A Case of Chemical Ventriculitis Due to Intraventricular Colistin Treatment

İntraventriküler Kolistin Tedavisine Bağlı Gelişen Kimyasal Ventrikülit Olgusu

Gelişen Kimyasal Ventrikülit Olgusu / A Case of Chemical Ventriculitis

Bayram Ali Dorum[1], Tayibe Bal[2], Utku Özer[1], Fatma Deniz Aygün[3], İbrahim Şilfeler[1]
[1]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Hatay,
[2]Enfeksiyon Hastalıkları, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Hatay,
[3]Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonlarında mortalite oranları yüksek olup, etkenin Acinetobacter spp. olduğu durumlarda mortalite %70'lere ulaşabilmektedir. Yüksek mortalite oranları nedeniyle Acinetobacter baumannii'nin etken olduğu ventrikülit olgularında intraventriküler uygulamayı da içeren güncel tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır. Bu makalede A. baumannii'nin etken olduğu ventriküloperitoneal şant ilişkili bir ventrikülit olgusu sunuldu. Şantın çıkarılmasına rağmen persiste eden ve eşlik eden çoklu ilaca dirençli A. baumannii'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu olan olguya uzun süreli intravenöz meropenem, kolistin, rifampisin ile intraventriküler kolistin ve gentamisin tedavileri uygulandı. İntraventriküler tedavi sırasında beyin omurilik sıvısının (BOS) ardışık kültürlerinde üreme olmamasına rağmen pleositoz, glukoz seviyesinde düşüş ve ateş yüksekliği devam eden olguda kimyasal ventrikülit düşünüldü. Tedavi dozu yarıya düşürülerek, uygulama sıklığı 48 saatte bir olarak değiştirildi. Kimyasal ventrikülit tablosu gerileyen olguda tedavi tamamlanarak kür sağlandı. İntravenöz tedavinin başarısız olduğu bu ventrikülit olgusunda, intraventriküler kolistin tedavisi A. baumanii'yi eradike etmede etkili ve olguda kimyasal ventrikülit tablosu gelişmesine rağmen güvenli bulundu.

Anahtar Kelimeler

Kimyasal Ventrikülit; İntraventriküler Tedavi; Kolistin

Abstract

Nosocomial infections of central nervous system have high mortality, if they are due to Acinetobacter spp., the rate can be as high as 70%. Intraventricular treatment of ventriculitis, caused by Acinetobacter baumannii can be considered as current treatment choice, because of this high mortality. Here in, we report a case of ventriculitis, caused by A. baumannii related to ventriculoperitoneal shunt. We used to treat both with intravenous meropenem, colistin, rifampicin and intraventricular colistin and gentamcin because of persistent ventriculitis after removel of the shunt and multi drug resistant blood flow infection of A. baumannii. The culture of cerebrospinal fluid (CSF) became sterile with intraventricular treatment, but pleocytosis, fever and low glucose level of CSF persisted and chemical ventriculitis was considered to become. We continued the treatment with decreasing the dosage and increasing the interval of drug and were successful both in treatment of the infectious and chemical ventriculitis. The aim of this article is to report the successful treatment of ventriculitis caused by A. baumannii with intraventricular colistin in the fail of intravenous treatment, despite of reversible chemical ventriculitis.

Keywords

Chemical Ventriculitis; Intraventricular Treatment; Colistin

DOI: 10.4328/JCAM.3375 Received: 10.03.2015 Accepted: 01.04.2015 Printed: 01.08.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 524-6
Corresponding Author: Bayram Ali Dorum, Ertuğrul Mah, 128. Sokak, Bakgör Yaşam Evleri-1, F blok No: 6, Nilüfer, Bursa, Türkiye.
GSM: +905337078398 E-Mail: bayramalidorum@gmail.com

