agar besiyerine yapılan pasajda 37°C'de 16 saatlik inkübasyon sonunda gram-negatif bakteri kolonilerine benzeyen düzgün kenarlı, iri, gri koloniler ürerken, MacConkey agara yapılan pasajda beş gün sonunda üreme olmamıştır. Bakteri kolonileri KOH, oksidaz, katalaz, üreaz, eskülin, MOI (Motility Indole Ornithine) testleriyle pozitif; sitratla negatif sonuç vermiş; Gram boyamada zayıf boyanan, gram-negatif, ince basiller izlenmiştir. İzolat, Vitek® 2 sistemi (bioMérieux, ABD) ile *E.meningosepticum* olarak tanımlanmış ve tanı PCR ile 16S RNA gen bölgesinin amplifikasyonu ve dizi analizi yapılarak doğrulanmıştır. İzolatın antibiyotik duyarlılığı Vitek 2 sistemiyle belirlenmiş, vankomisin duyarlılığı ise Kirby-Bauer disk difüzyon testiyle değerlendirilmiştir. İzolatın, ampisilin/sulbaktam piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, meropenem, imipenem, amikasin, gentamisin, netilmisin, levofloksasin, tetrasiklin, kolistin ve rifampisine dirençli; tigesiklin ve tetrasikline orta duyarlı; sefoperazon/sulbaktam, siprofloksasin, levofloksasin, SXT ve vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. Hastaya dört günde bir 1 gram olmak üzere vankomisin tedavisi başlanmış; tedavinin dokuzuncu gününde ateşi tekrar yükselen hastanın alınan kan kültürlerinden yeniden *E.meningosepticum* izole edilmiştir. Diyaliz kateterinin değiştirilmesi ve vankomisin tedavisinin 15 güne tamamlanması ile hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, riskli hasta gruplarında ampirik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ciddi enfeksiyonlarda, gram-negatif basil izole edildiğinde *E.meningosepticum*'un akla getirilmesi, doğru tanı ve uygun tedavi ile morbidite ve mortalitenin yükselmesini önleyecektir.

Anahtar sözcükler: Elizabethkingia meningosepticum; Bardet-Biedl sendromu; bakteriyemi.

ABSTRACT

Elizabethkingia meningosepticum, a gram-negative opportunistic pathogen may cause life-threatening nosocomial infections

especially in newborns and immunosuppressive patients. This bacterium has a peculiar antibiotic resistance profile. It is resistant to most of the antibiotics against gram-negative bacteria and susceptible to antibiotics that are used to treat gram-positive bacteria, such as vancomycin and trimethoprim-sulphamethoxazole (SXT). For this reason appropriate treatment of *E.meningosepticum* infections are based on the proper identification of bacteria. In this report, a case of catheter-related *E.meningosepticum* bacteremia in a patient with chronic renal failure due to Bardet-Biedl syndrome, a genetic disorder characterized by multiorgan dysfunction, was presented. A 25-year-old male patient with Bardet-Biedl syndrome was admitted to the emergency room with the complaints of high fever with shivers that started the day before. The patient had a femoral dialysis catheter. Venous blood samples drawn at the time of administration were cultured immediately. Two days later, blood cultures which yielded positive signals were passaged onto blood and MacConkey agar plates and after incubation at 37°C for 16 hours, wet-raised colonies with clear margin, gray colour and large size similar to gram-negative bacterial colonies were detected on blood agar medium. No growth was observed on MacConkey agar plate at the end of five days. The isolate was found positive for KOH, oxidase, catalase, urease, esculine and MOI (Motility Indole Ornithine) tests, whereas it was citrate negative. Gram staining revealed faintly stained thin gram-negative bacilli. The isolate was identified as *E.meningosepticum* by Vitek® 2 system (bioMérieux, USA), and confirmed by sequence analysis of 16S RNA gene region amplified with PCR method. The antibiotic susceptibility profile of the strain was detected by the Vitek 2 system, while vancomycin susceptibility was investigated by Kirby-Bauer disc diffusion method. The isolate was found resistant to ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, imipenem, amikacin, gentamicin, netilmicin, levofloxacin, tetracycline, colistin and rifampicin; intermediate to tigecyclin and tetracyclin; susceptible to cefoperazone/sulbactam, ciprofloxacin, levofloxacin, SXT and vancomycin. One gram vancomycin once every four days was administered to the patient, however on the ninth day of the treatment he developed fever again. Blood cultures obtained again yielded *E.meningosepticum*. After changing his dialysis catheter and extending the vancomycin treatment to 15 days, the patient was discharged with cure. In conclusion, clinicians should consider *E.meningosepticum* as a possible causative agent of bacteremia non-responsive to the empirical antibiotic regimens and when gram-negative bacteria are isolated from the blood cultures of such patients with underlying diseases. Accurate and prompt identification of *E.meningosepticum* will allow immediate administration of the specific antibiotic treatment, thereby decreasing the mortality and morbidity rates.

