



13 Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı ile Aşılanmış Bir Çocuk Olguda *Streptococcus pneumoniae* Serotip 24A'ya Bağlı Gelişen Menenjit*

Meningitis Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24A in a Child Vaccinated with 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Hacer Aktürk¹, Handan Ayhan Akoğlu², Lütfiye Öksüz³, Nezahat Gürler³, Emek Uyar Yalçın⁴, Nilüfer Eldeş Hacifazlıoğlu⁴, Nihan Uygur Külcü², Feyza Mediha Yıldız²

¹ İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Aktürk H, Akoğlu HA, Öksüz L, Gürler N, Uyar Yalçın E, Eldeş Hacifazlıoğlu N ve ark. 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı ile aşılanmış bir çocuk olguda *Streptococcus pneumoniae* serotip 24A'ya bağlı gelişen menenjit. J Pediatr Inf 2019;13(1):39-41

* Bu çalışma 13. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Sempozyumu (Eskişehir, Eylül 2016)'nda poster bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Konjuge pnömonokok aşılarının rutin aşı takvimlerine girmesiyle aşı suşlarına bağlı invaziv pnömonokok hastalıklarında azalma kaydedilmiştir. Ancak aşı dışı suşlara bağlı ampiyem, menenjit gibi hastalıklar görülmeye devam etmektedir. Bu yazıda, daha önce 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı ile aşılanmış bir çocuk olguda, çok nadir görülen bir serotip olan *Streptococcus pneumoniae* tip 24A'nın etken olarak saptandığı menenjit gelişiminden bahsedilmiştir. İnvaziv pnömonokok hastalıklarının sürveyans çalışmalarının devamı, aşı ile birlikte değişen serotip dağılımlarının saptanmasında ve geleceğe yönelik aşı programlarının planlanmasında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, PCV13, *Streptococcus pneumoniae* tip 24A

Abstract

The introduction of conjugated pneumococcal vaccines into routine vaccination schedules resulted in a reduction in invasive pneumococcal disease due to vaccine strains. However, invasive pneumococcal diseases caused by non-vaccine strains have increased. Here, we present a fully vaccinated child with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, who suffered from meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 24A, a non-vaccine and very rare serotype. Longitudinal pneumococcal surveillance is important in monitorization of vaccine coverage and effectiveness and guidance for future vaccination programmes.

Keywords: Meningitis, PCV13, *Streptococcus pneumoniae* serotype 24A

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Hacer Aktürk

Tophanelioğlu Cad. Güzelyalı Sitesi
A Blok Daire 12 34662 Üsküdar,
İstanbul-Türkiye

E-mail: hacergunakturk@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.10.2018

Kabul Tarihi: 07.11.2018

Giriş

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu invaziv pnömokok hastalıkları (menenjit, bakteremi, pnömoni) hala dünya çapında büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Pnömokok menenjiti yüksek olgu ölüm oranı ve uzun süreli önemli morbidite nedeniyle özel bir önem taşımaktadır (1).

