

İmmün Baskılanmış Durumu Olmayan Bir Olguda Nörolisteriyozis

Neurolisteriosis in an Immunocompetent Case

Dr. Şebnem BİÇAKCI,^a
Dr. Filiz KİBAR,^b
Dr. Ali ÖZEREN,^a
Dr. Kenan BİÇAKCI,^c
Dr. Figen ÖZCAN,^a
Dr. Neşe SALTOĞLU^d

^aNöroloji AD, ^bMerkez Laboratuvarı,
^cRadyoloji AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ADANA
^dKlinik Bakterioloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şebnem BİÇAKCI
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, ADANA
sebnebm@cu.edu.tr

ÖZET Elli yaşındaki kadın hasta yutma güçlüğü, kol ve bacaklarda güçsüzlük nedeniyle başvurdu. Yatışından bir ay önce başlayan baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusmayı takiben ortaya çıkan çift görme ve yutma güçlüğü tanımlamaktaydı. Nörolojik muayenede subfebril ateşin yanısıra konfüzyon ve letarji, alt kraniyal sinir tutulum bulguları, kuadriparezi ve bilateral serebellar bulgular saptandı. Serebral Manyetik Rezonans (MR)'da bulbomedüller bileşkede yerleşik, kraniyale, posterior ponsa ve mezensefalona doğru uzanan plak benzeri bir lezyon ve bulber lezyon içinde fokal kontrast tutulumu izlenmekteydi. Yatışından bir hafta sonra olgunun kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde *Listeria monocytogenes* (LM) üremesi üzerine nörolisteriosis olarak tanımlandı. Yapılan incelemelerinde immün baskılayıcı bir durum saptanmadı. Ampisilin ve gentamisin tedavisi sonrasında tekrarlanan BOS ve kan kültürlerinde LM üreme olmadı, ancak spinal-serebral MR'da beyin sapı lezyonlarının tamamen gerilediği, bununla birlikte kaudakraniyal tutulum ve menenjit düşündürülen kontrast tutulumu ile dural kalınlaşma geliştiği gözlemlendi. MR'da yeni lezyonların görülmesi nedeniyle antibiyotik değiştirildi. Tedavi sonrasında olgunun nörolojik tablosunda anlamlı düzelmeye olmadı. *Listeria monocytogenes* özellikle immün baskılayıcı olgularda önemli bir menenjit etkeni olarak bilinmektedir. Olgumuz aracılığı ile SSS listeriosisinin klinik prezentasyonunun oldukça değişkenlik gösterdiği, predispozan faktörlere sahip olguların dışında da gelişebileceği, bu nedenle steril kan ve BOS bulguları ile seyreden tüm SSS enfeksiyonlarında akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Listeria monocytogenes*; beyin; manyetik rezonans görüntüleme; santral sinir sistemi, immün sistem

ABSTRACT A fifty years old woman admitted with dysphagia and weakness in the limbs. She had headache, vertigo, nausea and vomiting a month ago, followed by diplopia and dysphagia. During hospitalization, subfebrile fever, confusion and lethargy, lower cranial nerve signs, quadriparesis and bilateral cerebellar signs were detected. Cerebral MR imaging at admittance showed a plaque-like lesion in the bulbomedullary junction extending cranially into the posterior pons and mesencephalon. Focal enhancement was seen in the bulbar lesion with contrast. Serum and cerebrospinal fluid culture at the end of the week of hospitalization revealed *Listeria monocytogenes*. Her clinical status worsened and coma developed. Serum and cerebrospinal fluid culture revealed *Listeria monocytogenes*. Ampicilline and gentamycine were administered for listeriosis. Control spinal and cerebral MR showed progression of previous lesions into both basal ganglia and thalami. An expanding diffuse lesion in the cervical cord was also detected. At the end of the third week of antibiotic therapy, control MR was performed. Brainstem lesions were almost completely regressed, whereas multiple microabscesses in both basal ganglia and centrum semiovale appeared. Dural thickening with contrast enhancement suggesting meningitis were also detected. However, due to new lesions on MR, antibiotic regimen was changed. The patient is still hospitalized in deep and prolonged coma status. *Listeria monocytogenes* is known as an important agent of meningitis in especially immunosuppressed cases. Our case emphasizes that CNS listeriosis does not only occur in immunosuppressed patients and may present with variable clinical features. It should also be considered in every CNS infection having a clinical course with sterile blood and CSF findings.