Key words: Elizabethkingia meningosepticum; Bardet-Biedl syndrome; bacteremia.

Geliş Tarihi (Received): 27.03.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi (Accepted):** 27.05.2014

GİRİŞ

Elizabethkingia meningosepticum (önceden, Chryseobacterium meningosepticum) hareketsiz, fermentatif olmayan, oksidaz pozitif, gram-negatif aerobik bir basildir[1]. Su ve toprakta bulunan bu bakteri, etkin klorlamaya rağmen musluk suyunda canlılığını sürdürerek lavabo ve muslukları kolonize edebilmektedir[1]. Hastane ortamındaki sıvı içeren cihazları (entübasyon tüpleri, buhar maskeleri, enjektörler vb.) kontamine ederek enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir[2]. Bakterinin virülansı düşük olup, insandaki varlığı çoğunlukla kolonizasyon göstergesidir[1]. Fırsatçı bir patojen olan E.meningosepticum özellikle yenidoğanları ve immün süpresif hastaları etkilemektedir. Predispozan faktörler arasında; malignensi, nötropeni, diyabet, steroid kullanımı, kronik hemodiyaliz ve malnütrisyon sayılabilir[1]. En sık neden olduğu klinik tablo prematüre menenjiti olup, bakteriyemi ikinci sırada yer almaktadır. E.meningosepticum değişik bir antibiyotik duyarlılık paternine sahiptir; gram-negatif basillere etkili birçok antibiyotiğe dirençli iken, gram-pozitif bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklere duyarlıdır.

Bardet-Biedl sendromu, vücudun birçok bölgesini etkileyen otozomal resesif geçişli genetik bir bozukluktur[3]. Bu raporda, kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle 13 yıldır diyalize girmekte olan ve diyaliz kateteri bulunan Bardet-Biedl sendromlu bir hastada görülen kateterle ilişkili E.meningosepticum bakteriyemisi sunulmaktadır.

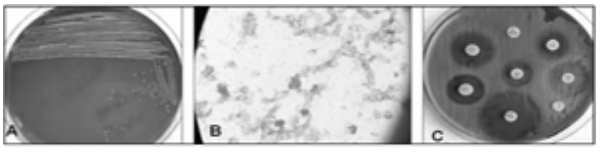
OLGU SUNUMU

Bardet-Biedl sendromlu femoral kateteri olan 25 yaşında erkek hasta, acil servise bir gündür var olan yüksek ateş ve titreme şikayetleriyle başvurdu. Başvuru sırasında hastanın ateşi 39°C, tansiyonu 90/50 mmHg, kalp hızı 120/dk, solunum sayısı 20/dk,

beyaz küre sayısı 5200/ml, nötrofil %74 ve C-reaktif protein (CRP) değeri 35 mg/dl idi. Hastanın servise yatışı yapıldı ve biri kateterden diğeri periferik venden olmak üzere iki adet kan kültürü alındı. Hastaya vankomisin (1 g IV) tedavisi başlandı ve belirtilen dozda dört günde bir olarak planlandı. Hastanın başvuru esnasında alınan kan kültürlerinin her ikisinde iki gün sonra üreyen bakteri E.meningosepticum olarak tanımlandı. Vankomisin tedavisinin 9. gününde, hastanın kliniği düzelmiş ve CRP değeri 2 mg/dl'ye gerilemiş iken ateşi yeniden yükseldi (39°C). Bu esnada bir adet periferik ven ve bir adet kateterden olmak üzere yeniden kan kültürleri alındı. İki gün sonra venöz kan kültüründen tekrar E.meningosepticum izole edildi. Hastanın ateşi ikinci kez yükseldikten sonra diyaliz kateteri yenisi ile değiştirildi. Vankomisin tedavisi 15 güne tamamlandıktan sonra hasta taburcu edildi.

