

# Rombencefalitis uzrokovan *Listerijom monocytogenes*

---

Bešter, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:237669>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Bešter**

**Rombencefalitis uzrokovan Listerijom  
monocytogenes**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom izv. prof.dr.sc. Marka Kutleše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACtA – eng. Actin assembly-inducing protein

Arp 2/3 – eng. Actin related protein 2/3 complex

BBB – krvno-moždana barijera (*eng. Blood-brain barrier*)

BBE – Bickerstaffov encefalitis moždanog debla (*eng. Bickerstaff Brainstem Encephalitis*)

CNS – središnji živčani sustav (*eng. Central nervous system*)

CRP – C-reaktivni protein

CSF – cerebrospinalna tekućina (*eng. Cerebrospinal fluid*)

CT – kompjutorizirana tomografija (*eng. computed tomography*)

DWI – difuzijski mjerene slike (*eng. Diffusion-weighted imaging*)

EV 71 – enterovirus 71

FiO<sub>2</sub> – postotak kisika u udahnutom zraku (*eng. Fraction of inspired oxygen*)

FLAIR – eng. Fluid Attenuated Inversion Recovery

HIV – virus humane imunodeficijencije (*eng. Human immunodeficiency virus*)

HLA -51 – eng. human leukocyte antigens 51

HSV – Herpes simplex virus

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

KLL – Kronična limfocitna leukemija

LLO – Listeriolizin O

MRI – magnetna rezonanca (*eng. Magnetic resonance imaging*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (*eng. Polymerase chain reaction*)

PEEP – pozitivni tlak na kraju ekspirija (*eng. Positive end-expiratory pressure*)

SIMV – sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (*eng. Synchronized intermittent mandatory ventilation*)

SCLC – sitnostanični karcinom pluća (*eng. Small-cell lung carcinoma*)

SLE – sistemski eritemski lupus (*eng. Systemic lupus erythematosus*)

SpO<sub>2</sub> – zasićenost kisika (*eng. Saturation of peripheral oxygen*)

TLR – Toll-like receptor

TMP-SMX – Trimetoprim i Sulfametoksazol

## SADRŽAJ:

SAŽETAK:.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
1.1. Mikrobiologija .....	1
1.2. Patogeneza i imunost.....	1
1.3. Kliničke manifestacije.....	5
1.3.1 Febrilni gastroenteritis .....	5
1.3.2. Invazivna listerioza .....	5
1.4. Liječenje.....	9
2. ROMBENCEFALITIS.....	11
2.1. Infektivni rombencefalitis.....	11
2.2. Autoimuni rombencefalitis .....	13
2.3 Paraneoplastični rombencefalitis .....	13
3. PRIKAZ SLUČAJA.....	15
4. RASPRAVA .....	20
ZAHVALE:.....	25
LITERATURA:.....	26
ŽIVOTOPIS .....	33

## SAŽETAK:

### Rombencefalitis uzrokovan *Listerijom monocytogenes*

Martina Bešter

*Listeria monocytogenes* je Gram-pozitivna bakterija sposobna preživjeti u različitim okolišnim uvjetima, uključujući niske temperature, što omogućuje laku kontaminaciju hrane i posljedičnu infekciju ljudi ingestijom iste. Bakterija uzrokuje neinvazivne oblike bolesti, poput febrilnog gastroenteritisa, ali su invazivni oblici, poput bakterijemije, neurolisterioze i infekcije majke i fetusa, češći. Infekcija se javlja učestalije kod imunokompromitiranih pacijenata, osobito onih s defektnom staničnom imunosti. Rombencefalitis predstavlja poseban klinički entitet infekcije središnjeg živčanog sustava. Osim infektivnih uzročnika (među kojima su *Listeria monocytogenes*, HSV i Enterovirus 71), rombencefalitis može biti posljedica autoimunih stanja, poput Behçetove bolesti ili manifestacija paraneoplastičnog sindroma. Ipak, najčešći uzrok rombencefalitisa je infekcija *L. monocytogenes*, koja se za razliku od ostalih invazivnih oblika listerioze, javlja pretežno kod mlađih i imunokompetentnih pacijenata. Manifestira se kao bifazična bolest, sa prodromalnim simptomima poput febriliteta, mučnine i povraćanja, a neurološke manifestacije uključuju zahvaćenost kranijalnih živaca, cerebelarne simptome i simptome dugih spinalnih traktova, poput hemipareze ili paralize. Za postavljanje dijagnoze važno je izolirati uzročnika iz kulture likvora ili hemokultura, koje su često negativne kod listerijske infekcije, te se danas koristi PCR metoda za bržu detekciju. Neuroradiološke slikovne metode, posebice MRI, pokazuju visoku osjetljivost, pri čemu T2 hiperintenziteti i postkontrastna pojačanja signala ukazuju na upalne procese u zahvaćenim dijelovima mozga. Najbolja terapijska opcija smatra se kombinacija ampicilina i gentamicina. Rombencefalitis ima visok mortalitet, koji prema nekim istraživanjima doseže i do 51%, te u velikom broju slučajeva ostavlja trajne neurološke posljedice. Ovaj rad prikazuje slučaj 66-godišnjeg pacijenta koji nije pokazivao znakove narušenog imunskog sustava, a razvio je teški oblik rombencefalitisa. Bolest je zahtijevala prolongiranu hospitalizaciju, uključujući endotrahealnu intubaciju, a nakon liječenja pacijent je imao trajne neurološke deficite. Ovaj rad doprinosi dosadašnjim spoznajama o ovoj rijetkoj manifestaciji infekcije uzrokovana *L. monocytogenes*.

**Ključne riječi:** *Listeria monocytogenes*, rombencefalitis, prikaz slučaja

# SUMMARY

Rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*

Martina Bešter

*Listeria monocytogenes* is a Gram-positive bacterium capable of surviving in various environmental conditions, including low temperatures, facilitating easy food contamination and subsequent human infection through ingestion. The bacterium causes non-invasive forms of disease, such as febrile gastroenteritis, but invasive forms, such as bacteraemia, neurolisteriosis, and maternal-foetal infections, are more common. The infection occurs more frequently in immunocompromised patients, especially those with defective cellular immunity. Rhombencephalitis represents a distinct clinical entity of central nervous system infection. In addition to infectious agents (including *Listeria monocytogenes*, HSV, and Enterovirus 71), rhombencephalitis can result from autoimmune conditions, such as Behçet's disease, or a manifestation of paraneoplastic syndrome. However, the most common cause of rhombencephalitis is infection by *L. monocytogenes*, which, unlike other invasive forms of listeriosis, predominantly occurs in younger and immunocompetent patients. It manifests as a biphasic illness, with prodromal symptoms such as fever, nausea, and vomiting, while neurological manifestations include cranial nerve involvement, cerebellar symptoms, and long spinal tract symptoms such as hemiparesis or paralysis. For diagnosis, it is important to isolate the pathogen from cerebrospinal fluid or blood cultures, which are often negative in listerial infections; thus, PCR methods are used today for quicker detection. Neuroradiological imaging methods, particularly MRI, show high sensitivity, with T2 hyperintensities and post-contrast signal enhancements indicating inflammatory processes in affected brain areas. The best therapeutic option is a combination of ampicillin and gentamicin. Rhombencephalitis has a high mortality rate, which according to some studies reaches up to 51%, and leaves permanent neurological sequelae. This paper presents the case of a 66-year-old patient who showed no signs of a compromised immune system and developed a severe form of rhombencephalitis. The disease required prolonged hospitalization, including endotracheal intubation, and after treatment, the patient had lasting neurological deficits. This paper contributes to the existing knowledge of this rare manifestation of infection by *Listeria monocytogenes*.

**Key words:** *Listeria monocytogenes*, rhombencephalitis, case report



# 1. UVOD

Listerioza je infektivna bolest povezana sa ingestijom hrane kontaminirane *Listeriom monocytogenes* te transplacentarnim prijenosom ove Gram-pozitivne bakterije sa zaražene majke na plod. Iako je bakterija ubikvitarno prisutna u prirodi, klinički izražena bolest je rijetka i uglavnom se javlja kod posebnih rizičnih skupina poput dojenčadi, trudnica, starijih i imunokopromitiranih dok se slučajevi kod imunokompetetnih osoba javljaju tek sporadično (1).