Key Words: *Listeria monocytogenes*; brain; magnetic resonance imaging; central nervous system; immune system

Listeria monocytogenes (LM), Gram pozitif bir basil olup, fakültatif anaerob bir mikroorganizmadır.¹⁻³ Genellikle sporadik seyredir.⁴⁻⁶ Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu olarak en sık menenjitte veya meningoensefalite neden olur.¹ Özellikle yaşlılarda, yenidoğanlarda ve immünsuprese kişilerde önemli bir menenjit sebebidir.² Her ne şekilde olursa olsun, mortalite ve morbiditesi yüksektir.²⁻⁴

Bu makalede ilerleyici özellikte, çift görme, yutmada ve ekstremitelerinde güçsüzlük nedeniyle kliniğimize başvuran ve ateş, konfüzyon, letarji, kuadriparezi ve serebellar bulgular saptanan, immün baskılanmış olmayan olgu, ilerleyici klinik ve nörogörüntüleme özellikleri nedeniyle sunulmaktadır.

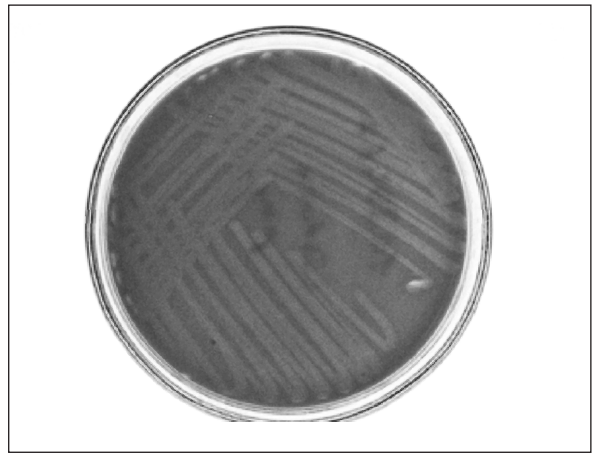
OLGU SUNUMU

Elli yaşında kadın hasta, kliniğimize başvurusundan yaklaşık bir ay önce başlayan başdönmesi, boyun ağrısı, halsizlik, nezle-grip hali, ardından bir hafta sonrasında gelişen başağrısı, bulantı, kusma ve yutma güçlüğü, ikinci haftada ortaya çıkan çift görme, üçüncü haftada başlayan kol ve bacaklarda güçsüzlük nedeniyle başvurdu. Öz ve soy geçmişi özellik yoktu. Yatışı sırasında subfebril ateş, konfüzyon, fasiyal dipleji, hipofonik konuşma, plika, boyun ve dil hareketlerinde kısıtlılık, öğürme refleksinde kayıp, asimetrik solda belirgin proksimal egemen 3-4/5 düzeyinde kuadriparezi ve bilateral serebellar sendrom bulguları saptandı. Öykü ve nörolojik bulguları nedeniyle olguda öncelikle santral sinir sistemi enfeksiyonları, demiyelinizan hastalıklar, kollagen doku hastalıkları ve yer kaplayan kitle lezyonları araştırıldı. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekanslı MR incelemesinde bulbomedüller bileşkede yerleşmiş, kraniale, posterior ponsa ve mezensefalona doğru uzanan bir lezyon ve bulber lezyon içinde fokal kontrast tutulumu izlendi (Resim 1). Eş zamanlı yapılan lomber ponksiyonda BOS bulanık ve biyokimyasında protein yüksekliği (52 g/dl), granülositik pleositoz (her sahada 50 lökosit) saptandı. Ateşli dönemde kan kültür örnekleri adult BACTEC kan kültür şişelerine (Bactec plus + aerobic/F, Becton Dickinson, ABD) alındı. BOS örneği



RESİM 1: FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekanslı MR incelemede bulbomedüller bileşkede, posterior ponsa ve mezensefalona doğru uzanan plak benzeri lezyonlar (ok başları).

