

# İmmün Yetmezliği Olmayan Hastada *Listeria Monocytogenes* Enfeksiyonuna Bağlı Rhombensefalit: Olgu Sunumu

## *Rhombencephalitis due to Listeria Monocytogenes Infection in the Immunocompetent Patient: A Case Report*

Fettah Eren<sup>1\*</sup>, Şerefnur Öztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye  
<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZET

*Listeria monocytogenes*; birçok organ tutulumu yapabilen gram pozitif bir bakteridir. Bu mikroorganizmaya bağlı beyin sapı tutulumu meydana gelirse buna rhombensefalit adı verilmektedir. Başlangıçta nonspesifik prodromal semptomlar görülür. Sonrasında progresif beyin sapı semptomları ve nöbetler izlenebilir. Yirmi yedi yaşında erkek hasta, 15 gündür olan baş dönmesi ve denge bozukluğu yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinden, 2 ay önce Suudi Arabistan'a seyahat etmiş olduğu öğrenildi. Sol gözde abdüksiyon kısıtlılığı, sol yüz yarısında hipoestezi, ataksi, dismetri ve bilateral Babinski bulgusu pozitifliği saptandı. Beyin görüntüleme mezensefalon, pons ve bulbus lokalizasyonunda T2, DWI ve FLAIR sekanslarda hiperintensite saptandı. Kan kültüründe *Listeria monocytogenes* üredi. İmmün defisit saptanmadı. İntravenöz 150 mg/kg/gün dozunda ampisilin başlandı. Yatışının 12. günü solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Atipik beyin sapı belirtileri ile başvuran ve klasik antibiyotik tedaviye dirençli olgularda *Listeria monocytogenes* düşünülmelidir. Beyin görüntüleme tipik beyin sapı tutulumu tanı için yararlı olabilmektedir. Hızlı tanınması ve tedavinin sağlanması en önemli prognostik unsurdur.

**Anahtar Kelimeler:** *Listeria monocytogenes*, Rhombensefalit, Beyin sapı

### ABSTRACT

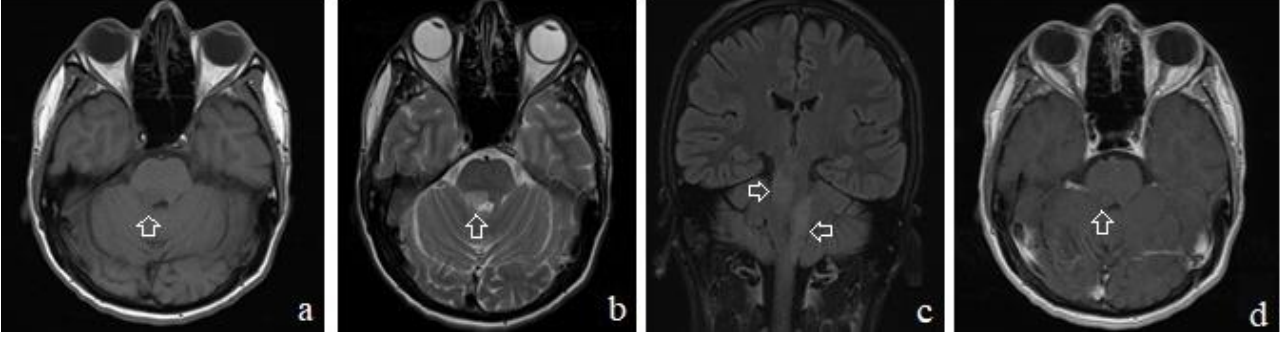
*Listeria monocytogenes* is a gram positive microorganism that can cause multiorgan involvement. If brainstem involvement due to this microorganism occurs, it is called rhombencephalitis. There are nonspecific prodromal symptoms at the beginning. Progressive brainstem symptoms and seizures can be added. 27 year old male patient was presented with dizziness and ataxia lasting for 15 days. It was learned that he had traveled to Saudi Arabia 2 months ago. Restricted abduction of left eye, left facial hemihypoesthesia, ataxia, dysmetria and bilateral Babinski sign positive were detected. In brain imaging, hyperintensity was detected at T2, DWI and FLAIR sequences in mesencephalon, pons and bulbus localization. *Listeria monocytogenes* in blood culture was detected. Immune deficit was not detected. Intravenous 150 mg/kg/day ampicillin was started. On the 12th day of admission, the patient died associated with respiratory deficit. *Listeria monocytogenes* should be considered in patients with resistant of classical antibiotic treatment cases who present with atypical brainstem symptoms. Typical brainstem involvement on brain imaging can be useful for diagnosis. Early recognition and treatment is the most important prognostic factor.

