

Case Report

Ceftriaxon -resistant Ecoli meningitis in a diabetic patient

M Asefzadeh* A Allami**

*Associate professor of infectious disease, Qazvin Metabolic Diseases Research Center, Qazvin, Iran

** Assistant professor of infectious disease Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: A 57-year-old Iranian woman with a 4-day history of fever, malaise, and disorientation is presented. Signs of meningeal irritation were evident on examination. The patient's medical history was remarkable for diabetes mellitus, and hypertension with several admissions to hospital. Ampicilin, ceftriaxon, and vancomycin were administered for possible bacterial meningitis. A brain CT scan without contrast was unremarkable. Analysis of CSF revealed compatible values for bacterial meningitis. Culture of urine and CSF samples led to isolation of E. coli. The patient's clinical condition showed no improvement after 3 days. Four days following hospitalization, re-culture of CSF sample again produced positive result for E. coli. Using disk diffusion method, the isolate was found to be resistant to ceftriaxone and imipenem but sensitive to ciprofloxacin. Ceftriaxone was replaced by IV ciprofloxacin plus ceftazidime. The results of repeated analyses of CSF were indicative of clinical improvement with negative result for CSF culture. Ciprofloxacin and ceftazidime were continued for a total of 21 days. The patient remained asymptomatic with no recurrence.

Keywords: Meningitis, Escherichia Coli, Cephalosporin, Ciprofloxacin, Diabetes Mellitus

Corresponding Address: Metabolic Disease Research Center, Booali Sina hospital, Booali St, Qazvin, Iran

Email: mina_Asefzadeh@yahoo.com

Tel: +98 3360084

Received: 2008/08/02

Accepted: 2008/10/28

گزارش مورد مننژیت اشریشیاکولی مقاوم به سفتریاکسون، در یک بیمار دیابتی

دکتر مینا آصف زاده* دکتر عباس علامی**

* دانشیار گروه بیماری‌های عفونی مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** استادیار بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین، مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک. تلفن: ۰۲۸۱-۳۳۶۰۰۸۴ Email: mina_Asefzadeh@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۷

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۲

*چکیده

در این مقاله، موردی از مننژیت در یک زن ۵۷ ساله ایرانی با سابقه چند ساله دیابت و پرفشاری معرفی می‌شود که به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای بستری‌های متعدد داشته است. بیمار با تابلوی تب، افت سطح هوشیاری و علائم تحریک مننژ مراجعه نمود. معاینه ته چشم بیمار طبیعی بود و ضایعه کانونی عصبی نیز نداشت. نمونه مغزی-نخاعی بیمار کاملاً کدر و چرکی بود. در بررسی مشخص شد که بیمار به علت عدم درمان عفونت ادراری، دچار باکتری می و در نهایت مننژیت ناشی از اشریشیاکولی شده است. الکتروانسفالوگرافی و سی تی اسکن مغزی بیمار طبیعی بود. باکتری جدا شده از کشت مایع مغزی-نخاعی (با روش دیفیوژن دیسک) نسبت به ایمنیم و سفتریاکسون مقاوم بود. بیمار به درمان با سفتریاکسون و آمپی سیلین پاسخی نداد. با تغییر درمان به سیپروفلوکساسین وریدی پس از سه روز و ادامه آن به مدت ۲۱ روز، پاسخ مناسب آزمایشگاهی مشاهده شد. کاهش سطح هوشیاری بیمار به دنبال درمان کم کاری تیروئید، به طور کامل بهبود یافت.

کلیدواژه‌ها: مننژیت اشریشیاکولی، سفالوسپورین، سیپروفلوکساسین، دیابت شیرین

*مقدمه:

این مطالعه ۱۵ نفر از بالغین مبتلا به مننژیت تک میکروبی (۵ درصد) مننژیت با اشریشیاکولی داشتند که این افراد بیش‌تر در گروه سنی ۴۵ تا ۷۷ سال بودند. تب و اختلال هوشیاری از تظاهرات شایع بیماری و جراحی مغز و اعصاب و دیابت از عمده‌ترین عوامل مستعد کننده این نوع مننژیت بودند.^(۳) در مطالعه دیگری که در فاصله سال‌های ۱۹۷۷ تا ۱۹۹۷ در کپنهاگ انجام شد، ۱/۵ درصد تمام موارد مننژیت حاد باکتریایی، ناشی از گرم منفی بود و به طور تقریبی تمام بیماران پیر بودند و یک یا چند بیماری زمینه‌ای و عامل مستعد کننده داشتند.^(۳) در یک مطالعه ۵ ساله گذشته‌نگر که در یک بیمارستان دانشگاهی انجام شد، مننژیت گرم منفی ۴/۲ درصد موارد مننژیت‌های باکتریایی را به خود اختصاص داد.^(۵) تشخیص مننژیت ناشی از اشریشیاکولی بر مبنای کشت مثبت مایع مغزی-نخاعی (CSF) و نشانه‌های