Giriş

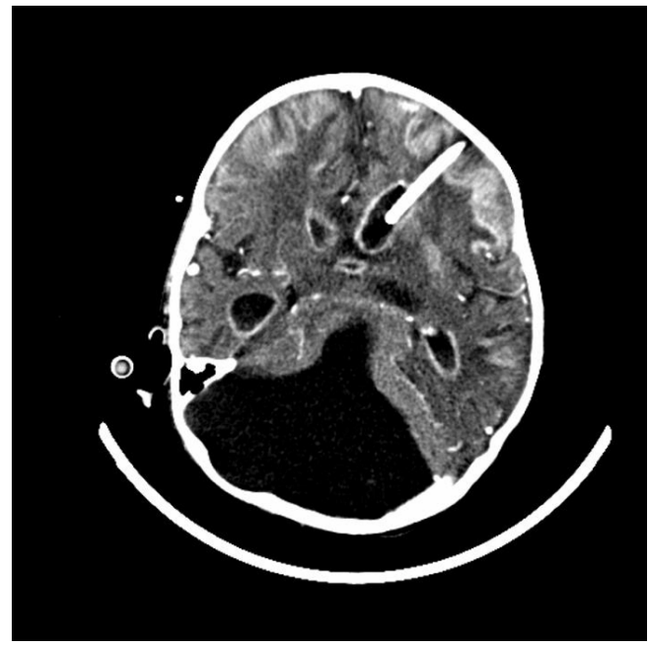
Ventrikülit beynin ventriküler sisteminin enfeksiyonudur. Sıklıkla menenjitin geç bir komplikasyonu olarak görülmekle birlikte BOS şantı ilişkili veya eksternal ventriküler drenaj (EVD) ilişkili olarak da görülebilmektedir [1]. Ventrikülitte meningeal inflamasyon şiddeti menenjite oranla daha az belirgin olduğundan BOS da daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlayacabilecek intraventriküler (İVT) tedavilerin, intravenöz (İV) tedaviler ile kombine edilmesi tedavi başarısında önemlidir [1,2].

Kimyasal ventrikülit, İVT ilaç uygulamalarının en önemli yan etkisidir ve %4.2-6.1 oranında görülmektedir [3,4]. Sıklıkla BOS hücre sayısında artış ve glukoz seviyesinde düşüş ile prezente olan ve bakteriyel menenjiti taklit eden bu tabloda tek fark BOS kültüründe üreme olmamasıdır [3]. İVT tedaviler yan etkilerinden korkulması nedeniyle son tedavi seçeneği olarak tercih edilmekle birlikte, sunulan olguda da olduğu gibi kimyasal ventrikülit reversibl bir yan etkidir ve irreversibl olgu bildirilmemiştir [3,4].

İntraventriküler kolistin ve gentamisin uygulaması sırasında kimyasal ventrikülit gelişen bu olgu, uygulamaların sık tercih edilmemesi nedeniyle nadir karşılaşılan bu yan etkiye ve yönetimine dikkat çekilmesi amacıyla paylaşılmaya değer bulunulmuştur.

