

Neurologische complicaties van Listeria-infectie

Neurological complications of Listeria infection

A.M. Tuladhar¹, dr. R.H. Boerman², dr. H.N. van Hall³, dr. D. van de Beek⁴, dr. Q.H. Leijten²

Samenvatting

Een belangrijke uiting van een *Listeria monocytogenes*-infectie is de betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. Dit micro-organisme kan meningitis, rombencefalitis en (zelden) hersenabcessen veroorzaken, vooral bij patiënten met een immuunstoornis en ouderen. Vanwege de atypische klinische presentatie en uitslagen van aanvullende onderzoeken kan een Listeria-infectie worden gemist. Omdat deze infectie een ernstige en potentieel dodelijke ziekte is, zijn het vroegtijdig stellen van de diagnose en het starten van behandeling met penicilline van essentieel belang voor een goede prognose. Hier bespreken wij drie gevallen van een Listeria-infectie van het centrale zenuwstelsel, waarbij het brede klinische spectrum van de neurologische complicaties van een Listeria-infectie wordt geïllustreerd.

(Tijdschr Infect 2013;8(4):128-132)

Summary

An important manifestation of *Listeria monocytogenes* infection is the involvement of the central nervous system. This pathogen can cause meningitis, rhombencephalitis and (rarely) brain abscess, mainly in patients with deficient immune systems and elderly individuals. A Listeria infection can easily be misdiagnosed due to atypical presentation and misleading laboratory findings. As this infection is a serious and potentially lethal disease, rapid recognition and prompt penicillin-based treatment is vital. Here, we report three cases of Listeria central nervous infection illustrating the wide clinical spectrum of this disease.

Inleiding

De pathogeniciteit van *Listeria monocytogenes* is gerelateerd aan het vermogen om te groeien en te overleven onder uiteenlopende ecologische omstandigheden en zijn vermogen om bij de mens binnen te dringen.¹ Dit micro-organisme komt veel voor in de natuur, onder andere in aarde, water, voedsel en feces bij ongeveer 1-15% van de bevolking zonder klinische verschijnselen. Door consumptie van besmette levensmiddelen, zoals zuivelproducten, groente, vlees of vis, kan *L. monocytogenes* het lichaam binnendringen. In de afgelopen jaren is de incidentie van Listeria-infecties gedaald, waarschijnlijk

als gevolg van daling van besmette kant-en-klare voeding en afname van non-perinatale Listeria-geassocieerde sterfgevallen.^{2,3} Verscheidene Europese landen zagen echter een lichte stijging van Listeria-infecties in de afgelopen jaren, vooral bij ouderen.⁴ Listeria-infecties van het centraal zenuwstelsel (CZS) komen echter slechts zelden voor met een incidentie variërend van 3,4-5,4 per 1.000.000 en vormen een ernstig ziektebeeld met een hoge mortaliteit van 30%.^{1,2} *L. monocytogenes* kan makkelijk naar het CZS dissemineren en is een belangrijke oorzaak van ongunstige uitkomst. Aan de hand van drie casussen