**Key Words:** *Listeria monocytogenes*, Rhombencephalitis, Brainstem

### Giriş

*Listeria monocytogenes*; gebe kadınları, daha yaygın olarak yeni doğanları ve immün defisiti olan genç erişkinleri etkileyen gram pozitif bir bakteridir. İmmün defisiti olmayan sağlıklı kişilerde hastalık meydana getirmesi oldukça nadirdir. Sıklıkla fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Birçok organ ve sistemi etkileyebilir. Başlangıçta özellikle gastrointestinal sistem tutulumu yapar. Bu nedenle en sık klinik başvuru şekli diyaredir (1).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu neticesinde menenjit, meningoensefalit ve apse görülebilir. Özellikle beyin sapı ve meningeal yapılar daha sık tutulmaktadır. Beyin sapı tutulumu rhombensefalit olarak isimlendirilir. Beyin apsesi ise özellikle talamus, pons ve bulbusta lokalizasyonunda daha siktir. Bu durum SSS tutulumunun %10'unu oluşturmakla beraber mortalitesi oldukça yüksektir. Bakterinin beyine kan beyin bariyerini aşarak, aktinler aracılığı ile aksonlar üzerinden ulaştığı belirlenmiştir (2).



Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) a) T1 sekans, b) T2 sekans, c) FLAIR sekans, d) T1 sekans+kontrast: Mezensefalon, pons ve bulbus lokalizasyonlarının lezyonu. Patolojik kontrast tutulumu yok.

Bu bakterinin hastalık meydana getirme insidansı,  $10^6$  popülasyonda 1-11 düzeyindedir. Enfekte kişilerin %47'sinde SSS tutulumu görülürken, bunların %36'sı mortal seyretmektedir. Özellikle akut başlangıçlı beyin sapı bulguları, ateşi ve bilinç değişiklikleri olan olgularda bu hastalık durumu akla gelmelidir (3). Hastalığın seyri bifaziktir. Başlangıçta ateş, üşüme, titreme ve halsizlik gibi nonspesifik prodromal semptomlar görülür. Sonrasında bu tabloya beyin sapı bulguları, kranial sinir tutulumu ve nöbetler eklenebilir. Bazı olgularda ise atipik nörolojik başlangıç bulguları ile ortaya çıkabilir (4). Olguların %60'ında beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) normaldir. Ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin sapı tutulumu görülebilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde genellikle normal glukoz ve artmış protein seviyeleri saptanır. Bazen kan kültüründe etken mikroorganizma saptanamayabilir (2). Bu nedenle tedavisiz mortalitesi oldukça yüksek olan bu hastalığın klinik ve nöroradyolojik olarak tanınması önemlidir.

Beyin sapı semptomları ile başvuran, progresif olarak ilerleyen ve mortal seyreden rombensefalit olgusunun klinik, serolojik ve özellikle radyolojik bulguları değerlendirilmiştir.

## Olgu Sunumu

27 yaşında erkek hasta, sol yüz yarımında uyuşukluk ve çift görme şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinden 2 ay önce Suudi Arabistan'a seyahat ettiği öğrenildi. Başvuru sırasında nörolojik muayenede pupiller izokorikti, ışık refleksi iki yanlı normal alınıyordu. Sağ gözde hafif pitoz vardı. Sol gözde abduksiyon kısıtlılığı vardı. Nistagmus yoktu. Göz dibi doğaldı. Görme alanı normal olarak değerlendirildi. Yüzün solunda hemihipoestezi vardı. Fasiyal asimetri yoktu. Derin tendon refleksleri normoaktif, parezi testlerinde zaafı yoktu. Kas gücü tamdı. Babinski belirtisi bilateral pozitif saptandı. Serebellar testler becerikliyd. Yürüme ve konuşma normaldi. Vital bulgulardan kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 86/dk, vücut sıcaklığı 36,4 °C olarak belirlendi.