Olgu Sunumu

Dandy-Walker malformasyonuna bağlı hidrosefali nedeniyle takipli 2 yaşında erkek hasta, ateş yüksekliği nedeniyle kliniğimize başvurdu. Bir buçuk ay önce şant enfeksiyonu nedeniyle ventrikülöperitoneal (VP) şant revizyonu yapılan hastada ateş yüksekliğinin ve kusmalarının devamı nedeniyle 7 gün önce şant çıkarılmıştı. Fizik bakıda genel durumu kötü, uykuya meyilli, solunum ve kardiyovasküler sistem muayeneleri ise doğaldı. Ağırlığı 10 kg (< 3p), boyu 90 cm (50-75p), baş çevresi 56 cm (<97 p) ve vücut ısısı 38,2 °C idi. Nörolojik bakısında başını tutmada ve oturmada zayıflık olan hastada meningeal irritasyon bulguları pozitifti. Laboratuar tetkiklerinde Hb: 9,7 gr/dL, Hct %29, WBC: 27100/mm3, PLT: 783000/mm3, C-reaktif protein: 189 mg/L (Normal <10 mg/L), Na: 119 mEq/L, diğer biyokimyasal parametreleri ise normal saptandı. Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı [BOS]'nın incelemesinde görünüm bulanık, protein 413 mg/dL, glukoz < 5 mg/dL [eş zamanlı kan glukozu 91 mg/dL] idi. BOS sıvısının mikroskobik incelemesinde 450 hücre/mm3 saptanırken, %90 polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti mevcut idi. Ampirik olarak vankomisin ve seftriakson tedavileri başlandı. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde Dandy-Walker malformasyonu, serebral atrofi ve ventrikülit ile uyumlu bulgular [ventrikül duvarlarında belirgin kontrast madde tutulumu ve her iki lateral ventrikül lümeni içerisinde BOS dansitesinde belirgin artış ve debrisler saptandı (Resim 1). Gram boyalı preperatta gram negatif kokobasiller görülen hastamızın BOS kültüründe A. baumannii üredi. Antibiyotik duyarlılık testine seftriakson ve vankomisin tedavileri sonlandırılarak İV meropenem ve gentamisin tedavilerine geçildi. Meropenem tedavisinin 5. gününde ateş yüksekliği devam eden olguda İV tedaviye yanıtın yetersiz olduğu düşünülerek hastaya EVD takıldı. İV gentamisin tedavisi sonlandırılarak, gentamisin tedavisine 2 mg İVT uygulama ile devam edildi. Meropenem tedavisinin 7. gününde BOS materyalinin gram boyamasında gram negatif basil varlığının devamı, BOS incelemesinde 150.000/mm3 hücre görülmesi ve kan kültüründe çoklu ilaca dirençli [meropenem dirençli, gentamisin dirençli] A. baumannii üremesi nedeniyle 5 mg İVT kolistin ve 5mg/kg İV kolistin mevcut tedavisine eklendi. Kolistin İV+İVT tedavisinin 3. gününde BOS'ta hücre sayısı 450/mm3'e geriledi. Ancak kolistin tedavisinin 7. gününde BOS hücre sayısı 240.000/mm3, protein 677 mg/dL, glukoz : <5 mg/dl, eş zamanlı kan glukozu 97 mg/dL saptandı. Tedavi dozunun yetersiz olabileceği düşünülerek İV kolistin 7mg/kg, İVT kolistin dozu ise 10 mg olarak arttırıldı. Kontrol BOS kültürlerinde üreme olmayan ve gram boyamasında bakteri görülmeyen hastada ateş yüksekliği devam etmekte idi. Kolistin tedavisinin 10. gününde ateş yüksekliği devam eden, BOS incelemesinde hücre sayısı 40.000/mm3 saptanan hastada gram boyamada hücre görülmemesi ve ardışık kültürlerinde de üreme olmaması nedeniyle mevcut tablo kimyasal ventrikülit olarak yorumlandı. İVT kolistin dozu yarıya düşürülürken (2.5 mg), uygulama sıklığı 48 saatte bir olarak değiştirildi ve İVT gentamisin tedavisi sonlandırıldı. İVT kolistin tedavisinin 21 güne tamamlanmasının ardından EVD çıkarıldı. Kontrol kranial BT' sinde ventrikülit bulguları devam eden olguda rifampisin mevcut tedaviye eklendi. Rifampisin tedavisinin 4. gününde BOS hücre sayısı 2.800/mm3 olarak saptandı. Kolistin [56. gün], meropenem [53. gün], rifampisin tedavisi [40. gününde] BOS'ta hücre sayısı 77/ mm3 olarak saptandı ve hastanın antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Takibinde baş çevresi ve ventrikül genişlikleri normal kalan hasta şant takılmadan beyin cerrahi ve çocuk nörolojisi tarafından takip edilmek üzere taburcu edildi.



Resim 1. Kranial BT'sinde Dandy-Walker malformasyonu, serebral atrofi ve ventrikülit ile uyumlu bulgular (ventrikül duvarlarında belirgin kontrast madde tutulumu ve her iki lateral ventrikül lümeni içerisinde BOS dansitesinde belirgin artış ve debrisler) saptandı.