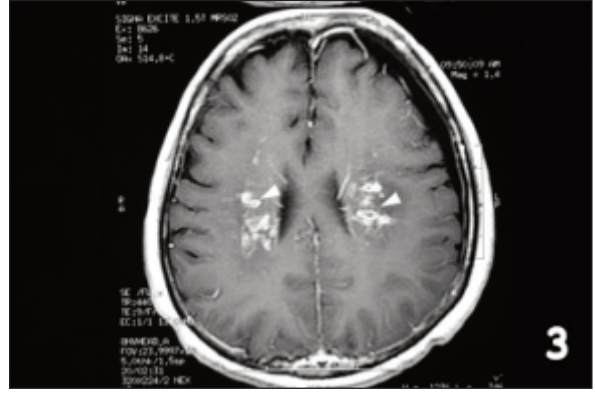
koyun kanlı agar ve Mac Conkey besiyerleri ile birlikte, *Haemophilus influenzae* için basitrasimli-at kanlı besiyerine; *Neisseria meningitidis* gibi güç üreyen mikroorganizmalar için çikolata besiyerine; mantar için Sabouraud-Dekstroz besiyerine ve anaerob bakteriler için thioglikolat besiyerlerine ekim yapıldı. LM tanısı, klasik yöntemler (Gram boyama, katalaz testi) ve identifikasyon kiti Coryne API test (Biomérieux, Fransa) kullanılarak konuldu (Resim 2). BOS ve serum örneğinde, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, Cytomegalovirus, Rubella, Rubeola IgG ve IgM ve Herpes simplex virus tip-1 ve tip 2 IgM antikorları; serumunda Hepatitis B virus, Hepatitis C virus serolojik markerleri ve HIV 1/2 antikorları tespit



RESİM 2: BOS kültüründe koyun kanlı besiyerinde *Listeria monocytogenes*.

edilmedi. Hasta serumunda, tüp aglütinasyon yöntemi ile, 2 hafta ara ile 2 kez çalışılan; *Listeria* 1 O antikoruna negatif ve *Listeria* 4b O antikoruna 1/640 dilüsyonda pozitif, *Salmonella* ve *Brucella* antikorları negatif bulundu. Antibiyotik duyarlılık testinde izolat penisilin, vankomisin, eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol için duyarlı bulundu. Ampisilin ve gentamisin (1x300 mg/gün, Ampisillin 6x2 g/gün) ile tedavi yönlendirildi. Etkin doz uygulamasına karşın, 2 haftalık izlem sonrasında olgunun klinik tablosu kötüleşerek derin koma tablosu gelişti. Tekrarlanan kan kültürlerinde de üreme saptanmadı. BOS incelemesi yinelenildi ve kültürde üreme olmadı. Kontrastlı T1 ağırlıklı MR incelemede ise beyin sapı lezyonlarının hemen tamamıyla gerilediği, buna karşın bilateral bazal ganglionlarda ve sentrum semiovalede multipl mikroabseler (okbaşları).

Klinik ve radyolojik ilerleme nedeniyle, tedavi protokolüne trimetoprim-sulfametoksazol (8 mg/kg) eklendi. Yeni tedavi protokolü ile birlikte 6 hafta antibiyoterapi aldı. Olguda immünyüpresyona yol açabilecek tüm nedenler araştırıldı, bu amaçla, tam kan sayımı, periferik yayma, tiroid fonksiyon testleri, batın ve toraks tomografisi, tiroid, batın, pelvik meme ultrasonografisi, tiroid ve kemik sin-

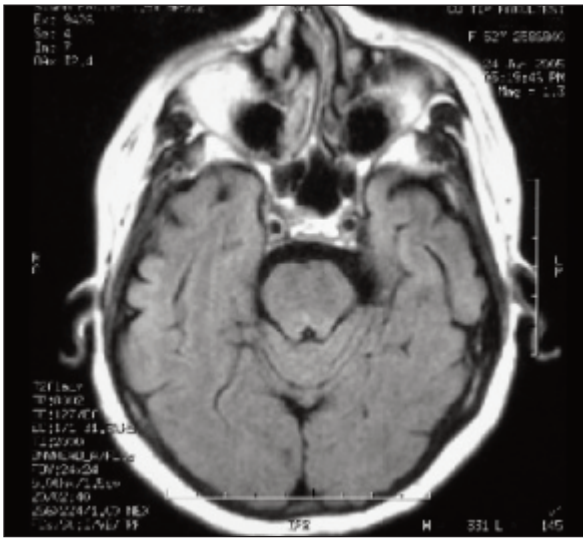


RESİM 3b: Kontrastlı T1 ağırlıklı MR incelemede bilateral bazal ganglionlarda ve sentrum semiovalede multipl mikroabseler (okbaşları).

tigrafi yapıldı, ancak sistemik ya da neoplastik herhangi bir neden saptanmadı. EEG'de diffüz yavaş dalga aktivitesi saptandı. Daha sonra üçüncü kez tekrarlanan BOS ve kan kültürlerinde *LM* üremeyen olgunun nörolojik tablosunda anlamlı düzelme olmadı; olgu stasyonere bir sürece girdi. Beslenmesinin evde sağlanması için perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) uygulanarak, yatışının 56. gününde taburcu edildi. Son nörolojik muayenesinde; gözler açık, uyku ve uyanıklık siklusu korunmuş, emirlere uymuyor ve aktif motor hareket gözlenmiyordu (vejetatif durum).