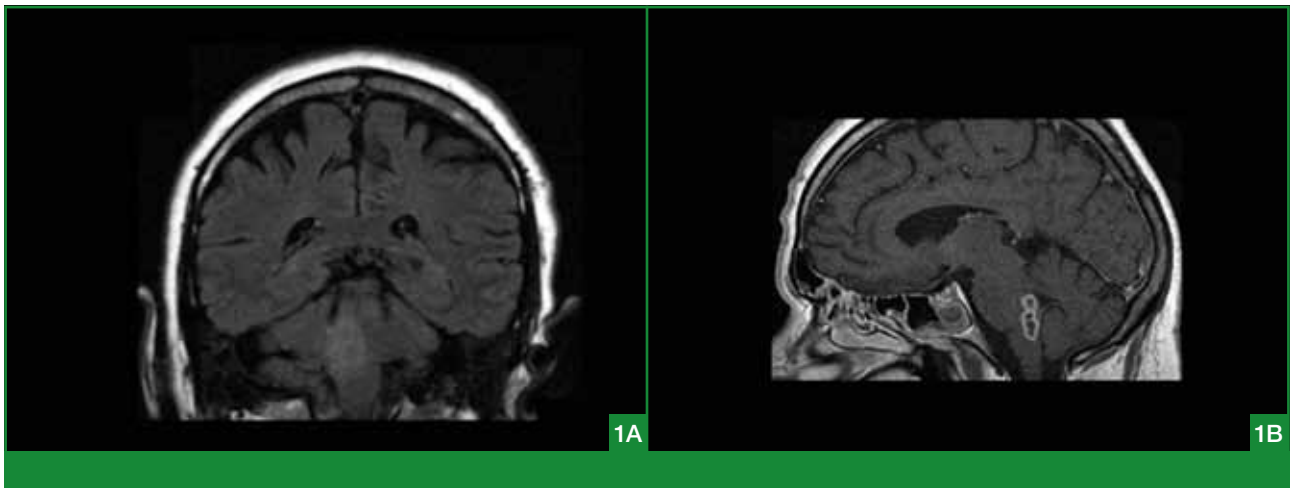
¹AIOS Neurologie, afdeling Neurologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Nijmegen ²neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem ³radioloog, afdeling Radiologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem ⁴neuroloog, afdeling Neurologie, Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. Correspondentie graag richten aan: dr. Q.H. Leyten, neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA Arnhem, tel: 088 0058 888, e-mailadres: qleyten@alysis.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: *Listeria monocytogenes*, meningitis, rombencefalitis, hersenabces.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, meningitis, rhombencephalitis, brain abscess.

Ontvangen 24 december 2012, geaccepteerd 28 juni 2013.



Figuur 1. 'Magnetic resonance imaging'(MRI) -opnamen van patiënt B.

A. Coronale 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR) opname toont een 2,7 cm lang, vaag begrensde hyperintense laesie in de pons. B. Na toediening van contrast toont de sagittale T1-gewogen opname een circumschripte, 2,2 cm lang, gelobde laesie met randaankleuring, passend bij abces.

worden in dit artikel de klinische symptomen, de diagnostiek en de behandeling van *Listeria*-meningitis, rombencefalitis en hersenabces besproken.

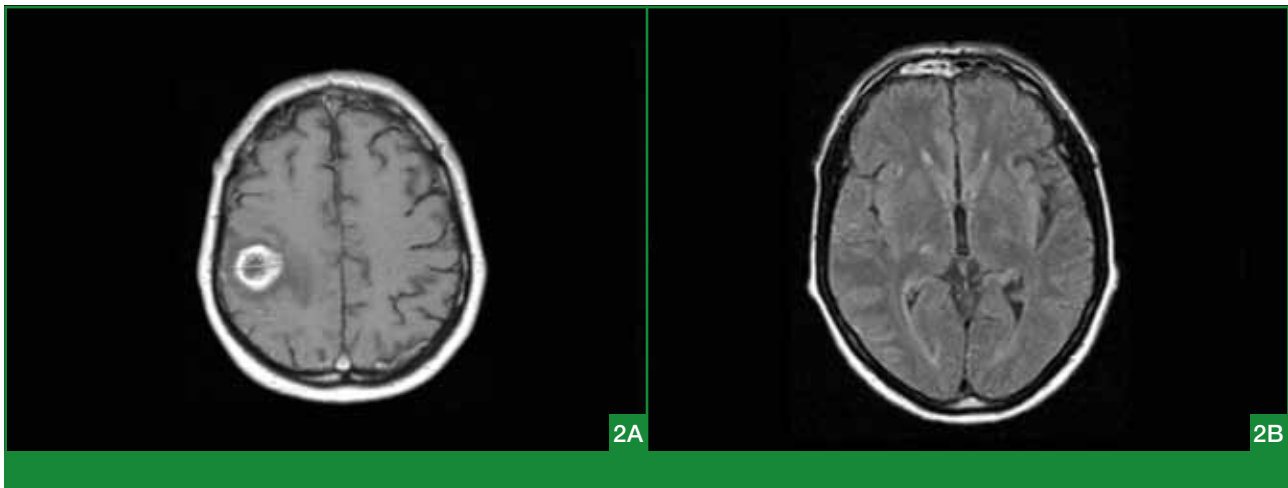
Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 65-jarige man, presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp in verband met hoofdpijn, verwardheid en een loopstoornis. De klachten bestonden sinds vier dagen en waren geleidelijk toegenomen. Hij gebruikte prednison in verband met exacerbatie van chronische bronchitis. Bij binnenkomst werd een matig zieke man gezien met een temperatuur van 39,4 °C. Het neurologisch onderzoek liet behoudens desoriëntatie in plaats en tijd geen verdere afwijkingen zien. Er was geen sprake van nekstijfheid. CT-scan onderzoek van het cerebrum was normaal. Liquoronderzoek toonde $62 \times 10^6/l$ leukocyten (waarvan 41% mononucleaire en 59% polynucleaire cellen) met een totaal eiwitgehalte van 4,88 g/l en glucose van 1,2 mmol/l. Serum glucose was 5,7 mmol/l. Gramkleuring van de liquor was negatief. Onder verdenking van bacteriële meningitis werd er gestart met ceftriaxon 3 dd 2 g, amoxicilline 6 dd 2 g en dexamethason 4 dd 10 mg. De kweek van de liquor toonde groei van *L. monocytogenes* en de behandeling werd voortgezet met amoxicilline 6 dd 2 g gedurende drie weken. De patiënt herstelde in de loop van de weken volledig.

