flora

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

FLORA 2021;26(3):545-549 • doi: 10.5578/flora.20219723

Olgu Sunumu: *Granulicatella adiacens* Nedenli Menenjit

Case Report: Meningitis Caused by *Granulicatella adiacens*

Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK(İD)

Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Niğde, Türkiye

Makale atıfı: *Şimşek Bozok T. Olgu sunumu: Granulicatella adiacens nedenli menenjit. FLORA 2021;26(3):545-9.*

ÖZ

Nutrisyonel varyant streptokok (NVS) olarak adlandırılan Granulicatella adiacens cinsi bakteriler oral kavite, ürogenital ve gastrointestinal sistem florasının bir üyesidir ve standart laboratuvar teknikleriyle üretilmeleri zordur. Bu nedenle nadiren izole edilir. Daha çok infektif endokardit ve bakteriyemi vakalarında görülür. Ayrıca, yapılan çalışmalarda G. adiacens'e bağlı sepsis, septik artrit, protez infeksiyonu, beyin apsesi, osteomyelit geliştiği bildirilmiştir. Erişkinlerde akut bakteriyel menenjit etkenleri arasında sık görülen etkenler S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, H. influenzae olup, bu etkenler dışındaki bakterilerin de azımsanmayacak oranda (%13) etken olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada G. adiacens'e bağlı bir menenjit olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Granulicatella adiacens; Menenjit; Nutrisyonel varyant streptokok*

ABSTRACT

Case Report: Meningitis Caused by *Granulicatella adiacens*

Bacteria of the genus Granulicatella adiacens, called nutritional variant streptococci (NVS), are a member of the oral cavity, urogenital and gastrointestinal system flora and are difficult to produce by standard laboratory techniques. Therefore, it is rarely isolated. It is mostly seen in infective endocarditis and bacteremia cases. In addition, it has been reported that sepsis, septic arthritis, prosthesis infection, brain abscess, osteomyelitis developed due to G. adiacens. Among the causative agents of acute bacterial meningitis in adults, the most common agents are S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, H. influenzae, and it has been stated that bacteria other than these agents may be causative agents (13%). In this study, a case of meningitis due to G. adiacens is presented.

Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK

Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Niğde Training and Research Hospital, Niğde, Turkey

Key Words: *Granulicatella adiacens; Meningitis; Nutritional variant streptococcus*

Geliş Tarihi/Received: 02/02/2021- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24/02/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2021

GİRİŞ

Akut bakteriyel menenjit, meninks ve subaraknoid aralığın akut bir infeksiyonudur. Etiyolojik ajan, yaşa ve altta yatan tıbbi koşullara, coğrafik bölgeye, toplum veya hastane kökenli olup olmamasına göre farklılık göstermektedir. Meninkslere ulaşabilen her türlü bakteri etken olabilir[1]. Erişkinlerde bakteriyel menenjit vakalarının çoğuna *Streptococcus pneumoniae* neden olur. Pnömokok aşıları yapılmaya başlandıktan sonra vakalarda azalma gözlenmiştir. *Neisseria meningitidis* çoğunlukla ergenlerde bulunur ve çoğunlukla serogrup B görülür. *Listeria monocytogenes* erişkinlerde en yaygın üçüncü neden olup, daha çok yaşlı ve immünsuprese hastalarda görülmektedir. *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus*, yetişkin vakaların %1-2'sinde bulunur ve otitis ve sinüzit (*H. influenzae*) veya endokardit (*S. aureus*) gibi altta yatan spesifik durumlarla ilişkilidir[2]. Nutrisyonel varyant streptokoklar; *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens* ve *Granulicatella elegans* türlerinden oluşan zor üreyen Gram-pozitif koklardır. Nutrisyonel varyant streptokoklar, daha çok önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bakteriyemi ve infektif endokarditin önemli bir nedenidir[3]. Yapılan çalışmalarda *G. adiacens*'in infektif endokardit, beyin absesi, vertebral osteomyelit, septik artrit, protez infeksiyonu olgularında izole edildiği belirtilmiştir[4-7]. Bu çalışmada *G. adiacens*'e bağlı olarak menenjit gelişen 39 yaşında bir erkek hasta konu edilmiştir.