## 1.1. Mikrobiologija

Bakterije roda *Listeria* su gram-pozitivni, nesporulirajući, pokretni, na katalazu pozitivni štapići. Rod *Listeria* trenutno sadrži 10 vrsta od kojih su tri (*L. monocytogenes*, *L. ivanovii* i *L. seeligeri*) uzročnici bolesti kod ljudi dok je *L. monocytogenes* uzročnik preko 90% bolesti u ljudi (2). *L. monocytogenes* fakultativni je anaerob koji može rasti na niskim temperaturama (od 1 do 45 °C) i prilično je otporna na utjecaje okoliša, kao što su nizak pH i visoke koncentracije soli. Na hranjivim podlogama s dodatkom ovčje krvi stvara β-hemolizu, pri temperaturi od 37 °C je nepokretna dok pri sobnim temperaturama zahvaljujući flagelama ima karakteristično piruetno kretanje. Ove diferencijalne karakteristike (morfologija bojenja po Gramu, pokretljivost, β-hemoliza) korisne su za preliminarnu identifikaciju listerije (1,3)

## 1.2. Patogeneza i imunost

*L. monocytogenes* je sveprisutna bakterija koja je nastanjena na različitim lokacijama u okolišu. Izolirana je iz uzoraka tla, podzemnih voda, silaže i raspadajuće biljne vegetacije. Iako ne stvara spore, bakterija je dobro poznata po svojoj sposobnosti da izdrži izazovne uvjete iz okoliša, uključujući niske temperature i visoku osmolarnost što joj omogućuje laku kontaminaciju hrane (4). Najčešći način prijenosa infekcije je upravo

konzumacija kontaminirane hrane i to poglavito mlijeka i mliječnih proizvoda, ribe, školjaka, povrća itd.. Iako je bolest rijetka i većinom se javlja sporadično, opisane su i epidemije te se *L. monocytogenes* smatra odgovornom za 19% smrti uzrokovanih konzumacijom kontaminirane hrane u SAD-u (5). Prvi dokazi o načinu prijenosa prijavljeni su 1981. u istraživanju epidemije listerioze u Novoj Škotskoj u Kanadi gdje je kontaminirana salata od kupusa bila vjerojatni prijenosnik patogena (6).

*L. monocytogenes* je fakultativno intracelularni patogen koji nakon ingestije kontaminirane hrane inducira vlastitu internalizaciju u nefagocitne stanice intestinalnog epitela. Taj proces ulaska posredovan je interakcijom proteina na površini stanice listerije, internalina (InIA) i glikoproteinskog receptora na površini stanice domaćina, epitelnog kadherina (E-kadherin) (7). Internalinom posredovan ulazak u stanice bitan je i za prelazak krvno-moždane barijere (blood-brain barrier, BBB) kod imunokompromitiranih pacijenata i transplacentarne membrane kod trudnica (8). Iako nisu u potpunosti razjašnjeni, predložena su tri mehanizma prelaska BBB-a: bakterija može zaraziti upalne monocite u koštanoj srži i „oteti“ te stanice kako bi prešla BBB i uzrokovala infekciju središnjeg živčanog sustava (central nervous system, CNS) (hipoteza „Trojanskog konja“); izvanstanična bakterija može direktno napasti stanice endotela na BBB-u; bakterija može inficirati periferne neurone i putovati retrogradno duž aksona do CNS-a (9).

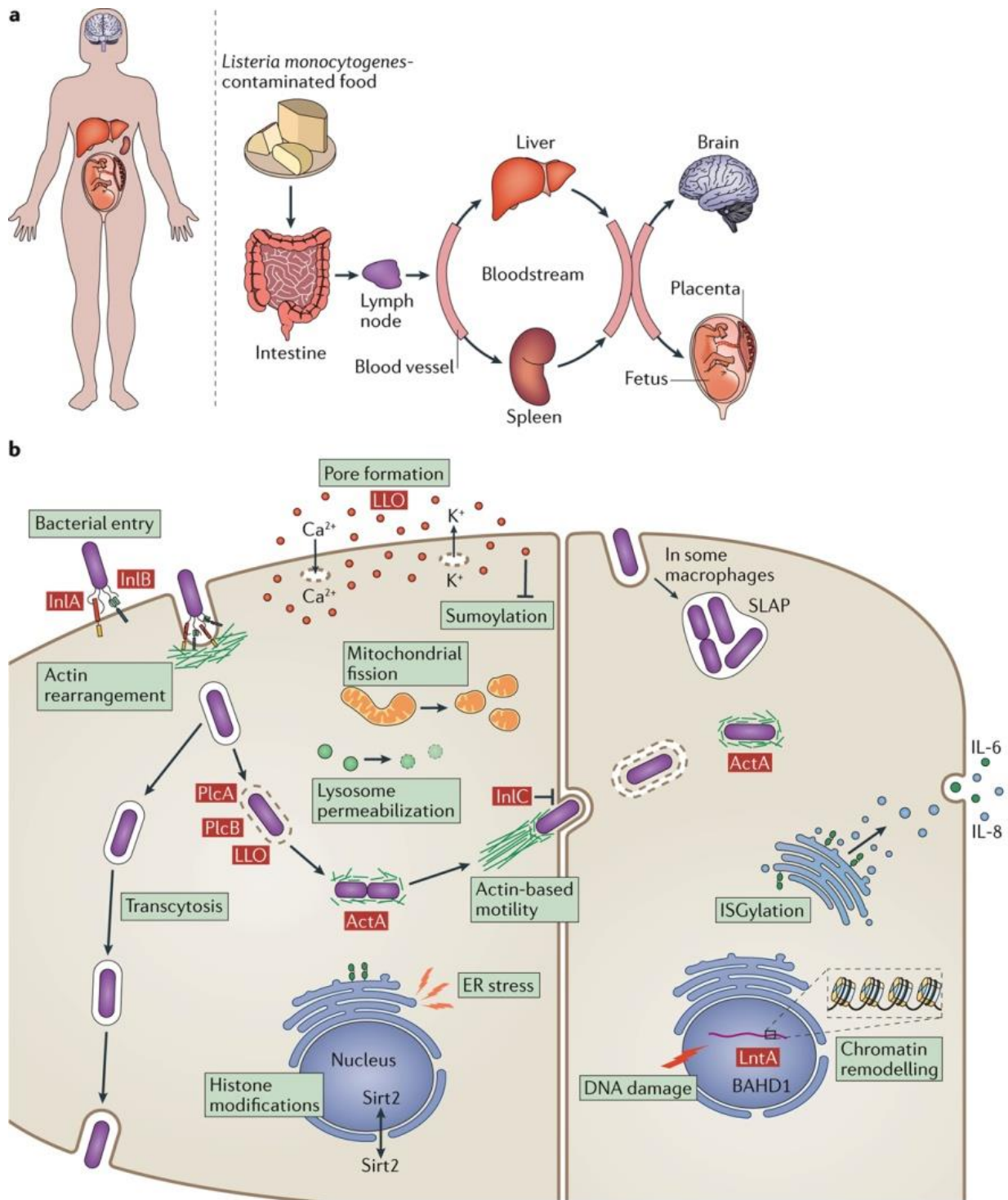
Glavni čimbenik virulencije bakterije *L. monocytogenes* je listeriolizin O (LLO), toksin koji postaje aktivan u kiselom pH fagolizosoma te posredovanjem stvaranja pora u fagocitnoj vakuoli, zajedno s fosfolipazama omogućuje njenu rupturu (10). Opisane su i dodatne uloge LLO-a, uključujući aktivaciju signalnih putova (MAPK i NF $\kappa$ β), narušavanje morfologije mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma, internalizaciju bakterije u širok spektar staničnih linija domaćina te modulaciju imunološkog odgovora domaćina, čime bakterija izbjegava detekciju i eliminaciju (11). Na taj se način bakterija oslobađa u stanični citosol gdje se nastavlja dalje replicirati i putovati prema staničnoj membrani. Svoju pokretljivost ostvaruje pomoću površinskog proteina ActA, lokaliziranog na jednom kraju bakterije. ActA stupa u interakciju s kompleksom Arp2/3 domaćina kako bi inducirao polimerizaciju aktina na površini bakterije, stvarajući

aktinski kometni rep. Tako se bakterija potiskuje do stanične membrane i nastaje izbočina (filopod) koja gura bakteriju u susjednu stanicu, bez izlaska u izvanstanični prostor, omogućujući joj da izbjegne imunološki odgovor (slika 1.) (12).

Glavni nositelji imunskog odgovora na *L. monocytogenes* su urođeni i stečeni imunitet posredovan stanicama, a humoralna imunost je relativno nebitna s obzirom da se listerija kreće direktno iz stanice u stanicu bez da se izlaže izvanstaničnom prostoru. Urođeni imunski sustav dominira u ranom odgovoru na infekciju, s posebnom ulogom aktivacije neutrofila i makrofaga. Vezanjem patogena na Toll-like receptore (TLR) dolazi do aktivacije MyD88 signalnog puta i NF- $\kappa$ B signalne kaskade, što rezultira produkcijom pro-upalnih citokina (13).

Stanični imunski sustav ključan je za postizanje sterilne imunosti. CD8+ citotoksični limfociti imaju glavnu ulogu u liziranju inficiranih stanica, dok su preostale ekstracelularne bakterije uništene aktiviranim fagocitima (14).

Pacijenti s defektnom staničnom imunosti, ali ne i humoralnom, posebno su osjetljivi na teže oblike infekcije *L. monocytogenes*. Oko 65% slučajeva koji nisu povezani s trudnoćom javlja se kod pacijenata s nekom podležećom bolesti. Najveća incidencija je zabilježena kod hematoloških bolesnika, gdje incidencija listerioze kod kronične limfocitne leukemije (KLL) iznosi 55 na 100.000 slučajeva (za razliku od 0.39 na 100.000 stanovnika kod opće populacije), kao i kod pacijenata s bolestima jetre, malignim bolestima te onih koji su prošli transplantaciju (15). Trudnice, pogotovo u trećem semestru, su posebno osjetljive na infekcije listerijom te čine trećinu ukupno oboljelih pacijenata. Taj rizik je povezan sa promjenama u imunološkom sustavu, koje dovode do smanjenja stanično posredovanog imuniteta majke, što ju čini podložnijom razvoju infekcije (16).



Slika 1. Shema infekcije ljudskog domaćina bakterijom *Listeria monocytogenes*. Preuzeto i prilagođeno iz Radoshevich, i Cossart, 2018.