İzolatın Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılığı

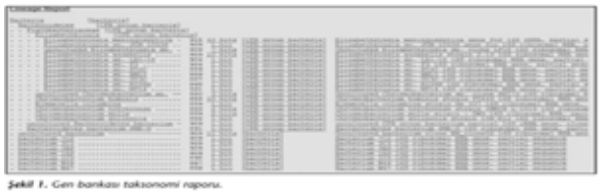
Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden kanlı agara yapılan pasaj ve 37°C'de 16 saatlik inkübasyon süresi sonunda gram-negatif bakteri kolonilerine benzeyen iri, gri koloniler üredi (Resim 1A). MacConkey agara yapılan pasajda ise beş gün sonunda üreme olmadı. KOH, oksidaz, katalaz, üreaz, eskülin, MOI (Motility Indole Ornithine) testleri pozitif; sitrat testi negatifti. Gram boyamada zayıf boyanan gram-negatif ince basiller izlendi (Resim 1B). İzolatın tanımlanması Vitek® 2 sistemi (bioMérieux, ABD) ile yapıldı ve 16S RNA gen bölgesi dizi analiziyle de doğrulandı.



Resim 1. A) Kanlı agarda E.meningosepticum kolonilerinin görünümü; B) Kan kültüründen hazırlanan Gram boyalı preparatta basillerin görünümü; C) Kirby-Bauer yöntemiyle bakterinin vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılıkları.

Resim 1

Dizi analizi için, kanlı agar besiyerinde 24 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen saf kültürden 1x PCR Buffer (Qiagen, Almanya) içerisinde 0.5 McFarland konsantrasyonunda süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyonlardan 1 µl'lik kısım PCR'de kullanıldı. 16S rRNA gen bölgesinin çoğaltılması için 16S-F: 5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3' ve 16S-R: 5'-ACG GCT ACC TTG TTA CGA CTT-3' primerleri kullanıldı[4]. 50 µl final hacimde 25 µl 2x PCR Buffer, 1'er µl primer (25 pmol/ml) ve 1 µl bakteri süspansiyonu kullanılarak 95°C'de 15 dakika inkübasyonu takiben 95°C'de 30 saniye, 50°C'de 1 dakika ve 72°C'de 2 dakikalık inkübasyonların gerçekleştirildiği 40 döngülük klasik PCR işlemi ile 16S rRNA bölgesi çoğaltıldı. PCR ürünü, jel elektroforezinden sonra ticari bir kit (EZ-10 Spin Column Gel Extraction kit, Bio Basic, Kanada) kullanılarak üretici talimatları doğrultusunda saflaştırıldı. Saflaştırılan ürün BigDye terminator (LifeScience, ABD) kiti kullanılarak DNA dizi analizi işlemine tabi tutuldu. Elde edilen dizinin edisyonu DNAStar paketi içerisinde yer alan SeqMan yazılımı (DNAStar Package Madison, ABD) ile gerçekleştirildi. Elde edilen dizi, gen bankası BLAST yazılımı kullanılarak gen bankası veri tabanıyla karşılaştırıldı. Dizinin gen bankasında %99 oranında E.meningosepticum ile örtüştüğü gözlendi (Şekil 1,2).



Şekil 1. Gen bankası taksonomi raporu.

Şekil 1

İzolatın antibiyotik duyarlılığı Vitek® 2 sistemiyle belirlendi. İzolat, ampisilin/sulbaktam piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, meropenem, imipenem, amikasin, gentamisin, netilmisin, levofloksasin, tetrasiklin, kolistin ve rifampisine dirençli; tigesiklin ve tetrasikline orta duyarlı; sefoperazon/sulbaktam (MİK: 16 µg/ml), siprofloksasin (MİK: 0.5 µg/ml), levofloksasin (MİK: 0.25 µg/ml) ve trimetoprim/sülfametoksazole (MİK: 40 µg/ml) duyarlı olarak bulundu. İzolatın vankomisin duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile araştırıldı ve vankomisine duyarlı olduğu saptandı (Resim 1C).

TARTIŞMA

Literatürdeki E.meningosepticum olgularının çoğu immün süpresif hastalar ile yenidoğanlarda rapor edilen hastane kaynaklı enfeksiyonlardır[5,6,7,8,9,10,11,12,13]. Ülkemizden bildirilen olgular E.meningosepticum kaynaklı posttravmatik keratit ve hastane kaynaklı yenidoğan E.meningosepticum enfeksiyonlarıdır[5,6,7,8]. Bakterinin 1958 yılında neonatal menenjit etkeni olarak tanımlanmasından sonra yenidoğan ve bebeklerde onlarca hastane kaynaklı salgın rapor edilmiş, hastalığın kontrolüne ve tedavisine yönelik önerilerde bulunulmuştur[9]. Erişkin E.meningosepticum bakteriyemisinin incelendiği bir çalışmada, 118 olgudan %86'sının hastane kaynaklı olduğu görülmüş; izole edilen suşların %80'den fazlası trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve kinolonlara duyarlı bulunmuştur[10]. Diğer bir çalışmada da, hastane kaynaklı bir E.meningosepticum suşunun siprofloksasin (MİK: 1 µg/ml), tigesiklin (MİK: 2 µg/ml) ve TMP-SMZ'ye (MİK: 40 µg/ml) duyarlı olduğu bildirilmiştir[11]. Dias ve arkadaşlarının[12] olgu serilerinde, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren bir hastanın hastaneye başvurusunun birinci ve yedinci günlerinde alınan kan kültürlerinden izole edilen E.meningosepticum suşu penisilin, TMP-SMZ, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam ve vankomisine duyarlı bulunmuştur[12]. Beyin cerrahisi operasyonu sonrası E.meningosepticum menenjiti gelişen bir hastanın sunulduğu raporda ise, izolatın vankomisin ve TMP-SMZ'nin yanı sıra piperasilin/tazobaktama da duyarlı olduğu belirtilmektedir[13].