OLGU SUNUMU

Kronik hastalığı olmayan, 39 yaşındaki erkek hasta bir gün önce başlayan baş ağrısı ve ateş nedeniyle acil servise başvurdu. Hastanın anamnezinde; askerdeyken travma sonrası burun operasyonu geçirdiği, arada rinoresinin olduğu ve altı ay önce akut bakteriyel menenjit tanısıyla hastaneye yatırıldığı, BOS kültüründe üreme olmadığı ve ampirik 14 gün intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durum orta-iyi, bilinç açık, koopere, nabız 124/dakika, solunum sayısı 24/dakika, arteryel kan basıncı 135/85 mmHg, vücut sıcaklığı 39°C, tonsiller doğal, solunum sesleri doğal, batın muayenesi ve kardiyolojik muayenesi doğaldı, ense sertliği pozitif, kerning negatif, brudzinski negatifti. Vücutta herhangi bir döküntü yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit 32.400/mm^3 (nötrofil oranı %93.4, lenfosit oranı %3.5), hemoglobin 13.1 gr/dL, platelet 220.000/mm^3, kreatinin 1.1 mg/dL, glukoz 180 mg/dL, aspartat aminotransferaz 17 U/L, alanin aminotransferaz 13 U/L, C-reaktif protein 255 mg/L (normal aralık 0-5 mg/L), Na: 136 mmol/L, K: 3.9 mmol/L, Beyin BT: normal, nöroloji tarafından lomber ponksiyon (LP) açısından kontrendikasyonu olmadığı belirtilen hastaya LP yapıldı. BOS rengi bulanıktı, hücre sayımında 4800 lökosit/mm^3 görüldü. Giemsa boyamasında parçalı lökosit hakimiyeti görüldü, Gram boyamada bakteri görülmedi. BOS biyokimyası; protein 58 mg/L, LDH 25 U/L, glukoz 66 mg/dL, Na 142 mmol/L, K 2.6 mmol/L olarak ölçüldü. BOS, kültür için koyun kanlı besiyerine, çikolata besiyerine ve BD Bactec PlusAerobic/F otomatize sistem kan kültürü şişesine (Becton Dickinson, Sparks, ABD) ekimi yapıldı ve 37°C'de inkübe edildi. Akut bakteriyel menenjit ön tanısıyla hasta kliniğimize yatırıldı. Ateşi olduğunda bir set kan kültürü alındı. Ampirik seftriakson 2x2 gr intravenöz (IV) ve vankomisin 2x1 gr IV tedavi başlandı. BOS'un besiyerlerine ekilmesinden 24 saat sonra koyun kanlı besiyeri ve çikolatalı besiyerinde şeffaf, düzgün kenarlı, alfa hemolitik koloniler üredi. Bu iki besiyerinden yapılan Gram boyamalarda, Gram-pozitif koklar görüldü. Ayrıca kan kültürü şişesinde 28 saat sonra üreme oldu ve buradan yapılan Gram boyamada da Gram-pozitif koklar görüldü. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri otomatize Vitek 2 Compact (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi ve AST-640 ve GP kartları kullanılarak yapıldı. Tanımlama sonucunda; *Granulicatella adiacens* tespit edildi ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları; vankomisin, linezolid, moksifloksasin, levofloksasin, teikoplanin duyarlı, oksasilin, klindamisin, tetrasiklin, eritromisin dirençli olarak bulundu. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Mevcut seftriakson ve vankomisin IV tedavisine devam edildi. Hastanın aralıklı rinoresinin olması nedeniyle beyin cerrahi bölümüne danışıldı. Taburculuk sonrası sonrası poliklinik kontrolü önerildi ve cerrahi tedavinin gerekebileceği belirtildi. Tedavinin üçüncü günü alınan kontrol kan tetkiklerinde; lökosit 14600/mm^3 (nötrofil oranı %78.5, lenfosit oranı %16.3), hemoglobin 13 gr/dl, platelet 255.000/mm^3, kreatinin 0.9 mg/dl, glukoz 121 mg/dL, aspartat

aminotransferaz 11 U/L, alanin aminotransferaz 19 U/L, C-reaktif protein 30.3 mg/dL, Na: 137 mmol/L, K: 4.5 mmol/L idi. Tedavinin 3. gününden itibaren ateşi ve baş ağrısı belirgin gerileyen hastanın IV antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlandı. Tam klinik iyileşme sağlanan hasta 14. günün sonunda şifa ile taburcu edildi. Rinoresi aralıklı olarak devam eden hastaya pnömokok, meningokok ve *H. influenza* tip B aşıları ve beyin cerrahi poliklinik kontrolü önerildi. On gün sonra kontrole gelen hastanın klinik olarak aktif şikayeti yoktu ve infeksiyon parametreleri normaldi. Rinoresi nedeniyle beyin cerrahi polikliniğinde hastanın değerlendirildiği, onarım için cerrahi tedavi önerildiği ancak hastanın dış merkezde opere olmak istediği öğrenildi.