## 1.3. Kliničke manifestacije

### 1.3.1 Febrilni gastroenteritis

Listerijski gastroenteritis pretežno se pojavljuje u zdravih pojedinaca i obično se manifestira kao samoograničavajuća bolest bez ozbiljnih komplikacija. Nakon ingestije kontaminirane hrane, inkubacijski period traje 24 do 48 sati. Trajanje simptoma obično je od 1 do 3 dana, ali može potrajati i do tjedan dana. Najčešći simptomi uključuju vrućicu, proljev, artralgijske i glavobolje. Izolirana gastrointestinalna bolest uzrokovana listerijom ne zahtijeva antibiotsku terapiju (17,18).

### 1.3.2. Invazivna listerioza

Opisana su tri glavna oblika invazivne listerioze: bakterijemija, neurolisterioza te infekcija majke i novorođenčeta.

#### **Bakterijemija**

Bakterijemija odnosno listerijska sepsa bez zahvaćanja središnjeg živčanog sustava ili sekundarnog septičkog žarišta, čini jednu trećinu invazivnih slučajeva kod odraslih osoba. Definira se izolacijom *L. monocytogenes* iz hemokulture, bez neurolisterioze ili infekcije majke i novorođenčeta. Kod osoba koje nisu trudne, bakterijemija se gotovo isključivo javlja u bolesnika s malignim bolestima, transplantiranim organima ili drugim imunokompromitiranim stanjima te je to najčešća manifestacija infekcije *L. monocytogenes*. Klinička prezentacija uključuje febrilnost, zimice i mijalgiju/artralgijsku, a ovim simptomima često prethodi kratkotrajni proljev (19). Stopa smrtnosti unutar tri mjeseca od postavljanja dijagnoze u jednom istraživanju bila je 45%, s medijanom intervala od dijagnoze do smrti od 10 dana. (20).

Jedna od komplikacija bakterijemije je endokarditis protetičkih ili nativnih zalistaka, koji iako rijetka komplikacija ima izrazito veliku smrtnost koja iznosi oko 50%.

#### **Neurolisterioza**

Iako *L. monocytogenes* nije čest uzročnik bakterijskog meningitisa, ona se ipak svrstava među pet najčešćih patogena. U prospektivnom istraživanju meningitisa stečenog u zajednici, provedenom u Nizozemskoj od 2006. do 2014. na uzorku od 1412 pacijenata, *L. monocytogenes* je bila treći najčešći uzročnik s učestalošću od 4% (21).

Opisane su dvije glavne kliničke manifestacije listerioze središnjeg živčanog sustava. Prva je tipični akutni bakterijski meningitis, gdje *Listeria monocytogenes*, za razliku od ostalih uzročnika koji pokazuju tropizam isključivo za leptomeninge, uzrokuje i upalu moždanog parenhima te se prezentira kao meningoencefalitis. Drugi oblik listerioze CNS-a kod odraslih je rombencefalitis, od kojeg obolijevaju imunokompetentne osobe. Moždani apsces rijetka je prezentacija listerijske infekcije (22).

U ovom poglavlju opisan će se meningitis uzrokovan *L. monocytogenes*, a rombencefalitis uzrokovan ovom bakterijom bit će obrađen u poglavlju 4.

Većina bolesnika s neurolisteriozom imala je simptome povezane s encefalitisom, njih 87%. Izolirana zahvaćenost meningei bez encefalitisa zabilježena je u 13% slučajeva, a zahvaćenost moždanog debla u 17% (20).

Kod velikog broja pacijenata, bolest se prezentira subakutno, a simptomi su bili prisutni  $\geq 4$  dana kod 27% oboljelih. Najčešći simptom je povišena tjelesna temperatura, koja se javlja u 90% slučajeva, a slijede ju glavobolja i poremećen mentalni status. Pozitivni meningealni znakovi prisutni su u 73% slučajeva. Klasična trijada simptoma - febrilitet, poremećen mentalni status i ukočenost vrata - javljaju se u 43% slučajeva, a gotovo svi pacijenti imaju dva od četiri najčešća simptoma (23).

Analiza cerebrospinalne tekućine (CSF) ključna je za dijagnosticiranje bakterijskog meningitisa. Listerijski meningitis može pokazati atipične rezultate, pri čemu 23% pacijenata nema niti jedan od klasičnih pokazatelja analize CSF-a za bakterijski meningitis, kao što su pleocitoza, proteinorahija ili hipoglikorahija. Medijan broja stanica u CSF-u za listerijski meningitis iznosi 620 stanica/ $\mu\text{L}$ , što je znatno niže u usporedbi s 7753 stanica/ $\mu\text{L}$  kod tipičnog bakterijskog meningitisa. Medijan koncentracije proteina u CSF-u za listerijski meningitis je 2,52 g/L, dok je za bakterijski meningitis 4,9 g/L. Omjer

glukoze u CSF-u u odnosu na serumsku glukozu iznosi 0,3 za listerijski meningitis, u usporedbi s 0,2 za bakterijski meningitis.

Gram bojanje uspijeva identificirati etiološkog uzročnika u 80% slučajeva bakterijskog meningitisa, dok je kod listerijskog meningitisa Gram bojanje pozitivno u samo 28% slučajeva, što je posljedica specifične morfologije bakterije. Hemokulture su pozitivne u 46% slučajeva listerijskog meningitisa, za razliku od 66% kod tipičnog bakterijskog meningitisa (23,24).

Dijagnostičke radiološke pretrage bi trebalo provesti kod svih pacijenata s dokazanom neurolisteriozom kako bi se procijenila težina kliničke slike. Magnetna rezonanca (MRI) ima prednost u odnosu na kompjutoriziranu tomografiju (CT) zbog veće osjetljivosti pogotovo u dijagnozi rombencefalitisa. Listerijski meningitis često zahvaća moždano deblo i supratentorijalnu bijelu tvar, s čestim pojavama T2 hiperintenziteta i kontrastnog pojačanja. Lezije s prstenastim pojačanjem, koje upućuju na moždane apscese, također su česte. Masovne lezije su relativno rijetke, ali imaju klinički značaj zbog potencijalnih neuroloških posljedica. (25).

Danas se u dijagnostici sve više primjenjuju multiplex PCR paneli za meningitis/encefalitis pogotovo u uvjetima jedinice intenzivnog liječenja (JIL). Tehnika kojom se istovremeno umnaža više ciljanih DNA sekvenci u jednoj reakciji omogućuje detekciju 14 najčešćih patogena među kojima je i *L. monocytogenes*. Kod pleocitose >10 stanica/ $\mu$ l u CSF-u, pozitivna prediktivna vrijednost povećala se sa 58% na 87% u odnosu na konvencionalnu mikrobiološku obradu (26)

### **Infekcije kod trudnica i novorođenčadi**

Trudnice i novorođenčad čine značajnu skupinu zaraženih *L. monocytogenes*. Prema istraživanju iz Francuske iz 2017. trudnice su činile 13% ukupnih slučajeva listerioze.

Kod trudnica, bolest se često manifestira nespecifičnim simptomima sličnim gripi (febrilitet, mijalgija, blagi GI simptomi), a dijagnoza se često postavlja retrospektivno nakon poroda zaraženog novorođenčeta. Jedna četvrtina potvrđenih slučajeva infekcije

majke i fetusa rezultirala je pobačajem ili mrtvorodenjem. Iako ima pogubne posljedice za dijete mortalitet majki je izrazito rijedak, isto istraživanje nije zabilježilo smrtnost majke (20).

Intrauterino stečena infekcija nastaje transplacentarnim prijenosom, što rezultira sustavnom infekcijom fetusa. Takva infekcija može dovesti do spontanog pobačaja, prijevremenog poroda mrtvorodenog djeteta ili rođenja teško bolesnog novorođenčeta. Fetusi zaraženi u ranijoj gestacijskoj dobi imaju povećani rizik od nepovoljnog ishoda (27). Neonatalna listerioza može se klasificirati kao rana, s početkom unutar prvih 7 dana života, ili kasna, koja je posljedica intrapartalne kolonizacije prolaskom kroz porođajni kanal.

Rana listerioza obično se prezentira kao bakterijemija, a simptomi su slični onima kod drugih uzročnika rane novorođenačke sepsse. Granulomatosis infantiseptica predstavlja tešku komplikaciju rane listerioze koja se manifestira brojnim granulomima i apscesima u unutarnjim organima djeteta, te kožnim lezijama. Kasna listerioza najčešće se javlja tijekom trećeg tjedna života i manifestira se kao meningoencefalitis.(28).



## 1.4. Liječenje

Terapija izbora za liječenje listerioze je kombinacija ampicilina i gentamicina. Prema sadašnjim preporukama doza ampicilina trebala bi biti preko 9 g dnevno, a obično se propisuje 2g, 6 puta dnevno.

*L. monocytogenes* je fakultativni intracelularni patogen i većinom uzrokuje sepsu, invaziju CNS-a te infekciju majke i novorođenčeta. Zbog toga, antibiotik izbora mora dobro prolaziti krvno-moždanu i transplacentarnu barijeru te istovremeno djelovati i postići dovoljno veliku koncentraciju intracelularno.  $\beta$ -laktamski antibiotici pri terapijskim dozama imaju bakteriostatsko djelovanje, jer postoji velika razlika između MIC-a (minimalna inhibitorna koncentracija) i MBC-a (minimalna baktericidna koncentracija). Baktericidna aktivnost opisana je in vitro testiranjima kod aminoglikozida, vankomicina i kotrimoksazola, ali sposobnost prodiranja BBB-a kod ovih antibiotika nije dovoljno pouzdana. Zbog navedenih svojstava antibiotika, izlječenje od infekcije ovisi još i o imunom sustavu domaćina, što može objasniti i dalje visoki mortalitet listerijske infekcije (29).