Patiënt B, een 62-jarige man, presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp vanwege sinds drie dagen bestaande progressieve hoofdpijn gepaard gaande met misselijkheid en braken. Tevens klaagde hij over duizeligheidsklachten en bemerkte problemen bij het lopen. Hij was voorheen

goed gezond. Bij binnenkomst werd een zieke man gezien met een temperatuur van 39,1 °C. Neurologisch onderzoek toonde een man met een helder bewustzijn zonder meningeale prikkelingsverschijnselen. Er was uitval van nervus abducens, trigeminus, facialis en hypoglossus rechts en er was sprake van een atactisch looppatroon. Het liquoronderzoek toonde $2767 \times 10^6/l$ leukocyten met een totaal eiwit 2,29 g/l en glucose 2,29 mmol/l. 'Magnetic resonance imaging' (MRI) van het cerebrum toonde hyperintensiteit in de hersenstam op 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR)-opnamen met randaankleuring op T1-gewogen opnamen (zie *Figuur 1*) na contrasttoediening. De werkdiagnose was rombencefalitis met abcesvorming en er werd gestart met ceftriaxon 2 dd 2 g, amoxicilline 6 dd 2 g en dexamethason 4 dd 10 mg. De liquor- en bloedkweken waren positief voor *L. monocytogenes* en amoxicilline werd voortgezet met een dosering van 6 dd 2 g gedurende zes weken. Er waren geen aanwijzingen voor een immuunstoornis. De opname werd vervolgens gecompliceerd door respiratoire insufficiëntie, waarvoor tijdelijke ondersteuning op de intensive care nodig was. Vanwege ernstige slikproblemen werd een percutane endoscopische gastrostomie (PEG) -katheter geplaatst. Hij herstelde geleidelijk en werd na twaalf weken ontslagen met een partiële trigeminus- en facialisuitval, en een milde cerebellaire ataxie.

Patiënt C, een 57-jarige man, presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp met partiële epileptische aanvallen. Er was sprake van clonische activiteit in linkerarm en -been welke enkele minuten aanhield. De temperatuur was 36,6 °C. Bij het neurologisch onderzoek werd een



Figuur 2. 'Magnetic Resonance Imaging'(MRI) -opnamen van patiënt C.

A. Transversale T1-gewogen opname na toediening van gadolinium toont een 2,5 cm grote laesie met randaankleuring en omringend oedeem, passend bij een abces rechts pariëtaal. B. Er wordt op de 'Fluid attenuated Inversion Recovery' (FLAIR) -opname een tweede, 6mm grote hyperintense laesie gezien in de rechter thalamus, die na contrast aanvankelijk niet aankleurde.