TARTIŞMA

İlk olarak 1960'ların başlarında endokardit vakalarından tarif edilen NVS'ler, 1990'ların ortasında ayrı bir cins, *Abiotrophia* olarak tanımlanmıştır[8,9]. Collins ve Lawson ise 2000 yılında, 16S rRNA gen dizilimi temelinde NVS'leri *Abiotrophia* ve *Granulicatella* cinsleri olarak ayırmıştır. Üç tür *Granulicatella* tanımlanmıştır: *G. adiacens*, *G. elegans* ve *G. balaenopterae* insan örneklerinde tespit edilmemiştir[10]. *Granulicatella*, katalaz negatif ve oksidaz negatif fakültatif anaerobik Gram-pozitif koklardır. NVS, sağlıklı oral flora, ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem florasının bir üyesidir[4]. *G. adiacens* daha sık ağız boşluğunda görülür ve diş plaklarında, endodontik infeksiyonlarda ve diş apselerinde bulunur. Klinik olarak, NVS streptokok bakteriyemi vakalarının %2.3'ünü ve streptokokal endokardit vakalarının %5'ini oluşturmaktadır[11]. NVS'ye bağlı infeksiyonlar, sık görülmemekle birlikte genellikle önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Endokarditin yanı sıra, NVS bakteriyemi, septisemi, merkezi sinir sistemi infeksiyonları, oküler infeksiyonlar ve solunum yolu infeksiyonları gibi çeşitli diğer infeksiyonlarda da rol oynamaktadır[12].

NVS'lerin izolasyon oranları, piridoksal ve L sistein içeren BacT Alert® kültür şişeleri gibi ticari besiyerinin kullanımının artmasıyla beraber artış göstermiştir. İncelenen vakaların çoğunda, NVS otomatik kültür şişelerinden izole edilmiştir[6]. *G. adiacens*, alfa-hemolitik streptokok olup yavaş büyüyen koloniler oluşturur. Kanlı agar besiyerine piridoksal eklendiğinde *S. aureus* suşlarının etrafında uydu koloniler oluşturur[10,11]. Gupta ve arkadaşları tarafından bildirilen iki olguda koyun kanlı agar, MacConkey agar ve çikolata agar ekilen apse materyallerinde yedi günlük inkübasyona rağmen üreme tespit edilmemiş olup zenginleştirilmiş kan kültür şişesine ekilen apse materyalinde 28-32 saatte üreme sinyali olduğu bildirilmiştir[6].

Padmaja ve arkadaşları 2014 yılında 48 yaşında önceden kalp anomalisi olmayan bir kadın hastada *G. adiacens*'e bağlı infektif endokardit[12], Aweid ve arkadaşları 2016 yılında 81 yaşında bir hastanın antibiyotik profilaksisi almadan olduğu diş tedavisi sonrası *G. adiacens*'e bağlı kalça protez infeksiyonu[13], Sendi ve arkadaşları 2018 yılında 32 yaşında konjenital kalp hastalığı olan bir kadın hastada, *G. adiacens*'in etken olduğu kardiyak implante edilebilir elektronik cihazla ilişkili infeksiyon ve biyoprotez endokardit[14], Gupta ve arkadaşları tarafından iki vakanın sunulduğu bir çalışmada, 30 yaşında herhangi bir travma ya da operasyon öyküsü olmayan bir erkek hastada *G. adiacens*'e bağlı sağ dizde septik artrit ve 18 yaşında bir erkek hastada sağ dirsekte abse[6], Gardenier ve arkadaşları 89 yaşında bir kadın hastada trafik kazasından (bilateral alt ekstremitelerde fraktür, entübe olan hasta) bir hafta sonra *G. adiacens*'e bağlı sepsis[15], Ku ve arkadaşları 2015'te 45 yaşında bir kadın hastada *G. adiacens*'in etken olduğu kronik dakriosistit[16], Alkan Çeviker ve arkadaşları 2019'da *G. adiacens*'e bağlı omuz cerrahisi sonrası gelişen septik artrit[17], Sachin ve arkadaşları 2019'da yapılan başka bir çalışmada *G. adiacens*'e bağlı lomber osteomyelit ve beyin absesinin eşlik ettiği doğal kapak infektif endokardit[4], York ve arkadaşları 2016'da bir ay önce diş operasyonu geçiren bir olguda *G. adiacens*'e bağlı vertebral osteomyelit[5], 2016'da Maçin ve arkadaşları iki olgu sundukları çalışmalarında 61 yaşında diabetik, malignensisi olan erkek hastada *G. adiacens* nedenli mandibular osteomyelit ve 18 yaşındaki T hücreli lenfoblastik lenfoması olan ve kemoterapi alan bir hastada *G. adiacens*'e bağlı sepsis[18] geliştiğini bildirmişlerdir. Klinik izolat kaynağını içeren en büyük seride, kaynağı bilinen 43 *G. adiacens* izolatından 39'u kandan, geri kalanı sinüs, kemik iliği, apseler ve göz örneklerinden izole edilmiştir[19]. Sunulan olguda, akut bakteri-