Özellikle altta yatan hastalığı olan olgularda sepsise yol açabilen E.meningosepticum enfeksiyonlarının tedavisi için etkin antibiyotiğin seçimi zordur; zira bakteri değişik bir antibiyotik duyarlılık paternine sahiptir[11]. Ayrıca disk difüzyon testinin, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklerin duyarlılığını belirlemede doğru sonuç vermediği bildirilmektedir[11]. Bazı çalışmalarda vankomisin ve rifampisin kombinasyonunun en etkin tedavi olduğu belirtilirken, bazılarında vankomisinin etkinliğinin zayıf olduğu ifade edilmektedir[12]. Bizim olgumuzdan izole edilen suş, rifampisine dirençli, vankomisine duyarlı bulunmuş ve hasta vankomisin tedavisi ve kateterin değiştirilmesi sonucu şifa ile taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, immün süpresif hastalar ve yenidoğanlarda ampirik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ciddi enfeksiyonlarda, gram-negatif basil izole edildiğinde E.meningosepticum akla getirilmelidir. Böylelikle bakterinin doğru olarak tanımlanması ve özgül tedavisi mümkün olabilecek, yüksek mortalite ve morbidite önlenebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Steinberg JP, Burd EM. Other gram-negative bacilli, pp: 3022-3. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, Tabaqchali S. Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2001; 47(3): 188-92.
3. Abdulla AB, Niloy AA, Shah TA, et al. Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome. Mymensingh Med J 2009; 18(1 Suppl): S124-8.
4. Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. Appl Environ Microbiol 1999; 65(11): 4799-807.
5. Erdem E, Abdurrahmanoglu S, Kibar F, Yagmur M, Koksal F, Ersoz R. Posttraumatic keratitis caused by Elizabethkingia meningosepticum. Eye Contact Lens 2013; 39(5): 361-3.
6. Ceyhan M, Yildirim I, Tekeli A, et al. A Chryseobacterium meningosepticum outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. Am J Infect Control 2008; 36(6): 453-7.
7. Tekerekoglu MS, Durmaz R, Ayan M, Cizmeci Z, Akinci A. Analysis of an outbreak due to Chryseobacterium meningosepticum in a neonatal intensive care unit. New Microbiol 2003; 26(1): 57-63.
8. Güngör S, Özen M, Akinci A, Durmaz R. A Chryseobacterium miningosepticum outbreak in a neonatal ward. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(8): 613-7.
9. Ceyhan M, Celik M. Elizabethkingia meningosepticum (Chryseobacterium meningosepticum) infections in children. Int J Pediatr 2011; 2011: 215237.

10. Hsu MS, Liao CH, Huang YT, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of Elizabethkingia meningoseptica (Chryseobacterium meningosepticum) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999-2006. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30(10): 1271-8.
11. Sarma S, Kumar N, Jha A, Baveja U, Sharma S. Elizabethkingia meningosepticum: an emerging cause of septicemia in critically ill patients. J Lab Physicians 2011; 3(1): 62-3.
12. Dias M, Fernandes A, Furtado Z. Case series: Elizabethkingia meningosepticum. J Clin Diagn Res 2012; 6(9): 1550-1.
13. Tak V, Mathur P, Varghese P, Misra MC. Elizabethkingia meningoseptica: an emerging pathogen causing meningitis in a hospitalized adult trauma patient. Indian J Med Microbiol 2013; 31(3): 293-5.

İletişim (Correspondence):

Dr. Burcu Bayrak,
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,
Fatih, İstanbul, Türkiye.
Tel (Phone): +90 212 459 6016,
E-posta (E-mail): burcubayrak85@gmail.com

Yazdır