niet zieke man gezien met een milde parese van de linkerarm. MRI-scan van het cerebrum liet een randaankleurende laesie zien rechts pariëtaal (zie *Figuur 2*). Onze initiële werkdiagnose was een primaire hersentumor of een metastase van een onbekende primaire tumor. De ontstekingswaarden in het bloed waren niet verhoogd bij opname. Op dag vijf ontwikkelde hij echter koorts en het bloedonderzoek toonde verhoogde C-reactieve proteïne (CRP) van 114 mg/l. Bij auscultatie van het hart werd een systolische soufflé gehoord en een transoesofagale echocardiografie toonde aortaklep vegetatie, suggestief voor endocarditis. De MRI-scan van het cerebrum werd herhaald en liet nu drie aankleurende laesies zien in de rechterhemisfeer, passend bij multipole hersenabcessen bij endocarditis. Liquoronderzoek werd niet verricht. De bloedkweken waren negatief. Op de achtste dag werd een stereotactisch naaldbiopt verricht en de kweken bleken positief voor *L. monocytogenes*. Behandeling werd ingezet met amoxicilline 6 dd 2 g en gentamicine 3 mg/kg. Vanwege nierfunctiestoornissen werd gentamicine omgezet in cotrimoxazol 2 dd 960 mg gedurende zeven weken. Verder aanvullend onderzoek toonde geen immuunstoornis. De patiënt herstelde volledig en werd na negen weken in goede conditie ontslagen.

Beschouwing

De beschreven ziektegeschiedenissen illustreren het brede klinische spectrum van de neurologische complicaties van een infectie met *L. monocytogenes*, in de vorm van meningitis, rombencefalitis en hersenabcessen. Listeria-infectie van het CZS is een ernstig ziektebeeld dat voornamelijk gezien wordt bij patiënten met een gestoord

immuunsysteem en ouder dan 50 jaar. Bij meer dan 90% is er sprake van één of meer risicofactoren. Risicofactoren zijn maligniteit, zwangerschap, leeftijd (pasgeborenen en mensen ouder dan 50 jaar), orgaantransplantatie, 'acquired immunodeficiency syndrome' (aids) en immuunsuppressieve therapie.^{1,5}

De meest voorkomende uiting van Listeria-infectie van het CZS is meningitis. De klinische symptomen verschillen echter niet van die van andere verwekkers.⁶ Deze bestaan uit klassieke symptomen zoals koorts, hoofdpijn, nekstijfheid en verlaagd bewustzijn. Bijna alle patiënten hebben twee of meer van deze symptomen.⁷ Nekstijfheid kan bij 15-27% afwezig zijn.^{6,7} Rombencefalitis komt voor in ongeveer 10% en vooral bij mensen die voorheen gezond waren (ongeveer 70% van de gevallen).⁸ Het klinisch beloop kenmerkt zich door een prodromale fase van ongeveer 4-10 dagen met hoofdpijn, misselijkheid, braken en algehele malaise. Na de prodromale fase ontstaan de neurologische symptomen, bestaande uit (asymmetrische) hersenzenuwuitval (facialisparese als meest voorkomend symptoom), cerebellaire en sensomotorische uitvalsverschijnselen.⁸ Meningeale prikkeling en verlaagd bewustzijn kan in sommige gevallen optreden. Pulmonale klachten die kunnen leiden tot pneumonie en respiratoire insufficiëntie, treden frequent op.⁹

Hersenabces is zeldzaam en komt voor in 1-5%.^{10,11} *L. monocytogenes* is in ongeveer 1% van de patiënten met hersenabces de verwekker. Meestal bestaat er een hematogene verspreiding uit een focus elders, congenitale

hartaandoening of trauma.¹⁰ Predisponerende factoren zijn leukemie, niertransplantatie, hematologische maligniteiten en immunosuppressieve therapie.¹⁰ De klinische symptomen verschillen echter niet van die van andere verwekkers en bestaan uit koorts, hoofdpijn, epileptische insulten en focale en diffuse neurologische uitvalsverschijnselen, afhankelijk van de locatie van het hersenabces.¹¹ De meeste patiënten hebben meer dan één solitair hersenabces.¹⁰