yel menenjit ön tanısıyla yatırdığımız hastamızın beyin omurilik sıvısından *G. adiacens* izole edildi. Ulaşabildiğimiz kaynak taraması sonucunda ülkemizde *G. adiacens*'e bağlı menenjit olgusuna rastlanmadı. Ancak İspanya'da 2020 yılında yapılan bir çalışmada medulloblastom cerrahisi sonrası *G. adiacens*'e bağlı menenjit olgusu bildirilmiştir[20].

Yapılan bir çalışmada; 2008'den 2014'e kadar toplam 132 klinik NVS kan izolatı test edilmiş ve NVS izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması, 16S rRNA gen sıralaması ve/veya matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu-uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) ile gerçekleştirilmiştir. 90 izolat *G. adiacens*, 37'si *A. defectiva* ve beşi *G. elegans* olarak belirlenmiş. Tüm izolatların vankomisine (MIC 90 1 g/ml) duyarlı olduğu ve hiçbirinin aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde direnç göstermediği belirtilmiştir. *G. adiacens*, penisiline *A. defectiva*'dan (izolatların %10.8'ine karşı duyarlı) önemli ölçüde daha duyarlı, ancak sefalosporinlere *A. defectiva*'dan daha az duyarlı (seftriaksona duyarlı izolatların %43.3'üne karşı %100) olarak bulunmuştur[3]. Literatürde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *G. adiacens* suşlarının %38.9'unun penisiline [ancak çok sayıda izolat (%47.8) orta derecede duyarlı], %18.9'unun sefotaksime, %43.3'ünün seftriaksona, %52.2'sinin eritromisine, %84.5'inin klindamisine, %91.9'unun levofloksasine ve tümünün meropenem ve vankomisine duyarlı olduğu bildirilmiştir[3,6,11,17]. Olgumuzda akut bakteriyel menenjit ön tanısıyla ampirik olarak başlanılan seftriakson ve vankomisin tedavisine devam edildi ve klinik olarak tam iyileşme sağlandı.

Erişkinlerde akut bakteriyel menenjit etkenleri arasında en sık *S. pneumoniae* (%53), *N. meningitidis* (%27), *L. monocytogenes* (%4), *H. influenzae* (%3) yer almaktadır. Ancak bu etkenler dışındaki bakterilerin de azımsanmayacak oranda (%13) etken olabileceği belirtilmiştir[2]. Menenjit etkenleri arasında nadir görülen bir etken olan *G. adiacens*'in etken olduğunu ve sık görülen bakteriyel ajanlar yanında bu etkenlerin de akılda tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır. Normal floranın bir üyesi olmasına rağmen bu organizmanın patojen olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer taraftan, zayıf kolonileri ve zenginleştirilmemiş besiyerinde üremeleri nedeniyle kolayca gözden kaçabilirler. Tüm bu nedenlerden dolayı, bu güç üreyen organizmaları izole etmek için uygun desteklenmiş ortam ve güvenilir bir tespit sistemi kullanılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: TŞB
Analiz/Yorum: TŞB
Veri sağlama: TŞB
Yazım: TŞB
Gözden Geçirme ve Düzeltme: TŞB
Onaylama: TŞB