Mikroorganizmanın polisakkarid kapsülünde hedeflenen, serotip sınıflaması için temel oluşturan farklı antijenik yapılar sahip konjuge pnömokokal ve polisakarid aşılardır. Şimdiye kadar 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır ancak sınırlı sayıda kapsüller tip, invaziv hastalıkların çoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (2). Konjuge pnömokok aşılarının rutin aşılama programlarına dahil edilmesi, aşı serotiplerinin neden olduğu invaziv ve noninvaziv pnömokok hastalıklarının sıklığını azaltmıştır (1,3). Aşı serotiplerinin neden olduğu invaziv pnömokok hastalıklarının sıklığı azaldıkça aşısı olmayan serotiplerin oranının artmış olması serotip replasmanı olarak bilinen bir fenomendir (3). Burada 13 valentli konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ile tamamen aşılanmış, aşısı olmayan ve çok nadir bir serotipin neden olduğu pnömokok menenjitinden muzdarip olan bir çocuk olgu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olan altı yaşında bir kız çocuğu, bir günlük ateş öyküsü ve aynı günde gelişen baş ağrısı, kusma ve uyuşukluk şikayetleriyle hastaneye başvurdu. Fizik muayenede hasta ve solgun görünüyordu. Vücut ısısı, kalp hızı ve kan basıncı sırasıyla 39.4°C, 128 atım/dakika ve 100/64 mmHg idi. Nörolojik olarak, uykulu, huzursuz ve zorlukla koopere idi. Nükal sertlik mevcuttu. Diğer sistemik muayenelerin bulguları dikkat çekici değildi. Rutin laboratuvar testlerinde toplam kan lökosit sayısı 17.100/mm³, polimorfonükleer lökosit %88 ve C-reaktif protein (CRP) ise 16.4 mg/dL (normal aralık 0.1-0.5 mg/dL) idi. İntravenöz seftriakson, menenjitin başlangıç tanısıyla uygulandı. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapıldı ve normal olarak rapor edildi. Lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinin incelenmesinde nötrofilik pleositoz, yüksek protein (227 mg/dL) ve düşük glukoz (< 5 g/dL) düzeyi ortaya çıktı. İntravenöz vankomisin, antibiyoterapiye eklenmiştir. Tedavinin ikinci gününde hastanın klinik durumu iyileşti ve ateşli dönem sıklığı azaldı. CSF kültüründe *S. pneumoniae* büyümesi oldu. Serogruping lateks partikül aglütinasyon ile yapıldı ve İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında serotipleme, ticari tip spesifik antisera (Statens Serum Institute, Copenhag, Danimarka) kullanılarak geleneksel Quellung reaksiyonu ile yapıldı. İzolatın 24A serotipine ait olduğu belirlendi. Antibiyotik direnç profili penisilin ve seftriakson için gradyan testi (E-test, bioMerieux, Fransa) ile belirlendi. İzolat hem penisiline (minimal inhibitör konsantrasyon: 0.064 µg/mL), hem de seftriaksona (minimal inhibitör konsantrasyon: 0.094 µg/mL) duyarlı bulundu, bu

nedenle vankomisin kesildi. Tedavinin dördüncü gününde, bir günlük ateşli dönemden sonra hastada ateş, baş ağrısı ve kusma ortaya çıktı. İntrakranial komplikasyonları dışlamak için kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve normal olduğu bildirildi. Semptomatik tedavi başlandı ve bir gün içinde semptomlar iyileşti. On üçüncü tedavi gününde alınan kontrol BOS muayenesine göre protein düzeyi 22.5 mg/dL ve glukoz düzeyi 52 mg/dL olup pleositoz yoktu. Kontrol BOS kültürü sterildi. Tedavi 14 günlük antibiyotik tedavisinden sonra tamamlandı ve hasta herhangi bir sekel olmaksızın taburcu edildi. Hastanın aşı kartından anlaşıldığı üzere hasta dört doz PCV13 serisi ile aşılanmıştı.

Tartışma

İnvaziv hastalığa neden olan *S. pneumoniae* Serotip dağılımı çeşitli faktörlere bağlı olarak zamanla değişebilir. Bu faktörlerden biri de pnömokok aşısının yaygın kullanımınıdır. Bu yazıda, uygun şekilde aşılanmış bir çocukta pürülan menenjitin nedensel ajanı olarak nadiren tanımlanmış bir pnömokok serotipi -serotip 24A- sunduk.

Serotip dağılımını araştıran epidemiyolojik çalışmalarda serotip 24A nadiren bildirilmiştir. Gant ve arkadaşları İspanya'da 2009-2010 yılları arasında invaziv hastalığa neden olan 285 *S. pneumoniae* suşu topladı ve 24A serotipi sadece bir olguda belirlendi (4). Cezayir'de yapılan çocuklardan izole edilen *S. pneumoniae* serotip dağılımını değerlendiren bir çalışmada, 24A serotipinden kaynaklanan sadece bir noninvaziv pnömokok hastalığı (alt solunum yolu enfeksiyonu) bildirildi (5). Literatür araştırmamızda etyolojik ajan olarak 24A serotipini gösteren başka bir çalışma bulunmamıştır. Bununla birlikte, 24 serotipinin, özellikle 24F'nin diğer alt gruplarının, invaziv pnömokok hastalıklarının nedensel ajanları olduğu bildirilmiştir. Pantosti ve arkadaşları çoklu ilaca dirençli serotip 24F'ye bağlı menenjiti olan üç yetişkin hasta bildirdi (6). Yazarlar, bu yeni suşun, bir serotip 14 suşunun tip 24F kapsüller biyosentetik operon sekansları ile transformasyonu yoluyla oluşabileceğini belirtmiştir (6). Yaygın olarak ortaya çıkan bir serotipe karşı artmış antikor düzeylerinin, aşısı olmayan serotip kapsülünü ifade eden varyantları seçebileceğini iddia etmişlerdir (6). Kapsüller gen kaset dönüşümü, kapsül özgülüğünde bir değişikliğe yol açabilir ve serotipin aşı korumasından kaçmasına neden olabilir (7). 2012'de Fransa'da yürütülen ve geniş bir pnömokokal menenjit olgu serisini içeren bir çalışmada, serotip 24F'nin pnömokok menenjitine neden olan baskın PCV13 olmayan serotiplerden biri olduğu bildirilmiştir (8).