Het stellen van de diagnose Listeria-infectie kan soms moeilijk zijn. De bloedkweken kunnen gecontamineerd zijn door andere (onschuldige) verwekkers waardoor de interpretatie van de resultaten kan worden vertroebeld. Tevens kan *L. monocytogenes* bij gramkleuring gelijkenis vertonen met andere verwekkers zoals pneumokokken, diphtheriae en Haemophilus.⁵ De liquorsamenstelling kan atypisch zijn, variërend van geen aanwijzingen voor een bacteriële infectie tot pleiocytose. Soms ziet men voornamelijk mononucleaire leukocyten in de liquor. Een verlaagd glucosegehalte in de liquor geeft echter een aanwijzing voor een bacteriële infectie. De gramkleuring van de liquor is in een derde van de gevallen positief.^{6,12} Liquor- en bloedkweken zijn in meerderheid van de gevallen positief (>80%). Bij een rombencefalitis bestaat er in ongeveer een vijfde van de gevallen geen pleiocytose, terwijl in andere gevallen de liquorsamenstelling aanwijzingen gaf voor een virale verwekker.⁸ Bijna een achtste van de gevallen had een positieve gramkleuring en meer dan de helft een negatieve liquorkweek, terwijl twee derde een positieve bloedkweek had.¹² Een negatieve kweek sluit de diagnose Listeria-infectie dus niet uit. Een interessante ontwikkeling op het gebied van diagnostiek is de moleculaire diagnostiek, die gebaseerd is op de polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR) technologie. Deze methode is sensitief en specifiek voor de detectie van bacteriën, o.a. *L. monocytogenes*.¹³ Vanwege de huidige tekortkomingen van deze methode, adviseert de European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society (EFNS-ENS) echter deze methode vooralsnog toe te passen als aanvulling en niet als vervanging voor de huidige conventionele methoden.¹³ Gezien de recente ontwikkelingen is deze methode veelbelovend en kan in de toekomst eventueel toegepast worden in de acute situatie voor het diagnosticeren van bacteriële infecties. Vanwege de technische vooruitgang van de beeldvorming en de beschikbaarheid van de stereotactische naaldbiopsie is er een aanzienlijke verbetering in het stellen van de diagnose en daarmee het behandelen van deze infectie. MRI-onderzoek is daarbij essentieel

en kan eenvoudig een rombencefalitis of hersenabces aantonen. Rombencefalitis toont vlekkerige hyperintensiteit op T2-gewogen FLAIR en/of diffusie-gewogen opnamen ('diffusion weighted imaging', DWI) in de hersenstam.¹⁴ De uitgebreidheid van de infectie kan het beste worden gezien op de FLAIR- en DWI-opnamen, die zorgvuldig moeten worden geïnspecteerd voor multifocaliteit van de afwijking. Bij rombencefalitis bestaat de differentiaal diagnose primair uit viraal infect (herpes simplexvirus, HSV), Listeria, Legionella, Mycoplasma, Lyme en tuberculose. Bij verdenking op een hersenabces is contrasttoediening tijdens het MRI-onderzoek noodzakelijk en is de differentiaal diagnose van verwekkers aanzienlijk ruimer. Voor de differentiatie tussen een hersenabces en een tumor zijn DWI-opnamen van groot belang.

Indien Listeria-infectie wordt vermoed, dient de therapie snel en adequaat te worden gestart ter voorkoming van een ongunstige uitkomst. De mortaliteit wordt geschat op 30%. Hoe eerder de behandeling gestart wordt, hoe beter de prognose is. Er zijn op dit moment geen gecontroleerde studies gedaan naar de optimale therapie voor een Listeria-infectie. De voorkeursbehandeling van meningitis, rombencefalitis en sepsis bestaat uit toedienen van amoxicilline- of ampicillinetherapie gedurende ten minste drie weken in een dosis van 6 dd 2 g per dag.^{6,15} De duur van de behandeling moet worden aangepast op basis van de klinische toestand en een langere duur is aanbevolen bij immunogecompromitteerde patiënten.¹⁶ Behandeling met penicilline wordt aanbevolen, omdat *L. monocytogenes* resistent is tegen cefalosporines. Cotrimoxazol is de behandeling van keuze indien patiënten allergisch zijn voor penicilline. Toevoeging van gentamicine aan de therapie wordt geadviseerd bij ernstig septische patiënten. Enige voorzichtigheid is echter geboden met toediening van aminoglycosiden. In een retrospectieve cohortstudie van 118 patiënten met Listeria-infectie werd nierfalen vaker gevonden en na correctie voor andere risicofactoren voor overlijden leek aminoglycosidetherapie zelfs sterfte te verhogen.¹⁷ Deze resultaten zijn niet bewijzend vanwege de opzet van de studie. Prospectieve studies zijn noodzakelijk om de rol van aminoglycosiden in Listeria-infectie te bepalen. Eradicatie van de bacterie kan soms moeilijk zijn, vooral in encefalitische foci, wat kan leiden tot een recidief na de therapie. Een combinatie van amoxicilline en gentamicine wordt aanbevolen bij behandeling van een hersenabces, gedurende ten minste zes tot acht weken.^{7,11} Andere antibiotica, zoals cotrimoxazol, chlooramfenicol, rifampicine en linezolid worden ook gebruikt bij de