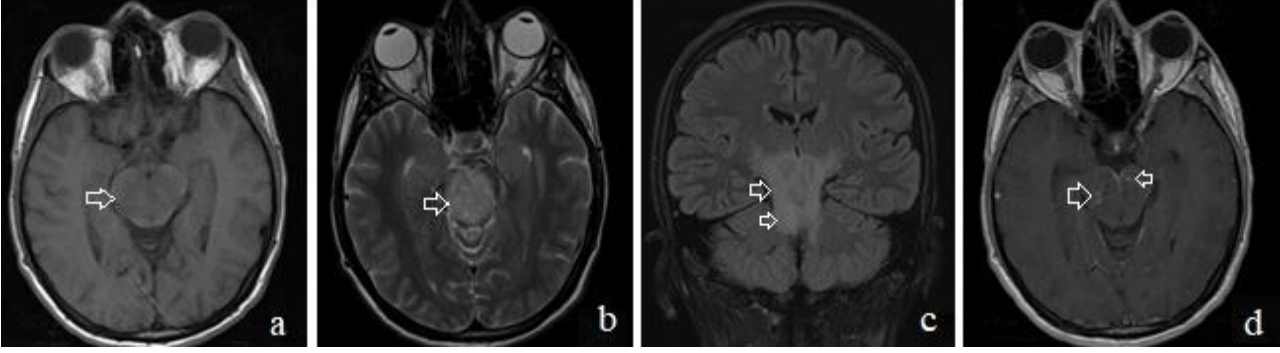
Diğer sistemlere ait patolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Hemogram tetkikinde WBC: 13,3 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 13,8 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 259 K/uL (150-450) olarak bulundu. Rutin kan biyokimyasında açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid, kreatinin fosfokinaz, elektrolitler ve kan gazı normaldi. İdrar tetkikinde enfeksiyon tespit edilmedi.

Mezensefalon, pons ve bulbus lokalizasyonlarında T2 ve FLAIR sekanslarda bilateral sinyal artışı görüldü. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) lokal difüzyon kısıtlamaları izlendi. Patolojik kontrast tutulumu görülmedi (Resim 1). Hastaya plazmaferez yapılması planlandı. Hematolojik tetkikleri tekrarlanan hastada WBC (16,2 K/uL) yüksekliği ve ateş gelişti. Kan kültürleri alındıktan sonra profilaktik asiklovir ve seftriakson tedavisi başlandı.

İmmünolojik, vaskülitik ve paraneoplastik yönden de tetkik edilen hastanın tüm sonuçlarının normal olduğu görüldü. Ciddi beyin sapı ödemi nedeni ile lomber ponksiyon (LP) yapılamadı. Kan serolojisinde *toxoplasma*, *rubella*, *Ebstein-Barr virus*, *sitomegalovirüs*, *varicella zoster virus* ve *herpes simpleks virüs tip-2* antikorlarında anormallik saptanmadı. *Brucella coombs*, *rose-bengal* ve aglütinasyon testleri, kist hidatik indirekt hemagglütinasyon testi (İHA) negatifti. ANTI HBS: 99,93 (Pozitif), ANTI HCV: 0,06 (Negatif), ANTI HIV: 0,10 (Negatif), HBE AG: 0,292 (Negatif) ve HBSAG: 0,190 (Negatif) bulundu. Kan kültüründe *L. monocytogenes* üredi. Tüm bunlar neticesinde hastada *L. Monocytogenes* kaynaklı rombensefalit düşünüldü. Hastanın tedavisi intravenöz (iv) 150 mg/kg/gün dozunda ampisilin ile değiştirildi.

Tedavisinin yedinci gününde bilinç bozukluğu artan, pupil ışık refleksi cevabı azalan hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Tekrarlanan beyin MRG'de medulla oblongata, pons ve mezensefalon düzeyindeki hiperintensitenin arttığı izlendi



Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) a) T1 sekans, b) T2 sekans, c) FLAIR sekans, d) T1 sekans+kontrast: Medulla oblongata, pons ve mezensefalon bölgelerinde artmış hiperintensite. Minimal kontrast madde tutulumu.

(Resim 2). Yatışının on ikinci günü ve ampisilin tedavisinin dördüncü günü hasta solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