اشریشیاکولی و به طور کلی گونه آنروباکتریاسه از علل شایع مننژیت در بالغین محسوب نمی‌شوند، لذا پیش‌تر مطالعه‌های انجام شده در این زمینه در نمونه‌های کوچک و انتخابی هستند.^(۳،۱) برخی مطالعه‌ها دیابت و جراحی‌های مغز و اعصاب را به عنوان شایع‌ترین عوامل مستعد کننده برای بروز مننژیت اشریشیاکولی عنوان کرده‌اند.^(۳) همچنین احتمال بروز این نوع مننژیت، و متعاقب عفونت‌های شدید ناشی از استروئیدلوتیدس استرکوریالیس در نوزادان، سالمندان، افراد مبتلا به ضعف دستگاه ایمنی بدن و بیماران مبتلا به سپتیمی سمی گرم منفی وجود دارد.^(۳،۲) در یک مطالعه در تایوان که طی ۱۸ سال انجام شد، شایع‌ترین عوامل مننژیت حاد گرم منفی کلبسیلا و سودومونا آئروژینوزا بودند. با این حال با توجه به نتایج آن مطالعه به نظر می‌رسد که مننژیت گرم منفی ناشی از اشریشیاکولی در حال افزایش است، زیرا در

قبل از بستری از درد پهلوها، سوزش، تکرر و بی‌اختیاری ادرار نیز شاکی بوده است.

در این بیمار، دیابت از چهار سال قبل و پرفشاری خون از دو سال قبل تشخیص داده شده بودند و به علت سکنه مغزی حدود یک سال قبل و برای کنترل فشار خون و قند سابقه بستری‌های مکرر داشت. طی دو سال قبل به علت آرتروز پیشرفته زانو قادر به حرکت نبوده است. سیگار و اپیوم مصرف نمی‌نمود.

در معاینه، بیمار خواب آلود بود و چهره‌های پف‌آلود داشت. درجه حرارت بیمار ۳۸ درجه سانتی‌گراد، تعداد تنفس ۳۰ در دقیقه، تعداد ضربان قلب ۷۸ در دقیقه و فشار خون ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه بود. در معاینه سر و گردن ردور داشت و آزمون برودزینسکی وی مثبت بود. معاینه ته چشم طبیعی بود و ادم پایی مشاهده نشد. سمع ریه‌ها پاک بود. سوفل و آریتمی قلبی سمع نشد. نکات مثبت دیگر در معاینه شامل کاهش صداهای روده و تندرنس زاویه دنده‌ای-مهره‌ای بود. تعیین قدرت اندام‌ها به علت عدم همکاری بیمار میسر نشد. در شمارش کامل سلول‌های خونی، ۱۸۰۰۰ گلبول سفید با ۶۸ درصد گلبول سفید چند هسته‌ای همراه با ۲۲ درصد باند سل، هموگلوبین ۱۳/۳ گرم در دسی لیتر و پلاکت ۲۱۶۰۰۰ در میکرولیتر گزارش شد. میزان رسوب گلبول‌های قرمز بیمار در طول یک ساعت (ESR₁)، ۸۱ بود. در آزمایش ساده ادرار، یک تا سه عدد گلبول سفید و ۲۵ تا ۳۰ عدد گلبول قرمز در هر میدان میکروسکوپ مشاهده شد. همچنین میزان باکتری ناچیز (Rare) گزارش شد. زمان پروترومبین (PT) ۱۳/۱ ثانیه با INR ۱/۱۹، زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT) ۲۵ ثانیه، سدیم خون ۱۴۱ و پتاسیم خون ۴/۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر و قندخون ۱۶۳ میلی‌گرم در دسی لیتر بودند.