U retrospektivnom istraživanju koje su proveli Mitja i suradnici (2009.), dodavanje gentamicina nije poboljšalo ishod pacijenata; naprotiv, u toj skupini je zabilježen veći mortalitet u usporedbi s monoterapijom  $\beta$ -laktamima. Rani mortalitet (14 dana od primitka) kod bolesnika s neurolisteriozom bio je 29,4% u grupi s kombiniranom terapijom i 3,7% u grupi s monoterapijom (OR 10.8, 95% CI: 1.13-103.1) (30). Nasuprot tome, prospektivna kohortna studija MONALISA pokazala je snažnu povezanost kombiniranog liječenja amoksicilinom i aminoglikozidom s poboljšanim preživljenjem. Štoviše, dulje trajanje ove kombinirane terapije pokazalo je neovisnu povezanost s boljim kliničkim ishodom (20).

In vitro testiranja pokazuju da je *L. monocytogenes* osjetljiva na širok spektar antibiotika koji se rutinski koriste u kliničkoj praksi. Prirodnu rezistenciju pokazuje na cefalosporine treće generacije, fosfomicin, aztreonam te stare fluorokinolone (nalidiksičnu kiselinu). Rezistencija na ove antibiotike povezana je s nedostatkom odgovarajućih penicilin-

vezujućih proteina (PBP) na citoplazmatskoj membrani *L. monocytogenes*, posebno PBP-3, za koji se cefalosporini treće generacije vežu niskim afinitetom.(31).

Kod pacijenata alergičnih na penicilin alternativna terapija je trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMX). On dobro prolazi krvno-moždanu barijeru te in vitro pokazuje dobru baktericidnu aktivnost te se smatra drugom linijom liječenja. Istraživane su i kombinacije ampicilina i TMP-SMX te uspoređene s kombinacijom ampicilin – gentamicin, te se u istraživanju na 22 pacijenta kombinacija TMP-SMX s ampicilinom/amoksicilinom pokazala superiornijom u odnosu na standardnu terapiju (32).

## 2. ROMBENCEFALITIS

Rombencefalon je jedan od tri primarna moždana mjehurića, uz telencefalon i mezencefalon te obuhvaća pons, mali mozak (metencefalon) i produženu moždinu (mijelencefalon). Rombencefalitis označava upalu rombencefalona, ali se nerijetko i upala mezencefalona, koji zajedno s rombencefalonom čini moždano deblo, ubraja u isti klinički entitet. Stoga se često koristi i termin "upala moždanog debla". Kliničke manifestacije uključuju encefalopatiju, deficit kranijalnih živaca, oštećenje gornjeg motoneurona i cerebelarnu disfunkciju. Rombencefalitis obuhvaća veliki broj etiologija, od kojih su neke potencijalno ozbiljno i životno ugrožavajuće ako se ne prepoznaju na vrijeme.

Tablica 1. Etiološki uzroci rombencefalitisa

Etiologija	Primjeri
Infektivne bolesti	<i>L. monocytogenes</i> , Enterovirus 71 (EV 71), Herpes simplex virus (HSV), tuberkuloza, neruoborelioza
Autoimune bolesti	Behçetova bolest, sistemski eritemski lupus (SLE), relapsirajući polihondritis
Paraneoplastični sindrom	Sitnostanični karcinom pluća (SCLC)

### 2.1. Infektivni rombencefalitis

Najčešći infektivni uzročnik je *L. monocytogenes*, koji je i tema ovog diplomskog rada. Patogeneza same bakterije opisana je u poglavlju 1., a detaljnije o rombencefalitisu uzrokovanom listerijom bit će riječi u poglavlju 4.

Od ostalih uzročnika EV 71 i HSV su opisani kao češći uzročnici, dok se sporadično u literaturi pojavljuju i ostali patogeni poput Epstein-Barr virusa, tuberkuloze, neuroborelioze,.

EV 71 prepoznat je kao česti uzročnik bolesti šake-stopala-usta, ali rijetko može uzrokovati i teške neurološke bolesti poput aseptičnog meningitisa i encefalitisa. U Kataloniji, Španjolska, opisana je epidemija EV 71 gdje je veliki broj pacijenata imao neurološke simptome, uključujući rombencefalitis. Predominantno se bolest manifestira kod djece, a srednja vrijednost dobi u ovoj epidemiji bila je 21 mjesec. Najčešći simptomi su febrilitet, letargija i ataksija. Za razliku od aseptičnog meningitisa, gdje je detekcija virusa iz CSF-a ključna za postavljanje dijagnoze, kod rombencefalitisa u pravilu je uzorak CSF-a negativan. Dijagnoza uzročnog patogena se zato dobije iz uzoraka stolice i orofaringealnih brisova. Prognoza bolesti je dobra te su gotovo svi pacijenti imali kompletan neurološki oporavak (33).

Nekrotizirajući encefalitis temporalnih režnjeva najčešća je manifestacija infekcije CNS-a uzrokovane HSV-om. Međutim, u rjeđim slučajevima, infekcija može zahvatiti i moždano deblo. S padom stanične imunosti ili uslijed metaboličkih promjena u organizmu, dolazi do reaktivacije latentne HSV infekcije, pri čemu se virusne čestice prenose do moždanog debla pomoću trigeminalnog, vagusnog ili glosofaringealnog ganglija (34). U istraživanju Livrosi i suradnika (2010.) 80% slučajeva rombencefalitisa bilo je uzrokovano virusom HSV-1, dok je preostalih 20% slučajeva bilo uzrokovano virusom HSV-2. Izolirana zahvaćenost moždanog debla zabilježena je u 54% slučajeva, dok su u preostalim slučajevima zahvaćeni bili temporalni i frontalni režnjevi. Za razliku od klasičnog HSV encefalitisa, neuro-oftalmološke abnormalnosti i poremećaji kranijalnih živaca najčešće su kliničke manifestacije HSV rombencefalitisa. Mortalitet je također viši u usporedbi s klasičnim HSV encefalitisom (35).

U novije vrijeme, zabilježeni su slučajevi rombencefalitisa povezani s infekcijom SARS-CoV-2. Neurološke manifestacije COVID-19 opisane su u 36%-84% slučajeva, a mogu uključivati i središnji živčani sustav. Neurološke posljedice pripisuju se različitim mehanizmima kao što su izravna virusna infekcija, post- i parainfektivni procesi posredovani imunološkim sustavom (36).

Parainfektivni Bickerstaffov encefalitis moždanog debla (BBE) jest monofazičan parainfektivni sindrom povezan s infekcijom *C. jejuni* i *H. influenzae*. Smatra se varijantom drugih imunološki posredovanih polineuropatija poput Guillan-Barreovog i Miller-Fischerovog sindroma. BBE uključuje trijas oftalmoplegije, ataksije i depresije svijesti. Prisutnost IgG anti-GQ1b protutijela povezana je s dvije trećine pacijenata s BBE-om. Prognoza bolesti je dobra te se većina pacijenata oporavi unutar 6 mjeseci, a moguće komplikacije su pneumonije i epileptički napadaji (37).

## 2.2. Autoimuni rombencefalitis

Rombencefalitis u kontekstu autoimunih bolesti najčešće se javlja kod Bechetove bolesti, ali je u manjem broju slučajeva opisan i kod SLE i relapsirajućeg polihondritisa.

Beçhetova bolest je kronična multisistemska upalna bolest u čijoj podlozi je vaskulitis nepoznate etiologije. Glavni simptomi bolesti su ponavljajuće oralne i genitalne ulceracije uz druge simptome vezane uz oči, zglobove, krvne žile i živčani sustav. Kliničke manifestacije neuro-Beçheta mogu se podijeliti na CNS upalnu parenhimalnu bolest s predilekcijom za kortikospinalni i spinotalamički put te sustav dorzalnih kolumni i na neparenhimalnu vaskularnu formu koja se manifestira trombozom venskih sinusa. Zahvaćanje moždanog debla rezultira poremećajem dugog spinalnog trakta i ispadima kranijalnih živaca, ali bez febriliteta i poremećaja svijesti. Genetske studije pokazale su povezanost s HLA-B51 genom kod osoba mediteranskog podrijetla (38,39).

## 2.3 Paraneoplastični rombencefalitis

Paraneoplastični sindrom je heterogena skupina imunološki posredovanih sindroma koji nisu izravno povezani s rakom, metastazama ili toksičnošću onkološke terapije. Tumori potiču proizvodnju određenih protutijela koja križno reagiraju sa stanicama CNS-a. Glavni tumori povezani s proizvodnjom ovih protutijela uključuju SCLC s anti-Ri protutijelima, ginekološke tumore te karcinom dojke s anti-Yo i anti-Tr protutijelima.

Klasični paraneoplastični sindromi, odnosno fenotipi "visokog rizika", snažno su povezani s tumorskim porijeklom i zahtijevaju potragu za osnovnim malignitetom. Primjeri uključuju encefalomijelitis, limbički encefalitis, opsoklonus-mioklonus i druge.