TARTIŞMA

LM, Gram pozitif, sporsuz, fakültatif anaerob, β hemoliz yapan, hareketli bir basildir.¹⁻⁶ Sağlıklı kişilerin %5'inde dışkıda izole edilen mikroorganizma, genellikle fekal-oral yolla, çiğ veya iyi pişmemiş gıdalarla bulaşmaktadır.⁵ *LM*, özellikle hücreli immünitesi bozulmuş, yenidoğan, gebe, 60 yaşın üstündeki olgularda; malign tümöral durumlarda; immün sistemi baskılanmış hastalarda; steroid tedavisi alan ve diyabet, kalp, böbrek, karaciğer hastalığı olanlarda enfeksiyona neden olmaktadır.^{2,3,7,8} Sadece rhombensefalit formu sağlıklı kişilerde görülebilmektedir;⁵ tüm yaş grupları bir bütün olarak ele alındığında menenjitte %55-75, bakteriyemiye %25, endokardite %7.5, nonmenenjitik serebrit, meningoensefalit ve rhombensefalite ise %6.5 oranında yol açmaktadır.³ Serebellar abse şimdiye dek sadece 3 olguda saptanmıştır.⁹



RESİM 3a: Kontrastlı T1 ağırlıklı MR incelemede beyin sapı lezyonlarının kaybolduğu görülmüştür.

Hematojen yolla yayılan mikroorganizma, bakteriyemiye neden olarak SSS'ne ulaşmaktadır.^{2,3} Hayvan deneylerinde bakterinin rhombensefalit sırasında intraaksonal yayılımı ile SSS'ne ulaşabildiği de gösterilmiştir.⁴ *LM*, SSS'ne tropizmi olan bir mikroorganizmadır, özellikle beyin sapı ve meninkslerde yerleşmektedir.

SSS listeriyozisinde, nörolojik tabloda bilinç bozuklukları, daha az sıklıkta ise tremor, miyoklonus ve ataksi gibi hareket bozuklukları, epileptik nöbetler ve kranial sinir tutulumu görülmektedir.^{5,10} Bifazik olarak ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma gibi nonspesifik bir prodromal dönemin ardından, progresif asimetrik kranial sinir paralizisi, diplopi, dizartri, serebellar bulgular, hemiparezi ve/veya hemihipoestezi, bilinç bozukluğu ve %41 olguda solunum yetmezliği gelişebilmektedir.^{10,11} %22 civarındaki mortalite oranı ile mortalitesi en yüksek menenjitlerdir.³ Beyin sapı yerleşimli abseler nedeni ile, tedavi edilmeyen vakalarda %90, tedavi edilenlerde %30-51 oranında mortalite görülürken, hayatta kalanlarda ise ciddi nörolojik sekellere yol açmaktadır.^{1,10} Olgumuzda *LM* sonrasında ağır nörolojik sekeller gözlenmiş ve vejetatif durum tablosu gelişmiştir.

LM tanısında, mikroorganizmanın steril klinik örneklerden izolasyonu ve standart mikrobiyolojik tekniklerle identifikasyonu gerekmektedir.³ SSS tutulumu olanların kan kültürü %60-75, buna karşın BOS kültürü %100 pozitifdir.¹⁰ BOS mikroskopisinde monosit hakimiyeti izlenir. BOS'un wet mount incelemesinde hareketli basiller görülebilir.³

LM sıklıkla intermittan olarak ve az sayıda örneklerle çıkabilir ve sirküle eden listerik organizmalar mononükleer hücrelerin içine yerleşmek suretiyle, antibiyoterapiye rağmen hem yayılım gösterip hem de steril kültürlerle neden olabilir-

ler. Kültür negatifliği, olgumuzda olduğu gibi, *Listeria* enfeksiyonlarında beklenmeyen bir durum değildir.¹²⁻¹⁴

MR, yüksek yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle, beyin sapı tutulumunda hem tanı hem de tedavinin takibi için, BT'ye göre oldukça üstündür. Olgumuzda yinelenen kontrastlı MR'dan tanı ve takipte faydalanılmış ve kaudakraniyal seyir bu şekilde ortaya konabilmiştir.^{15,16}

Tedavide menenjit vakalarında 21 gün, bakteriyemide 14 gün, beyin absesinde en az 6 hafta, ampicilin+gentamisin veya trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonları kullanılmaktadır. Ampisilini tolere edilemeyen olgularda linezolidinin iyi bir tedavi alternatifi olabileceği bildirilmektedir.¹⁷ Beyin absesinde risk durumuna göre absenin drenajı da önerilmektedir.^{1,2-6} Olgumuzda abse protokolü uygulanmıştır.