الکتروانسفالوگرافی و سی‌تی اسکن مغزی بیمار طبیعی بود و تغییرات جدیدی نداشت. با توجه به طبیعی بودن معاینه ته چشم و عدم وجود ضایعه کانونی عصبی، از بیمار CSF گرفته شد که کاملاً کدر و چرکی بود. در

بالینی مننژیت حاد باکتریایی نظیر تب، اختلال سطح هوشیاری و علائم تحریک مننژ یا تشنج و داشتن حداقل یکی از یافته‌های التهاب چرکی در CSF است. یافته‌های التهاب چرکی CSF عبارتند از:

تعداد گلبول سفید بیش از $10^9 \times 0.25$ در لیتر با ارجحیت گلبول‌های سفید چند هسته‌ای، لاکتات بیش از ۳/۵ میلی‌مول در لیتر و نسبت قند CSF به سرم کم‌تر از ۰/۴ یا گلوکز CSF کم‌تر از ۲/۵ میلی‌مول در لیتر در شرایطی که قند همزمان گرفته نشده باشد.

آزمون حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن کایربای - بایر بر روی محیط مولر - هینتون آگار قابل انجام است.^(۳)

رژیم‌های درمانی قبلی شامل آمینوگلیکوزید و کلرامنیکل با مرگ و میر ۴۰ تا ۹۰ درصد همراه بوده است، ولی امروزه میزان بهبودی ۷۸ تا ۹۴ درصد با استفاده از سفالوسپورین‌های نسل سوم مشاهده می‌شود. مصرف همزمان آمینوگلیکوزید و وریدی و اینتراتکال یا اینتراوتربیکولار در مننژیت‌های گرم منفی که به درمان پاسخ نمی‌دهند باید مورد توجه باشد.^(۵و۴)

از بین سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، سفپیم در مننژیت‌های ناشی از آنروباکتریاسه پس از عمل جراحی مفید به نظر می‌رسد. فلوروکینولون‌ها (سپروفلوکساسین و فلوکساسین) با موفقیت در برخی بیماران با مننژیت گرم منفی به کار رفته‌اند.^(۴)

*معرفی بیمار:

بیمار خانمی ۵۷ ساله با دیابت نوع دو شناخته شده که تحت درمان با داروهای ضد دیابت خوراکی بود. بیمار با ضعف، بی‌حالی و کاهش سطح هوشیاری در دی ماه ۱۳۸۶ به مرکز فوریت‌های بیمارستان بوعلی شهر قزوین آورده شد. بیمار از سه روز قبل دچار بی‌اشتهایی همراه با تهوع، استفراغ و تب و لرز شده و یک روز قبل از بستری قادر به شناسایی اطرافیان خود نبوده است. وی چند روز

چند هسته‌ای، گلوکز ۵۷ میلی گرم در دسی لیتر (قندخون همزمان ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر) و پروتئین ۹۵ میلی‌گرم در دسی لیتر گزارش شد.

نتیجه اسمیر و کشت نمونه سوم CSF منفی شد. علی‌رغم منفی شدن کشت CSF، خواب آلودگی بیمار فقط مختصری کاهش یافت. با توجه به شواهد بالینی، آزمون‌های عملکردی تیروئید درخواست شد. نتایج آزمون‌های تیروئیدی، تشخیص کم‌کاری تیروئید را مسجل نمود. با توجه به سن و شرایط جسمانی، بیمار تحت درمان با نصف قرص لوتیروکسین قرار گرفت. در مجموع بیمار بیش از ۳ هفته تحت درمان وریدی با سیپروفلوکساسین همراه با آمیکاسین قرار گرفت و با بهبود کامل بالینی و آزمایشگاهی مرخص شد.

*بحث و نتیجه گیری:

در این گزارش، دیابت و کم‌کاری تیروئید به عنوان عوامل مستعد کننده ابتلا به عفونت مطرح شدند. این بیمار، ابتدا به عفونت ادراری و متعاقب آن به باکتریی و مننژیت گرم منفی دچار شده و از کشت هر سه محل اشریشیاکولی جدا گردیده است. عفونت ادراری از گذشته به عنوان یک مشکل اساسی در بیماران دیابتی شناخته شده است. بیش‌تر مطالعه‌های جدید میزان بروز عفونت‌های ادراری را در خانم‌های مبتلا به دیابت دو تا سه برابر بیش‌تر از افراد عادی گزارش نموده‌اند. به علاوه عوارضی از قبیل آبسه‌های درون کلیه و عفونت‌های متاستاتیک ناشی از باکتریی در این بیماران شایع‌تر است.^(۶)