Rombencefalitis spada u fenotip "srednjeg rizika" jer se može pojaviti sa ili bez raka, te je potrebno istražiti prisutnost osnovnog tumora kada nema drugih objašnjenja (40). U retrospektivnom istraživanju 97 pacijenata s rombencefalitisom, svi pacijenti s paraneoplastičnim sindromom su imali ataksiju, a 67% ih je imalo deficiit kranijalnih živaca. Samo 17% je imalo poremećaj svijesti, a MRI nalaz je bio uredan kod svih. Nastup bolesti uglavnom je subakutan (38).

### 3. PRIKAZ SLUČAJA

Šezdesetšestogodišnji muškarac dovezen je kolima hitne službe u Kliniku za zarazne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 10. dan bolesti u duboko somnolentnom stanju i neposrednoj životnoj ugroženosti.

Bolest se inicijalno prezentirala skupom prodromalnih simptoma od kojih su najizraženiji bili mučnina i povraćanje, uglavnom postprandijalno. Prvih nekoliko dana pacijent je bio subfebrilan (do 38 °C), a nakon toga febrilan do 38.5 °C uz zimice i tresavice. Pacijent je od prvog dana bolesti imao osjećaj parestezija lijeve strane lica i lijeve ruke uz oslabljen osjet i motoriku iste ruke. Također, imao je povremene dvoslike, bez glavobolje.

Pacijent je bio pozitivan na kućnom testu na SARS-CoV-2 10 dana prije prezentacije sadašnje bolesti te je imao blagi oblik infekcije. Cijepljen je protiv SARS-CoV-2, a supruga se razbolila par dana prije.

Od dosadašnjih bolesti u anamnezi poznata je benigna hiperplazija prostate koja je liječena tamsulozinom i hipotireoza liječena levotiroksinom.

Prvi je puta pregledan 4. dan bolesti u hitnoj službi kada je napravljen CT mozga na kojem nisu opisani znakovi akutne ishemije, hemoragije niti ekspanzivnog procesa. Laboratorijski nalazi tada su pokazali uredne leukocite  $9.5 \times 10^9/L$  (uz neutrofile 78%) te  $CRP < 0.1 \text{ mg/L}$ . Pacijent se opet javio na hitni prijem 8. dan bolesti kad su laboratorijske vrijednosti i dalje bile unutar referentnih vrijednosti, ali je bio primjetan blagi porast  $CRP$  na  $3.7 \text{ mg/L}$ . Na rendgenogramu srca i pluća opisani su pleuralni izljevi u bazama pluća, te je pacijentu propisana terapija furosemidom 40mg.

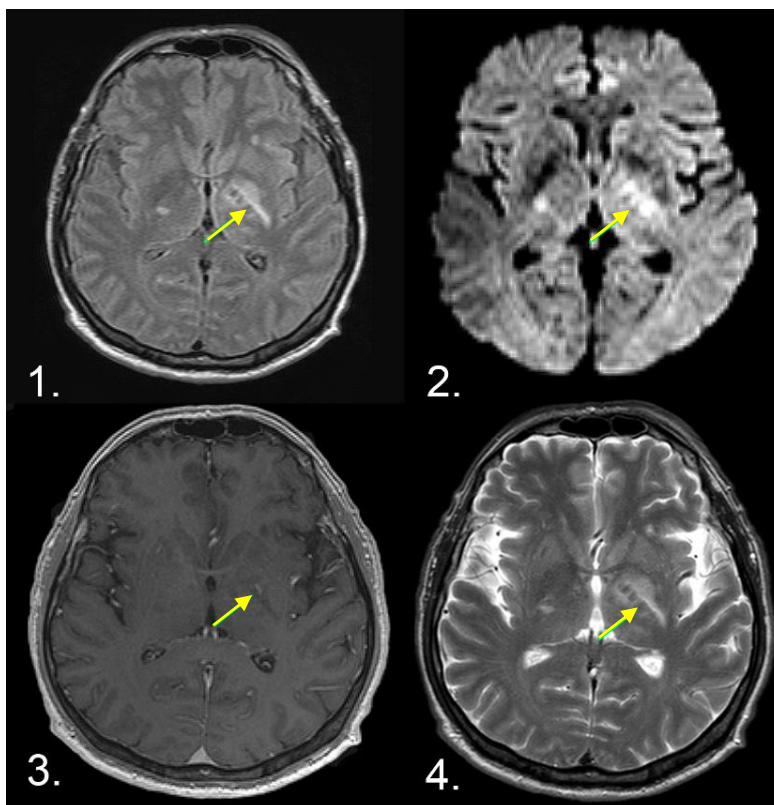
U konačnici pacijent je došao 10. dan bolesti u našu kliniku s teškim kvantitativnim i kvalitativnim poremećajem svijesti. Tjelesna temperatura pri prijemu bila je 38.6 °C, bolesnik je bio tahidispnoičan uz agonalno disanje (32/min),  $SpO_2$  mu je bila 96% (uz suplementaciju kisikom 6 l/min putem maske), bio je hipertenzivan (166/85 mmHg) i eukardan (96/min).

Prilikom fizikalnog pregleda ustanovilo se da pacijent otvara oči na podražaj, ne verbalizira te stisne šaku na zahtjev što predstavlja Glasgow Coma Scale 9. Pacijent je imao pozitivne meningealne znakove, a koža i vidljive sluznice bile su bez osipa i petehija. U neurološkom statusu detektira se oslabljena gruba motorička snaga desne ruke i teška pareza lijeve ruke, a donje ekstremitete pacijent pomiče samo po podlozi. Na desnom stopalu pozitivan je Babinski refleks, te obostrano su živahni patelarni refleksi. Ostatak fizikalnog statusa bio je bez osobitosti. Zbog teškog poremećaja svijesti pacijent je primljen u JIL.

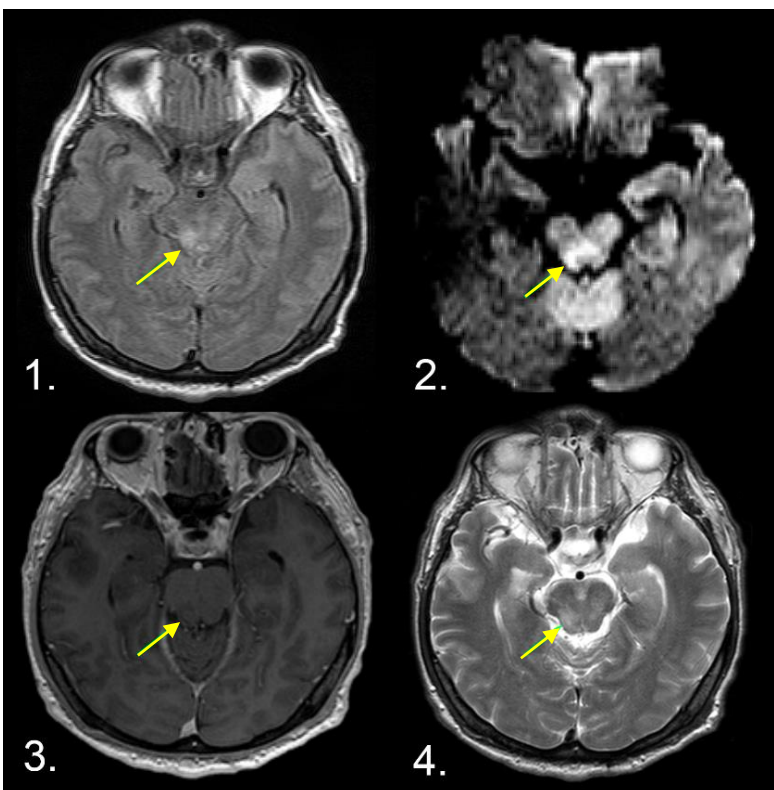
Napravljena je i lumbalna punkcija te analiza CSF-a, koja je pokazala pleocitozu (broj stanica  $480/\text{mm}^3$ ), proteinorahiju (proteini 1,20 g/l) sniženu razinu glukoze od 1,5 mmol/l (uz serumsku glukozu 6,4 mmol/l) te uredne kloride. Multiplex PCR analizom likvora na panel za meningitis/encefalitis detektirana je *Listeria monocytogenes*, koja je također izolirana kultivacijom likvora poslanog na bakteriološku analizu. Učinjen je antibiogram koji je pokazao osjetljivost na penicilin, ampicilin, eritromicin i trimetoprim/sulfometoksazol. Hemokulture uzete pri prijemu bile su sterilne.

U tijeku hospitalizacije je učinjen CT mozga. Nalaz CT-a je bio u skladu s prijašnjim nalazima te nije pokazivao ikakve promjene upalnog karaktera. Nalaz MRI-a pokazao je T2/FLAIR hiperintenzitete ljevostrano u području stražnjeg kraka kapsule interne i talamusa te desnostrano uz IV. komoru i dorzalno periakveduktalno. Sva područja pokazuju točkastu restrikciju difuzije sa diskretnom postkontrastnom imbibicijom (slika 2. i 3.).