Cone ve ark.nın 2003 yılında yaptıkları derlemede, 40 olguda *LM*'e bağlı beyin absesi bildirilmiş ve olguların dokuzunda multiple abse saptanmış, 5 tanesinde hiçbir immün baskılayıcı durum tanımlanmamıştır.¹⁸ Diğer olgularda kanser öyküsü, organ transplantasyonu, kronik hastalık (astım, diabetes mellitus, siroz, hepatit, vaskülit gibi) ve AIDS belirlenmiştir. Türkiye'den pnömoni tedavisi almakta iken gelişen *LM*'e bağlı serebral abse oluşumu Midi ve ark. tarafından bildirilmiştir.¹⁹ Olgumuzda immün sistemi baskılayıcı durum tesbit edilmemiştir.

Sonuç olarak; SSS listeriyozisinin sadece predispozan faktörlere sahip kişileri etkilemediğine ve klinik prezentasyonunun oldukça değişken olabileceğine, bu nedenle steril kan ve BOS bulguları ile seyreden her türlü SSS enfeksiyonlarında akla gelmesi gerektiğine vurgu yapmak doğru olacaktır. MR, bu olguların takibinde önemli bir tanı aracıdır.

KAYNAKLAR

1. Bortolussi R, Mailman T. Aerobic Gram –positive Bacilli. In Cohen J and Powderly WG, eds. *Infectious Disease*. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier Limited; 2004. p. 2153-9.
2. Bille J, Rocourt J, Swaminathan B. *Listeria and Erysipelothrix*. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2003. p. 461-71.
3. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In Mandell GL, Douglas, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone Pres; 2005. p.2478-84.
4. Antal EA, Loberg EM, Bracht P et al. Evidence for intraaxonal spread of *Listeria monocytogenes* from the periphery to the central nervous system. *Brain Pathol* 2001;11:432-8.
5. Bartt R. *Listeria* and atypical presentations of *Listeria* in the central nervous system. *Semin Neurol* 2000;20:361-73.
6. Hof H. *Listeriosis: therapeutic options*. *FEMS Immun Med Microbiol* 2003; 35:203-5.
7. Becroft DMO, Farmer K, Seddon RJ et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *Brit Med J* 1971;3:747-51.
8. Dee RR, Lorber B. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. *Rev Infect Dis* 1986;8: 968-77.
9. Addas BM, Jan MS. Cerebellar abscess due to *Listeria monocytogenes*. *Saudi Med J* 2002; 23: 226-8.
10. Calder JAM. *Listeria meningitis in adults*. *Lancet* 1997;350:307-8.
11. Şereflihançoğlu K, Bayındır Y, Sönmez E. *Listeria monositogeneze bağlı menenjit*. *Yeni Tıp Dergi* 2001;18:20-1.
12. Pericot I, Rio J, Rovira A. *Listeria rhombencephalitis*. *Neuroradiological findings*. *Neurologia* 2003;18:34-7.
13. Antal EA, Dietrichs E, Loberg EM et al. Brain stem encephalitis in listeriosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37:190-4.
14. Gutierrez-Gutierrez G, Marinas Alejo A, Bautista Espinal J, et al. Misleading presentation of rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*. *Neurologia* 2005;20: 694-47.
15. Aladro Y, Ponce P, Santullano V et al. Cerebritis due to *Listeria monocytogenes*: CT and MR findings. *Eur Radiol* 1996;6:188-91.
16. Aymerich N, Lacruz F, Gallego J et al. Rhombencephalitis caused by *Listeria*: clinical-radiological correlation. *An Sist Sanit Navar* 2004;27: 245-8.
17. Morosi S, Francisci D, Baldelli F. A case of rhombencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Infect* 2006;52:73-5.
18. Cone LA, Leung MM, Byrd RG, et al. Multiple cerebral abscesses because of *Listeria monocytogenes*: Three case reports and a literature review of supratentorial listerial brain abscess (es). *Surg Neurol* 2003;59:32-8.
19. Midi İ, Ekinçi G, Yaroğlu S ve ark. *Listeria monositogeneze bağlı beyin absesi*: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Derg* 2005;10:36-9.