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** *Listeria monocytogenes*-infectie van het centrale zenuwstelsel (meningitis, rombencefalitis en hersenabces) is een ernstige, maar betrekkelijk zeldzame aandoening met hoge mortaliteit.
- 2.** Het vroegtijdig stellen van de diagnose *Listeria*-infectie is van essentieel belang. Hoe eerder de behandeling wordt gestart, hoe beter de prognose is.
- 3.** De klinische symptomen, in combinatie met de liquorsamenstelling (pleiocytose, verhoogd eiwit- en verlaagd glucosegehalte) en MRI-onderzoek (inclusief contrast en DWI), kunnen aanwijzingen geven voor de diagnose. Het vinden van voornamelijk mononucleaire cellen in de liquor kan voorkomen bij een *Listeria*-infectie. Bij ouderen en immuungecompromitteerde patiënten dient *Listeria*-infectie eerder te worden overwogen.
- 4.** Bij verdenking op *Listeria*-infectie dient amoxicilline snel en adequaat worden gegeven ter voorkoming van een ongunstige uitkomst. Bij meningitis, rombencefalitis en sepsis dient amoxicilline in de dosering van 6 x 2 g per dag gedurende ten minste drie weken worden gegeven en bij hersenabces amoxicilline in combinatie met gentamicine gedurende zes tot acht weken.

behandeling van een hersenabces.¹⁸ De radiologische bevindingen kunnen achterblijven bij de klinische toestand en de meeste laesies zijn nog steeds zichtbaar op de beeldvorming na een succesvolle behandeling, zoals ook bij patiënten B en C.

Conclusie

We beschrijven drie gevallen van een *Listeria*-infectie van het CZS, die de diversiteit in klinische manifestatie illustreren. Omdat een *Listeria*-infectie levensbedreigend is, is vroegtijdig stellen van de diagnose en het starten van de behandeling van essentieel belang voor een gunstige prognose. De klinische symptomen, in combinatie met de liquorsamenstelling (pleiocytose, verhoogd eiwit- en verlaagd glucosegehalte), kunnen aanwijzingen geven voor de diagnose, zeker bij ouderen en immuungecompromitteerde patiënten. MRI-onderzoek is essentieel bij de diagnostiek van rombencefalitis en hersenabces. Indien *Listeria*-infectie wordt vermoed, dient empirisch gestart te worden met amoxicillinebehandeling ter voorkoming en/of vermindering van morbiditeit en mortaliteit.

Referenties

- Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. *JAMA* 1989;261(9):1313-20.
- Brouwer MC, Tunkel AR, Van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):467-92.
- Bennion JR, Sorvillo F, Wise ME, et al. Decreasing listeriosis mortality in the United States, 1990-2005. *Clin Infect Dis* 2008;47:867-74.
- Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, et al. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14:734-40.
- Lavetter A, Leedom JM, Mathies AW, Jr., et al. Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. A review of 25 cases. *N Engl J Med* 1971;285:598-603.
- Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006;43:1233-8.
- Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-9; quiz 10-1.
- Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:689-702.
- Weinstein AJ, Schiavone WA, Furlan AJ. *Listeria* rhombencephalitis. Report of a case. *Arch Neurol* 1982;39:514-6.
- 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;59:320-8.
- Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:313-36.
- Paul ML, Dwyer DE, Chow C, et al. Listeriosis--a review of eighty-four cases. *Med J Aust* 1994;160:489-93.
- Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2012;19:1278-91.
- Salgado MJ, Damani NN, Llewellyn CG, et al. Magnetic resonance imaging of abscesses of the brain stem and cerebellum complicating *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. *Can Assoc Radiol J* 1996;47:431-3.
- Hof H. Listeriosis: therapeutic options. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:203-5.
- Bartt R. *Listeria* and atypical presentations of *Listeria* in the central nervous system. *Semin Neurol* 2000;20:361-73.
- Mitja O, Pigrau C, Ruiz I, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:416-23.
- Leiti O, Gross JW, Tuazon CU. Treatment of brain abscess caused by *Listeria monocytogenes* in a patient with allergy to penicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:907-8.