در سال‌های اخیر میزان مقاومت اشریشیاکولی در مقابل برخی آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در بعضی نقاط جهان افزایش یافته و نوپیدیدی اشریشیاکولی‌های تولید کننده بتالاکتاماز باعث بروز مشکلات در درمان این بیماران شده است. در واقع بروز این نوپیدیدی ناشی از مصرف روزافزون سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف است.^(۳) در مطالعه حاضر نیز اشریشیاکولی کشت شده از CSF

بررسی CSF ۳۲۰۰ گلبول سفید با ۹۰ درصد گلبول سفید چند هسته‌ای، گلوکز ۵۲ میلی‌گرم در دسی لیتر (قندخون همزمان ۱۹۰ میلی‌گرم در دسی لیتر) و پروتئین ۱۳۵ میلی‌گرم در دسی لیتر گزارش شد. در رنگ آمیزی گرم باکتری مشاهده نشد.

سونوگرافی کلیه‌ها و لگن طبیعی بود و تنها یک کیست ۲/۸ سانتی‌متر در تخمدان چپ مشهود بود. بیمار ابتدا با سفتریاکسون دو گرم هر ۱۲ ساعت، آمپی‌سیلین دو گرم هر ۴ ساعت و وانکومايسین یک گرم هر ۱۲ ساعت تحت درمان قرار گرفت. در کشت CSF پس از ۴ روز اشریشیاکولی گزارش شد. آنتی‌بیوتیک‌های اولیه بیمار قطع شدند و سفتازیدیم و آمیکاسین برای بیمار تجویز شدند.

در نتیجه کشت ادرار ۴۸ ساعت پس از بستری، اشریشیاکولی گزارش شد که نسبت به ایمپنم، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و سفتریاکسون حساس، ولی نسبت به کوتریموکسازول مقاوم بود (با روش دیسک دیفیوژن).

در کشت خون نوبت اول بیمار نیز اشریشیاکولی گزارش شد که نتیجه آنتی‌بیوگرام آن مشابه نتایج کشت ادرار بود. در نتیجه آنتی‌بیوگرام CSF (با روش دیسک دیفیوژن) حساسیت نسبت به سیپروفلوکساسین و آمیکاسین و مقاومت نسبت به سفتریاکسون و کوتریموکسازول گزارش شد.

در روز چهارم بستری از بیمار مجدداً CSF گرفته و جهت کشت ارسال شد. نتیجه کشت CSF مجدد نیز اشریشیاکولی را نشان داد، ولی این بار باکتری نسبت به ایمپنم و سفتریاکسون مقاوم بود. بیمار تحت درمان با سیپروفلوکساسین به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت وریدی و سفتازیدیم ۲ گرم هر ۸ ساعت قرار گرفت. درمان با سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم ادامه یافت و هر هفته سه بار آمیکاسین اینتراتکال نیز تزریق شد.

در بررسی مجدد CSF ۷۲ ساعت بعد از شروع رژیم درمانی جدید، ۱۹۰ گلبول سفید با ۲۰ درصد گلبول سفید

نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی بر روی دستگاه ایمنی اثر تنظیم‌کنندگی دارد.^(۹) در مطالعه‌های حیوانی، بین کم‌کاری تیروئید و اختلال دستگاه ایمنی سلولی رابطه معنی‌داری یافت شده است.^(۱۰) در مطالعه‌های انسانی، اختلال عملکرد دستگاه ایمنی در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید متعاقب زایمان نسبت به زنان عادی شیوع بیشتری داشته است.^(۱۱و۱۲) در این بیمار نیز شاید کم‌کاری تیروئید نقشی در استعداد ابتلا به مننژیت گرم منفی داشته است. در ضمن اختلال سطح هوشیاری بیمار که علی‌رغم پیشرفت و بهبود آزمایشگاهی چند روز اول پس از شروع درمان ادامه یافت متعاقب درمان کم‌کاری تیروئید اصلاح شد.

با توجه به بالا بودن شیوع عفونت‌های ادراری در زنان مبتلا به دیابت، در صورت توجه به علائم و نشانه‌های عفونت می‌توان با درمان به موقع و زودرس از بروز عفونت‌های شدید و مرگ‌آوری چون سپتی‌سمی و مننژیت پیشگیری نمود.