Slika 2. Aksijalni presjek MRI nalaza prikazan na četiri sekvence. Strelica pokazuje promjene lijevostrano u području stražnjeg kraka kapsule interne: : 1.) T2 hiperintenziteti 2.) DWI vidljiva točkasta restrikcija difuzije 3.) FLAIR hiperintenziteti 4.) T1 diskretna



Slika 3. Aksijalni presjek MRI nalaza prikazan na četiri sekvence. Strelica pokazuje promjene desnostrano dorzalno periaqueduktalno: 1.) T2 hiperintenziteti 2.) DWI vidljiva točkasta restrikcija difuzije 3.) FLAIR hiperintenziteti 4.) T1 diskretna postkontrastna imbibicija

Odmah po prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja započeta je invazivna mehanička ventilacija uz uporabu modaliteta SIMV uz pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. positive end-expiratory pressure, PEEP) od 5 cm H<sub>2</sub>O te FiO<sub>2</sub> od 30%. Zbog potrebe produžene mehaničke ventilacije bolesnik je traheotomiran 6. dan hospitalizacije.

Temeljem analize likvora postavljena je dijagnoza listerijskog meningoencefalitisa te je u terapiju uvedena ciljana intravenska primjena antibiotika koja se sastojala od ampicilina 2 g iv. svaka 4 sata i gentamicina 120 mg iv. svakih 6 sati, uz ostalu suportivnu terapiju (paracetamol, enoksaparinatrij, esomeprazol).

Tijekom boravka na odjelu pacijentu su postavljeni centralni venski kateter, nazogastrična sonda i urinarni kateter. Napravljena je i daljnja obrada po pitanju imunodeficiencije u vidu seroloških testova za otkrivanje prisutnosti antigena i antitijela za HIV i sifilis, a rezultati tih pretraga su bili negativni.

15. dana hospitalizacije pacijent je postao febrilan u večernjim satima te se u laboratorijskim nalazima bilježio porast leukocita i CRP-a (laboratorijski nalazi tijekom hospitalizacije u tablici 1.). Uvedena je antibiotska terapija koja je uključivala linezolid 600 mg svakih 12 sati i piperacilin/tazobaktam 4,5 g svakih 6 sati radi liječenja pneumonije uzrokovane ventilatorom (ventilator-associated pneumonia, VAP). Nakon uvedene terapije pacijent je ostatak hospitalizacije bio afebrilan te je antibiotska terapija ukinuta nakon 6 dana. Ukupno trajanje antibiotske terapije ampicilinom trajalo je 30 dana, a gentamicinom 15 dana. Do kraja boravka u JIL-u pacijent je ekstubiran, izvađen mu je centralni venski kateter i nazogastrična sonda te je premješten na bolnički odjel.

Tijekom hospitalizacije uvedena je i fizikalna rehabilitacija. Došlo je do regresije neuroloških ispada, ali zaostala je pareza lijeve ruke i plegija desne uz još djelomično otežan akt gutanja. Do kraja hospitalizacije perzistirala je desnostrana hemipareza. Bolesnik se prije otpusta vertikalizira, posjeda samostalno, hoda uz pomoć, odlazi u toalet i hrani se samostalno (Karnofsky ljestvica 60-70%).

Tablica 2. Laboratorijski nalazi pacijenta prilikom hospitalizacije

Varijabla	Referentni interval	20.11. (KBC)	28.11. (prijem)	15.12.	25.12.
Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L)	4.34 – 5.72	5.36		3.97	4,23
Hemoglobin (g/L)	138 – 175	159		118	129
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	3.4 – 9.7	9.5		17.6	8.5
Diferencijalni broj (%)					
Eozinofilni granulociti	0 – 7			0.2	2.9
Bazofilni granulociti	0 – 1			0.3	0.5
Neutrofilni granulociti	44 – 72	78.0		92.4	82.3
Limfociti	20 – 46			0.6	7.1
Monociti	2 – 12	8.8		3.5	7.2
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	158 – 424			215	229
Glukoza (mmol/L)	4.4 – 6.4		6,4	/	4.8
Ureja (mmol/L)	2.8 – 8.3			8.6	6.4
Kreatinin (μmol/L)	64 – 104			85	56
Bilirubin (μmol/L)	3 – 20		19		15
AST (U/L)	11 – 38		20		32
ALT (U/L)	12 – 48	18	9		32
GGT (U/L)	11 – 55	11	13		50
CK (U/L)	0 – 177		74		175
LDH (U/L)	< 241		199		264
Kalij (mmol/L)	3.9 – 5.1			3.5	4.0
Natrij (mmol/L)	137 – 146	141	137	136	136
CRP (mg/L)	< 5	<1.0		60	38.6
Prokalcitonin (μg/L)	<0.25	/	0,087	1,490	/

ALP – alkalna fosfataza; AST – aspartat aminotferaza; ALT – alanin aminotferaza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatinin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; / - nije radeno

## 4. RASPRAVA

Prikazali smo bolesnika bez značajnih komorbiditeta koji je razvio teški oblik listerijskog rombencefalitisa.

**Čimbenici domaćina.** Kod invazivne listerioze, imunokompromitiranost je značajan rizični čimbenik za razvoj infekcije. Incidencija bolesti najveća je na oba ekstrema životne dobi, posebno kod dojenčadi mlađe od 1 mjeseca i osoba starijih od 60 godina. Kod klasičnog meningoencefalitisa i ostalih invazivnih oblika infekcije kod ne-trudnih pacijenata, 69% je imalo oštećenu staničnu imunost, bilo zbog osnovne bolesti ili imunosupresivne terapije (41). Stoga se povećana incidencija listerioze može objasniti sve većom primjenom imunosupresivne terapije kod pacijenata (42).

Listerijski rombencefalitis, paradoksalno, pogađa imunokompetentne osobe. U istraživanju Karlssona i suradnika (2017.), 70% pacijenata bilo je imunokompetentno s medijanom dobi od 52 godine (43). U retrospektivnom istraživanju pacijenata s rombencefalitisom Armstronga i Funga (1993.), samo je 8% pacijenata primalo kortikosteroide ili drugu imunosupresivnu terapiju. Medijan dobi ovdje je bio 48 godina te niti jedan slučaj nije uključivao novorođenčad, a raspodjela prema spolu bila je podjednaka (44). U prikazu našeg slučaja pacijent spada u skupinu stariju od 60 godina, ali je bio bez značajnih komorbiditeta koji bi ukazivali na imunokompromitirano stanje. Također su u tijeku hospitalizacije provedeni serološki testovi za otkrivanje prisutnosti HIV antigena i antitijela, a rezultati tih pretraga su bili negativni.

**Kliničke manifestacije.** Rombencefalitis se očituje kao bifazična bolest u kojoj je prva faza karakterizirana prodromalnim simptomima koji u pravilu ne traju dulje od 10 dana. Glavobolja, mučnina i povraćanje su najčešće prijavljeni simptomi, a febrilitet se uz njih pojavljuje u 82% slučajeva na početku bolesti. Prodromalna faza završava obično naglo, početkom definitivnih fokalnih neuroloških znakova, obično izrazito asimetričnih. Zahvaćenost moždanog debla i malog mozga može se podijeliti na tri klinička entiteta: 1.) paraliza moždanih živaca; 2.) cerebelarni simptomi; 3.) motorički i senzorički ispadi zbog oštećenja kortikospinalnog i spinotalamičkog puta te dorzalnih kolumni. Dvije trećine bolesnika ima disfunkciju lokaliziranu na ponsu i meduli. Paraliza kranijalnih

živaca (78% pacijenata) manifestira se ipsilateralno i najčešće uključuje parezu facijalnog živca (VII.), donje kranijalne živci (IX., X.) a zatim okulomotorne živce (III., VI.) i trigeminalni živac. Uz njih se javljaju i kontralateralna hemipareza/hemiparaliza (44%) i ataksija (78%). Najteža neurološka manifestacija je respiratorna insuficijencija ili arrest koja se javlja kod 41% pacijenata (38,43,44).

U norveškom istraživanju Antal i suradnika (2005.) analizirano je 212 pacijenata s listeriozom te je detektirano 19 slučajeva zahvaćanja moždanog debla, od kojih niti jedan nije bio originalno dijagnosticiran kao rombencefalitis. Autori smatraju da je razlog tome varijabilna prezentacija bolesti, nedovoljan neurološki pregled i mikrobiološke pretrage kao i niska svijest o stanju (45).

Klinička slika opisanog pacijenta u skladu je s bifazičnom prirodom rombencefalitisa opisanom u literaturi. Prodromalni simptomi su uključivali mučninu i povraćanje uz febrilitet do 38,5 °C koji su trajali 10 dana do prijema u bolnicu. Pacijent je prijavio parestezije lijeve strane lica, zajedno sa smanjenom motoričkom i osjetnom funkcijom iste ruke, što označava progresiju težih neuroloških simptoma i prijelaz u drugu fazu bolesti. Lateralizacija neuroloških deficita kod pacijenta dodatno pojašnjava prirodu rombencefalitisa. Zahvaćenost lijeve strane, manifestirana kao parestezije i slabost lijeve ruke te devijacija jezika ulijevo, sugerira predominantno oštećenje desne hemisfere moždanog debla. Osim toga, kontralateralni Babinski refleks i smanjena motorika desne strane ukazuju na zahvaćenost kortikospinalnog puta. Ipsilateralna paraliza kranijalnih živaca (uključujući facijalni živac) također se uklapa u poznatu distribuciju zahvaćenosti kranijalnih živaca u moždanom deblu. Prisutnost agonalne respiracije i potreba za visokim protokom kisika (6L/min) ukazuju na ugroženost respiratornog statusa pacijenta što je u konačnici i zahtijevalo endotrahealnu intubaciju i ventilaciju.