Tartışma

Acinetobacter son üç dekatta hastane enfeksiyonlarında dünya genelinde önem kazanmış gram negatif bir kokobasildir [5]. Nozokomiyal menenjitlerde mortalite oranı % 15 iken, etkenin Acinetobacter olduğu durumlarda bu oran % 40'a yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranları çok daha yüksek olup, Tuon ve ark. [6] tarafından 22 nozokomiyal A. bauman-

nii menenjiti olgusunda yapılan çalışmada bu oran %72.7 olarak saptanmıştır.

Piyojenik ventrikülit intrakraniyal enfeksiyonların nadir bir komplikasyonudur. İntraventriküler cerrahi, intratekal (İT) kemoterapi veya menenjit komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, travma (posttravmatik BOS sızıntısı), ventriküler drenaj veya şant sonrasında da görülebilmektedir [7]. Bu makalede VP şant ilişkili bir ventrikülit vakası sunulmuştur.

Ventrikülit varlığı, şant enfeksiyonlarının tedavisinde persistan enfeksiyon ve tedavi başarısızlığı nedeni olabilir [1]. Bu nedenle ventrikülitin erken tanı ve tedavisi önemlidir. BOS glukozunda kademeli düşme ile BOS proteininde aşamalı artışa eşlik eden pleositoza (%50 veya daha fazla PNL hakimiyeti) ek olarak pozitif BOS kültürü/gram boyası ile birlikte yüksek ateş ve menenjitin klinik bulgularının (ense sertliği, mental durumda bozulma ve nöbetleri içeren) varlığı ventriküliti tanımlamaktadır [7].

Ventrikülitin radyolojik tanısında ventriküler debris varlığı en karakteristik bulgudur. MR görüntülemede olguların %78'inde tespit edilebilen periventriküler sinyal anormallikleri, periventriküler inflamatuar değişimi yansıtıyor gibi görünmektedir. [7]. Sunulan olguda da bu karakteristik bulgular mevcut idi.

Şant enfeksiyonları için antimikrobiyal tedavi prensipleri akut bakteriyel menenjit tedavisi ile aynıdır. Ancak eradikasyonu zor etkenlerle oluşan enfeksiyonlarda ve şant değişiminin mümkün olmadığı olgularda şant rezervuarı veya eksternal ventrikülostomi aracılığıyla antimikrobiyal ajanların direkt olarak ventriküller içerisine uygulanması gerekebilir. Enfekte şantın çıkarılması ile uygun antimikrobiyal tedavinin kombine edilmesi, VP şant ilişkili ventrikülitin eradikasyonunda daha hızlı yanıt sağlamaktadır [7].

Antibiyotiklerin İVT uygulamaları sistemik antibiyotik tedavisine dirençli ventrikülit olguları ile sınırlandırılmış olsada ventrikülit olgularında meningeal inflamasyon menenjite oranla daha az belirgindir. Bu da verilen antimikrobiyallerin kan beyin bariyerinden penetrasyonunu azaltacaktır. Ayrıca ventriküller, enfeksiyon ve inflamasyon için persistan bir rezervuar görevi görerek enfeksiyonun eradikasyonunu zorlaştırabilir veya BOS akımında blokaja neden olabilirler [1]. Bu nedenle ventrikülit varlığı sistemik tedavilere ilave İVT/İT uygulamaları gerektirebilir. Bu yolla önerilen antibiyotikler ve dozları şu şekildedir; vankomisin (5–20 mg/gün), gentamisin (1–8 mg/gün), tobramisin (5– 20 mg/gün), amikasin (5–50 mg/gün), polimiksin B (5 mg/gün), kolistin (10 mg/gün), teikoplanin (5–40 mg/gün) [7]. Sunulan olguda da sistemik antibiyotik tedavisine yanıt alınamadığından İVT gentamisin ve kolistin tedavileri tercih edilmiştir.