*مراجع:

1. Harder E, Moller K, Skinhoj P. Enterobacteriaceae meningitis in Adults: a Review of 20 Consecutive Cases 1977-97. Scand J Infect Dis 1999; 31(3): 287-91
2. Cherubin C, Marr S, Sierra MF, Becker S. Listeria and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979 Frequent causes of meningitis in adults. Am J Med 1981 Aug, 71 (2):199-209
3. Yang TM, Lu CH, Huang CR, et al. Clinical characteristics of adult Escherichia coli meningitis. Jpn J Infect Dis 2005 Jun; 58(3): 168-70
4. Mandell GL, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Livingstone; 2005. 1108-14
5. Mangi R, Quintiliani R, Andriole V T.

نسبت به سفتریاکسون مقاوم بود و علی‌رغم دریافت چهار روز درمان تجربی همچنان اشريشياکولى از CSF کشت شد. سیپروفلوکساسین با موفقیت در درمان این بیمار استفاده شد. ۴۸ ساعت پس از مصرف سیپروفلوکساسین، کشت CSF منفی شده و واکنش سلولی مغزی نخاعی به میزان زیادی کاهش نشان داد. البته حساسیت آنتی‌بیوتیکی در این مطالعه با روش دیسک دیفیوژن سنجیده شد، در حالی که سنجش به روش حداقل غلظت مهارکننده (MIC) از دقت بالاتری برخوردار است.

آمیکاسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک مؤثر مطرح است که هنوز مقاومت در مقابل آن حتی در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های جدید مانند ایمپینم کم‌تر است.^(۴) در این مطالعه نیز اشريشياکولى جدا شده از CSF نسبت به ایمپینم مقاوم و نسبت به آمیکاسین حساس بود. در مطالعه‌ای که جهت بررسی شمای حساسیت آنتی‌بیوتیکی عوامل ایجادکننده عفونت‌های ادراری در مراجعین به بیمارستان بوعلی قزوین انجام شد، میزان حساسیت اشريشياکولى‌های جدا شده از نمونه‌های کشت ادرار در مقابل سفتریاکسون ۵۳/۳ درصد و برای ایمپینم ۷۰/۴ درصد و در مقابل آمیکاسین ۷۲ درصد بود.^(۷)

ذکر این نکته ضروری است که عدم دریافت آنتی‌بیوتیک اختصاصی و مناسب در مننژیت‌های گرم منفی همواره با مرگ و میر بیماران همراه است.^(۳) در گزارش‌ها مرگ و میر با دریافت آنتی‌بیوتیک اختصاصی بین ۲۸ تا ۴۰ درصد ذکر شده است.^(۵) سایر عوامل پیش‌آگهی شامل شوک عفونی، کاهش سطح هوشیاری در هنگام بستری، کومای هیپرگلیسمی هیپراسمولار غیرکتوتیک، انعقاد منتشر داخل عروقی، میزان بالای لاکتات در CSF و لکوسیتوز است.^(۴) علی‌رغم مرگ و میر بالا، با تشخیص زودرس بیماری و درمان مناسب و اصلاح بیماری‌های زمینه‌ای می‌توان به بقای بیمار امید بیشتری داشت.^(۸) برخی مطالعه‌ها

Gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1975 Dec; 59, (6): 829-36

6. Patterson E, Andriol V. Infections in diabetes mellitus. *Infectious disease clinics of North America* 1995 Mar; 9(1): 25-51

7. Asefzadeh M, Hagmanochehri F, Mohammadi N, Tavakoli N. Prevalence of pathogens and antimicrobial susceptibility in urine culture of patients refer to Avesina Qazvin teaching center. unpublished article

8. Lu CH, Chang, WN Chuang YC, Chang HW. The prognostic factors of adult Gram-negative bacillary meningitis. *J Hosp Infect* 1998 Sep; 40 (1): 27-34

9. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with

differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2005 Aug; 153(2): 223-30

10. Shirin H, Dotan I, Papa M, et al. Inhibition of concanavalin A-induced acute T cell dependent hepatic damage in mice by hypothyroidism. *Liver* 1999 Jun; 19(3): 206-11

11. Schoenfeld PS, Myers JW, Myers L, LaRocque JC. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism. *South Med J* 1995 Mar; 88(3):347-49

12. Kuijpers JL, De Haan-Meulman, Vader HL, et al. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun; 83, (6): 1959-66