KAYNAKLAR

1. *Tülek N, Taşdelen Fışgın N. Akut bakteriyel menenjitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2017:1275-303.*
2. *Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2016;22:37-62.*
3. *Alberti MO, Hindler JA, Humphries RM. Antimicrobial susceptibilities of Abiotrophia defectiva, Granulicatella adiacens, and Granulicatella elegans. Antimicrob Agents Chemother 2015;60:1411-20.*
4. *Patil SM, Arora N, Nilsson P, Yasar SJ, Dandachi D, Salzer WL. Native valve infective endocarditis with osteomyelitis and brain abscess caused by Granulicatella adiacens with literature review. Case Rep Infect Dis 2019:4962392.*
5. *York J, Fisahn C, Chapman J. Vertebral osteomyelitis due to Granulicatella adiacens, a nutritionally variant Streptococci. Cureus 2016;8:e808.*
6. *Gupta S, Garg M, Misra S, Singhal S. Granulicatella adiacens abscess: Two rare cases and review. J Lab Physicians 2018;10:121-3.*
7. *Quénard F, Seng P, Lagier JC, Fenollar F, Stein A. Prosthetic joint infection caused by Granulicatella adiacens: a case series and review of literature. BMC Musculoskelet Disord 2017;18:276.*
8. *Frenkel A, Hirsch W. Spontaneous development of L forms of streptococci requiring secretions of other bacteria or sulphydryl compounds for normal growth. Nature 1961;191:728-30.*
9. *Kawamura Y, Hou XG, Sultana F, Liu S, Yamamoto H, Ezaki T. Transfer of Streptococcus adjacens and Streptococcus defectivus to Abiotrophia gen. nov. as Abiotrophia adiacens comb. nov. and Abiotrophia defectiva comb. nov., respectively. Int J Syst Bacteriol 1995;45:798-803.*

10. *Collins MD, Lawson PA. The genus Abiotrophia (Kawamura et al.) is not monophyletic: proposal of Granulicatella gen. nov., Granulicatella adiacens comb. nov., Granulicatella elegans comb. nov. and Granulicatella balaenopterae comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2000;50:365-9.*

11. *Cargill JS, Scott KS, GascoyneBinzi D, Sandoe JA. Granulicatella infection: Diagnosis and management. J Med Microbiol 2012;61:75561.*

12. *Padmaja K, Lakshmi V, Subramanian S, Neeraja M, Krishna SR, Satish OS. Infective endocarditis due to Granulicatella adiacens: a case report and review. J Infect Dev Ctries 2014;8:548-50.*

13. *Aweid O, Sundararajan S, Teferi A. Granulicatella adiacens prosthetic hip joint infection after dental treatment. JMM Case Rep 2016;3:e005044.*

14. *Sendi P, Wustmann K, Büchi AE, Noti F, Klaeser B, Sonderegger B, et al. Cardiac implantable electronic device-related infection due to Granulicatella adiacens. Open Forum Infect Dis 2019;6:130.*

15. *Gardenier JC, Hranjec T, Sawyer RG, Bonatti H. Granulicatella adiacens bacteremia in an elderly trauma patient. Surg Infect (Larchmt) 2011;12:251-3.*

16. *Ku CA, Forcina B, LaSala PR, Nguyen J. Granulicatella adiacens, an unusual causative agent in chronic dacryocystitis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2015;5:12.*

17. *Çeviker SA , Günal Ö, Kılıç SS. Granulicatella adiacens'e bağlı omuz cerrahisi sonrası gelişen septik artrit. Flora 2019;24:152-6.*

18. *Macin S, İnkaya AÇ, Tuncer Ö, Ünal S, Akyön Y. Infections related to Granulicatella adiacens: Report of two cases and review of literature. Indian J Med Microbiol 2016;34:547-50.*

19. *Christensen JJ, Facklam RR. Granulicatella and Abiotrophia species from human clinical specimens. J Clin Microbiol 2001;39:3520-3.*

20. *González-Haba-Martínez B, Sánchez-Códez MI, Lubián-Gutiérrez M. Meningitis caused by Granulicatella adiacens after medulloblastoma surgery. Med Clin (Barc) 2020:S0025-7753(20)30543-1.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tuğçe ŞİMŞEK BOZOK

Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Niğde-Türkiye

E-posta: tugce_0103@hotmail.com