Markantonis ve ark.'nın [8] yaptığı bir çalışmada yoğun meningeal inflamasyon bulguları olmayan vakalarda kolistinin BOS penetrasyonu çok düşük (%5) saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak da İV kolistin monoterapisi güvenilir bulunmamış, gram negatif basillerin etken olduğu MSS enfeksiyonlarının tedavisinde ilave İT kolistin tedavisi gerekli görülmüştür. Sunulan şant ilişkili ventrikülit olgusunda da, sistemik tedaviye yeterli yanıt alınamamasında altta yatan neden meningeal inflamasyon şiddetinin düşük olması olabilir. Bu nedenle olguda sistemik ve İVT kolistin kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir.

Cascio ve ark. [3] çoklu ilaca dirençli A. baumannii'nin etken olduğu menenjit nedeniyle İT/İVT kolistin tedavisi uygulanan tüm olgularda BOS'da bakteri eradikasyonu sağlandığını bildirmişlerdir.

İntratekal, intrventriküler kolistin ile tedavi gören A. baumannii ventrikülit/menenjit olgularının değerlendirildiği bir diğer derlemede ise olguların % 89'unda [72/81] kür sağlanmıştır. İT/İVT kolistin uygulaması ile ilişkili toksisite % 11 oranında görülmüş olup, olguların %6'sında kimyasal ventrikülit/menenjit görülmüştür. Kimyasal ventrikülitin en sık klinik manifestasyonu negatif kültür sonuçlarına rağmen, BOS hücre sayısında artış ve glukoz seviyesinde düşüşe eşlik eden nörolojik semptomlar olarak raporlanmıştır [2].

İntratekal, intrventriküler kolistin tedavisinin nörotoksik yan etkilerinin en yaygın görülen formu kimyasal ventrikülit/menenjit olsa da reversibl bir yan etkidir ve irreversibl olgu bildirilmemiştir [3].

Sonuç olarak, ventrikülit gibi tedavisi güç, persiste eden ve meningeal inflamasyon şiddetinin az olduğu SSS enfeksiyonlarında, antimikrobiyallerin BOS'a geçişi azalmış olduğundan İVT/İT aminoglikozitler ve kolistin tedavisi gibi güncel tedavi seçenekleri akılda tutulmalıdır. İVT/İT kolistin tedavi alan olgularda steril BOS kültürüne rağmen, ateş yüksekliği, mental durum değişikliği, BOS hücre sayısında artış ve glukoz seviyesinde düşüş ile bakteriyel menenjiti taklit eden kimyasal ventrikülit/menenjit tablosu akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, Schmutzhard E. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. J Neurosurg 2003;98(5):1040-4.
2. Karaiskos I, Galani L, Bazaika F, Giamarellou H. İntraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis and meningitis: a literature review. Int J Antimicrob Agents 2013;41(6):499-508.
3. Cascio A, Conti A, Sinardi L, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. Int J of Infect Dis 2010;14(7): 572–9.
4. Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter Infection. N Engl J Med 2008;358(12):1271-81.
5. Korkmaz P, Çağlan F Ç, Aykın N, Alpay Y, Güldüren H M,Bilgli H, Koygun A. Antibiotic Resistance in Acinetobacter Baumannii Strains Isolated from Nosocomial Infections. J Clin Anal Med 2015; DOI: 10.4328/JCAM.3156
6. Tuon FF, Penteado-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial Acinetobacter meningitis from a Brazilian hospital. Braz J Infect Dis 2010;14(5):437-40.
7. Agrwal A, Cincu R, Timothy J. Current Concepts and Approach to Ventriculitis. Infect Dis Clin Pract 2008;16(2):100-4.
8. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, et al. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(11):4907-10.

How to cite this article:
Dorum BA, Bal T, Özer U, Aygün FD, Şilfeler İ. A Case of Chemical Ventriculitis Due to Intraventricular Colistin Treatment. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 524-6.