Çocuklarda pnömokokik menenjit ve diğer invaziv pnömokok hastalıklarının sıklığı, aşılama sonrası dönemde önemli ölçüde azalmıştır (1,8). Bu azalma, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde de görülmüştür. Bu da aşılanmanın toplum baskınlığı üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır (1). PCV13'ün

tanıtımı, PCV13'ün kapsadığı PCV7 olmayan serotiplerin sıklığında bir azalmaya neden olmuştur (1). Son zamanlarda, invaziv pnömokok hastalıkları arasında PCV7'de olduğu gibi, PCV13 olmayan serotiplerin sıklığının da arttığı rapor edilmiştir (8,9). Günümüzde PCV13 olmayan invaziv pnömokok hastalıkları arasında dominant bir serotip olmadığı görülmektedir (10). Aksine, şimdiye kadar geniş bir yelpazede serotipler tespit edilmiştir (9). Ancak PCV13'ün uygulanmasından bu yana nispeten kısa bir sürenin geçtiği dikkate alınmalıdır. PCV13'ü takiben serotip replasmanı hakkında kapsamlı bir değerlendirilmeye ulaşmak için daha uzun bir süreye ihtiyacı vardır.

Sonuç olarak, bizim olgumuzda olduğu gibi, PCV13 ile uygun şekilde aşılanmış, daha önce sağlıklı ve daha büyük çocuklarda nadir ve aşısı olmayan serotiplere bağlı pnömokok menenjiti görülebilir. Bildiğimiz kadarıyla, bu araştırma, 24A serotipinin neden olduğu pnömokok menenjiti ile ilgili ilk rapordur. Longitudinal pnömokok süreyansının devam etmesi, gelecek aşılama programları için aşı kapsamı ve etkinliği ve rehberliğinin incelenmesi açısından önemlidir.

Hasta Onamı: Bilgilendirilmiş onam hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - HA, HAA; Tasarım - HA, HAA; Denetleme - HA, FMH, NG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - HAA, LÖ, NUK; Analiz ve/veya Yorum - HA, LÖ, EUY, NEH; Literatür Taraması - HA, LÖ, EUY, NEH, NUK; Yazıyı Yazan - HA, HAA; Eleştirel İnceleme - LÖ, NG, EUY, NEH, NUK, FMY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Imöhl M, Möller J, Reinert RR, Perniciaro S, van der Linden M, Aktas O. Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. *BMC Infect Dis* 2015;15:61.
2. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2759-62.
3. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürlü N, Öksüz L, Aydemir S, Ozkan S, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:308-13.
4. Gant CM, Rosingh AW, López-Hontangas JL, van der Heijden M, González-Morán F, Bijlsma JJ, Canton E; RedMiva (Network of Microbiological Vigilance of Comunidad Valenciana). Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal disease strains in the Comunidad Valenciana, Spain, during the winter of 2009-2010: low PCV7 coverage and high levofloxacin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4988-9.
5. Ramdani-Bouguessa N, Ziane H, Bekhoucha S, Guechi Z, Azzam A, Touati D, et al. Evolution of antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with invasive and noninvasive pneumococcal diseases in Algeria from 2005 to 2012. *New Microbes New Infect* 2015;6:42-8.
6. Pantosti A, Gherardi G, Conte M, Faella F, Dicuonzo G, Beall B. A novel, multiple drug-resistant, serotype 24F strain of *Streptococcus pneumoniae* that caused meningitis in patients in Naples, Italy. *Clin Infect Dis* 2002;35:205-8.
7. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. *Thorax* 1998;53:159-62.
8. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1216-21.
9. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:535-43.
10. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:918-24.