## Tartışma

Listeria rombensefaliti beyin sapının nadir görülen bir enfeksiyonudur. Hastalık yüksek mortaliteye sahip olmakla birlikte, sağ kalanlarda sıklıkla ciddi sekellere yol açar (5). Listerial enfeksiyonu ayırt etmek başlangıçta zordur, çünkü prodromal semptomlar nonspesifiktir ve meningeal bulgular nadirdir. Nistagmus, bakış felci, yüzde uyuşukluk, baş dönmesi, disfaji, dirençli hıçkırık, multipl kranial sinir tutulumu ve solunum yetmezliği semptomları görülebilir. Solunum yetmezliği tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabileceğinden, beyin sapı tutulumunun erken teşhisi önemlidir. Uygun antibiyoterapiye rağmen mortalite %24-52 arasındadır (6). BOS incelemesinde polimorfonükleer hücrelerin baskın olduğu artmış lökosit sayısı, artmış protein ve normal glukoz seviyeleri tipiktir. Patojen yalnızca belirli antibiyotiklere duyarlı olduğundan, erken mikrobiyolojik teşhis önemlidir. BOS kültüründe üretilmesi zordur bu nedenle çoğu kez kan kültüründe tespit edilir (5). Mikroorganizmanın tespitine ilaveten MRG'de beyin sapı ve serebellumda listerial enfeksiyona ait tutulumun gösterilmesi son derece önemlidir. Bu bölgelerin tutulumu aynı zamanda viral ensefalit, lenfoma, vaskülitik hastalıklar (sistemik lupus eritematosus, Behçet hastalığı), nörosarkoidoz, tüberküloz, multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomyelitlerde de görülebilir. Viral ensefalitte, BOS'ta lenfositik hücrelerde baskınlık ve negatif kan kültürleri tipiktir. Tüberküloz menenjit, düşük BOS glukoz seviyeleri ve leptomeningeal tutulumu neden olması ile ayırt edilebilir. Vaskülitik ve granülomatöz hastalıklarda sistemik bulgular beklenir. Akut dissemine ensefalomyelitte lezyonlar çoğunlukla yaygın olup,

sadece beyin sapı ve serebellum tutulumu görülmez. Subkortikal hemisferik bölgelerin de tutulumu görülebilir. Multipl sklerozda benzer MRG bulguları görülebilmemesine rağmen, hastanın klinik ve BOS bulguları ayırt edicidir (8). Mezensefalon, pons ve medulla oblongatada, T2 ve FLAIR MRG sekanslarında görülen bilateral sinyal artışı ve tedaviye rağmen klinik bulguların hızla kötüleşmesi bizi enfeksiyon hastalığı tanısına yaklaştırırken, diğer subakut gidişli hastalıklardan uzaklaştırdı.

Kemik yapı nedeni ile BBT'de beyin sapı ve serebellumun görüntülenmesi sınırlıdır (9). Hastalığın başlangıcında yapılan MRG görüntüleme ve BOS bulguları, kan kültürü sonuçlanmadan önce listerial rombensefalit için uygun antibiyotik seçiminde esastır. Erken dönemde tedavi başlanması, bu patojenin morbidite ve mortalitesini azaltabilir (7). Ama olgumuzda da olduğu gibi bazı hastalardan BOS bulguları elde edilememektedir. Bu durumda özellikle kan kültürünün önemi artmaktadır. Kan kültürü, mikroorganizmanın 3-4 günlük inkübasyon döneminden sonra sonuçlanmaktadır (5). Ayrıca bazı olgularda yalancı negatiflik de görülebilmektedir. Bu nedenle özellikle MRG ile rombensefalit düşünülen olgularda enfeksiyon ihtimali hızla gözden geçirilmelidir. Öyküde farklı ülkelere seyahat etmiş olma durumu, bulaşıcı hastalıklar üzerinde daha titiz durmaya sevk etmelidir.

Sonuçta; atipik beyin sapı belirtileri ile başvuran, klasik antibiyotik tedaviye dirençli olgularda *L. monositogenes* düşünülmelidir. Özellikle MRG'deki tipik beyin sapı tutulumunun tanınması hastalığın tanısı için oldukça önemlidir. Erken dönemde tanınması ve uygun tedavi ile iyi klinik sonlanım mümkün olabilir.

## Kaynaklar

1. Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999-2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(1): 38-43.
2. Henke D, Rupp S, Gaschen V, Stoffel MH, Frey J, Vandeveld M, et al. *Listeria monocytogenes* spreads within the brain by actin-based intra-axonal migration. *Infect Immun* 2015; 83(6): 2409-2419.
3. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(6): 1213-1221.
4. Acewicz A, Witkowski G, Rola R, Ryglewicz D, Sienkiewicz-Jarosz H. An unusual presentation of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. *Neurol Neurochir Pol* 2017; 51(2): 180-183.
5. Bennett L. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 478-484.
6. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova LD, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Rosales-Gutiérrez AO, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Rhombencephalitis by *Listeria monocytogenes* in a cirrhotic patient: a case report and literature review. *Ann Hepatol* 2013; 12(5): 830-833.
7. Alper G, Knepper L, Kanal E. MRI findings in listerial rhombencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(3): 593-596.
8. Décard BF, Thöne J, Haghikia A, Börnke C, Anders A, Lukas C, et al. *Listeria* rhombencephalitis mimicking a demyelinating event in an immunocompetent young patient. *Mult Scler* 2017; 23(1): 123-125.
9. Uldry PA, Kuntzer T, Bogouslavsky J, Regli F, Miklossy J, Bille J, et al. Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: 14 adult cases. *J Neurol* 1993; 240: 235-242.