***Dijagnostički testovi.*** Promjene u likvoru kod listerijskog meningitisa su blaže u odnosu na bakterijski meningitis kao što je već navedeno u poglavlju 1.3.2. Kod rombencefalitisa te su promjene još minimalnije, a te razlike su navedene u tablici 3. Otprilike jedna trećina kulture likvora i jedna polovina hemokultura su pozitivne. Stoga

negativne kulture CSF-a i hemokulture ne mogu isključiti listerijsku infekciju CNS-a. u slučaju ovog pacijenta kultura CSF-a je bila pozitivna, a hemokultura negativna (44).

*Tablica 3.* Diferencijalni laboratorijski nalazi kod listerijskog meningitisa i listerijskog rombencefalitisa

Parametar	Listerijski meningitis	Listerijski rombencefalitis
Broj stanica (st./mm <sup>3</sup> )	620	237
Proteini (g/L)	2,52	1,24
Glukoza (mmol/l)	2,6	2,15
Pozitivne CSF kulture (%)	28	33
Pozitivne hemokulture (%)	46	46

**Neuroradiološki nalaz.** Kod odabira neuroradiološke metode, MRI puno bolje detektira abnormalnosti moždanog debla u odnosu na CT, koji je često normalan pri prezentaciji bolesti. Kod magnetne rezonance s kontrastnim snimanjem, na T2 i FLAIR sekvencama vide se područja hiperinteziteta u moždanom deblu, malom mozgu i gornjem dijelu kralježničke moždine. Također mogu se vidjeti i apscesi s postkontrastnom imbibicijom, za razliku od ostalih uzroka rombencefalitisa, što može biti korisno za postavljanje neurolisterioze (46) .

U istraživanju neuroradioloških obilježja pacijenata s oboljelih od neurolisterioze uključenih u MONALISA studiju, njih 10% imalo je zahvaćenost moždanog debla u nalazu MRI. To ide u prilog 17% slučajeva rombencefalitisa od ukupno svih pacijenata s neurolisteriozom. Korelacija između kliničke slike i neuroradioloških nalaza nije uvijek bila potpuno točna. Samo 57% pacijenata s radiološkim dokazima zahvaćenosti moždanog debla imalo je i kliničke simptome (zahvaćenost kranijalnih živaca). Također 75% pacijenata s kliničkom slikom rombencefalitisa nije imalo neuroradiološke lezije moždanog debla na MRI ili CT nalazu (47).

Kliničari stoga moraju biti svjesni da odsutnost rombencefaltisa ne isključuje neurolisteriozu, te bi empirijsku terapiju trebalo provesti neovisno o nalazu MRI-a.

**Liječenje.** Empirijska terapija bakterijskog meningitisa kod odraslih uključuje primjenu ceftriaksona (2x2 g intravenski), vankomicina (3x1 g intravenski) i ampicilina (6x2 g intravenski). Na taj način ostvari se široki spektar pokrivenosti, koji pokriva najčešće uzročnike: *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* i *L.monocytogenes*, kao i gram negativne bakterije. Nakon identifikacije uzročnika, terapija se može nastaviti jednim lijekom. Standardna terapija za *L. monocytogenes* uključuje amoksisicilin, ampicilin ili penicilin. Iako se aminoglikozidi često dodaju u terapijski režim, njihova primjena je kontroverzna zbog potencijalnog rizika od bubrežnog zatajenja povezanog s gentamicinom. Prema smjernicama, trajanje terapije neurolisterioze treba biti najmanje 21 dan, a za rombencefaltis preporuča se 6 tjedana terapije, iako ne postoji studija koja bi procijenila optimalnu duljinu terapije (48).

Istraživanje Choi i sur. (2018.) pokazalo je da je neadekvatna antimikrobna pokrivenost uočena kod 60% inicijalne empirijske terapije, a ispravna terapija uvedena je tek nakon dobivanja rezultata kultura. To se objašnjava nespecifičnim simptomima listerioze te činjenicom da uobičajeni antibiotici poput cefalosporina i kinolona imaju prirodnu rezistenciju na *L. monocytogenes*(49).

Uporaba deksametazona ima značajnu ulogu u suportivnoj terapiji infekcija CNS-a zbog svojih protuupalnih svojstava i smanjenja moždanog edema. Međutim, kod infekcija uzrokovanih *L. monocytogenes*, primjena deksametazona nije uobičajena zbog povezanosti listerioze s imunodeficijentnim stanjima, gdje dodatna imunosupresivna terapija može biti štetna. U nekim slučajevima, primjena deksametazona kod imunokompetentnih pacijenata s rombencefalitisom pokazala se korisnom radi bržeg smanjenja neuroloških simptoma(50).

**Prognoza i ishod.** Listerijski rombencefalitis karakterizira visok mortalitet, dosežući čak 51%, za razliku od mortaliteta listerijskog meningitisa koji iznosi 28,5%. Odgađanje terapije i epileptički napadi značajni su čimbenici rizika za smrtnost od ovih infekcija. Dugoročne neurološke posljedice češće su kod pacijenata kod kojih je antibiotska terapija započeta kasnije, kao i kod onih s prisutnom bakterijemijom (51). Zahvaćenost

moždanog debla povezana je s većom stopom dugoročnih neuroloških posljedica. Prema istraživanju Pelegrin i suradnika, 63% pacijenata s rombencefalitisom imalo je dugoročne posljedice, u usporedbi s 8% pacijenata s listerijskim meningitisom (52).

Dijagnoza listerijskog rombencefalitisa kod pacijenta postavljena je deseti dan bolesti, kada su se pojavili teži neurološki ispadi. Do tada je pacijent imao nespecifične simptome koji su otežali postavljanje dijagnoze. Međutim, nakon što je postavljena sumnja na infekciju CNS-a, uzročnik je brzo izoliran pomoću multiplex PCR tehnike, što je omogućilo pravovremeno započinjanje odgovarajuće antibiotske terapije, koja je uključivala ampicilin i gentamicin.

Nakon produženog liječenja u jedinici intenzivne njege, pacijent se oporavio, ali su ostale određene neurološke smetnje. Pri otpustu iz bolnice, kod pacijenta je i dalje perzistirala lijevostrana hemipareza.



## ZAHVALE:

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Marku Kutleši na izdvojenom vremenu i pomoći pri odabiru teme i pripremi diplomskog rada. Također zahvaljujem se dr. med. Teni Sučić Radovanović na pomoći pri odabiru slika za ovaj rad.

Želim se prvenstveno zahvaliti svojoj obitelji, pogotovo svojim roditeljima Mirjani i Davoru i bratu Karlu, koji su cijelo vrijeme imali povjerenje u mene i svojim mi primjerima usadili vrijedne lekcije.

Hvala mojim prijateljima i Tonkecu, koji su vjerno uskakali kada je trebalo slušati vječne polemike studenta medicine, ali još više jer ste razlog zašto mi je studiranje bilo prekrasno doba.

Hvala i mojim košarkašicama, bilo je stresnih utakmica, ali prvenstveno odličnih druženja i pobjeda koje ću pamtiti. Bile ste zabavna sekcija.

## LITERATURA:

1. Listeria and Related Gram-Positive Bacteria. U: Murray PR, ur. Murray's basic medical microbiology. 2. izd. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. str 209-217.
2. Orsi RH, Liao J, Carlin CR, Wiedmann M. Taxonomy, ecology, and relevance to food safety of the genus *listeria* with a particular consideration of new *listeria* species described between 2010 and 2022. mBio. 2024 Feb 14;15(2). doi:10.1128/mbio.00938-23
3. Belder N, Bedenić B, Budimir A. Klinička mikrobiologija: odabrana poglavlja. Zagreb: Medicinska naklada, 2019
4. Gray MJ, Freitag NE, Boor KJ. How the bacterial pathogen *listeria monocytogenes* mediates the switch from environmental dr. Jekyll to pathogenic mr. Hyde. Infection and Immunity. 2006 May;74(5):2505–12. doi:10.1128/iai.74.5.2505-2512.2006
5. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson M-A, Roy SL, i sur. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. Emerging Infectious Diseases. 2011 Jan;17(1):7–15. doi:10.3201/eid1701.p11101
6. Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, i sur. Epidemic listeriosis — evidence for transmission by food. New England Journal of Medicine. 1983 Jan 27;308(4):203–6. doi:10.1056/nejm198301273080407
7. Mengaud J, Ohayon H, Gounon P, Mège R-M, Cossart P. E-cadherin is the receptor for Internalin, a surface protein required for entry of *L. Monocytogenes* into epithelial cells. Cell. 1996 Mar;84(6):923–32. doi:10.1016/s0092-8674(00)81070-3
8. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: Towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. 2017 Nov 27;16(1):32–46. doi:10.1038/nrmicro.2017.126
9. Chevée V, Hullahalli K, Dailey KG, Güereca L, Zhang C, Waldor MK, i sur. Temporal and spatial dynamics of *Listeria monocytogenes* central nervous system

- infection in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024 Apr 18;121(17). doi:10.1073/pnas.2320311121
10. Beauregard KE, Lee K-D, Collier RJ, Swanson JA. Ph-dependent perforation of macrophage phagosomes by Listeriolysin O from *listeria monocytogenes*. *The Journal of Experimental Medicine*. 1997 Oct 6;186(7):1159–63. doi:10.1084/jem.186.7.1159
  11. Banović F, Schrotten H, Schwerk C. Potential roles and functions of listerial virulence factors during brain entry. *Toxins*. 2020 May 5;12(5):297. doi:10.3390/toxins12050297
  12. Welch, M.D. Actin-Based Motility and Cell-to-Cell Spread of *Listeria monocytogenes*. U: Goldfine, H., Shen, H., ur. *Listeria monocytogenes: Pathogenesis and Host Response*. Boston, MA: Springer, 2017; [https://doi.org/10.1007/978-0-387-49376-3\\_10](https://doi.org/10.1007/978-0-387-49376-3_10)
  13. Lee UH, Park SJ, Ju SA, Lee SC, Kim BS, Ahn B, i sur. DRG2 in macrophages is crucial for initial inflammatory response and protection against *Listeria monocytogenes* infection. *Clinical Immunology*. 2023 Dec; doi: 10.1016/j.clim.2023.109819
  14. Hohmann EL, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* infections. U: Kasper DL, Fauci AS, ur. *Harrison's infectious diseases*. New York: McGraw-Hill Education; 2017 str. 449–451.
  15. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, i sur. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Dec 9;54(5):652–60. doi:10.1093/cid/cir902
  16. Pouillot R, Hoelzer K, Jackson KA, Henao OL, Silk BJ. Relative risk of listeriosis in foodborne diseases active surveillance network (FoodNet) sites according to age, pregnancy, and ethnicity. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jun 1;54(suppl\_5). doi:10.1093/cid/cis269
  17. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *listeria monocytogenes*. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 May 1;40(9):1327–32. doi:10.1086/429324

18. Goulet V, King LA, Vaillant V, de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infectious Diseases*. 2013 Jan 10;13(1). doi:10.1186/1471-2334-13-11
19. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of *listeria monocytogenes* infection. *Microbiology Spectrum*. 2019 May 31;7(3). doi:10.1128/microbiolspec.gpp3-0014-2018
20. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, i sur. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017 Jan; 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7).
21. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, i sur. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: A prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Mar;16(3):339–47. doi:10.1016/s1473-3099(15)00430-2
22. Tešović G. *Listeria monocytogenes*. U: Begovac J i sur., ur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 694–696.
23. Brouwer MC, Beek D v., Heckenberg SG, Spanjaard L, Gans J d. Community-acquired *listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Nov 15;43(10):1233–8. doi:10.1086/508462.
24. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 28;351(18):1849–59. doi:10.1056/nejmoa040845
25. Arslan F, Ertan G, Emecen AN, Fillatre P, Mert A, Vahaboglu H. Clinical presentation and cranial MRI findings of *listeria monocytogenes* encephalitis. *The Neurologist*. 2018 Nov;23(6):198–203. doi:10.1097/nrl.0000000000000212
26. Venkatesan A, Habis R, Geocadin RG. Approach to acute encephalitis in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care*. 2023 Feb 13;29(2):89–98. doi:10.1097/mcc.0000000000001028

27. Awofisayo A, Amar C, Ruggles R, Elson R, Adak GK, Mook P, i sur. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales. *Epidemiology and Infection*. 2014 Mar 20;143(2):249–56. doi:10.1017/s0950268814000594
28. Charlier C, Kermorvant-Duchemin E, Perrodeau E, Moura A, Maury MM, Bracq-Dieye H, i sur. Neonatal listeriosis presentation and outcome: A prospective study of 189 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Apr 19;74(1):8–16. doi:10.1093/cid/ciab337
29. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004 Aug;5(8):1727–35. doi:10.1517/14656566.5.8.1727
30. Mitja O, Pigrau C, Ruiz I, Vidal X, Almirante B, Planes A-M, i sur. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 May 25;64(2):416–23. doi:10.1093/jac/dkp180
31. Troxler R, von Graevenitz A, Funke G, Wiedemann B, Stock I. Natural antibiotic susceptibility of listeria species: *L. Grayi*, *L. Innocua*, *L. Ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. Seeligeri* and *L. Welshimeri* strains. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000 Oct;6(10):525–35. doi:10.1046/j.1469-0691.2000.00168.x
32. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer Ph, Lozniewski A, Kuntzburger O, i sur. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? review of 22 cases and the literature. *Journal of Infection*. 1996 Sept;33(2):79–85. doi:10.1016/s0163-4453(96)92929-1
33. Wörner N, Rodrigo-García R, Antón A, Castellarnau E, Delgado I, Vazquez È, i sur. Enterovirus-A71 rhombencephalitis outbreak in Catalonia: Characteristics, management and outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Jun 7;40(7):628–33. doi:10.1097/inf.0000000000003114
34. Hall WA. Infectious lesions of the brain stem. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1993 Jul;4(3):543–51. doi:10.1016/s1042-3680(18)30578-3

35. Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, Howard M, Wang YF, Franco-Paredes C. Brainstem encephalitis: An unusual presentation of herpes simplex virus infection. *Journal of Neurology*. 2010 May 22;257(9):1432–7. doi:10.1007/s00415-010-5600-x
36. Jeanneret V, Winkel D, Risman A, Shi H, Gombolay G. Post-infectious rhombencephalitis after coronavirus-19 infection: A case report and literature review. *Journal of Neuroimmunology*. 2021 Aug;357:577623. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577623
37. Cleaver J, James R, Rice CM. Rhombencephalitis. *Practical Neurology*. 2020 Dec 8;21(2):108–18. doi:10.1136/practneurol-2020-002680
38. Moragas M, Martínez-Yélamos S, Majós C, Fernández-Viladrich P, Rubio F, Arbizu T. Rhombencephalitis. *Medicine*. 2011 Jul;90(4):256–61. doi:10.1097/md.0b013e318224b5af
39. Jubelt B, Mihai C, Li TM, Veerapaneni P. Rhombencephalitis / brainstem encephalitis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011 Sept 29;11(6):543–52. doi:10.1007/s11910-011-0228-5
40. Akkus S, Elkhooly M, Amatya S, Shrestha K, Sharma K, Kagzi Y, i sur. Autoimmune and paraneoplastic neurological disorders: A review of relevant neuroimaging findings. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023 Nov;454:120830. doi:10.1016/j.jns.2023.120830
41. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with listeria monocytogenes. *Current Infectious Disease Reports*. 2008 Jul;10(4):300–6. doi:10.1007/s11908-008-0049-0
42. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: A resurgent foodborne infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010 Jan;16(1):16–23. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x
43. Karlsson WK, Harboe ZB, Roed C, Monrad JB, Lindelof M, Larsen VA, i sur. Early trigeminal nerve involvement in listeria monocytogenes rhombencephalitis: Case

series and Systematic Review. *Journal of Neurology*. 2017 Jul 20;264(9):1875–84. doi:10.1007/s00415-017-8572-2

44. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *listeria monocytogenes*: Case report and review. *Clinical Infectious Diseases*. 1993 May 1;16(5):689–702. doi:10.1093/clind/16.5.689

45. Antal E-A, Dietrichs E, Løberg EM, Melby KK, Mæhlen J. Brain Stem encephalitis in listeriosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005 Mar;37(3):190–4. doi:10.1080/00365540410020938

46. Campos LG, Trindade RA, Faistauer Â, Pérez JA, Vedolin LM, Duarte JÁ. Rhombencephalitis: Pictorial Essay. *Radiologia Brasileira*. 2016 Oct;49(5):329–36. doi:10.1590/0100-3984.2015.0189

47. Charlier C, Poirée S, Delavaud C, Khoury G, Richaud C, Leclercq A, i sur. Imaging of human Neurolisteriosis: A prospective study of 71 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 May 23;67(9):1419–26. doi:10.1093/cid/ciy449

48. van de Beek D, Cabellos C, Dzugova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, i sur. Escmid guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 May;22. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007

49. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, i sur. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018 Mar 28;38(2):102–9. doi:10.3343/alm.2018.38.2.102

50. Kayaaslan BÜ, Akıncı E, Bilen Ş, Gözel MG, Erdem D, Çevik MA, i sur. Listerial rhombencephalitis in an immunocompetent young adult. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009 Mar;13(2). doi:10.1016/j.ijid.2008.06.026

51. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, i sur. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: A multinational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015 Feb 20;34(6):1213–21. doi:10.1007/s10096-015-2346-5

52. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, i sur. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: Analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection*. 2014 Jun 6;42(5):817–27. doi:10.1007/s15010-014-0636-y



## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. svibnja 1999. u Slavonskom Brodu gdje sam i odrasla. Pohađala sam Osnovnu školu „Antuna Mihanovića“, a potom 2014. upisala Gimnaziju „Matija Mesić“, prirodoslovno matematički smjer. 2018. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te sam trenutačno studentica šeste godine istog studija.

Posljednje dvije godine sam demonstratorica na katedri za internu medicinu na predmetu Klinička propedeutika.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2022./2023. kao najbolja studentica pete godine studija medicine.

Aktivno se bavim košarkom od osnovne škole, a tokom studiranja bila sam član sportske udruge SportMEF, te voditeljica ženske košarkaške sekcije medicinskog fakulteta, s kojom sam osvojila brojne medalje među kojima su najznačajnije 2. i 3. mjesto na UniSportZG natjecanju.